



**HAL**  
open science

# Étude rétrospective de la prise en charge de prolactinomes géants : efficacité et facteurs prédictifs

Victoria Sornin

► **To cite this version:**

Victoria Sornin. Étude rétrospective de la prise en charge de prolactinomes géants : efficacité et facteurs prédictifs. Médecine humaine et pathologie. 2021. dumas-03472791

**HAL Id: dumas-03472791**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03472791v1>**

Submitted on 9 Dec 2021

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**THÈSE POUR LE DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE**

**ETUDE RETROSPECTIVE DE LA PRISE EN CHARGE DE  
PROLACTINOMES GEANTS : EFFICACITE ET FACTEURS  
PREDICTIFS**

Présentée et soutenue publiquement

Le lundi 18 octobre 2021 à la Faculté de Médecine de Nice

Par Madame Victoria SORNIN

Née le 03 avril 1993 à Chambray-lès-Tours

---

Examineurs :      Monsieur le Professeur Nicolas CHEVALIER, président du jury  
                         Monsieur le Docteur Fabien ALMAIRAC  
                         Monsieur le Docteur Arnaud MARTEL

*Thèse dirigée par Madame le Docteur Anne-Gaëlle DECOUX-POULLOT*



**Liste des enseignants au 1er novembre 2020 à la Faculté de Médecine de Nice**

**Doyen**

**Pr. BAQUÉ Patrick**

**Vice-doyens**

**Pédagogie  
Recherche  
Etudiants**

**Pr. ALUNNI Véronique  
Pr. DELLAMONICA Jean  
M. JOUAN Robin**

**Chargé de mission projet Campus**

**Pr. PAQUIS Philippe**

Conservateur de la bibliothèque

Mme AMSELLE Danièle

Directrice administrative des services

Mme CALLEA Isabelle

Doyens Honoraires

M. RAMPAL Patrick  
M. BENCHIMOL Daniel

## Liste des enseignants au 1er novembre 2020 à la Faculté de Médecine de Nice

### PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

M.	BAQUÉ Patrick	Anatomie - Chirurgie Générale (42.01)
M.	BERNARDIN Gilles	Réanimation Médicale (48.02)
Mme	BLANC-PEDEUTOUR Florence	Cancérologie – Génétique (47.02)
M.	DARCOURT Jacques	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
M.	DRICI Milou-Daniel	Pharmacologie Clinique (48.03)
M.	ESNAULT Vincent	Néphrologie (52-03)
M.	GILSON Éric	Biologie Cellulaire (44.03)
M.	GUGENHEIM Jean	Chirurgie Digestive (52.02)
M.	HASSEN KHODJA Reda	Chirurgie Vasculaire (51.04)
M.	HÉBUTERNE Xavier	Nutrition (44.04)
M.	HOFMAN Paul	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
Mme	ICHAÏ Carole	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	LACOUR Jean-Philippe	Dermato-Vénérologie (50.03)
M.	LEFTHERIOTIS Georges	Physiologie ; médecine vasculaire (51.04)
M.	MARQUETTE Charles-Hugo	Pneumologie (51.01)
M.	MARTY Pierre	Parasitologie et Mycologie (45.02)
M.	MICHIELS Jean-François	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
M.	MOUNIER Nicolas	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M.	MOUROUX Jérôme	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)
M.	PADOVANI Bernard	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
M.	PAQUIS Philippe	Neurochirurgie (49.02)
Mme	PAQUIS Véronique	Génétique (47.04)
M.	PRADIER Christian	Épidémiologie, Économie de la Santé et Prévention (46.01)
M.	QUATREHOMME Gérald	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	RAUCOULES-AIMÉ Marc	Anesthésie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	ROBERT Philippe	Psychiatrie d'Adultes (49.03)
M.	SCHNEIDER Stéphane	Nutrition (44.04)
M.	TRAN Albert	Hépto Gastro-entérologie (52.01)

## Liste des enseignants au 1er novembre 2020 à la Faculté de Médecine de Nice

### PROFESSEURS PREMIERE CLASSE

Mme	ASKENAZY-GITTARD Florence	Pédopsychiatrie (49.04)
M.	BARRANGER Emmanuel	Gynécologie Obstétrique (54.03)
M.	BÉRARD Étienne	Pédiatrie (54.01)
M.	BONGAIN André	Gynécologie-Obstétrique (54.03)
Mme	BREUIL Véronique	Rhumatologie (50.01)
M.	CASTILLO Laurent	O.R.L. (55.01)
M.	CHEVALLIER Patrick	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
M.	DE PERETTI Fernand	Anatomie-Chirurgie Orthopédique (42.01)
M.	FERRARI Émile	Cardiologie (51.02)
M.	FERRERO Jean-Marc	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	FONTAINE Denys	Neurochirurgie (49.02)
M.	GUÉRIN Olivier	Méd. In ; Gériatrie (53.01)
M.	HANNOUN-LEVI Jean-Michel	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M	JEAN BAPTISTE Elixène	Chirurgie vasculaire (51.04)
M.	LEVRAUT Jacques	Médecine d'urgence (48.05)
M.	LONJON Michel	Neurochirurgie (49.02)
M.	PASSERON Thierry	Dermato-Vénérologie (50-03)
M.	PICHE Thierry	Gastro-entérologie (52.01)
Mme	RAYNAUD Dominique	Hématologie (47.01)
M.	ROSENTHAL Éric	Médecine Interne (53.01)
M.	ROUX Christian	rhumatologie (50.01)
M.	STACCINI Pascal	Biostatistiques et Informatique Médicale (46.04)
M.	THOMAS Pierre	Neurologie (49.01)

## Liste des enseignants au 1er novembre 2020 à la Faculté de Médecine de Nice

### PROFESSEURS DEUXIEME CLASSE

Mme	ALUNNI Véronique	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	ANTY Rodolphe	Gastro-entérologie (52.01)
M.	BAHADORAN Philippe	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	BAILLIF Stéphanie	Ophthalmologie (55.02)
Mme	BANNWARTH Sylvie	Génétique (47.04)
M.	BENIZRI Emmanuel	Chirurgie Générale (53.02)
M.	BENOIT Michel	Psychiatrie (49.03)
M.	BERTHET Jean-Philippe	Chirurgie Thoracique (51-03)
M.	BOZEC Alexandre	ORL- Cancérologie (47.02)
M.	BREAUD Jean	Chirurgie Infantile (54-02)
M.	BRONSARD Nicolas	Anatomie Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (42.01)
Mme	BUREL-VANDENBOS Fanny	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	CHEVALIER Nicolas	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (54.04)
Mme	CHINETTI Giulia	Biochimie-Biologie Moléculaire (44.01)
M.	CLUZEAU Thomas	Hématologie (47.01)
M.	DELLAMONICA Jean	réanimation médicale (48.02)
M.	DELOTTE Jérôme	Gynécologie-obstétrique (54.03)
Mme	ESTRAN-POMARES Christelle	Parasitologie et mycologie (45.02)
M	FAVRE Guillaume	Physiologie (44.02)
M.	FOURNIER Jean-Paul	Thérapeutique (48-04)
Mme	GIORDANENGO Valérie	Bactériologie-Virologie (45.01)
Mme	GIOVANNINI-CHAMI Lisa	Pédiatrie (54.01)
M.	IANNELLI Antonio	Chirurgie Digestive (52.02)
M.	ILIE Marius	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	ORBAN Jean-Christophe	Anesthésiologie-réanimation ; Médecine d'urgence (48.01)
M.	ROHRLICH Pierre	Pédiatrie (54.01)
M.	RUIMY Raymond	Bactériologie-virologie (45.01)
Mme	SACCONI Sabrina	Neurologie (49.01)
Mme	SEITZ-POLSKI barbara	Immunologie (47.03)
M.	VANBIERVLIEET Geoffroy	Gastro-entérologie (52.01)

## Liste des enseignants au 1er novembre 2020 à la Faculté de Médecine de Nice

### MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

M.	AMBROSETTI Damien	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	BERNARD-POMIER Ghislaine	Immunologie (47.03)
M.	CAMUZARD Olivier	Chirurgie Plastique (50-04)
Mme	CONTENTI-LIPRANDI Julie	Médecine d'urgence ( 48-04)
M.	DOGLIO Alain	Bactériologie-Virologie (45.01)
M.	DOYEN Jérôme	Radiothérapie (47.02)
M.	FOSSE Thierry	Bactériologie-Virologie-Hygiène (45.01)
M.	GARRAFFO Rodolphe	Pharmacologie Fondamentale (48.03)
Mme	HINAULT Charlotte	Biochimie et biologie moléculaire (44.01)
M.	HUMBERT Olivier	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
Mme	LAMY Brigitte	Bactériologie-virologie ( 45.01)
Mme	LONG-MIRA Elodie	Cytologie et Histologie (42.02)
M.	LOTTE Romain	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière (45.01)
Mme	MAGNIÉ Marie-Noëlle	Physiologie (44.02)
M.	MASSALOU Damien	Chirurgie Viscérale ( 52-02)
Mme	MOCERI Pamela	Cardiologie (51.02)
M.	MONTAUDIE Henri	Dermatologie (50.03)
Mme	MUSSO-LASSALLE Sandra	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	NAÏMI Mourad	Biochimie et Biologie moléculaire (44.01)
M.	SAVOLDELLI Charles	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie (55.03)
M.	SQUARA Fabien	Cardiologie (51.02)
M.	TESTA Jean	Épidémiologie Économie de la Santé et Prévention (46.01)
Mme	THUMMLER Susanne	Pédopsychiatrie ( 49-04)
M.	TOULON Pierre	Hématologie et Transfusion (47.01)
M.	TRAN Antoine	Pédiatrie (54.01)

**Liste des enseignants au 1er novembre 2020 à la Faculté de Médecine de Nice****PROFESSEUR DES UNIVERSITÉS**

M. DARMON David Médecine Générale (53.03)

**MAITRE DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS**

Mme GROS Auriane Orthophonie (69)

**PROFESSEURS AGRÉGÉS**

Mme LANDI Rebecca Anglais

**PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE**

M. DURAND Matthieu Urologie (52.04)

M. SICARD Antoine Néphrologie (52-03)

**PROFESSEURS ASSOCIÉS**

M. GARDON Gilles Médecine Générale (53.03)

Mme MONNIER Brigitte Médecine Générale (53.03)

**MAITRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS**

Mme CASTA Céline Médecine Générale (53.03)

M. GASPERINI Fabrice Médecine Générale (53.03)

M. HOGU Nicolas Médecine Générale (53.03)

## Liste des enseignants au 1er novembre 2020 à la Faculté de Médecine de Nice

### Constitution du jury en qualité de 4ème membre

#### Professeurs Honoraires

M. AMIEL Jean	M. GÉRARD Jean-Pierre
M. ALBERTINI Marc	M. GIBELIN Pierre
M. BALAS Daniel	M. GILLET Jean-Yves
M. BATT Michel	M. GRELLIER Patrick
M. BLAIVE Bruno	M. GRIMAUD Dominique
M. BOQUET Patrice	M. HOFLOGGER Philippe
M. BOURGEON André	M. JOURDAN Jacques
M. BOUTTÉ Patrick	M. LAMBERT Jean-Claude
M. BRUNETON Jean-Noël	M. LAZDUNSKI Michel
Mme BUSSIERE Françoise	M. LEFEBVRE Jean-Claude
M. CAMOUS Jean-Pierre	M. LE FICHOUX Yves
M. CANIVET Bertrand	Mme LEBRETON Elisabeth
M. CASSUTO Jill-patrice	M. MARIANI Roger
M. CHATEL Marcel	M. MASSEYEFF René
M. COUSSEMENT Alain	M. MATTEI Mathieu
Mme CRENESSE Dominique	M. MOUIEL Jean
M. DARCOURT Guy	Mme MYQUEL Martine
M. DELLAMONICA Pierre	M. ORTONNE Jean-Paul
M. DELMONT Jean	M. PRINGUEY Dominique
M. DEMARD François	M. SANTINI Joseph
M. DESNUELLE Claude	M. SAUTRON Jean Baptiste
M. DOLISI Claude	M. SCHNEIDER Maurice
Mme EULLER-ZIEGLER Liana	M. THYSS Antoine
M. FENICHEL Patrick	M. TOUBOL Jacques
M. FUZIBET Jean-Gabriel	M. TRAN Dinh Khiem
M. FRANCO Alain	M. VAN OBBERGHEN Emmanuel
M. FREYCHET Pierre	
M. GASTAUD Pierre	

#### M.C.U. Honoraires

M. ARNOLD Jacques	M. GIUDICELLI Jean
M. BASTERIS Bernard	M. MAGNÉ Jacques
M. BENOLIEL José	Mme MEMRAN Nadine
Mlle CHICHMANIAN Rose-Marie	M. MENGUAL Raymond
Mme DONZEAU Michèle	M. PHILIP Patrick
M. EMILIOZZI Roméo	M. POIRÉE Jean-Claude
M. FRANKEN Philippe	Mme ROURE Marie-Claire
M. GASTAUD Marcel	

**Liste des enseignants au 1er novembre 2020 à la Faculté de Médecine de Nice****PROFESSEURS CONVENTIONNÉS DE L'UNIVERSITÉ**

M.	BERTRAND François	Médecine Interne
M.	BROCKER Patrice	Médecine Interne Option Gériatrie
M.	CHEVALLIER Daniel	Urologie
Mme	FOURNIER-MEHOUAS Manuella	Médecine Physique et Réadaptation
M.	JAMBOU Patrick	Coordination prélèvements d'organes
M.	LEBOEUF Mathieu	gynécologie- obstétrique
Mme	NADEAU Geneviève	uro-gynécologie
M.	ODIN Guillaume	Chirurgie maxilo-faciale
M.	PEYRADE Frédéric	Onco-Hématologie
M.	PICCARD Bertrand	Psychiatrie
M.	QUARANTA Jean-François	Santé Publique

## REMERCIEMENTS

### **Au Professeur Nicolas CHEVALIER**

Merci de me faire l'honneur de présider cette thèse. Merci pour votre enseignement au cours de mon internat. Veuillez recevoir l'expression de ma sincère reconnaissance.

### **Au Docteur Fabien ALMAIRAC**

Je vous remercie très sincèrement d'avoir accepté de participer à mon jury de thèse, et de vous être rendu disponible. Soyez assuré de mon profond respect.

### **Au Docteur Arnaud MARTEL**

Je vous remercie infiniment de me faire l'honneur de juger ce travail de thèse. Veuillez accepter l'expression de mes sentiments respectueux.

### **Au Docteur Anne-Gaëlle DECOUX :**

Merci pour ton encadrement et tes encouragements qui furent d'une grande importance, pendant la rédaction de ce projet de thèse, mais aussi tout au long de mon internat. Merci pour ta patience, ta bienveillance, ton dévouement et ta positivité auprès de tes internes. Tu es une femme inspirante, un vrai modèle de détermination et de professionnalisme.

Je tiens également à témoigner ma reconnaissance aux personnes suivantes, qui ont contribué à la réalisation de cette thèse : le docteur Madalina Muntianu, merci pour votre disponibilité et votre aide en m'ayant permis l'accès aux données de vos patients. Le service d'ophtalmologie de Nice, merci pour votre accueil et votre amabilité. Le service d'anatomopathologie du CHU de Nice et particulièrement le docteur Fanny Burel-Vandenbos.

Et un grand merci à madame Adeline Morisot et son aide précieuse avec l'analyse de toutes les données de cette thèse.

## A ma famille

A **Aurélien**, pilier de ma vie, ce travail te doit beaucoup ! Merci de me pousser à être meilleure chaque jour, de croire en moi, de me supporter et me soutenir depuis maintenant 5 ans dans les étapes de ces études longues et difficiles, mais aussi dans tous ces projets entrepris ensemble.

A ma **Maman**, il n'y a pas assez de mots pour te remercier de ton soutien, tes encouragements et tes compliments pendant mes études mais aussi tout au long de ma vie. Ton dynamisme et ta persévérance à mener à bien ce que tu entreprends sont pour moi une source d'inspiration, et une grande fierté !

A mon **Papa**, merci de m'avoir guidée et conseillée pendant ces longues années études, qui m'ont menées jusqu'au serment d'Hippocrate. Je sais que je peux et que je pourrai toujours compter sur toi. Merci pour ta confiance et ta fierté qui sont d'une importance immense !

**Alexandre, Quentin, Robin et Ethan**, mes quatre petits frères, plus si petits que ça ! Je vous souhaite de réussir tous vos projets et de réaliser tous vos rêves. A **Nono**, le rayon de soleil breton.

Un grand merci à **Annabelle** et **Xavier**, qui en tant que beaux-parents, ont dû s'habituer à mon caractère et qui m'ont vu grandir au même titre que mes parents.

A ma petite **Mémé**, un grand sourire, un petit short et des crocs jaunes, tu es bien la preuve que l'on peut rester jeune pour toujours ! Alors merci d'être une grand-mère formidable, garde cette pêche et cette joie de vivre tellement communicatives !

A **Mamie Simone**, « mamie gâteau », cédant à tous nos caprices, pour notre plus grand bonheur. Tu es toujours disponible, tu m'as tellement soutenue des heures au téléphone tout au long de mon cursus, alors merci !

A **Marie** et **Fabrice**, merci de m'avoir supportée durant ces études et accueillie parmi les Novel. Merci pour votre soutien dans tous nos projets. A **Julia** et **Jade**, des supers belles sœurs toujours au top ! A **Damien** et tous les musées que l'on va visiter.

Aux niçois : **Emeline, Antoine, Jean** et **Nicole** merci pour votre accueil dans votre belle ville et pour ces nombreuses invitations à des repas toujours excellents et conviviaux.

A tous mes **oncles, tantes** et **cousins** : Cathy, Vincent, Frédéric, Virginie, Papou, Marie, Oli, Bibi, Klaus, Julie, Camilo, Victor, Angé chaque occasion de vous voir est toujours aussi agréable !

A Mamie Marguerite, Bonne-Maman et mes grands-pères dont j'imagine la fierté aujourd'hui.

### A mes amis et anciens co-internes :

A toutes les **Poissonnes** et le **Poisson**, tellement de choses vécues ensemble en presque 10 ans d'amitié, de la PACES à la D4, du CLM, au Vieux port, sur des skis ou à la plage ... L'internat nous a séparés et malgré notre sens de l'organisation et de l'anticipation sous-développé, les barycentres nous rassemblent toujours, alors j'ai hâte des prochaines éditions à vos côtés !

A **Lisa**, ma colloc' de choc pendant toutes ces longues années d'externat, merci pour ton soutien, ton sourire, ta bonne humeur, mais aussi pour les plateaux télé, pour ces chansons qui me font « voyager », pour toutes ces petites choses du quotidien qui m'ont rendu la vie plus belle pendant ces années de collocation !

A **Morgane**, pour ta bonne humeur et ta positivité, merci d'avoir toujours été là pour moi même dans les moments difficiles et malgré la distance ! Merci de m'avoir « trainée » ce jour-là aux arts et métiers !

A **Manon, Charlotte, Cloé**, mes 3 poulettes ! Merci de m'avoir accueillie dans votre team de choc et d'être devenues de véritables amies. A tous nos fous rires à l'hôpital, nos souvenirs des JNDES, sans oublier nos week-ends, nos restos, nos soirées et bien plus encore !

Dame **Perrine**, hâte de te retrouver pour refaire le monde et nous trouver toujours plus de points communs autour d'un thé à la menthe accompagné de schtroumpfs piquants pendant nos demi-gardes pleines de rebondissement !

A **Yoann**, notre grand frère dermato, merci de nous avoir guidées, surveillées et surtout supportées pendant ces 7 mois !

A **Anne-Capucine**, « mon p'tit ! », tout simplement merci pour ta douceur et ta gentillesse pendant ce semestre qui n'est pas encore fini, encore quelques jours à passer ensemble, peut-être ma dernière occasion de te voir en Hermès en RCP !

A **Camille** et **Kévin** merci pour ce 4<sup>e</sup> semestre plus court de que la normale mais tellement intense !!

A **Inès** et **Caroline** mes petites gynécos, et à ce 2<sup>e</sup> semestre plein de complicité. Félicitations à toutes les deux pour ces grands projets qui se réalisent ! Et Inès, à très bientôt pour ce semestre en HDJ !

A **Paulina** et **Philippe**, les « petits » endocs, exemples de concentration en direct du canapé !

**A tous les services qui m'ont accueillie pendant ces 3 années d'internat :**

**A toute l'équipe niçoise d'endocrinologie du Pr Chevalier** : tout particulièrement à mes cheffes, Anne-Gaëlle, à nouveau un grand merci d'avoir été « ma maman de l'internat », à Stéphanie T pour toutes ces longues visites et moments passés dans le service, à Eléonore, Cynthia, Sylvie et Stéphanie P, merci pour votre enseignement, qui m'a permis de progresser dans notre belle spécialité. A Nathalie et Doriane pour leur aide durant la rédaction de ma thèse mais aussi durant tous ces semestres, merci pour votre patiente exemplaire au quotidien. Aux cadres, infirmiers, aides-soignants, ASH et tous les autres, merci pour votre bonne humeur et votre gentillesse.

**Au Docteur Bastard et à tout le service d'endocrinologie de l'hôpital d'Antibes**, merci pour la bienveillance avec laquelle vous m'avez accueillie parmi vous pendant ces six mois et pour tout ce que j'ai appris à vos côtés dans une ambiance familiale. Un grand merci à Perrine pour ton enseignement et ton dynamisme si communicatif.

A Valentina, avoir appris à tes cotés est un grand privilège, tu es un puits de science, alors merci de nous faire partager avec humilité et passion ton expérience, merci pour ta bienveillance et ta patience envers tes internes.

**Au Professeur Darcourt et à toute l'équipe médicale et paramédicale de médecine nucléaire du Centre Antoine Lacassagne**, merci pour votre accueil et votre patience. Je remercie particulièrement Danielle, Colette et Aurélie grâce à qui ce petit papillon de la base du cou n'a plus aucun secret !

**A toute l'équipe médicale et paramédicale du Professeur Passeron en dermatologie au CHU de Nice**. Un grand merci à Pierre-Michel, c'était un plaisir d'avoir pu décorer ton bureau !

## TABLE DES MATIERES

<b>LISTE DES ABREVIATIONS .....</b>	<b>16</b>
<b>I. INTRODUCTION.....</b>	<b>17</b>
<b>a. Généralités.....</b>	<b>18</b>
<i>i. Anatomie de la selle turcique .....</i>	<i>18</i>
<i>ii. Physiologie de la sécrétion de prolactine.....</i>	<i>20</i>
<i>iii. Hyperprolactinémie .....</i>	<i>21</i>
<i>iv. Conséquences de l'hyperprolactinémie .....</i>	<i>22</i>
<i>v. Clinique des macroprolactinomes.....</i>	<i>23</i>
<i>vi. Diagnostic et examens complémentaires.....</i>	<i>25</i>
<b>b. Modalités de la prise en charge des prolactinomes.....</b>	<b>30</b>
<i>i. Les Agonistes Dopaminergiques .....</i>	<i>30</i>
<i>ii. La Chirurgie Hypophysaire .....</i>	<i>33</i>
<i>iii. La Radiothérapie.....</i>	<i>33</i>
<i>iv. Le Témazolomide .....</i>	<i>34</i>
<i>v. Le Traitement de l'Hypopituitarisme .....</i>	<i>34</i>
<b>c. Spécificités du prolactinome géant.....</b>	<b>35</b>
<i>i. Définition.....</i>	<i>35</i>
<i>ii. Epidémiologie .....</i>	<i>36</i>
<i>iv. Spécificités du traitement .....</i>	<i>38</i>
<i>v. Le suivi.....</i>	<i>40</i>
<b>II. OBJECTIFS DE L'ETUDE.....</b>	<b>41</b>
<b>III. MATERIEL ET METHODE .....</b>	<b>41</b>
<b>a. Recrutement des patients .....</b>	<b>41</b>
<b>b. Critères d'inclusion et d'exclusion .....</b>	<b>42</b>
<b>c. Recueil et exploitations des données .....</b>	<b>42</b>
<b>IV. RESULTATS .....</b>	<b>43</b>
<b>a. Données générales .....</b>	<b>44</b>
<b>b. Circonstances de découverte .....</b>	<b>45</b>
<b>c. Modalités de la prise en charge .....</b>	<b>47</b>

i.	<i>La prise en charge initiale</i> .....	47
ii.	<i>Prise en charge médicale</i> .....	48
iii.	<i>Prise en charge chirurgicale</i> .....	48
iv.	<i>Radiothérapie</i> .....	49
<b>d.</b>	<b>Statut vaccinal et génétique</b> .....	50
i.	<i>Statut vaccinal</i> .....	50
ii.	<i>Statut génétique</i> .....	50
<b>e.</b>	<b>Efficacité thérapeutique</b> .....	50
i.	<i>Sur le plan sécrétoire</i> .....	51
ii.	<i>Sur le plan tumoral</i> .....	54
iii.	<i>Sur le plan visuel</i> .....	56
iv.	<i>Statut final</i> .....	59
<b>V.</b>	<b>DISCUSSION</b> .....	61
a.	<b>Résultats de l'étude</b> .....	61
b.	<b>Forces et limites de l'étude</b> .....	71
c.	<b>Perspectives</b> .....	72
	<b>CONCLUSION</b> .....	74
	<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES</b> .....	76
	<b>SERMENT D'HIPPOCRATE</b> .....	81
	<b>RESUME</b> .....	82

## LISTE DES ABREVIATIONS

ACTH : Adrénocorticotrophine  
AIP : Adénomes hypophysaires familiaux  
AV : Acuité Visuelle  
AVC : Accident Vasculaire Cérébral  
BAV : Baisse d'Acuité Visuelle  
CHU : Centre Hospitalo-Universitaire  
CDKN1B : Cyclin Dependent Kinase Inhibitor 1B  
CV : Champ Visuel  
DA : Agoniste Dopaminergique  
FIPA : Familial Isolated Pituitary Adenomas  
FO : Fond d'Œil  
FSH : Hormone Folliculo-stimulante  
GH : Growth Hormone  
GnRH : Gonadolibérine  
IGF1 : Insulin-like Growth Factor-1  
IRM : Imagerie par Résonance Magnétique  
LCR : Liquide Céphalorachidien  
LH : Hormone Lutéinisante  
MAX : MYC Associated Factor X  
NEM : Néoplasie Endocrinienne Multiple  
OCT : Optical Coherence Tomography  
ORL : Oto-Rhino-Laryngologie  
PRL : Prolactine  
RCP : Réunion de concertation pluridisciplinaire  
SDH : Succinate Déshydrogénase  
TDM : Tomodensitométrie  
TMZ : Témazolomide  
TRH : Thyrotropin Releasing Hormone  
TSH : Thyréostimuline

## I. INTRODUCTION

Les adénomes hypophysaires sécrétant de la prolactine (PRL) sont des tumeurs généralement bénignes qui apparaissent à la suite de l'expansion monoclonale d'une lignée cellulaire de l'anté-hypophyse : les cellules lactotropes. Les adénomes hypophysaires représentent près de 15% des tumeurs intra-craniennes<sup>1</sup>. Les prolactinomes sont les tumeurs de l'hypophyse les plus fréquentes avec une prévalence estimée à 3,5-5/10 000 personnes<sup>2,3,4</sup> et représentent environ 40 à 70 % des adénomes hypophysaires<sup>5,1</sup>. Le diagnostic est posé dans la majeure partie des cas entre 20 et 50 ans.

Les prolactinomes sont classés sur la base de leur taille en microprolactinomes (<10 mm de plus grand diamètre) et macroprolactinomes (≥10 mm de plus grand diamètre)<sup>5,2,3</sup>. Environ 90 %<sup>6</sup> sont des microprolactinomes, dont le développement est exclusivement intra-sellaire et dont la croissance est lente<sup>2,1</sup>. Les microprolactinomes sont plus fréquents chez la femme<sup>7,4</sup>, à l'inverse des macroprolactinomes qui prédominent chez l'homme<sup>4,2,5</sup> et les femmes ménopausées<sup>3</sup>. Les prolactinomes géants sont des tumeurs de plus de 4 cm responsables d'une hyperprolactinémie majeure.

Les tumeurs géantes sont à l'origine de divers symptômes dus à la sécrétion excessive de PRL, et à la compression des structures adjacentes du fait de leur grande taille et de l'envahissement extra-sellaire.

Le prolactinome géant peut être évoqué cliniquement mais le diagnostic de la maladie est fait par un dosage quantitatif du taux de PRL dans le sang ainsi qu'à une évaluation morphologique de la tumeur avec la réalisation d'une imagerie par résonance magnétique (IRM).

Les agonistes dopaminergiques constituent le traitement de première intention avec la Cabergoline qui est préférée à la Bromocriptine en raison de sa meilleure tolérance, de sa facilité de prise et de son efficacité. Le traitement médicamenteux permet bien souvent un contrôle sécrétoire et une réduction de la taille de l'adénome permettant une régression des symptômes. Cependant dans certains cas le recours à la chirurgie ou à la radiothérapie est nécessaire.

## a. Généralités

### i. Anatomie de la selle turcique<sup>8</sup>

L'hypophyse est divisée en deux parties : l'adénohypophyse, synthétisant les hormones antéhypophysaires, et la neurohypophyse, associant l'éminence médiane, la tige infundibulaire et le lobe postérieur, qui est un réservoir pour les hormones hypothalamiques. Sur le plan anatomique, l'hypophyse est située dans la selle turcique, dépression de l'os sphénoïde.

La loge hypophysaire, de forme parallélépipédique et de nature ostéofibreuse, est en rapport avec des éléments anatomiques hétérogènes. On peut décrire :

- Une *face inférieure* (figures 1 et 2) correspondant au plancher de la selle turcique du sphénoïde, concave en haut et légèrement incliné en bas et en arrière, qui présente en avant deux reliefs transversaux : le sillon du sinus coronaire antérieur et la crête synostosique terminée latéralement par les apophyses clinoides moyennes. Mis à part ces reliefs, le fond de la selle turcique a une épaisseur régulière, de l'ordre de 1 à 2 mm. Les rapports inférieurs se font essentiellement avec le sinus sphénoïdal et la voûte du rhinopharynx.
- Une *face antérieure* (figure 1) correspondant à la gouttière optique et au tubercule de la selle. Aux angles supéro-externes se trouvent les apophyses clinoides antérieures, reliées aux apophyses clinoides moyennes par un pont osseux délimitant le foramen carotido-clinoïdien où passe la terminaison de la carotide interne. Les rapports antérieurs se font soit avec la partie supérieure du sinus sphénoïdal quand il est très développé, soit avec l'arrière des fosses nasales.
- Une *face postérieure* (figure 1) correspondant à la lame quadrilatère du sphénoïde dont les angles supérieurs constituent les apophyses clinoides postérieures. Les rapports postérieurs se font avec la fosse cérébrale postérieure occupée par la protubérance annulaire du tronc cérébral.
- Une *face supérieure* (figure 1 et 2) correspondant au diaphragme sellaire, formation dure-mérienne, rempli de liquide céphalo-rachidien (LCR), percé d'un orifice permettant le passage de la tige hypophysaire. Son pourtour dédoublé englobe des éléments veineux regroupés sous le nom de sinus coronaire antérieur. Les rapports supérieurs se font par l'intermédiaire du diaphragme sellaire et concernent la région supra-sellaire. Avec directement en haut

l'hypothalamus, en haut et en avant le chiasma optique et la citerne opto-chiasmatique, latéralement et en arrière certains vaisseaux du polygone de Willis et, en plus, en dehors, les bandelettes optiques.

- Des *faces latérales* (figure 2), également de nature dure-mérienne, correspondant aux parois internes des sinus caverneux. Chaque sinus caverneux est traversé par l'artère carotide interne, par le plexus veineux caverneux, par les nerfs oculomoteurs III, IV, et VI ainsi que par les branches ophtalmiques du nerf trijumeau (V1 et V2).

La vascularisation de l'hypophyse est assurée directement par les artères hypophysaires supérieures et inférieures, branches de la carotide interne et par le système porte artériel hypothalamo-hypophysaire, base morphologique des relations neurovasculaires entre l'hypothalamus et l'hypophyse.

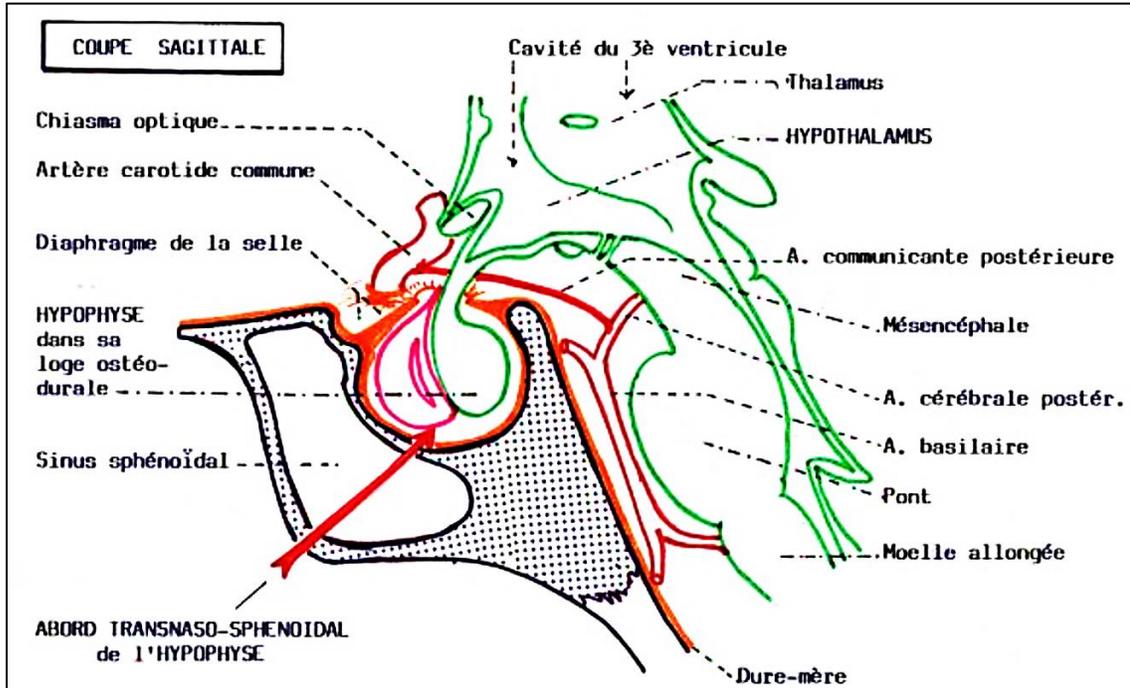
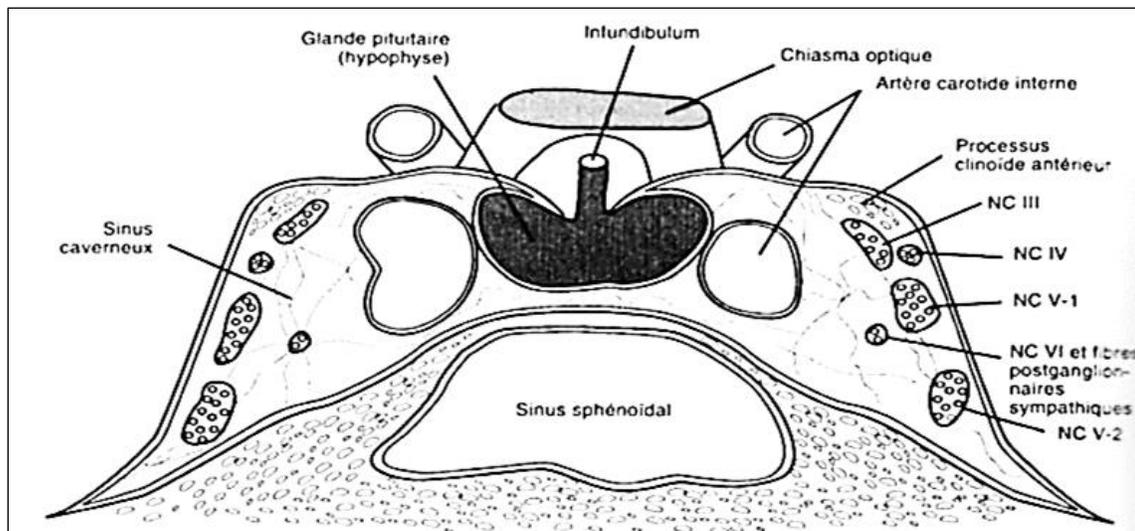


Figure 1 : Schéma de l'hypophyse dans la selle turcique en coupe sagittale



**Figure 2 : Schéma de l'hypophyse et des sinus carverneux en coupe coronale**

### *ii. Physiologie de la sécrétion de prolactine*

La PRL est synthétisée et sécrétée par les cellules lactotropes de l'anté-hypophyse. Cette synthèse et cette sécrétion sont sous le contrôle inhibiteur de la dopamine d'origine hypothalamique, qui traverse le système veineux portal pour agir sur les récepteurs de la PRL des cellules lactotropes. La biosynthèse et la sécrétion de PRL sont stimulées principalement par les œstrogènes, qui augmentent la croissance des cellules lactotropes, et la TRH (thyrotropin releasing hormone). Le rôle principal de la PRL dans l'espèce humaine est d'induire et de maintenir la lactation en stimulant la prolifération et la différenciation des cellules mammaires. La PRL joue également un rôle dans le développement de la glande mammaire à la puberté, mais aussi dans la reproduction (rôle sur l'ovaire et sur l'utérus). Son implication est aussi démontrée, chez l'animal, dans la croissance, le développement, le comportement, l'osmorégulation et l'immunomodulation<sup>9</sup>.

La source principale de PRL est donc l'hypophyse mais il existe également une sécrétion périphérique, au niveau de la glande mammaire, la prostate, le cerveau, mais aussi les cellules lymphocytaires. Cependant le rôle de cette PRL produite localement n'est pas encore connue. La synthèse extra-hypophysaire ne répond pas aux mêmes facteurs de régulation que dans l'hypophyse et ces facteurs de régulations sont encore inconnus<sup>9</sup>.

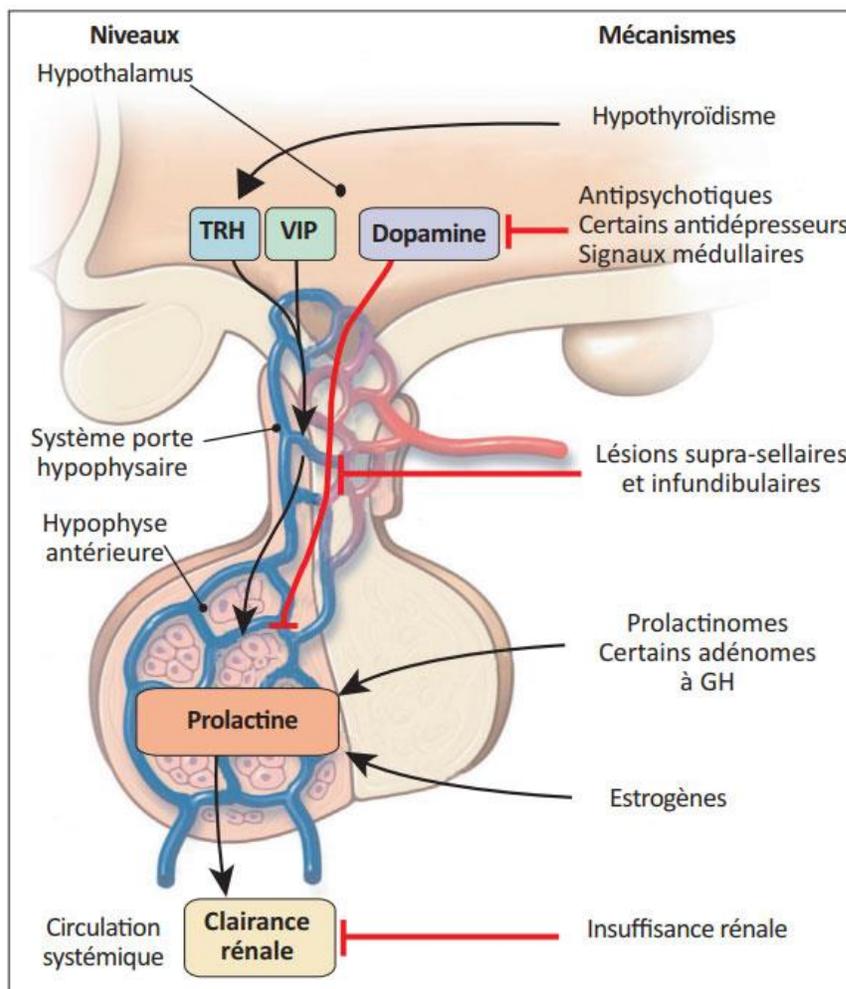
### *iii. Hyperprolactinémie*

L'hyperprolactinémie est définie par un taux sérique de PRL supérieur à 20 µg/L en situation basale<sup>10</sup>.

Les principaux facteurs physiologiques induisant une hyperprolactinémie sont : la grossesse, l'allaitement, la stimulation du mamelon, l'exercice physique, le stress, l'âge néonatal ou le sommeil.

De nombreuses substances pharmacologiques, dont la liste qui suit n'est pas exhaustive, peuvent être responsables d'une hyperprolactinémie pathologique, par le biais de divers mécanismes. Un certain nombre de neuroleptiques (phénothiazines, halopéridol, sulpiride) bloquent les récepteurs à la dopamine. Certains antidépresseurs induisent une inhibition sérotoninergique des neurones dopaminergiques. Des médicaments gastro-intestinaux (métoclopramide, dompéridone) sont anti-dopaminergiques. Des molécules anti-hypertensives, comme le Vérapamil, diminuent la synthèse de dopamine. Les opiacés sont également pourvoyeurs d'hyperprolactinémie. (Figure 3)

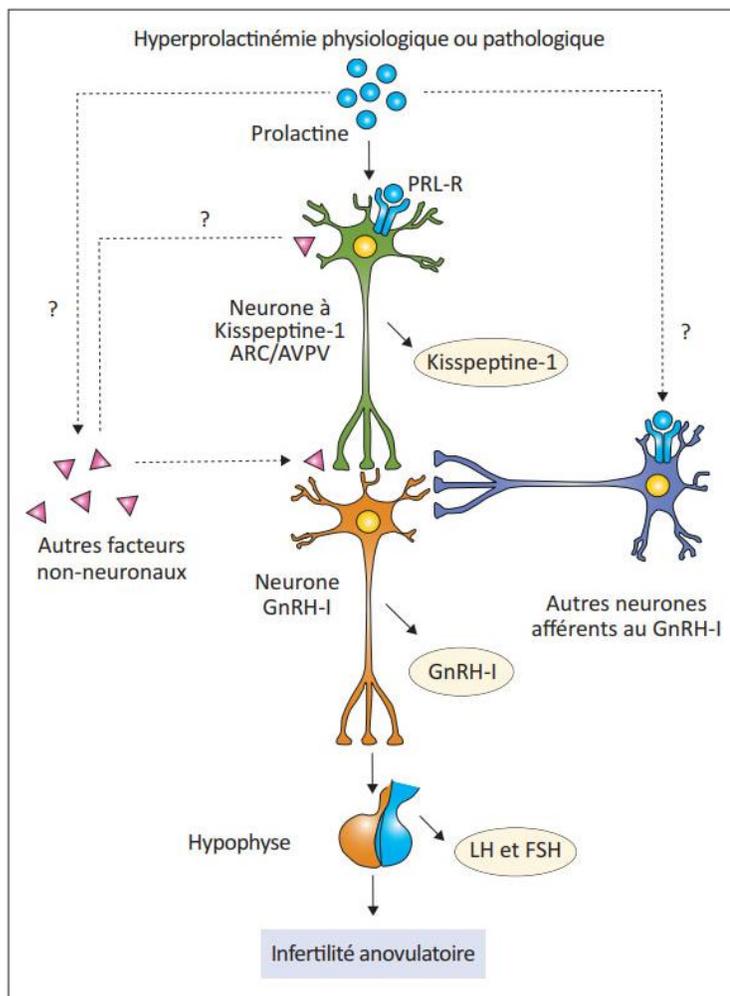
Certaines situations pathologiques peuvent avoir comme conséquence une hyperprolactinémie, c'est le cas de l'hypothyroïdie profonde, par le biais de l'augmentation de la TRH ; de l'insuffisance rénale chronique, par le biais de la diminution de la clairance rénale, et donc de l'augmentation des taux circulants de PRL ; et de toutes les pathologies qui entraînent des lésions supra-sellaires et infundibulaires, et interférant avec le transport de la dopamine vers l'hypophyse, sont responsables d'une hyperprolactinémie dite « de déconnexion ». Enfin, les prolactinomes sont une des principales étiologies d'hyperprolactinémie pathologique. (Figure 3).



**Figure 3 : Etiologies des hyperprolactinémies**

*iv. Conséquences de l'hyperprolactinémie (Figure 4)*

Dans les prolactinomes, l'hypogonadisme induit est dû à une diminution des taux sériques d'hormone lutéinisante (LH) et d'hormone folliculo-stimulante (FSH), en raison d'une diminution du taux de gonadolibérine (GnRH) atteignant les cellules gonadotropes. La diminution de la GnRH est liée directement à l'hyperprolactinémie, ainsi qu'à la compression possible de la tige pituitaire et de l'hypophyse elle-même par la tumeur<sup>5</sup>. Les neurones à GnRH sont stimulés par les neurones à kisspeptine, qui expriment le récepteur de la PRL. Une hyperprolactinémie affecte par conséquent la libération hypothalamique de GnRH, qui à son tour diminue la sécrétion de LH et de FSH<sup>5</sup>.



**Figure 4 : Conséquences de l'hyperprolactinémie**

#### v. Clinique des macroprolactinomes

Outre sa découverte fortuite (incidentalome), le macroprolactinome peut se manifester par plusieurs tableaux cliniques parfois réunis<sup>10</sup> :

- un syndrome tumoral hypophysaire, qui correspond à l'association de céphalées, classiquement rétro-orbitaires et localisées, associées à des troubles visuels liés à la compression du chiasma optique
- un syndrome caverneux
- un syndrome d'hypersécrétion hormonale, via les conséquences directes de l'hyperprolactinémie

Sur le plan visuel, les tumeurs hypophysaires provoquent le plus souvent des anomalies du champ visuel et/ou une ophtalmoplégie dues respectivement à la compression du chiasma optique et/ou des nerfs crâniens<sup>5</sup>. L'acuité visuelle est le plus souvent normale du fait de l'absence d'atteinte du champ visuel central. Elle est parfois diminuée en cas de compression importante, prolongée, ou négligée, pouvant aller jusqu'à la cécité. C'est l'atteinte du champ visuel, qui évoque l'origine hypophysaire devant une quadranopsie temporale supérieure ou, à un stade plus avancé, une hémianopsie bitemporale.

Sur le plan hormonal, l'hyperprolactinémie et le déficit gonadotrope fonctionnel qui en découle peuvent être à l'origine de symptômes tels qu'une diminution de la libido, une impuissance, et une gynécomastie chez les hommes et chez les femmes d'une galactorrhée, une oligoménorrhée ou une aménorrhée<sup>5,11,1</sup>. Dans les 2 sexes on peut observer une infertilité et une ostéoporose accélérée<sup>3,11,1</sup>. La galactorrhée peut être très rarement observée chez les hommes en cas de gynécomastie, elle-même restant rare<sup>3</sup>, et concernerait moins de 10% des hommes atteints de prolactinomes. L'anémie souvent observée chez l'homme est la conséquence du déficit en testostérone.

On retrouve souvent un déficit hormonal aux dépens d'une ou plusieurs lignées hypophysaires par compression de l'hypophyse saine. Des symptômes évocateurs de déficit corticotrope ou thyroïdienne peuvent se voir au diagnostic. Un diabète insipide est rapporté de façon exceptionnelle au diagnostic de macroprolactinome.

En cas d'extension infra-sellaire, une brèche ostéoméningée peut être à l'origine d'une fuite de LCR par le nez, et cela peut aussi se produire en cas de diminution rapide du volume tumoral. En cas de brèche le risque infectieux est élevé, ces patients sont donc à risque de développer des méningites.

Très rarement, on observe un tableau d'apoplexie hypophysaire à début brutal, se manifestant par des céphalées violentes, un syndrome méningé, et parfois une paralysie oculomotrice (par compression des nerfs crâniens passant dans le sinus caverneux), syndrome confusionnel, voire coma, troubles visuels aigus par compression chiasmatique. L'imagerie faite en urgence permet le diagnostic, dévoilant un adénome en voie de nécrose ou d'hémorragie<sup>12</sup>.

## vi. Diagnostic et examens complémentaires

### Biologie

Le dosage de la PRL basale est suffisant pour le diagnostic d'hyperprolactinémie<sup>13</sup>. L'échantillon doit être obtenu sans stress excessif lors de la ponction veineuse. Les tests dynamiques (TRH, métoclopramide, dompéridone...) n'ont aucun intérêt<sup>13,14</sup>.

Les valeurs physiologiques de la PRL sont inférieures à 15-20 µg/l chez l'homme et chez la femme adulte. Il existe un rythme nyctéméral de la PRL. Le taux s'élève 60 à 90 minutes après l'endormissement. Son pic est obtenu en général entre 4 et 7 heures du matin. La PRL faisant partie des hormones induites par le stress, deux prélèvements doivent être pratiqués avant d'affirmer une hyperprolactinémie lorsque la valeur est inférieure à 100 µg/l.

Le dosage de la PRL doit aussi être répété en cas de forte suspicion clinique de prolactinome et de dissociation entre le volume tumoral et le taux de PRL. Le dosage doit être fait sur un échantillon de sérum dilué à 1:100 pour s'affranchir d'un effet crochet potentiel<sup>15,7</sup>. L'effet crochet est retrouvé dans 20 % des prolactinomes géants. C'est un artefact de dosage qui se produit en cas de prolactinémie excessivement élevée induisant la formation d'un complexe anticorps-antigène-anticorps qui conduit à largement sous-estimer le taux de PRL<sup>5</sup>.

Une portion kystique ou une hémorragie intra-lésionnelle<sup>15</sup> sont d'autres causes de discordance entre la PRL et le volume tumoral car le nombre de cellules lactotropes étant moins élevé, le taux de PRL en sera diminué par rapport au taux attendu<sup>5</sup>.

A cause de la compression ou de la destruction de l'hypophyse saine par la tumeur, les patients présentent fréquemment un hypopituitarisme<sup>15</sup>. La découverte d'une tumeur hypophysaire, à fortiori une tumeur géante doit impérativement conduire à une évaluation complète de la fonction hypophysaire<sup>5</sup>.

Le bilan hormonal complet comprend de façon routinière les dosages hormonaux en base de tous les axes hypophysaires<sup>1</sup> avec :

- pour l'axe lactotrope : la PRL ;
- pour l'axe thyroïdienne la TSH, la T4I et la T3I
- pour l'axe gonadotrope la FSH, la LH, l'Estradiol ou la Testostérone
- pour l'axe somatotrope la GH et l'IGF1
- et enfin pour l'axe corticotrope la Cortisolémie et l'ACTH à 8h.

En cas de tumeur de la base du crâne, si le tableau clinique est atypique et que les symptômes endocriniens ne sont pas au premier plan, le diagnostic de prolactinome ou de tumeur hypophysaire peut ne pas être évoqué et ainsi conduire à un diagnostic et une prise en charge inappropriés. Une évaluation hormonale complète semble donc indispensable en cas de volumineuse tumeur de la base du crâne<sup>2</sup>.

### *Imagerie*

La sémiologie radiologique de la région hypophysaire est très riche et nécessite une bonne habitude du radiologue.

Dans les incidentalomes, le scanner ou l'IRM révèlent souvent une très grosse tumeur de la base du crâne avec une extension intra et extra-sellaire pouvant dans un premier temps évoquer une tumeur cérébrale invasive telle qu'un gliome, un méningiome ou un carcinome du sinus sphénoïdal<sup>2</sup>.

L'IRM hypophysaire reste l'examen de référence pour explorer les lésions hypophysaires et les structures péri-sellaires. Cet examen doit être optimal afin d'avoir une description anatomique précise, permettant de définir les limites de l'adénome avec :

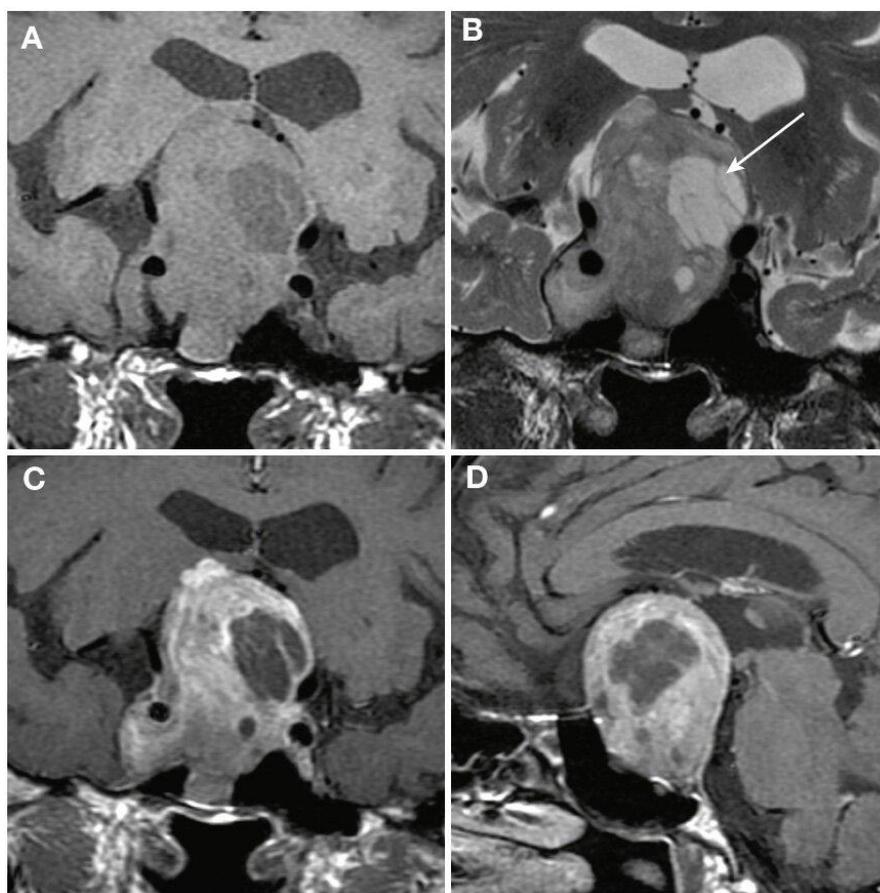
- son extension dans la selle turcique
- le diaphragme en haut et l'extension sus diaphragmatique
- les sinus caverneux latéralement et l'invasion des structures intra-caverneuse
- la glande hypophysaire saine et la tige pituitaire
- les voies opto-chiasmatiques
- le diencéphale

Les macro-adénomes à PRL apparaissent généralement hypo ou iso-intenses au reste du parenchyme cérébral en signal T1 avant injection, hyper ou iso-intenses en signal T2 par rapport au reste du parenchyme cérébral et sont généralement réhaussés après injection de gadolinium<sup>16</sup>. Les séquences T2 peuvent aider à reconnaître une hémorragie hypophysaire ou un composante kystique<sup>16</sup>. (Figure 5)

Le scanner cérébral en fenêtres osseuses peut être demandé pour apporter un complément d'information sur l'atteinte osseuse de la loge hypophysaire, afin de ne pas méconnaître une brèche de la base du crâne.

Il existe des systèmes de classification radiologique pour définir le caractère invasif de la tumeur<sup>1</sup> :

- Classification de Knosp pour quantifier l'invasion tumorale du sinus caverneux dans les coupes coronales de l'IRM
- Classification de Hardy, où les adénomes hypophysaires sont classés en 4 grades en fonction de leur taille et de leur caractère invasif dans la selle turcique.



**Figure 5 : IRM de prolactinome géant à développement intra- et suprasellaire s'étendant à la région du trou de Monro. (A) Coupe coronale T1. (B) Coupe coronale T2. (C) Coupe coronale T1 avec gadolinium. (D) Coupe sagittale T1 avec gadolinium. La lésion est très hétérogène avec des zones de nécrose à la partie supérieure et latérale gauche (B, flèche).**

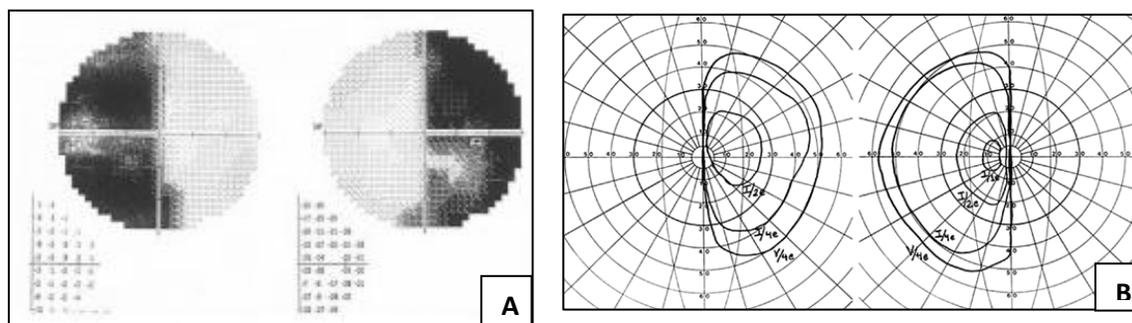
### *L'évaluation ophtalmologique*

Le syndrome neuro-ophtalmologique est exploré initialement de façon systématique mais sera guidé par la plainte visuelle du patient et par l'extension de l'adénome hypophysaire vers le chiasma et vers les sinus caverneux sur l'IRM.

Le bilan initial doit comporter une évaluation de l'acuité visuelle, un examen du fond œil et un champ visuel voire un OCT pour apprécier la compression des nerfs optiques. Un test de Lancaster sera réalisé en cas de diplopie, si une atteinte des nerfs oculomoteurs est suspectée.

L'atteinte du champ visuel peut être appréciée de façon simple, par l'examen clinique, mais en cas de macroprolactinomes les examens ophtalmologiques sont indispensables. L'exploration du champ visuel peut se faire par deux examens. La périmétrie statique automatisée (champ visuel de Humphrey 24.2) est de nos jours la technique de référence de relevé du champ visuel. Autrefois examen de choix, la périmétrie cinétique (champ visuel de Goldmann) est utilisée pour des déficits marqués, elle est moins précise et moins reproductible que la périmétrie statique automatisée qui permet de visualiser d'emblée l'intensité des atteintes<sup>17</sup>, et de quantifier la perte ou la récupération du champ visuel. Les deux types de champ visuel s'effectuent dans les mêmes conditions. Ces examens sont non invasifs, et il n'y a pas de précautions à prendre au préalable. Cependant, les résultats peuvent être biaisés en cas de difficultés de compréhension ou de troubles de l'attention.

L'OCT permet d'authentifier et quantifier la perte de fibres nerveuses de façon plus précise qu'au fond d'œil (FO), qui permet d'analyser l'aspect du nerf optique et d'identifier une atrophie en lien avec la perte de fibres nerveuses.



**Figure 6 : Hémianopsie bitemporale en périmétrie statique automatisée (A) et en périmétrie cinétique (B)**

### *Anatomopathologie*

Une analyse histologique n'est pas indispensable pour poser le diagnostic de prolactinome, l'association d'une tumeur développée au dépend de l'hypophyse et d'une hyperprolactinémie à un taux cohérent avec le volume tumoral suffit. Toutefois, en cas de chirurgie, une étude anatomopathologique et immuno-histochimique est toujours réalisée afin de confirmer le type précis de l'adénome hypophysaire et d'évaluer les marqueurs de prolifération (le Ki-67, l'index mitotique et le marqueur p53) afin de repérer les tumeurs agressives<sup>2,18</sup>.

Un Ki-67 > 3 %, un index mitotique > 2 pour 10 champs et une expression diffuse de p53 suggèrent une tumeur plus agressive<sup>18</sup>. Le seul marqueur de prolifération suggérant un risque de malignité est un Ki-67 élevé (>10%)<sup>3</sup>. Mais seule la présence de métastases cérébro-spinales ou à distance permet de définir le carcinome hypophysaire<sup>5,1</sup>. L'index mitotique et le Ki-67 des prolactinomes géants semblent être plus élevés que pour les macro-prolactinomes non géants<sup>2</sup>.

### *Génétique*

La grande majorité des adénomes hypophysaires survient chez des adultes sans antécédent familial hypophysaire. Cependant les tumeurs hypophysaires peuvent être une manifestation de maladie génétique héréditaire<sup>19</sup>.

Des adénomes hypophysaires sont retrouvés chez environ 40 % des patients atteints de NEM 1 (néoplasie endocrinienne multiple de type 1), liée à une mutation du gène de la ménine, avec une prédominance de femmes et un âge moyen de survenue de la maladie de 38 ans. Les prolactinomes sont le type d'adénome le plus fréquemment rapporté dans ce syndrome, survenant dans 15 à 20 % des cas et sont généralement des macroadénomes<sup>1</sup>. Les patients atteints de FIPA (familial isolated pituitary adenomas) sont plus jeunes au moment du diagnostic que les patients sans mutations d'*AIP*, et présentent principalement des macro-adénomes somatotropes ou des macroprolactinomes<sup>1</sup>. Le dépistage de ces syndromes de prédisposition doit être envisagé chez les patients jeunes présentant un adénome volumineux et agressif car la présence d'une mutation de *MEN1* ou *AIP* à l'état germlinal semble être responsable de formes d'apparition plus précoces<sup>2,7</sup> et plus résistante au traitement par agonistes dopaminergiques<sup>7</sup>.

Les recommandations actuelles proposent une recherche systématique de mutation génétique à l'état germinale<sup>20</sup>, en cas de formes familiales de prolactinomes ou en cas de macroprolactinomes isolés survenant avant l'âge de 30 ans. Le panel de première intention comprend les gènes *AIP* pour les FIPA, *MEN1* pour les NEM 1, et le gène *CDKN1B* pour les NEM 4 (néoplasie endocrinienne multiple de type 4)<sup>19</sup>.

Il est suggéré d'inclure les gènes *SDHx* et *MAX* devant l'association de macroprolactinomes avec des phéochromocytomes et paragangliomes (syndrome 3PA : associant adénome hypophysaire, phéochromocytome et paragangliomes sans contexte de NEM1) et de rechercher, à l'interrogatoire, des antécédents familiaux de phéochromocytomes ou de paragangliomes<sup>21</sup>.

## **b. Modalités de la prise en charge des prolactinomes**

### *i. Les Agonistes Dopaminergiques (DA)*

Les DA sont, à l'heure actuelle, le traitement de première intention des macroprolactinomes<sup>5,15,2</sup>, même chez les patients présentant des anomalies du champ visuel. On observe une régression rapide des symptômes neurologiques et visuels sous DA<sup>11</sup> parfois quelques jours<sup>22</sup> après l'instauration du traitement, même en l'absence de diminution significative du volume tumoral<sup>2</sup>.

On observe parfois une normalisation de la PRL en l'absence de réduction du volume tumoral significative ou à l'inverse une réponse tumorale significative en l'absence de normalisation de la PRL<sup>2</sup>.

En général, les micro-prolactinomes traités médicalement ont un taux de rémission complète (disparition de l'adénome et normalisation de la PRL) relativement élevé de l'ordre de 90 % après un traitement prolongé. Il a été montré que les macro-adénomes invasifs sont moins sensibles aux DA<sup>7</sup>. Quand ils s'étendent au-delà de la selle turcique, le taux de rémission en terme de normalisation de la PRL diminue à 70-80% pour les macroprolactinomes<sup>4</sup> et diminue encore autour de 60% pour les prolactinomes géants<sup>3</sup>. La rémission en terme de volume tumoral est exceptionnelle pour les tumeurs géantes, même après une chirurgie hypophysaire<sup>22</sup>.

### *Cabergoline*

La Cabergoline est la molécule de référence depuis les années 1990<sup>23</sup>, préconisée par les sociétés savantes<sup>24,25</sup> pour la prise en charge médicale des macroprolactinomes en raison de son excellente efficacité tumorale et sécrétoire<sup>13</sup>. La Cabergoline est aussi préférée aux autres DA du fait de sa bonne tolérance<sup>5,2</sup>. La dose maximale autorisée est de 4,5 mg par semaine<sup>26</sup>. Concernant le type de DA à utiliser spécifiquement dans la prise en charge des prolactinomes géants, il n'y a aucune étude d'efficacité de la Cabergoline par rapport aux autres DA.

### *Bromocriptine*

La Bromocriptine n'est actuellement pas utilisée aussi fréquemment que la Cabergoline, en raison de l'incidence plus élevée d'intolérance médicamenteuse et de ses effets secondaires<sup>5</sup>. Chez les patients atteints de prolactinomes géants résistants à la bromocriptine, les taux de PRL peuvent se normaliser lorsque le traitement est changé au profit de la Cabergoline<sup>13</sup>.

### *Effets secondaires et complications du traitement par DA*

Les effets secondaires surviennent habituellement au début du traitement et lors de l'augmentation de la dose. Ils peuvent être minimisés en introduisant le médicament à faible dose et en augmentant progressivement la posologie<sup>5</sup>. Les effets secondaires les plus courants sont l'hypotension orthostatique, les céphalées, la somnolence, les nausées et vomissements, la constipation, la sécheresse buccale, la dyspepsie et le reflux gastro-œsophagien. D'autres effets secondaires moins fréquents incluent des crampes, des bouffées vasomotrices et une congestion nasale. Dans de rares cas, des symptômes psychiatriques, une dyskinésie, des paresthésies, des cauchemars, une vision floue, une diplopie et un syndrome pleuro-pulmonaire peuvent survenir. Les troubles compulsifs du comportement (addiction aux jeux d'argent, consommation excessive de nourriture, achats compulsifs, hypersexualité)<sup>3</sup> ont été décrits avec l'utilisation à long terme de doses élevées de DA<sup>5</sup>. Habituellement, tous ces effets secondaires sont réversibles avec une diminution de la dose ou un arrêt de la molécule<sup>3</sup>.

Contrairement à la maladie de Parkinson, où l'utilisation des DA est associée à un risque de survenue de valvulopathies symptomatiques à long terme, cela n'a pas été démontré dans le traitement des prolactinomes, probablement du fait de l'utilisation d'une dose plus faible. Cependant, au cours d'un traitement à long terme par DA, ce qui est le cas dans les prolactinomes géants, des lésions infracliniques peuvent survenir, telles que des calcifications aortiques et une régurgitation tricuspide légère ou modérée. Il est donc préconisé, avant l'introduction des DA, de réaliser un bilan cardiologique, pour évaluer la présence d'une potentielle valvulopathie asymptomatique qui pourrait contre-indiquer l'utilisation des DA. Pendant le traitement par Cabergoline, la première échocardiographie devrait être réalisée dans les 3 à 6 mois suivant le début du traitement et, par la suite, la fréquence de la surveillance échocardiographique peut être guidée par des symptômes cardiaques, mais devrait être répétée au moins tous les 6 à 12 mois en cas de traitement très prolongé<sup>5</sup>.

### *Résistance aux agonistes dopaminergiques*

La résistance aux DA est définie par un échec de la normalisation de la PRL et une absence de réduction du volume tumoral de plus de 50%, malgré une dose quotidienne d'au moins 15 mg de bromocriptine ou une dose hebdomadaire d'au moins 2 mg de Cabergoline<sup>5,2</sup>.

Le taux de résistance à la Bromocriptine semble plus important que pour la Cabergoline, respectivement de 33 à 50% contre 16 à 50% selon les séries<sup>5,2</sup>.

Sous traitement par DA, les parties supra-sellaire et intra-sellaire de la tumeur rétrécissent habituellement en premier. La portion intra-caverneuse des tumeurs est souvent plus résistante aux DA et est difficilement résécable chirurgicalement<sup>2</sup>.

Les mécanismes moléculaires de la résistance aux DA ne sont pas complètement compris<sup>5</sup>. La réponse tumorale aux DA ne paraît pas corrélée à l'âge, au sexe, au taux de PRL ou à la taille de la tumeur<sup>2</sup>.

## *ii. La Chirurgie Hypophysaire*

La chirurgie peut être envisagée comme traitement de première intention en cas de tableau clinique critique nécessitant une décompression rapide, ou en seconde intention devant une réponse insuffisante au traitement médical pour diminuer les taux de PRL afin d'améliorer l'efficacité des DA<sup>11</sup>.

En cas de chirurgie en première intention, les indications chirurgicales les plus fréquentes sont l'apoplexie hypophysaire avec des symptômes cliniques sévères<sup>15</sup>, l'hypertension intracrânienne<sup>15</sup> ou la compression chiasmatique avec un haut risque de déficit visuel irréversible<sup>3</sup>.

Une chirurgie de réduction doit être faite en deuxième intention en cas de résistance aux DA<sup>5,15</sup>, de réponse partielle aux DA à fortes doses<sup>2,3</sup> ou d'intolérance au DA<sup>15</sup>. Le traitement médical devra habituellement être poursuivi en post-opératoire. La progression tumorale ou une aggravation des symptômes neurologiques ou visuels malgré le traitement par DA est une autre indication claire de la chirurgie<sup>2,15</sup>. L'imagerie per-opératoire ou la neuro-navigation peut améliorer le taux de résection totale<sup>27</sup>.

## *iii. La Radiothérapie*

La radiochirurgie stéréotaxique est l'une des options de traitement des prolactinomes, la plus couramment utilisée étant la radiochirurgie par Gamma-Knife<sup>28</sup>. Elle peut servir de traitement adjuvant chez les patients atteints de prolactinomes résistants aux DA et après une chirurgie hypophysaire<sup>5,3</sup> ou en cas de contre-indication à la chirurgie. Son efficacité est différée tant en termes de contrôle du volume tumoral que de contrôle hormonal, la radiothérapie ne s'adresse donc pas aux patients présentant une atteinte visuelle qui nécessite une décompression rapide des voies visuelles. De même, la nécessité d'obtenir un contrôle hormonal rapide limite son utilisation. La plupart des patients irradiés ne normalisent pas leur PRL et les DA doivent être poursuivis<sup>2</sup>. L'hypopituitarisme est l'effet secondaire le plus fréquent de la radiothérapie et peut survenir même à long terme<sup>5</sup>.

#### *iv. Le Témzolomide*

Le Témzolomide (TMZ) est un agent alkylant oral inhibant la croissance des cellules tumorales<sup>5</sup>. Il est utilisé dans le traitement des tumeurs cérébrales malignes, et depuis 2006 dans le traitement des carcinomes hypophysaires<sup>3</sup>, dont les prolactinomes malins<sup>13</sup>. Il peut être une option thérapeutique pour les patients atteints de prolactinomes géants cliniquement agressifs et qui sont insuffisamment contrôlés malgré plusieurs lignes de traitements conventionnels<sup>5,2</sup>. Le TMZ aura une action de réduction du volume tumoral<sup>5</sup>, mais aussi de diminution du taux de PRL. Habituellement, le TMZ est bien toléré<sup>3</sup>. Les nausées sont fréquentes mais généralement contrôlées par un antiémétique. Une asthénie est également fréquente et peut être un facteur limitant. Une leucopénie et une thrombocytopénie peuvent survenir respectivement chez 4 % et 17 % des patients. Des hémopathies malignes et une hépatotoxicité ont été rapportées après l'utilisation de TMZ<sup>5</sup>.

#### *v. Le Traitement de l'Hypopituitarisme*

Le déficit corticotrope doit être supplémené rapidement dès sa découverte<sup>22</sup>. Le traitement du déficit thyroïdote ne sera fait que secondairement après une bonne supplémentation du déficit corticotrope pour éviter une décompensation surrénalienne<sup>22</sup>.

Au moins 50 % des patients de sexe masculin atteints de prolactinomes géants sous DA présentent un hypogonadisme permanent, même en cas de normalisation de la PRL<sup>3,2</sup>. Cela peut être expliqué par des dommages cellulaires secondaires à la destruction ou à la compression prolongée de l'hypophyse saine. L'hypogonadisme persistant est traité par la testostérone. Bien qu'il existe un risque théorique d'augmentation de la taille de la tumeur lors de la substitution androgénique, du fait de l'aromatization de la testostérone en œstradiol, cet effet secondaire a rarement été rapporté<sup>3</sup>. Chez ces patients présentant un hypogonadisme persistant, un traitement par gonadotrophines est nécessaire en cas de désir de paternité<sup>5</sup>.

Dans les macroprolactinomes, y compris les prolactinomes géants, la possibilité de prescrire des œstrogènes chez la femme doit être évaluée au cas par cas et l'impact du traitement sur l'adénome doit être étroitement surveillé. Chez les femmes qui ne peuvent pas utiliser d'œstrogènes, des stratégies de prévention de la perte osseuse doivent être envisagées<sup>5</sup>. En cas

de désir de grossesse, pour les femmes qui restent infertiles après normalisation de la prolactine et en l'absence de contre-indication persistante à la grossesse liée au volume tumoral, une induction de l'ovulation pourra être nécessaire<sup>5</sup>. Des données sur l'exposition du fœtus à la Cabergoline pendant les premières semaines de grossesse indiquent qu'il n'y a pas d'effet délétère pendant la grossesse sur la mère ou le fœtus. Le traitement par DA peut être poursuivi jusqu'à ce que la grossesse ait démarré. L'arrêt du traitement est recommandé à ce moment chez les femmes porteuses d'un microprolactinome ou d'un macroprolactinome non compressif. Le risque de croissance tumorale est élevé pendant la grossesse en cas de macro-prolactinome (20–30 %) et un suivi attentif est alors conseillé. Si une croissance symptomatique de la tumeur se produit, la reprise du traitement par DA est indiquée et une chirurgie est rarement nécessaire<sup>29</sup>.

### **c. Spécificités du prolactinome géant**

#### *i. Définition*

Il n'y a pas de définition consensuelle du prolactinome géant<sup>5,15</sup>. Le terme « prolactinome géant » est naturellement utilisé pour désigner de très grandes tumeurs invasives sécrétant de la PRL, mais divers critères de définition ont été proposés dans la littérature<sup>2</sup>.

Le critère le plus couramment utilisé, et de loin le plus important, est le diamètre tumoral supérieur ou égal à 40 mm<sup>2,22,5,7,15</sup>. Cette mesure a été fixée de façon arbitraire par similitude avec les dimensions des anévrysmes cérébraux dits géants<sup>2,7</sup>. Certains auteurs ont précisé qu'une extension de 40 mm au-delà du jugum sphénoïdal ou approchant de 6 mm ou moins du foramen de Monro étaient nécessaire pour parler de tumeurs géantes. D'autres ont limité leur définition à une extension supra-sellaire de plus de 20 mm au-delà du jugum sphénoïdal, quelle que soit la taille de l'extension infra, intra et para-sellaire. Enfin l'envahissement des structures adjacentes est également considéré par plusieurs auteurs comme un critère de définition<sup>2</sup>.

Un taux de PRL minimal à inclure dans la définition est plus sujet à débat. Il est admis que le taux de PRL est corrélé au volume tumoral, les prolactinomes géants sont donc responsables d'hyperprolactinémies très importantes, généralement supérieures à 1000 µg/l<sup>5,22,15</sup> et pouvant atteindre des seuils extrêmement élevés jusqu'à 100 000 µg/l<sup>3</sup>. La plupart des séries dans la

littérature utilisent ce seuil de 1000 µg/l<sup>2,7,15</sup>. A l'inverse, un taux de PRL trop bas, inférieur à 200-250 µg/l en regard d'un diamètre tumoral supérieur à 10 mm, est incompatible avec un macroprolactinome, et donc avec un prolactinome géant.

La sécrétion concomitante d'hormone de croissance (GH), d'adrénocorticotrophine (ACTH), ou de thyrostimuline (TSH) doit être éliminée<sup>22</sup>, car les tumeurs hypophysaires à sécrétion mixte ont une prise en charge différente<sup>2</sup>.

## *ii. Epidémiologie*

Les prolactinomes géants sont extrêmement rares, ne représentant que 1 à 5% de tous les prolactinomes<sup>3,30,4</sup>, soit moins de 0,5% des adénomes hypophysaires<sup>1,6</sup>, de ce fait leur prise en charge spécifique est peu codifiée<sup>2</sup>.

Les formes géantes sont plus répandues chez les hommes jeunes<sup>6</sup>. Le sex-ratio est de 9 hommes pour 1 femme<sup>15,3,4</sup>. L'âge médian au diagnostic du prolactinome géant est presque de 10 ans de moins chez les hommes que chez les femmes. Une différence de répartition au cours de la vie est observée entre hommes et femmes, avec un pic d'incidence vers 40 ans chez les hommes<sup>7</sup>; chez la femme, la répartition est bimodale avec un pic d'incidence vers 25 ans et un deuxième vers 50 ans<sup>2,3,7</sup>. Ces différences d'âge au diagnostic paraissent en lien avec un grand potentiel de croissance<sup>31</sup>, d'invasion<sup>7</sup> et d'agressivité<sup>1</sup> de ces tumeurs géantes chez l'homme, plutôt que par un diagnostic plus précoce en raison de symptômes hormonaux tels que l'aménorrhée et la galactorrhée chez les femmes.

## *iii. Clinique du prolactinome géant (Figure 7)*

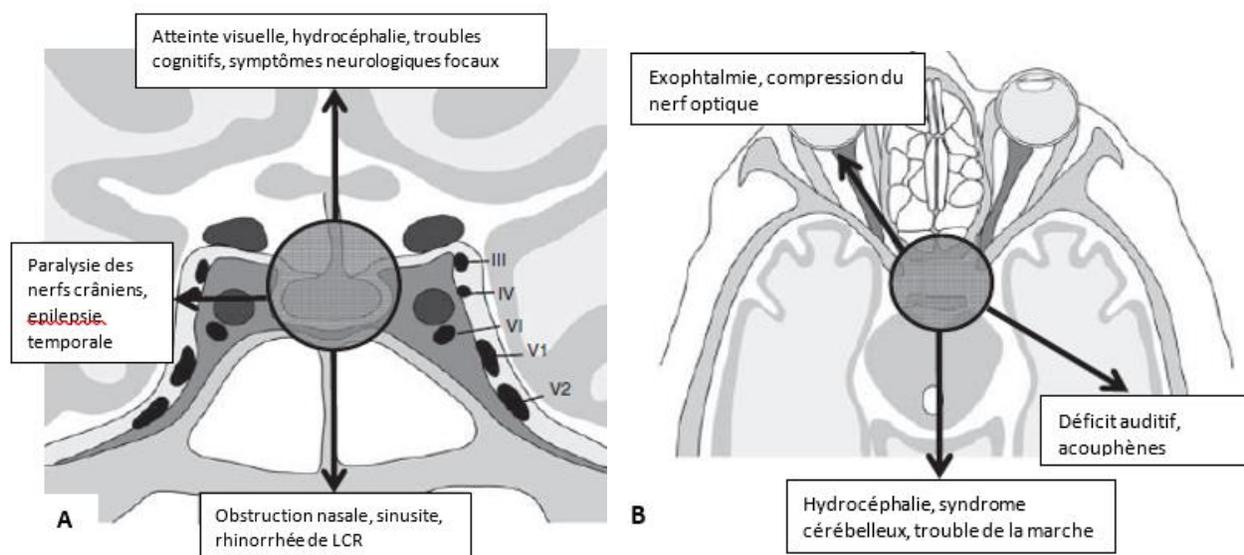
Des présentations atypiques sont plus souvent observées en cas de prolactinomes géants que dans les macroprolactinomes non géants, du fait de l'envahissement important des structures adjacentes à l'hypophyse et au-delà.

Cependant, les troubles du champ visuel peuvent être moins typiques dans les prolactinomes géants : scotome, hémianopsie temporale unilatérale ou paracentrale, simple

agrandissement de la tache aveugle, etc... Une diplopie et/ou un ptosis<sup>2</sup> peuvent se voir en cas d'extension aux sinus caverneux par l'atteinte des nerfs III, IV, et VI. L'atteinte du V engendrera une dysesthésie ou une névralgie faciale. Les troubles visuels sont significativement plus fréquents dans les prolactinomes géants que dans les macroprolactinomes non géants<sup>31</sup>.

Bien que l'extension la plus fréquente de ces grosses tumeurs soit supra-sellaire, une extension dans les 3 autres directions peut se voir et donc un envahissement du clivus, du sinus sphénoïdal, ou de l'ethmoïde vers le bas, et latéralement des sinus caverneux<sup>3</sup>. Selon la direction, on peut observer des symptômes ou des complications neurologiques peu communes pour des tumeurs développées au dépend de l'hypophyse<sup>2</sup>. Il peut s'agir d'une hypoacousie, d'une hémiparésie, d'épilepsie, d'hallucinations olfactives, de désorientation ou de troubles cognitifs, d'hydrocéphalie par envahissement du foramen de Monro, de syndrome frontal<sup>3</sup> ...

Dans de très rares cas, une extension antérieure vers l'ethmoïde et plus antérieure vers le naso-pharynx, sera à l'origine de symptômes ORL tels qu'une congestion nasale, une rhinorrhée, des difficultés respiratoires, ou des épistaxis<sup>2,3</sup>. Le diagnostic pourra alors être fait sur des biopsies de masse intra-nasale. L'extension antérieure et latérale engendrera des compressions du nerf optique voire une exophtalmie<sup>30</sup>. Enfin dans le sens inverse une extension postérieure engendrera un syndrome cérébelleux en lien avec l'atteinte du cervelet<sup>2</sup>.



**Figure 7 : Schéma en coupe coronale (A) et en coupe axiale (B) de la région hypophysaire et des structures environnantes avec les extensions possibles d'une prolactinome géant et des complications qui en résultent.**

#### *iv. Spécificités du traitement*

Les objectifs de traitement des prolactinomes géants sont les mêmes que pour tous les macroprolactinomes : la réduction du volume tumoral avec diminution de la compression des structures adjacentes<sup>5,3</sup>, la normalisation de la PRL, la restauration de l'eugonadisme et cela sans induire d'effet secondaire ou de dysfonctionnement hypophysaire autre<sup>15</sup>. Du fait de l'extension extra-sellaire et de l'envahissement des structures avoisinantes, le contrôle de l'effet de masse doit être une priorité dans la prise en charge des patients atteints de prolactinomes géants, afin d'obtenir un réversion rapide des symptômes neurologiques et ophtalmologiques<sup>5</sup>.

Ceci a mené pendant longtemps à considérer la chirurgie comme le traitement de première ligne de ces tumeurs, mais devant une morbi-mortalité élevée, et une efficacité très limitée, d'autres stratégies thérapeutiques se sont développées<sup>2</sup>. Le traitement médical avec les agonistes dopaminergiques est désormais le traitement de première intention<sup>11</sup>.

Comme pour le traitement des macroprolactinomes non géants, la Cabergoline doit être instaurée à une dose de 0,5 à 1,0 mg/semaine, qui est ensuite individuellement ajustée en fonction de la réponse biologique et de la tolérance<sup>3,32</sup>. La posologie sera augmentée de façon prudente sur plusieurs mois<sup>33</sup>. Il est déconseillé de commencer par une dose plus élevée de DA ou d'augmenter trop rapidement la dose. Une réduction massive du volume tumoral peut favoriser une fuite de LCR ou une apoplexie hypophysaire<sup>2,3</sup>.

Généralement, 2 mg/semaine de Cabergoline sont suffisants pour contrôler la PRL et réduire le volume tumoral chez les patients atteints de macroprolactinomes non géants<sup>5</sup>. Dans les cas de prolactinome géant, des doses plus élevées que les doses conventionnelles étaient souvent nécessaires dans la littérature<sup>32</sup>. Dans le traitement des macroprolactinomes, il est recommandé d'augmenter la dose de DA aux doses maximales tolérées avant d'envisager une chirurgie ou un traitement de seconde ligne<sup>13</sup>.

Au cours du traitement par DA des prolactinomes géants, on peut observer des complications telles qu'une hernie du lobe frontal et du chiasma optique dans la selle turcique, une pneumocéphalie, ou des fuites de liquide céphalo-rachidien en lien avec l'érosion osseuse de la base du crâne causée par les tumeurs et démasquée lors de la diminution du volume tumoral<sup>5</sup>. Il existe un risque non négligeable d'apoplexie hypophysaire lors du traitement par DA.

L'arrêt des DA, comme proposé en cas de microprolactinome, est controversé en cas de macroprolactinome, il n'existe aucune recommandation en faveur de l'arrêt des DA pour les tumeurs géantes<sup>11</sup>. En cas de réponse très favorable, le traitement médical doit être maintenu presque invariablement à vie dans le cadre d'un prolactinome géant<sup>2</sup>, afin de maintenir le taux de PRL et de prévenir la croissance tumorale<sup>3</sup>. Une diminution de dose est possible si la PRL est normale et la masse tumorale bien contrôlée<sup>3</sup>.

Les patients porteurs d'un prolactinome géant répondent généralement au traitement par agonistes dopaminergiques, malgré la grande taille de la tumeur. Mais en raison de l'importance du volume tumoral, un traitement multimodal peut être nécessaire pour normaliser le taux de PRL et contrôler l'expansion tumorale. De plus, certains prolactinomes géants présentent un comportement agressif, et le contrôle de la sécrétion et de la croissance tumorale dans ce sous-groupe est plus difficile<sup>5</sup>. Si la tumeur est particulièrement volumineuse et qu'il y a des dommages de longue date sur les voies visuelles ou la fonction hormonale hypophysaire, il risque de ne pas y avoir de récupération visuelle ou de restauration de la fonction gonadique<sup>3</sup>.

Concernant les prolactinomes géants, le terme « réponse insuffisante aux DA » peut être préférable à « résistance aux DA » car, bien que les tumeurs répondent généralement au traitement médical, une normalisation de la PRL est rarement atteinte en raison du volume tumoral important et de la PRL sérique extrêmement élevée au moment du diagnostic. Cependant, dans la littérature, le terme « résistance aux DA » englobe généralement à la fois les patients présentant une réponse insuffisante et les patients présentant une véritable résistance. L'absence totale de réponse est rare, et suggère une agressivité tumorale qui peut être un signe de malignité<sup>5,34</sup>.

Le rôle de la chirurgie en cas de prolactinomes géants résistants aux DA reste toutefois difficile à établir et l'indication peut être guidée par la portion de tumeur résiduelle potentiellement résecable et par l'expérience du neurochirurgien. Il est rapporté que la chirurgie améliore la réponse aux DA avec un meilleur contrôle sécrétoire et tumoral dans les suites de l'intervention<sup>5,15</sup>. Cependant, un tel avantage n'a pas été spécifiquement démontré dans le cas des tumeurs géantes<sup>2</sup>. La résection chirurgicale peut être plus difficile en cas de fibrose intratumorale, développée après un traitement long par DA<sup>3</sup>.

La résection chirurgicale est souvent difficile non seulement en raison de la grande taille de ces tumeurs, de leur proximité avec les nerfs et les vaisseaux de la base du crâne, mais aussi

du fait de leur tendance à envahir les sinus caverneux. Compte tenu de ces limites, les objectifs de la prise en charge chirurgicale sont principalement la décompression rapide, via une réduction du volume tumoral immédiate, la résection complète étant souvent irréalisable<sup>27</sup>.

Le rapport étroit entre l'hypophyse et le sinus sphénoïdal<sup>8</sup> en fait l'abord privilégié pour la chirurgie des pathologies hypophysaires, dont celle des prolactinomes géants<sup>2,5</sup>. La comparaison entre la chirurgie par voie trans-crânienne et la chirurgie endoscopique par voie trans-sphénoïdale pour les adénomes hypophysaires géants, y compris pour les prolactinomes géants, a montré que les patients ayant subi une approche endoscopique avaient des meilleurs résultats en termes de résection et de récupération visuelle<sup>27</sup>. Le risque de complications aiguës et à long terme est aussi nettement moins important en cas de chirurgie de résection par voie trans-sphénoïdale<sup>27</sup>.

Une guérison chirurgicale a été rapportée dans un nombre très limité de prolactinomes géants opérés par voies trans-sphénoïdales et/ou transcrâniennes<sup>3</sup>. Les séries chirurgicales ont rapporté la persistance post-opératoire d'une hyperprolactinémie et d'importants reliquats tumoraux. De plus, comme déjà mentionné, les taux de morbidité et de mortalité associés à une intervention chirurgicale sont considérablement plus élevés pour les adénomes hypophysaires géants que pour les plus petits adénomes non invasifs<sup>2</sup>. Le diabète insipide post-opératoire est la complication la plus fréquente, avec la fuite de LCR par création d'une brèche ostéo-méningée<sup>5</sup>. Des troubles cognitifs, des atteintes nerveuses, des méningites, ou une dégradation de la vision peuvent également se voir en post-opératoire<sup>3</sup>. Les indications doivent donc être limitées<sup>2</sup>.

#### *v. Le suivi*

Actuellement, il n'y a pas de consensus clair sur la fréquence de réalisation des examens biologiques et les imageries de suivi.

Concernant les IRM de suivi pour les patients atteints de prolactinome, la recommandation générale est de répéter l'IRM à 1 an pour les microprolactinomes et à 3 mois après l'initiation d'un DA pour les macroprolactinomes, ou en cas de nouveau symptôme (troubles visuels, céphalées...) ou d'augmentation du taux de PRL sous DA<sup>16</sup>.

Il est difficile de dire si les prolactinomes géants sont des macroprolactinomes ordinaires dont les dimensions seraient dues à un retard diagnostique ou s'ils représentent une entité clinique distincte<sup>30</sup>. Nous ne savons pas à l'heure actuelle déterminer l'impact d'un traitement au long cours par DA plutôt que par chirurgie sur le pronostic clinique, visuel, et biologique, ni à quel moment exact au cours du suivi envisager la chirurgie. En l'absence de consensus, la prise en charge paraît calquée sur celle des macroprolactinomes, or nous avons vu qu'il existe certaines différences.

## **II. OBJECTIFS DE L'ETUDE**

L'objectif principal de notre étude était d'analyser les caractéristiques cliniques, les complications, ainsi que l'approche thérapeutique et le résultat du traitement de patients présentant un prolactinome géant et suivis au CHU de Nice. L'objectif secondaire était d'identifier un facteur prédictif de réponse au traitement par agoniste dopaminergique chez ces patients.

## **III. MATERIEL ET METHODE**

Nous avons réalisé une étude rétrospective et monocentrique au sein du CHU de Nice dans les services d'endocrinologie, d'ophtalmologie, de neurochirurgie et d'anatomopathologie.

### **a. Recrutement des patients**

Dans le service d'endocrinologie, de neurochirurgie et d'ophtalmologie, les patients ont été recrutés lors de leur passage en consultation, en service d'hôpital de jour ou d'hospitalisation conventionnelle. La base de données informatiques colligeant, depuis 2014, tous les dossiers de patients dont la prise en charge a été validée en « RCP hypophyse » et la base de données locale « Bamara » issue de la banque nationale de données de maladies rares ont également été consultées pour le recrutement.

Dans le service d'anatomopathologie, les patients ont été recrutés parmi tous les patients opérés d'un adénome hypophysaire dont l'analyse anatomopathologique a été réalisée au CH de Nice depuis 2010. Cette liste comprenait initialement l'intégralité des adénomes hypophysaires sans critère de taille ou de type histologique.

### **b. Critères d'inclusion et d'exclusion**

Ont été inclus les patients porteurs d'un prolactinome géant, pris en charge au CHU de Nice après 2010, définis selon les critères d'inclusion suivants (établis à partir des données de la littérature) :

- Un grand diamètre tumoral  $\geq 40$  mm ou plus dans n'importe quelle direction et avec une extension extra-sellaire
- ET une Prolactine  $\geq 1000$   $\mu\text{g/l}$

Le critère d'exclusion était :

- La présence d'une sécrétion concomitante de GH, d'ACTH ou de TSH.

### **c. Recueil et exploitations des données**

Les données ont été recueillies dans les dossiers médicaux papier et informatisés du CHU de Nice, mais aussi dans le cabinet d'endocrinologues libéraux qui assuraient le suivi de certains patients en routine. Les données collectées concernaient :

- Les circonstances de découverte : incidentalome, syndrome tumoral, syndrome sécrétoire, analyse anatomopathologique
- Les caractéristiques cliniques au diagnostic : âge, sexe, symptômes ophtalmologiques (baisse d'acuité visuelle, amputation du champ visuel, diplopie, cécité), symptômes neurologiques (céphalées, syndrome méningé, vertiges, troubles cognitifs, hydrocéphalie), symptômes ORL (rhinorrhée, épistaxis, congestion nasale), symptômes hormonaux (hypogonadisme, troubles de la libido, gynécomastie, galactorrhée, aménorrhée primaire ou secondaire)
- Les caractéristiques biologiques au diagnostic : taux de PRL, présence de déficits antéhypophysaires ou d'un diabète insipide

- Les caractéristiques radiologiques au diagnostic : type d'examen (IRM ou TDM), taille, aspect de l'adénome, invasion des structures extra-sellaires, compression du chiasma, aspect de l'hypophyse saine et de la tige pituitaire
- Les caractéristiques ophtalmologiques au diagnostic : acuité visuelle, champs visuel, FO, OCT
- La stratégie thérapeutique initiale : traitement médical par DA (molécule, posologie initiale), prise en charge chirurgicale (indication, voie d'abord)
- Les caractéristiques anatomopathologiques (Ki-67, nombre de mitoses pour 10 champs) pour les patients opérés ou biopsiés au diagnostic ou au cours du suivi
- Le statut génétique pour les mutations des gènes *AIP*, *MEN1* et *CDKN1B*
- Les données du suivi : durée totale de suivi, récupération neurologique, évolution biologique et/ou radiologique et/ou ophtalmologique à 1 mois, 3 mois, 6 mois, 1 an puis de façon annuelle,
- Les données sur les modifications thérapeutiques au cours du suivi et sur les traitements de deuxième ou troisième ligne éventuelles

Les caractéristiques des patients ont été décrites selon leur nature par moyenne ou écart type (sd pour déviation standard) ou effectifs et pourcentages, et ont été comparés selon les variables d'intérêt à l'aide de tests paramétriques et non paramétriques. Pour les variables catégoriques nous avons effectué le test du chi2 et à défaut le test non paramétrique de Fisher. Pour les variables continues, le test paramétrique de Student avec une éventuelle correction de Welch et à défaut le test non paramétrique de Wilcoxon. Le seuil de significativité retenue est  $p < 0,05$ . Les données ont été analysées à l'aide du logiciel statistique R version 3.6.2.

#### **IV. RESULTATS**

Pour obtenir une image globale des caractéristiques de ces patients et de l'efficacité des différentes prises en charges (médicales ou chirurgicales) en l'absence de consensus, nous avons examiné les réponses individuelles de 14 patients atteints de prolactinomes géants pris en charge dans notre CHU depuis 2010.

### **a. Données générales**

Entre 2010 et 2021, quatorze patients ont été pris en charge pour un prolactinome géant dans notre centre. Le tableau 1 présente leurs caractéristiques générales et les circonstances de découverte. Notre cohorte se compose de :

- 11 hommes (78,5%), âge moyen au diagnostic : 47 ans (min 18 ; max 81 ; sd = 20,4)
- 3 femmes (21,5%), âge moyen au diagnostic : 65 ans (min 52 ; max 76 ; sd = 11,5)

Soit un sex-ratio homme/femme de 3,6.

L'âge moyen lors du diagnostic de la pathologie était de 51 ans (âges extrêmes 18 – 81 ans, sd 19,9). Quatre des quatorze patients inclus dans notre cohorte avaient moins de 35 ans au moment du diagnostic, tous de sexe masculin. De plus une différence de presque 20 ans était observée entre les hommes et les femmes de notre étude au moment du diagnostic.

La durée moyenne de suivi des 14 patients était de 40,4 mois (sd = 31,2). Le temps de suivi le plus court était de 2 semaines pour un patient décédé dans les suites immédiates du diagnostic et le plus long était de 90 mois. Le suivi s'arrêtait soit au décès du patient, soit à la dernière évaluation avant le 30/08/2021.

Au cours du suivi (tableau 1) :

- Un patient a été perdu de vue (patient 10)
- Quatre patients sont décédés (patients 3, 5, 9 et 12)

Durant la première année suivant le diagnostic, les patients ont été en moyenne évalués à 3 mois, 6 mois et 12 mois (clinique, biologie (hypophysioGramme), +/- évaluation ophtalmologique (CV, acuité visuelle, FO et OCT), +/- IRM hypophysaire), puis de façon annuelle ou bi-annuelle pour ces mêmes paramètres.

**Tableau 1 : Caractéristiques générales et circonstances de découverte**

Patients	Sexe	Age au diagnostic (ans)	Durée du suivi (mois)	Dernier statut	Circonstances de découverte	
1	F	66	90	Vivant	Symptômes hypophysaires	<b>Déficit hormonal</b> : hyponatrémie sur un déficit corticotrope
2	M	31	31	Vivant	Symptômes hypophysaires	<b>Troubles visuels</b> : BAV + amputation du CV
3	M	50	30	Décédé	Incidentalome	<b>Imagerie cérébrale</b> : bilan de malaises
4	M	57	31	Vivant	Incidentalome	<b>Analyse anatomopathologique</b> : exérèse d'une tumeur de la base du crâne évocatrice de méningiome
5	M	81	0	Décédé	Incidentalome	<b>Analyse anatomopathologique</b> : biopsie de tumeur sphénoïdale
6	M	62	17	Vivant	Symptômes hypophysaires	<b>Syndrome tumoral</b> : BAV OG + céphalées
7	M	18	60	Vivant	Symptômes hypophysaires	<b>Déficit hormonal</b> : retard pubertaire et galactorrhée
8	F	52	16	Vivant	Symptômes hypophysaires	<b>Troubles visuels</b> : BAV + amputation du CV
9	M	61	87	Décédé	Symptômes hypophysaires	<b>Troubles visuels</b> : amputation du CV
10	M	32	62	Perdu de vue	Symptômes hypophysaires	<b>Troubles visuels</b> : BAV brutale OD
11	M	47	69	Vivant	Symptômes hypophysaires	<b>Troubles visuels</b> : hémianopsie bilatérale
12	F	76	65	Décédé	Incidentalome	<b>Analyse anatomopathologique</b> : chirurgie de dérivation et d'exérèse en urgence pour hydrocéphalie
13	M	58	5	Vivant	Incidentalome	<b>Imagerie cérébrale</b> : syndrome dépressif et tremblements d'une main
14	M	18	3	Vivant	Symptômes hypophysaires	<b>Syndrome tumoral</b> : BAV avec céphalées

CV = champ visuel ; BAV = baisse d'acuité visuelle ; OD = œil droit ; OG = œil gauche

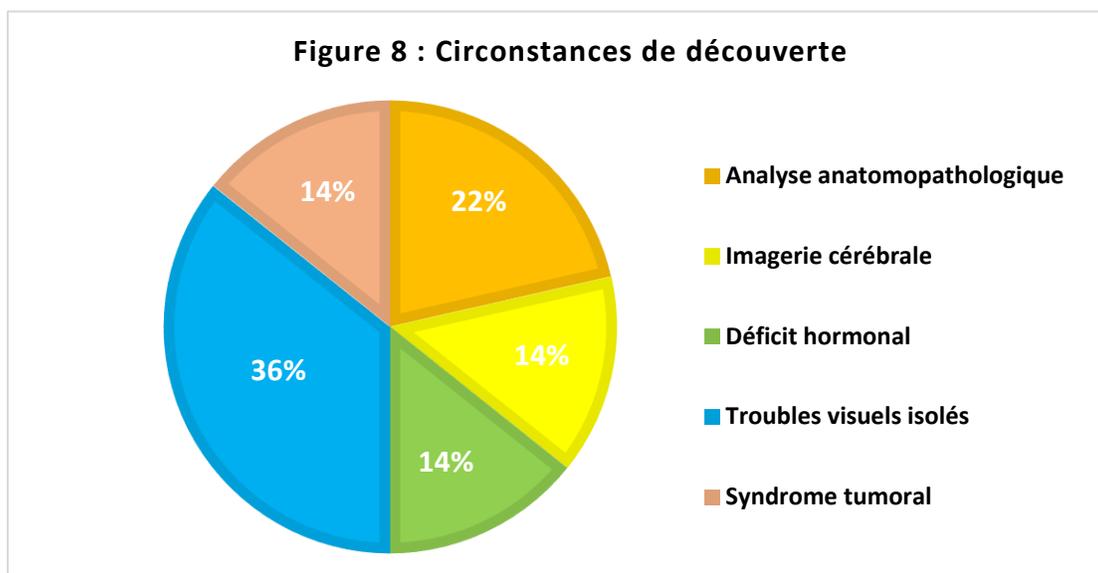
### b. Circonstances de découverte (Tableau 1)

Un symptôme (neurologique, ophtalmologique ou hormonal) orientant vers une pathologie hypophysaire était la circonstance de découverte la plus fréquente, cela concernait neuf patients soit 64,3% de notre cohorte (patients 1, 2, 6, 7, 8, 9, 10, 11 et 14). L'incidentalome était plus rare, dans seulement 35,7% des cas, avec la découverte sur une imagerie ou une analyse anatomopathologique (patients 3, 4, 12 et 13).

Chez les patients symptomatiques, un déficit hormonal était au premier plan chez deux patients, l'une présentait un déficit corticotrope symptomatique, avec une hyponatrémie majeure (patiente 1) et l'un présentait un hypogonadisme avec retentissement sur la croissance et la puberté du fait de son jeune âge (patient 7). (Figure 8)

Deux patients présentaient un syndrome tumoral associant des troubles visuels et des troubles neurologiques (patients 6 et 14). Chez cinq patients, il n'était observé que des troubles visuels isolés en lien avec une compression du chiasmatique (patients 2, 8, 9, 10 et 11). (Figure 8)

Dans les cas de découverte fortuite, deux diagnostics ont été fait suite à la découverte d'une tumeur de la base du crâne sur une imagerie cérébrale réalisée devant des symptômes neurologiques peu spécifiques, ayant conduit à la réalisation d'un hypophysigramme (patients 3 et 13). Chez trois patients, le diagnostic a été posé grâce à l'analyse anatomopathologique de la tumeur, soit après une neurochirurgie chez deux d'entre eux (patients 4 et 12), soit après une biopsie ORL, chez un patient (patient 5). (Figure 8)



### c. Modalités de la prise en charge

#### i. La prise en charge initiale (Tableau 2)

Onze patients (78,6%) ont été placés sous DA dès le diagnostic, les trois autres (21,4%) ont bénéficié d'une chirurgie initiale (patients 2, 4 et 12).

Chez les 3 patients ayant eu une chirurgie au diagnostic, un DA a été introduit dans les suites immédiates de la chirurgie.

**Tableau 2 : Données de la prise en charge**

Patients	Traitement de 1 <sup>ere</sup> ligne	Traitement de 2 <sup>ème</sup> ligne	Traitement de 3 <sup>ème</sup> ligne	Dose initiale de Cabergoline	Dose maximale de Cabergoline
1	Cabergoline	Chirurgie à 30 mois	Radiothérapie à 70 mois	1 mg / sem	3,5 mg / sem
2	Chirurgie	Cabergoline	-	0,5 mg / sem	4,5 mg / sem
3	Cabergoline	-	-	0,5 mg / sem	1,5 mg / sem
4	Chirurgie	Cabergoline	-	1,5 mg / sem	3,5 mg / sem
5	Cabergoline	-	-	0,5 mg / sem	1,5 mg / sem
6	Cabergoline	-	-	0,25 mg / sem	1,5 mg / sem
7	Cabergoline	-	-	0,5 mg / sem	1,5 mg / sem
8	Cabergoline	-	-	0,5 mg / sem	1 mg / sem
9	Cabergoline	-	-	1,5 mg / sem	3,5 mg / sem
10	Cabergoline	Chirurgie à 12 mois	-	1 mg / sem	3,5 mg / sem
11	Cabergoline	-	-	0,5 mg / sem	3,5 mg / sem
12	Chirurgie	Cabergoline	-	1 mg / sem	3,5 mg / sem
13	Cabergoline	-	-	1 mg / sem	1 mg / sem
14	Cabergoline	-	-	1 mg / sem	1,5 mg / sem

sem = semaine

### *ii. Prise en charge médicale*

La molécule introduite était la Cabergoline chez nos quatorze patients. La dose d'instauration moyenne était de 0,8 mg / semaine (min 0,25 ; max 1,5 ; sd 0,4) chez les patients traités médicalement d'emblée et de 0,7 mg / semaine en post-opératoire (min 0,5 ; max 1,0 ; sd 0,3). Cette différence n'était pas significative ( $p = 0,8$ ).

Lors du suivi, la dose de Cabergoline a progressivement été augmentée chez nos 14 patients, jusqu'à une dose maximale qui était en moyenne de 2,5 mg/sem. La dose n'a pas été augmentée jusqu'à la dose maximale autorisée du fait d'une mauvaise tolérance ou d'un suivi trop court. Des effets secondaires étaient décrits chez peu de patients. Il était observé une somnolence accrue, des troubles digestifs et des céphalées. Il n'a pas été mis en évidence de valvulopathie chez les 5 patients ayant bénéficié d'une surveillance régulière par échographie transthoracique (patients 1, 2, 6, 11 et 12).

Concernant les autres traitements médicamenteux, il a été introduit dès les premières analyses biologiques au diagnostic, une supplémentation en Hydrocortisone chez neuf patients (patients 1, 2, 4, 5, 7, 9, 10, 12 et 14), en Levothyroxine chez huit patients (patients 1, 2, 3, 7, 9, 10, 12 et 14), en Testostérone (Androtardyl®) chez un patient (patient 2), et en Desmopressine (Minirin®) chez la patiente opérée pour hydrocéphalie ayant développé un diabète insipide en post-opératoire (patiente 12).

### *iii. Prise en charge chirurgicale*

Trois patients ont eu une chirurgie d'exérèse initiale du fait :

- D'une baisse d'acuité visuelle d'emblée sévère avec une cécité monoculaire et un aspect kystique et nécrotique de la tumeur faisant craindre une difficulté d'action rapide d'un éventuel traitement par DA (patient 2)
- D'une prise en charge chirurgicale d'une lésion de la base du crâne décrite comme un méningiome sans bilan hypophysaire préalable (patient 4)
- D'une compression du 3<sup>e</sup> et du 4<sup>e</sup> ventricule avec hypertension intracrânienne, hydrocéphalie et trouble de la conscience nécessitant une décompression neurochirurgicale urgente et une dérivation de LCR (patiente 12)

Au cours du suivi, deux patients (patients 1 et 10) ont échappé au traitement par Cabergoline, avec une résistance tumorale et sécrétoire, nécessitant une prise en charge chirurgicale. Ils ont été opérés respectivement à 30 et 12 mois du diagnostic initial. Ces patients présentaient des hyperprolactinémies majeures à 756 µg/L (patiente 1) et 4400 µg/L (patient 10). Leurs tumeurs mesuraient respectivement 40 mm et 53 mm de grand axe avant la chirurgie, soit une diminution du volume tumoral de 11% pour la patiente 1 et de 5 % chez le patient 10 par rapport au diagnostic, sous Cabergoline 3,5 mg/sem pour les deux patients.

La chirurgie a été faite par voie trans-sphénoïdale chez trois patients (patients 1, 2 et 12) et par voie transcrânienne chez deux patients (patients 4 et 10). L'exérèse n'a été que partielle chez tous les patients pris en charge chirurgicalement, même après un traitement initial par Cabergoline. Une analyse anatomopathologique a été réalisée de façon systématique, retrouvant un adénome lactotrope sans autre contingent cellulaire.

Concernant l'indice Ki-67, il était connu pour 4 des patients opérés (patients 1, 2, 4 et 12), ainsi que pour le patient ayant bénéficié d'une biopsie devant la suspicion de tumeur ORL (patient 5). Il était inférieur à 1 % chez le patient opéré initialement pour son pronostic visuel (patient 2), et la patiente opérée à 30 mois du diagnostic (patiente 1), de 2,7% chez le patient opéré initialement pour une tumeur évocatrice de méningiome (patient 4), de 12% chez le patient biopsié (patient 5) et de 15% chez la patiente avec une hydrocéphalie patiente 12). Le Ki-67 était inconnu pour le patient opéré dans un second temps à 12 mois du diagnostic (patient 10).

Concernant l'index mitotique, il était connu pour 3 patients opérés (patients 1, 2 et 4) et pour le patient biopsié (patient 5). Il était inférieur à 1 mitose pour 10 champs chez le patient opéré initialement pour son pronostic visuel (patient 2), et la patiente opérée secondairement à 30 mois du diagnostic (patiente 1) ; de 5 mitoses pour 10 champs chez le patient opéré pour un méningiome (patient 4) ; et de 4 mitoses pour 10 champs chez le patient biopsié (patient 5). L'index mitotique était inconnu chez la patiente avec une hydrocéphalie (patiente 12) et le patient opéré dans un second temps à 12 mois du diagnostic (patient 10).

#### *iv. Radiothérapie*

Une patiente (patiente 1) a bénéficié d'une radiothérapie par protonthérapie, 70 mois après le diagnostic, du fait d'un mauvais contrôle tumoral (reliquat tumoral de 16 mm de grand

axe) et sécrétoire (prolactinémie = 1115 µg/L), sous Cabergoline 3,5 mg / sem et après une chirurgie d'exérèse incomplète.

#### **d. Statut vaccinal et génétique**

##### *i. Statut vaccinal*

Douze patients (85,7%) sur 14 ont été vaccinés contre le pneumocoque et certains méningocoques (A, B, C, W, Y) au cours du suivi, soit au moment du diagnostic soit en per-opératoire. Aucun patient n'a présenté une méningite avant ou après avoir été vacciné, ni au décours de la chirurgie hypophysaire.

##### *ii. Statut génétique*

Une recherche génétique a été réalisée chez 6 patients (42,9%). Tous les patients de moins de 30 ans au moment du diagnostic, à savoir 2 patients âgés de 18 ans, ont eu une recherche de mutation génétique pour les gènes *AIP* et *MEN1*. Quatre autres patients âgés de 31, 32, 47 et 57 ans ont eu une analyse génétique en l'absence d'antécédents familiaux ou de signes évocateur d'une pathologie syndromique. Les analyses génétiques ont montré l'absence de mutation pathogène chez les patients testés.

#### **e. Efficacité thérapeutique**

En l'absence de données concernant le suivi du patient 5 compte tenu de son décès précoce, les résultats concernent les 13 autres patients.

Au cours du suivi, quatre patients sont décédés :

- Le patient 3 d'un carcinome hépatocellulaire sur un foie cirrhotique secondaire à une hépatite C.
- La patiente 12 est décédée en EHPAD à l'âge de 82 ans, la cause du décès n'est pas connue.

- Le patient 5 est décédé deux semaines après le diagnostic de son prolactinome géant, la cause du décès n'est pas connue.
- Le patient 9 est décédé d'un cancer bronchique.

### *i. Sur le plan sécrétoire*

#### *Prolactinémie*

La prolactinémie initiale moyenne était de 6715 µg/L (valeurs extrêmes : 1180-26700 µg/L, sd = 7740,2), statistiquement comparable chez les femmes et les hommes ( $p = 0,64$ ). Chez deux patients (patients 4 et 15), la PRL a été dosée en post-opératoire suite aux résultats de l'analyse histologique concluant à un adénome lactotrope. (Tableau 3)

Lors de la première évaluation de la prolactinémie réalisée entre 1 et 4 mois après le diagnostic, quatre patients (patients 3, 7, 10 et 14) avaient normalisé leur PRL ( $\leq 20$  µg/L), neuf patients souffraient toujours d'hyperprolactinémie, un était décédé (patient 5). Le taux moyen de PRL lors de cette première évaluation était de 2291,2 µg/l (valeurs extrêmes : 6,4-23060 µg/L, sd = 6337,2). Il n'y avait pas de différence significative en termes de PRL entre les patients traités initialement par Cabergoline seule et les patients opérés (moyenne 618,8 µg/l vs 7865,8 µg/l,  $p = 0,08$ ). Le pourcentage moyen de diminution de la PRL entre le diagnostic et la première évaluation était de 94% (min 65% - max 100%) pour les patients traités par DA seul. Une diminution de 70 % était observé chez la patiente 12 après la chirurgie et l'introduction de DA à faible dose, et de 94 % pour le patient 2 dans les mêmes conditions. Le patient 4 présentait une PRL beaucoup plus élevée lors de la première évaluation qu'au diagnostic malgré la chirurgie et l'instauration de Cabergoline à 1 comprimé par semaine. La PRL au diagnostic avait été dosée en post-opératoire suite aux résultats de l'analyse anatomopathologique, le traitement par DA à faible dose n'avait été instauré que deux semaines après ce dosage et la chirurgie n'était que partielle, cela pouvant expliquer la hausse de la PRL initiale. (Tableau 3)

**Tableau 3 : Profil hormonal des patients**

Patients	Séquence thérapeutique	PRL (µg/l)			Variation de la PRL (%)		Déficits hormonaux		
		Diagnostic	1 <sup>er</sup> dosage	Dernier dosage	Diagnostic et 1 <sup>ère</sup> PRL	diag et dernière PRL	Au diagnostic	Post-opératoires	En fin du suivi
1	DA, chirurgie, radiothérapie	10970	3816	294	Diminution de 65 %	Diminution de 97 %	Gonadotrope Corticotrope Thyréotrope	Aucun	Gonadotrope Thyréotrope
2	Chirurgie, DA	3377	188	39,6	Diminution de 94%	Diminution de 99%	Gonadotrope Somatotrope Corticotrope Thyréotrope	Aucun	Gonadotrope Corticotrope Thyréotrope
3	DA	1550	8,3	1,00	Diminution de 100 %	Diminution de 99%	Somatotrope Thyréotrope	-	Thyréotrope
4	Chirurgie, DA	4720	23060	17	Majoration de 300%	Diminution de 100%	Pas de dosage pré-opératoire	Gonadotrope Corticotrope	Thyréotrope
5	DA	4756	-	-	-	-	Gonadotrope Corticotrope	-	-
6	DA	3317	175,2	19	Diminution de 95%	Diminution de 99%	Gonadotrope	-	Gonadotrope
7	DA	3721	17,5	1,00	Diminution de 100%	Diminution de 100%	Gonadotrope Somatotrope Corticotrope Thyréotrope	-	Gonadotrope Corticotrope Thyréotrope
8	DA	3376	156,1	11,70	Diminution de 95%	Diminution de 100%	Gonadotrope	-	Gonadotrope
9	DA	20972	1903	127	Diminution de 91%	Diminution de 99%	Gonadotrope Corticotrope Thyréotrope	-	Gonadotrope Thyréotrope
10	DA, chirurgie	26700	6,4	> 10000	Diminution de 100%	Diminution de 62%	Corticotrope Thyréotrope	DI	Gonadotrope Corticotrope Thyréotrope
11	DA	1281	27,1	8,40	Diminution de 98 %	Diminution de 100%	Gonadotrope	-	
12	Chirurgie, DA	1180	349,3	31	Diminution de 70 %	Diminution de 97 %	Pas de dosage pré-opératoire	Gonadotrope Somatotrope Corticotrope Thyréotrope DI	Gonadotrope Corticotrope Thyréotrope DI
13	DA	5830	67,6	133,5	Diminution de 99 %	Diminution de 98%	Gonadotrope	-	Gonadotrope
14	DA	2262	11	11	Diminution de 100%	Diminution de 89%	Gonadotrope Corticotrope Thyréotrope	-	Gonadotrope Corticotrope Thyréotrope

DI = diabète insipide

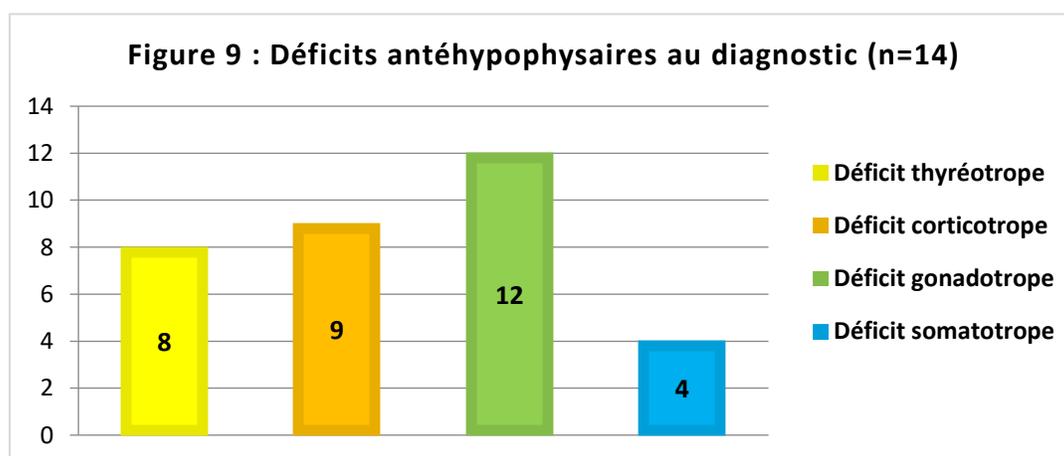
Lors du dernier contrôle biologique, sept patients avaient une prolactinémie normale (patients 3, 4, 6, 7, 8, 11 et 14), dont un seul opéré (patient 4), deux patients présentaient une hyperprolactinémie stable et asymptomatique, entre 20 µg/L et 50 µg/L (patients 2 et 12), et quatre patients présentaient une hyperprolactinémie majeure > 100 µg/L (patients 1, 9, 10 et 13). Il n'y avait pas de différence significative entre les patients traités initialement par Cabergoline

seule et les patients opérés (au diagnostic ou en cours du suivi) ( $p = 0,1$ ). Toutefois il y avait une différence statistiquement significative entre les doses de Cabergoline maximales utilisées dans les deux groupes ( $p = 0,006$ ), en effet la dose moyenne maximale de Cabergoline utilisée chez les patients ayant normalisé leur PRL était de 1,6 mg / sem contre 3,5 mg/ sem chez les patients avec une hyperprolactinémie persistante en fin de suivi. Le pourcentage moyen de diminution de la PRL entre le diagnostic et la dernière évaluation était de 98 % (min 89 % - max 100 %) pour les patients traités par DA seul, de 89,5 % (min 62 % - max 100 %) pour les quatre patients opérés (patients 2, 4, 10 et 12) et de 97 % pour la patiente ayant eu une radiothérapie en plus (Tableau 3). Le délai moyen de normalisation de la PRL sous DA était de 10,7mois (min 2 mois – max 30 mois) pour les 7 patients ayant pu la normaliser.

Le patient 10 avait initialement normalisé sa PRL dès la première évaluation, le suivi avait par la suite révélé une hausse de la PRL ayant nécessité une chirurgie à 12 mois du diagnostic, la dernière PRL à 62 mois de suivi était  $> 10000 \mu\text{g/l}$ . Toutefois la PRL de ce patient était extrêmement fluctuante au cours du suivi avec une excellente réponse initiale (normalisation de la PRL après 3 mois de suivi) pouvant s'expliquer par une mauvaise observance plutôt que par une réelle résistante à la Cabergoline. Ce patient est le seul perdu de vue de notre cohorte.

### *Déficits antéhypophysaires*

Au diagnostic, douze patients sur quatorze présentaient un déficit gonadotrope (patients 1, 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 11, 12, 13 et 14), quatre un déficit somatotrope (patients 2, 3, 7 et 12), neuf un déficit corticotrope (patients 1, 2, 3, 7, 9, 10, 12, 14) et huit un déficit thyroïdienne (patients 1, 2, 4, 5, 7, 9, 10, 12 et 14). (Figure 9).



Toutefois l'hypophysiogramme ayant été réalisé en post-opératoire pour les patients 4 et 12, il n'est pas possible de déterminer si ce sont des déficits secondaires à la chirurgie ou à l'envahissement tumoral (Tableau 3).

En fin de suivi, il persistait un déficit gonadotrope chez 10 patients (patients 1, 2, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 13 et 14), dont quatre (patients 6, 7, 8 et 14) avec une PRL normalisée. Le déficit gonadotrope du patient 10 avait été diagnostiqué en cours de suivi. Le délai entre la normalisation de la PRL et la fin du suivi était variable chez ces 4 patients : normalisation après 15 mois chez le patient 6 avec un suivi de 17 mois, normalisation en 2 mois pour le patient 7 avec un suivi de 60 mois, normalisation en 10 mois pour la patiente 8 avec un suivi de 16 mois, et normalisation en 2 mois chez le patient 14 pour un suivi de 3 mois. Il a été mis en évidence un déficit gonadotrope non présent initialement chez le patient 10 lors du 1<sup>er</sup> contrôle hormonal malgré la normalisation initiale de la PRL (patient 10). Aucun des patients présentant un déficit thyroïdienne au diagnostic n'avait récupéré en fin de suivi, et un patient (patient 4) a développé un déficit thyroïdienne, diagnostiqué à 18 mois de la prise en charge initiale. Trois patients (patients 1, 4 et 9) sur neuf ont récupéré de leur déficit corticotrope après 48 mois en moyenne et un patient (patient 2) de son déficit somatotrope en trois mois.

### *Diabète insipide*

Deux patients sur cinq ont développé un diabète insipide en postopératoire (patients 10 et 12). Aucun des patients n'a récupéré. Un traitement par Desmopressine a dû être instauré dans les suites immédiates de la chirurgie lors de l'hospitalisation en soins intensifs de neurochirurgie et n'a pas pu être arrêté par la suite.

### *ii. Sur le plan tumoral*

Concernant l'évaluation par imagerie conventionnelle, l'examen le plus largement utilisé pour le bilan initial de ces tumeurs était l'IRM, réalisée chez nos 14 patients (tableau 4). Quatre patients ont également bénéficié d'un scanner cérébral afin de caractériser l'envahissement osseux.

Le diamètre tumoral moyen au diagnostic était de 54 mm (valeurs extrêmes : 40 mm – 74 mm, sd 10,3). Un envahissement des sinus caverneux et du sinus sphénoïdal était observé chez 13 patients sur les quatorze inclus (absent chez la patiente 12). Une extension supra-sellaire était systématique, avec une compression du chiasma optique et de la tige pituitaire chez nos 14 patients. Une extension postérieure et/ou antérieure était plus rare.

Chez certains patients, du fait de la masse tumorale, il était identifié des extensions en dehors de la région péri-sellaire, avec :

- un effet de masse sur le tronc cérébral chez le patient 2
- un effet de masse sur le diencéphale et le lobe temporal chez le patient 4
- un effet de masse sur le nerf optique droit ou gauche chez deux patients (patients 6 et 11)
- une extension au 3ème ventricule, sans compression chez le patient 11
- une extension au 3ème et 4ème ventricule avec compression responsable d'une hydrocéphalie chez la patiente 12

Lors de la première évaluation par IRM, faite entre 3 et 6 mois après le diagnostic, il existait une différence de taille statistiquement significative entre les patients opérés et les patients traités par DA, avec une taille moyenne respective de 7 mm dans le groupe des patients opérés et de 44,7 mm dans le groupe des patients traités par DA seul ( $p < 0,001$ ). Le pourcentage moyen de diminution du plus grand diamètre tumoral chez les patients traités par DA était de 14,5 % (min 0 % - max 44 %) et de 86 % (min 82 % - max 87 %) chez les trois patients opérés.

A la fin du suivi, lors de la dernière IRM, la taille moyenne était de 29 mm chez les patients traités uniquement par DA, contre 33 mm pour les patients opérés au diagnostic ou lors du suivi. Cette différence n'est pas statistiquement significative ( $p=0,6$ ). Le pourcentage moyen de diminution chez les patients traités exclusivement par DA était de 43,1 % (min 23 % - max 100 %) et de 38,8 % (min 14 % - max 64 %) chez les cinq patients opérés initialement ou au cours du suivi.

Un patient (patient 11) traité exclusivement par DA était complètement guéri de son prolactinome géant après 46 mois de suivi sous traitement par Cabergoline à une dose maximale de 3,5 mg / semaine. Le traitement par DA a été diminué à une dose de 0,5 mg / semaine mais n'a pas été totalement arrêté chez ce patient. Il n'a pas récupéré de ses déficits antéhypophysaires, ni de son amputation du champ visuel.

**Tableau 4 : Caractéristiques IRM**

Patients	Séquence thérapeutique	Taille de la tumeur (mm)			% de diminution	
		Au diagnostic	1 <sup>ère</sup> évaluation	Dernière évaluation	Entre diag et première IRM	Entre diag et dernière IRM
1	DA, chirurgie, radiothérapie	45	45	16	Absence de diminution	Diminution de 64%
2	Chirurgie, DA	55	7	34	Diminution de 87 %	Diminution de 38%
3	DA	55	44	39	Diminution de 18 %	Diminution de 29%
4	Chirurgie, DA	74	7	40	Diminution de 90%	Diminution de 46%
5	DA	47	-	-	-	-
6	DA	61	57	44	Diminution de 7%	Diminution de 28%
7	DA	58	39	31	Diminution de 33%	Diminution de 46%
8	DA	46	38	35	Diminution de 17%	Diminution de 24%
9	DA	59	50	29	Diminution de 15%	Diminution de 51%
10	DA, chirurgie	56	54	48	Diminution de 3%	Diminution de 14%
11	DA	72	61	0	Diminution de 15%	Diminution de 100%
12	Chirurgie, DA	40	7	27	Diminution de 82%	Diminution de 32%
13	DA	44	34	34	Diminution de 23%	Diminution de 23%
14	DA	45	25	25	Diminution de 44%	Diminution de 44%

### *iii. Sur le plan visuel*

Onze patients sur 14 présentaient des symptômes ophtalmologiques au diagnostic, sept décrivaient un flou visuel (patients 2, 6, 8, 10, 12, 13 et 14), huit une amputation du CV à l'examen clinique (patients 2, 3, 5, 8, 9, 11, 12 et 14), et trois une cécité monoculaire (patients 2, 3 et 10). Deux patients n'avaient aucune plainte ophtalmologique (patients 1 et 7).

Treize patients sur 14 ont bénéficié d'une consultation ophtalmologique au diagnostic de leur prolactinome géant, dont une a été faite en post-opératoire chez la patiente 12, devant un tableau confusionnel aigu et hydrocéphalie nécessitant une prise en charge chirurgicale urgente. Le patient 4, dont le diagnostic initial était celui d'un méningiome, n'a pas eu d'évaluation

ophtalmologique. Douze patients ont eu une évaluation du champ visuel (patients 4 et 6 exclus), onze ont eu un fond d'œil (patients 1, 2, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 13 et 14), et six ont eu une OCT (patients 2, 3, 8, 9, 13 et 14). Il n'était pas précisé sur les courriers des ophtalmologues le type d'examen du CV effectué. Le patient 6 non compliant du fait d'un retard mental n'a pas eu d'évaluation du champ visuel. (Tableau 5)

Sept patients sur les 13 évalués présentaient une baisse de l'acuité visuelle significative au diagnostic. Une anomalie du champ visuel était retrouvée chez dix patients sur treize, dont six présentaient une hémianopsie bitemporale (patients 3, 5, 8, 9, 11 et 14), trois une cécité monoculaire (patients 2, 10 et 12) et un patient un scotome bilatéral (patient 7). Une atrophie optique uni ou bilatérale était rapportée chez quatre patients sur les six ayant bénéficié d'une OCT (patients 2, 3, 8 et 14). (Tableau 5)

Treize ont bénéficié d'une évaluation ophtalmologique entre 1 et 10 mois après le diagnostic, dont neuf avaient une anomalie du champ visuel initialement (le patient 5 étant décédé avant la première évaluation). Lors de cette première évaluation, il a été mis en évidence chez quatre patients une normalisation du champ visuel (patients 3, 8, 9 et 11), tous étaient sous Cabergoline à une dose moyenne de 1,1 mg / sem (min = 0,5 mg/sem – max = 1,5 mg/sem). Deux patients avaient une amélioration du champ visuel sans normalisation (patients 12 et 14), la première après chirurgie, le deuxième sous Cabergoline 1,5 mg/sem. Chez deux patients (patients 2 et 10), l'examen ophtalmologique était superposable à celui du diagnostic à savoir une cécité monoculaire. Chez les patients 1 et 13, le champ visuel était toujours normal. Le patient 7, qui présentait initialement un scotome bilatéral, présentait à 4 mois du diagnostic une quadranopsie temporale de l'œil gauche. Le patient 4 n'a pas eu d'évaluation du CV, et présentait une diplopie marquée en lien avec une paralysie du IV et du VI gauche.

A la fin du suivi, trois patients (sur dix présentant une anomalie au diagnostic) avaient normalisé leur CV (patients 3, 8 et 9), après 3,3 mois de suivi en moyenne (min = 3 mois ; max = 4 mois), ce qui correspond pour ces 3 patients à la première évaluation ophtalmologique. Six patients (patients 2, 6, 7, 10, 12 et 14) n'avaient pas récupéré de leur déficit visuel présent au diagnostic, parmi eux trois ont été traité uniquement par DA (patients 6, 7 et 14) à une dose

moyenne de CABERGOLINE en fin de suivi de 1,5 mg /sem et trois ont été opérés au diagnostic ou en cours de suivi (patients 2, 10 et 12). Les patients 12 et 14 présentaient une amélioration du CV sans normalisation. Le patient 4 présentait une diplopie secondaire à la chirurgie initiale qui n'a jamais récupéré. Le patient 11, après une récupération initiale rapide, a présenté une dégradation du champ visuel brutale à 42 mois de suivi du fait d'un pneumosinus dilatans sphénoïdal, sous Cabergoline sous 3,5 mg / sem. Les patients 1 et 13 n'ont jamais présenté d'anomalie ophtalmologique hormis des variations de leur AV de quelques points, pour la patiente 1 en lien avec une cataracte ayant nécessité une prise en charge chirurgicale. (Tableau 5)

**Tableau 5 : Caractéristiques ophtalmologiques au diagnostic et du suivi**

Patients	Séquence thérapeutique	Champ visuel au diagnostic	Acuité visuelle au diagnostic		Fond d'œil au diagnostic		OCT au diagnostic	CV lors de la première évaluation	CV lors de la dernière évaluation
			AV OG	AV OD	FO OG	FO OD			
1	DA, chirurgie, radiothérapie	Normal	7/10e	8/10e	Normal	Normal	Non réalisé	Normal	Normal
2	Chirurgie, DA	Cécité OG	1/20e	10/10e	Normal	Normal	Atrophie optique unilatérale	Cécité OG	Cécité OG
3	DA	Hémianopsie bitemporale	10/10e	10/10e	Non réalisé		Atrophie optique bilatérale	Normal	Normal
4	Chirurgie, DA	Pas de consultation						Diplopie marquée	Diplopie marquée
5	DA	Hémianopsie bitemporale	NC		Papille pale	Papille pale	Non réalisé	-	-
6	DA	Non réalisé	8/10e	<1/10e	Papille pale	Papille pale	Non réalisé	Cécité OD	Cécité OD Hémianopsie temporale OG
7	DA	Scotome bilatéral	8/10e	10/10e	Normal	Normal	Non réalisé	Quadransopie temporale OG	Quadransopie temporale OG
8	DA	Hémianopsie bitemporale	5/10e	7/10e	Normal	Normal	Atrophie optique bilatérale	Normal	Normal
9	DA	Hémianopsie bitemporale	NC		Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
10	DA, chirurgie	Cécité OD	9/10e	0/10e	Normal	Normal	Non réalisé	Cécité OD	Cécité OD Amputation temporale OG
11	DA	Hémianopsie bitemporale	NC		Non réalisé		Non réalisé	Normal	Hémianopsie bitemporale
12	Chirurgie, DA	Cécité OD	4/10e	0/10e	Normal	Normal	Non réalisé	Amputation temporale bilatérale	Amputation temporale OD
13	DA	Normal	7/10e	4/10e	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
14	DA	Hémianopsie bitemporale	6/10e	4/10e	Papille pale	Papille pale	Atrophie optique bilatérale	Quadransopie OD Normal OG	Quadransopie OD Normal OG

OD = œil droit ; OG = œil gauche

#### iv. Statut final

Pour plus de clarté, à partir des définitions de la résistance et de la rémission, nous avons classé nos patients en plusieurs catégories selon leur réponse aux DA et au traitement multimodal en fin de suivi. Le tableau 6 présente les différents statuts possibles en fonction de la PRL en fin de suivi et de la réponse tumorale :

- La rémission complète correspond à la normalisation de la PRL et la régression tumorale complète
- La rémission biologique correspond à une PRL normale en fin de suivi mais à la persistance d'une cible tumorale avec, selon que le pourcentage de diminution de taille est supérieur ou inférieur à 50%, respectivement une réponse partielle ou une réponse insuffisante.
- En cas de persistance de l'hyperprolactinémie, on parle de résistance ou de réponse insuffisante selon le pourcentage de diminution de la taille tumorale (respectivement < 50% ou > 50%).

Nous avons aussi pris en compte les doses de Cabergoline reçues.

**Tableau 6 : Classification des patients selon les statuts sécrétoire et tumoral en fin de suivi**

	<b>PRL normale</b>	<b>Hyperprolactinémie</b>
<b>Régression tumorale complète</b>	Rémission complète	
<b>Diminution de la taille tumorale &gt; 50%</b>	Rémission biologique Réponse tumorale partielle	Réponse insuffisante
<b>Diminution de la taille tumorale &lt; 50%</b>	Rémission biologique Réponse tumorale insuffisante	Résistance

En fin de suivi, six patients sur 13 n'avaient pas normalisé leur PRL (patients 1, 2, 9, 10, 12 et 13). La patiente 1 n'avait pas normalisé sa PRL, le plus grand diamètre tumoral avait diminué de 64% après 90 mois de suivi et 3 lignes de traitement, mais de seulement 13% sous traitement par DA avant la chirurgie, ce qui fait qu'elle n'était plus considérée comme résistante en fin de suivi. Quatre patients avaient une diminution de leur plus grand diamètre tumoral inférieur à 50% (patients 2, 10, 12 et 13), mais le patient 13 n'a reçu qu'une faible dose de Cabergoline (1 mg / semaine) du fait d'un suivi de courte durée. Donc seuls les patients 2, 10 et 12 étaient considérés comme résistants en fin de suivi selon la définition énoncée précédemment (échec de normalisation de la PRL et absence de réduction du volume tumoral de plus de 50%, malgré une

dose hebdomadaire d'au moins 2 mg de Cabergoline) au terme d'un suivi moyen de 62 mois. Le patient 9 avait une hyperprolactinémie persistante mais une réduction tumorale de plus de 50%, il était donc en réponse insuffisante.

Sept des 13 patients avaient normalisé leur PRL (Patients 3, 4, 6, 7, 8, 11 et 14). La réduction tumorale était de moins de 50% pour six d'entre eux, ils étaient donc en rémission biologique et réponse tumorale insuffisante. Toutefois, seul un d'entre eux (patient 4) avait une dose de Cabergoline supérieure à 2 mg / semaine.

Seul un patient était en rémission complète avec une PRL normale et une régression complète de son prolactinome géant en fin de suivi sous traitement par DA exclusivement (patient 11).

**Tableau 7 : Statut final des patients**

Patients	Séquence thérapeutique	Dose maximale de Cabergoline	Statut sécrétoire en fin de suivi	Statut tumoral en fin de suivi	Statut final
1	DA, chirurgie, radiothérapie	3,5 mg / sem	Hyperprolactinémie persistante	Diminution tumorale > 50%	Résistante (avant la chirurgie) Réponse insuffisante (après la chirurgie)
2	Chirurgie, DA	4,5 mg / sem	Hyperprolactinémie persistante	Diminution tumorale < 50%	Résistant
3	DA	1,5 mg / sem	Normalisation de la PRL	Diminution tumorale < 50%	Rémission biologique Réponse tumorale insuffisante
4	Chirurgie, DA	3,5 mg / sem	Normalisation de la PRL	Diminution tumorale < 50%	Rémission biologique Réponse tumorale insuffisante
5	DA	1,5 mg / sem	-	-	-
6	DA	1,5 mg / sem	Normalisation de la PRL	Diminution tumorale < 50%	Rémission biologique Réponse tumorale insuffisante
7	DA	1,5 mg / sem	Normalisation de la PRL	Diminution tumorale < 50%	Rémission biologique Réponse tumorale insuffisante
8	DA	1 mg / sem	Normalisation de la PRL	Diminution tumorale < 50%	Rémission biologique Réponse tumorale insuffisante
9	DA	3,5 mg / sem	Hyperprolactinémie persistante	Diminution tumorale > 50 %	Réponse insuffisante
10	DA, chirurgie	3,5 mg / sem	Hyperprolactinémie persistante	Diminution tumorale < 50%	Résistant
11	DA	3,5 mg / sem	Normalisation de la PRL	Régression tumorale complète	Rémission complète
12	Chirurgie, DA	3,5 mg / sem	Hyperprolactinémie persistante	Diminution tumorale < 50%	Résistant
13	DA	1 mg / sem	Hyperprolactinémie persistante	Diminution tumorale < 50%	Non classé car dose de Cabergoline 1 mg / sem
14	DA	1,5 mg / sem	Normalisation de la PRL	Diminution tumorale < 50%	Rémission biologique Réponse tumorale insuffisante

Nous avons comparé le groupe des patients ayant normalisé leur PRL en fin de suivi avec celui des patients ne l'ayant pas normalisée. Chez les patients ayant normalisé leur PRL, l'âge moyen au diagnostic était de 43,4 ans, le taux moyen de PRL initiale était de 2888 µg/L, le plus grand diamètre tumoral moyen au diagnostic était de 59 mm. Dans le groupe avec une hyperprolactinémie persistante en fin de suivi, l'âge moyen était plus élevé (= 54 ans), le taux de PRL initial l'était aussi (= 7054 µg/L) et le diamètre tumoral moyen était plus bas (= 50 mm). Sur le plan de l'axe gonadotrope, aucun patient n'avait récupéré une fonction gonadique en l'absence de normalisation de la PRL, et seulement trois patients avaient récupéré après normalisation de leur PRL.

## **V. DISCUSSION**

### **a. Résultats de l'étude**

Notre étude avait pour objectif principal d'analyser les caractéristiques cliniques, les complications, ainsi que l'approche thérapeutique et le résultat du traitement à long terme de patients atteints d'un prolactinome géant et suivis au CHU de Nice depuis 2010. Pour cela nous avons réunis une série de 14 patients, en choisissant des critères de définition utilisés dans la littérature. Ce travail a permis d'avoir une vision précise (clinique, hormonale, campimétrique et IRM) de l'évolution des patients suivis pour un prolactinome géant, en rassemblant ces informations à chaque évaluation. Nous nous sommes concentrés sur la première et la dernière évaluation dans le but de mettre en évidence des critères prédictifs de réponse au traitement par DA.

Nous avons retrouvé chez nos 14 patients : un sex-ratio homme/femme de 3,6 et un âge moyen lors du diagnostic de 51 ans. Un symptôme orientant vers une pathologie hypophysaire était la circonstance de découverte la plus fréquente, l'incidentalome était plus rare. Chez sept patients, les troubles visuels étaient au premier plan, et deux présentaient une symptomatologie de déficit hormonal. Au diagnostic, la prolactinémie initiale moyenne était de 6715 µg/L et le diamètre tumoral moyen était de 54 mm. Sept patients sur les 13 évalués présentaient une baisse de l'acuité visuelle significative au diagnostic et une anomalie du champ visuel était retrouvée chez dix patients sur treize. La durée moyenne de suivi était de 40,4 mois.

Globalement, le traitement médical était privilégié en première intention. Le recours à la chirurgie au cours du suivi était dicté par une réponse au traitement par DA jugée insuffisante alors que la chirurgie initiale était privilégiée en cas de troubles neurologiques ou visuels importants.

Peu de complications ont été rapportées sous DA, un patient a présenté un pneumosinus dilatans avec une aggravation du CV. Les complications les plus fréquentes après la chirurgie étaient le diabète insipide, et la brèche osteoméningée.

En termes d'efficacité thérapeutique, en fin de suivi, un patient était en rémission complète, deux patients étaient en réponse insuffisante, trois patients étaient résistants, six patients étaient en rémission biologique mais en réponse tumorale insuffisante, un patient n'avait pas été classé (résistant mais avec une dose trop faible de Cabergoline compte tenu du délai de suivi), un patient était décédé précocement. Sur le plan visuel, à la fin du suivi, trois patients (sur dix présentant une anomalie au diagnostic) avaient normalisé leur CV après 3,3 mois de suivi en moyenne. Six patients n'avaient pas récupéré de leur déficit visuel présent au diagnostic, parmi eux trois ont été traité uniquement par DA et trois ont été opérés au diagnostic ou en cours de suivi.

Nous n'avons pas pu mettre en évidence de façon significative des facteurs prédictifs de réponse au traitement en termes biologique ou tumoral, mais certaines différences étaient observées entre les groupes qui ont normalisé leur prolactine et ceux qui ne l'ont pas normalisée : les patients ayant normalisé leur PRL avaient tendance à être plus jeunes (43,4 ans versus 54 ans), avaient une prolactinémie moins élevée (2888  $\mu\text{g/L}$  versus 7054  $\mu\text{g/L}$ ), et par contre une taille tumorale plus grande (59 mm versus 50 mm) mais sans significativité statistique.

Nous avons pu mettre en évidence qu'avec seulement deux stratégies thérapeutiques, et donc peu de ressources thérapeutiques, une rémission du prolactinome géant est possible mais que cela impose plusieurs années de traitement et de suivi. Il a été plus difficile de statuer sur la résistance au traitement par DA par rapport à une réponse insuffisante, puisqu'une grande majorité de nos patients traités par DA a reçu une dose de Cabergoline inférieure à 2 mg par semaine, du fait d'une réponse partielle (sécrétoire, tumorale ou visuelle), d'une durée de suivi courte et plus rarement du fait d'une intolérance au traitement. De plus, nous n'avons pas observé de complication immédiate à l'introduction d'une très faible dose de Cabergoline ou au contraire à une dose élevée. Chez les patients en rémission biologique mais en réponse tumorale

insuffisante ayant reçu des doses de Cabergoline inférieures à 2 mg par semaine, la durée de suivi allait de 3 à 60 mois, alors que pour certains le CV n'était pas normalisé. Pour les patients en réponse insuffisante, un seul patient sur deux n'avait pas reçu une dose de Cabergoline suffisante. Un patient considéré comme résistant avait aggravé son CV sous DA seul, malgré des données concordant avec la résistance plusieurs mois avant. Il paraît donc important de proposer aux praticiens prescripteurs de Cabergoline d'introduire le traitement à une dose légèrement plus élevée avec pour objectif ce palier des 2 mg par semaine dans les 6 mois après le diagnostic, afin de démasquer précocement les patients résistants et les adresser vers une chirurgie complémentaire pour s'affranchir des dommages irréversibles sur l'hypophyse saine et les nerfs optiques, et/ou augmenter les doses de Cabergoline jusqu'à la dose maximale tolérée ou autorisée.

Pour la chirurgie, elle doit s'intégrer dans une prise en charge multimodale, car elle ne permet pas à elle seule une rémission complète. Elle trouve bien sûr sa place en première intention en cas de nécessité de décompression urgente et semble nécessaire chez un certain nombre de patients qui échappent au traitement médical soit en raison d'une efficacité tumorale insuffisante soit en raison d'une mauvaise observance médicamenteuse. Le recours à la chirurgie auprès de chirurgiens experts, avec des techniques de pointe, pourrait alors s'envisager dès lors que le patient est peu répondeur.

Il est décrit dans la littérature que les prolactinomes sont plus fréquents chez les femmes, mais plus agressifs et donc plus volumineux et invasifs chez les hommes, d'où une fréquence plus importante de prolactinomes géants chez les hommes<sup>35,31,7</sup>. Les caractéristiques de la population de notre étude concordent avec les données de la littérature, avec un sex-ratio en faveur des hommes, toutefois un peu plus bas que dans la littérature (3,6 versus 9 hommes pour une femme). L'âge au diagnostic était plus élevé chez les femmes et chez les hommes de notre cohorte que dans les études déjà réalisées<sup>35,7,2</sup>, mais restant en accord avec d'autres études selon lesquelles les prolactinomes géants sont observés dans une population de jeunes hommes<sup>36</sup>. Bien qu'il existe un risque accru de mutations génétiques germinales en cas d'adénome hypophysaire agressif ou envahissant, les mutations pathogènes d'*AIP* ou de *MEN1* restent rares, moins de 5% des adénomes hypophysaires ont une origine familiale<sup>37</sup>. L'âge au diagnostic plus élevé dans notre cohorte et le faible nombre de patients peut expliquer l'absence de mise en évidence d'un variant pathogène pour ces gènes lors des analyses génétiques de nos patients. De plus aucun de nos patients n'avait d'antécédent familial ou personnel orientant vers une origine génétique (NEM1 ou FIPA).

Les prolactinomes géants sont rarement diagnostiqués en pédiatrie<sup>38</sup>, tous les cas décrits concernent des garçons. Dans notre travail, aucun patient n'a été diagnostiqué durant la période pédiatrique. Deux patients, de sexe masculin, avaient 18 ans au moment du diagnostic. Un patient (patient 7) aurait consulté en pédiatrie à l'âge de 13 ou 15 ans pour un retard pubertaire, la PRL n'avait pas été dosée à l'époque. Ces données concordent avec le fait que les différences liées au sexe ne seraient pas dues à un retard de diagnostic, mais plutôt à un plus grand potentiel de croissance des cellules tumorales chez les hommes. Nous ne disposons toutefois pas des marqueurs de prolifération histologiques pour ces deux patients (7 et 14) puisqu'ils ont été traités par DA.

Malgré une agressivité que nous supposons plus importante chez les hommes que chez les femmes du fait de la répartition selon l'âge, il n'existait pas, dans notre cohorte, de corrélation entre la taille de la tumeur et le sexe, ni entre le taux de PRL et le sexe. Certaines études retrouvent des volumes tumoraux plus importants chez les hommes que chez les femmes sans que cette différence ne soit significative<sup>15</sup>.

Les symptômes cliniques de l'hyperprolactinémie chez la femme (aménorrhée et/ou galactorrhée) ne conduisent pas toujours à un diagnostic rapide de la maladie et un petit sous-ensemble de prolactinomes féminins présentera une croissance importante au fil du temps. Dans la revue de la littérature, réalisée par *Delgrange E et al*<sup>7</sup>, le délai entre l'apparition des symptômes et le diagnostic variait de 2 à plus de 30 ans. Le retard diagnostic n'est toutefois pas une caractéristique unique des prolactinomes géants, puisque dans l'étude historique de *Nabarro*<sup>39</sup>, la plupart des tumeurs sont intrasellaires au moment du diagnostic (84 %), mais 15 patientes présentaient une aménorrhée secondaire depuis plus de 10 ans. Dans notre étude deux femmes sur les trois incluses étaient ménopausées, ne nous permettant pas d'analyser la symptomatologie chez les femmes.

La prise en charge de ces tumeurs reste un défi et une guérison complète ne semble pas réalisable. Beaucoup d'études s'accordent sur un objectif symptomatique et non de guérison avec une réduction du volume et une suppression de la croissance tumorale, mais surtout une atténuation des symptômes neurologiques et ophtalmologiques. La normalisation de l'hyperprolactinémie et la restauration de la fonction gonadique et sexuelle restent des éléments importants dans l'évaluation de l'efficacité du traitement<sup>40</sup>. Les études rapportent que les microprolactinomes ont un taux de rémission relativement élevé de 90 %, lorsqu'ils sont traités avec la Cabergoline<sup>41</sup>. Avec l'augmentation de la taille de l'adénome et son caractère invasif au-

delà des marges sellaires, le taux de normalisation de la PRL diminue progressivement : 70 à 80 % pour les macroprolactinomes<sup>42</sup> et 60 à 68 % pour les tumeurs géantes à cellules lactotropes sous DA<sup>2,30</sup>. Dans notre série, si l'on tient compte uniquement des patients qui n'ont jamais été opérés (patients 3, 6, 7, 8, 9 11, 13 et 14), le taux de rémission en termes de PRL était de 75 %, nous observons une diminution moyenne de 43,1% du grand axe tumoral et un patient n'avait plus de cible IRM en fin de suivi.

Dans notre série, la normalisation de la PRL était observée après une durée moyenne de traitement de 10,5 mois et avec une dose moyenne de Cabergoline de 1,4 mg/semaine. Le plus grand diamètre tumoral au diagnostic n'était pas un facteur prédictif de réponse thérapeutique en termes de sécrétion de PRL, ni en termes de réduction de la taille tumorale de plus de 50 %. L'absence d'invasion du sinus caverneux était corrélée à une réponse structurelle complète dans certaines études<sup>6</sup>, dans d'autres il n'y avait aucune corrélation entre les caractéristiques histologiques et les signes d'invasion tumorale en IRM<sup>43</sup>. Dans notre étude, les caractéristiques de la tumeur sur l'imagerie initiale, comme l'invasion du sinus caverneux ou du sinus sphénoïdal n'ont pas eu d'impact sur la réponse sécrétoire ou tumorale au traitement médical.

En ce qui concerne la posologie de Cabergoline, quand nous comparions les doses utilisées dans la littérature à celles utilisées au cours du suivi chez nos patients, elles étaient en moyenne plus élevées que celles utilisées dans le traitement des macroprolactinomes non géants, comme c'est le cas dans l'étude comparative réalisée par *Espinosa et al*<sup>30</sup> qui comparait spécifiquement ces deux types de prolactinomes. En effet, dans cette étude la dose maximale moyenne de Cabergoline utilisée dans les traitements des macroprolactinomes non géants était de 1,5 mg / semaine contre 2 mg / semaine pour les prolactinomes géants, dans notre série, la dose maximale moyenne utilisée était de 2,5 mg / semaine. Un patient avait une dose supérieure à 3,5 mg/sem après une chirurgie, ne permettant pas la normalisation de la PRL. Une diminution de la dose n'avait été faite que chez le patient ayant normalisé son IRM en maintenant toutefois une dose minimale. Chez nos patients la posologie était augmentée lentement avec une adaptation en fonction de la tolérance et de l'efficacité initiale. Comme en témoignent certaines décisions de RCP, la persistance d'un volume tumoral important a influencé les praticiens dans leur décision de maintenir une dose élevée malgré une efficacité initiale sur la PRL à des posologies plus basses.

De nombreuses études thérapeutiques ont prouvé la supériorité de la Cabergoline sur la Bromocriptine dans le traitements des macroprolactinomes<sup>44</sup>. Il n'a pas été mis en évidence dans notre étude de critères cliniques, biologiques ou d'imagerie permettant de prédire une réponse

au traitement par Cabergoline. Une seule patiente a au cours de son suivi reçu de la Bromocriptine lors d'une hospitalisation en dehors de notre centre, et nous avons constaté dans les suites immédiates, une nouvelle ascension de la PRL. Dans notre série, nous avons observé que les patients ayant normalisé leur PRL ont reçu des doses de Cabergoline significativement moins élevées en moyenne que les patients gardant une hyperprolactinémie en fin de suivi, et ont répondu rapidement au traitement par DA, à de faibles doses de Cabergoline. Le traitement médical bien conduit reste efficace avec un effet rapide en terme sécrétoire puisque dès l'introduction de Cabergoline la PRL a nettement diminué, toutefois l'efficacité sur le long terme est plus lente pour des doses équivalentes voire plus importantes. Chez les patients ayant normalisé leur PRL de façon plus tardive, la dose de Cabergoline maximale était plus élevée, sans différence significative avec ceux l'ayant normalisée précocement. A l'inverse, les patients gardant une PRL toujours élevée en fin de suivi avaient reçu une dose de Cabergoline plus élevée après quelques mois voire années de suivi, et pendant de longues périodes, sans réponse biologique satisfaisante au décours de cette augmentation, pour certains. Comme l'ont montré *Liang Lv et al*, la réduction initiale de PRL semble prédire le niveau de PRL nadir pendant la période de suivi<sup>15</sup>.

Concernant les effets secondaires des DA, nos patients ont reçu des doses de Cabergoline élevée sur une période longue, avec des suivis allant jusqu'à 90 mois, parfois sans diminution de la dose et ce traitement sera probablement poursuivi à vie. Nous n'avons pas diagnostiqué de valvulopathie, mais nous constatons que seulement quelques patients ont été explorés et suivis sur le plan cardiaque, du fait de leur âge ou de leurs antécédents cardiovasculaires. Des études contestent la réalisation annuelle d'une échographie transthoracique chez les patients traités par DA au long cours et suggèrent que chez un patient asymptomatique à faible risque avec un examen cardiovasculaire normal, une lésion valvulaire cliniquement significative est très peu probable. *Caputo et al*<sup>45</sup> préconisent la réalisation d'un examen clinique cardiovasculaire annuel pour les patients atteints de prolactinome prenant de la Cabergoline, et réservent l'échographie cardiaque aux groupes de patients suivants : ceux avec un souffle audible à l'examen cardiovasculaire ; ceux traités pendant 5 ans ou plus et à une dose de 3 mg / sem ou plus et ceux qui seraient sous traitement par Cabergoline après l'âge de 50 ans.

Concernant la diminution du volume tumoral, l'effet de la Cabergoline semble constant au cours du suivi chez nos patients, puisqu'il n'existait pas de différence statistiquement significative à la fin du suivi entre le plus grand diamètre tumoral des patients traités médicalement et ceux opérés. La chirurgie est plus efficace initialement sur la réduction de la taille tumorale par rapport

au traitement médical par DA, mais cette différence tend à se réduire à long terme avec une augmentation progressive du reliquat tumoral sous traitement médical. Toutefois, devant des marqueurs de prolifération élevés, jouant un rôle important dans la croissance tumorale, nous pouvons supposer que la croissance tumorale et la taille des tumeurs de ces patients n'auraient pas été contrôlées par Cabergoline seule et qu'une réduction significative n'a été obtenue que grâce à la combinaison des traitements. Plusieurs marqueurs de prolifération ont été étudiés dans les prolactinomes invasifs<sup>46</sup>. À ce jour, il n'existe pas de marqueur robuste pour identifier les adénomes hypophysaires susceptibles de se développer, d'envahir ou de métastaser<sup>47</sup>. Cependant, en pratique clinique, le marqueur de prolifération le plus utilisé est le Ki-67. Un Ki-67 élevé (>3%) peut suggérer une tumeur agressive, alors que les tumeurs à faible Ki-67 (<3%) peuvent ou non présenter un comportement agressif<sup>48</sup>. Cela est concordant avec les résultats de notre travail puisque nous connaissions le Ki-67 de cinq patients et que la réponse au traitement ne paraissait pas corrélée au Ki-67. Deux patients avaient un Ki-67 > 10%, parmi ces patients un est décédé dans les suites immédiates du diagnostic et l'autre patiente a été opérée en urgence pour le pronostic neurologique devant des signes de compression, et a par la suite été traitée par DA à pleine dose. Cela n'a pas permis de normaliser la PRL, la diminution du volume tumoral entre le diagnostic et la fin du suivi n'était que de 32%, aucun de ses déficits antéhypophysaires n'a récupéré et il persistait en fin de suivi des anomalies visuelles. Pour les 3 patients avec un Ki-67 < 3%, une patiente a été opérée puis a eu une radiothérapie devant une hyperprolactinémie majeure sous DA 3,5 mg/sem, sans croissance significative de sa masse tumorale, les deux autres patients gardent un reliquat tumoral de petite taille stable, mais l'hyperprolactinémie a été plus difficilement contrôlée puisqu'un seul a normalisé son taux de PRL sérique après 30 mois de suivi.

Les données de la littérature suggèrent un taux de résistance aux DA élevés chez les patients présentant des tumeurs agressives<sup>49</sup>. Les patients considérés comme résistants au DA dans notre étude (1, 2, 10 et 12), avaient tous été opérés mais ne présentaient pas tous des facteurs de prolifération péjoratifs. Les patients 1 et 2 avaient un Ki-67 < 1% et un index mitotique de 1 mitose pour 10 champs, considéré comme peu agressif et pourtant n'ont pas répondu au traitement par DA, de même que la patiente 12 qui présentait un Ki-67 extrêmement élevé à 15%. À l'inverse, le patient 4 présentait un Ki-67 intermédiaire à 2,7% et un index mitotique à 4 mitoses pour 10 champs, donc plutôt élevé et avait normalisé, sous DA, son hyperprolactinémie majeure post-opératoire.

Malgré l'absence de recommandations spécifiques au prolactinome géant concernant l'attitude thérapeutique, les études ont montré le bénéfice global d'un traitement par DA par rapport à un traitement chirurgical dans la prise en charge des macroprolactinomes (incluant des prolactinomes géants)<sup>41,50</sup>. La chirurgie trouve sa place chez les patients présentant des signes neurologiques graves, une compression chiasmatique sévère, ou dans les cas de résistance ou d'intolérance aux DA<sup>33</sup>. Dans notre cohorte, cinq patients ont été opérés pour différentes indications. Le taux de chirurgie était de 35% ce qui est plus élevé que dans d'autres séries de prolactinomes géants (13-14%)<sup>2,30</sup>. À l'exception d'une étude rapportant un taux de rémission complète après chirurgie<sup>51</sup>, toutes les autres séries chirurgicales sur des tumeurs géantes ont rapporté la persistance post-opératoire de l'hyperprolactinémie et de résidus tumoraux importants<sup>52,53,54,55</sup>. Dans la série de prolactinomes géants d'*Hamidi et al*, les complications postopératoires observées incluaient de nouveaux déficits hypophysaires, principalement le déficit thyroïdienne, corticotrope et le diabète insipide transitoire ou permanent. Les autres complications liées à la chirurgie étaient les fuites de LCR secondaires à une brèche osteoméningée, les méningites, les œdèmes cérébraux, les convulsions, les AVC et les troubles mnésiques transitoires ou permanents. Notre étude incluait moins de patients et donc peu de patients opérés, mais nos données semblent en accord avec la littérature puisque chez tous les patients opérés, nous n'avons pas observé de rémission en termes de volume tumoral et rarement en termes de PRL. Tous nos patients ayant bénéficiés d'une chirurgie par voie trans-sphénoïdale ou par voie trans-crânienne ont présenté des complications dans les suites de leur chirurgie à type de diabète insipide permanent chez deux patients sur cinq, paralysie du IV et du VI gauche, des douleurs neuropathiques du V droit, une parésie de membre supérieur, des brèches osteoméningées chez deux patients opérés sur cinq sans complication infectieuse au décours. A l'inverse pour les patients traités par DA, une amélioration parfois rapide des symptômes sans effets secondaires a pu être observée. Seul un patient a présenté un tableau de pneumosinus dilatans en lien avec le traitement de la pathologie et la réduction progressive du volume tumoral.

Pour les deux patients opérés secondairement, l'intérêt d'une chirurgie plus précoce est difficile à démontrer car pour la patiente 1 la chirurgie n'a permis qu'une réduction temporaire de la PRL et du volume tumoral, toutefois sans effet secondaire au décours de la chirurgie, qui a eu lieu à distance de l'introduction d'un DA ayant permis une réduction minimale de la taille tumorale et notamment de l'envahissement latéral. Pour le patient 10, la chirurgie n'a pas permis de récupération visuelle, ni de contrôle de la PRL, malgré une réduction significative de la taille

tumorale. Toutefois chez ce patient peu observant de son traitement médical, la question d'une chirurgie plus précoce se pose, puisqu'elle aurait pu éviter une aggravation de la compression chiasmatique à l'origine de la dégradation secondaire du champ visuel de l'œil non atteint au diagnostic.

Pour le patient 4, dont l'indication chirurgicale initiale a été posée devant un aspect en IRM évocateur d'un méningiome, aucune exploration hypophysaire ou visuelle n'a été faite en préopératoire malgré une compression du chiasma et un envahissement de la selle turcique. De plus, la chirurgie a été à l'origine de complications chroniques altérant considérablement la qualité de vie de ce patient. Face à ce cas particulier, des explorations hypophysaires semblent indiquées devant toute tumeur de la base du crâne, en premier lieu pour prendre en charge un déficit corticotrope qui pourrait décompenser lors d'une neurochirurgie si elle est indiquée, ou lors de tout autre stress, ensuite car la grande majorité des tumeurs géantes d'origine hypophysaire sont des prolactinomes pouvant, comme nous l'avons mis en évidence, répondre à des traitements par DA. Devant toute grande tumeur de la base du crâne impliquant la région hypophysaire, la PRL doit donc être impérativement dosée avant toute intervention chirurgicale ou radiothérapie qui pourrait de fait être inappropriée<sup>56</sup>.

Concernant la récupération visuelle, nous avons mis en évidence que la cécité monoculaire qui concernait trois patients, en lien avec des dommages nerveux avancés, n'avait pas régressé, que le traitement ait été chirurgical ou médical. L'OCT chez le patient opéré pour le pronostic visuel (patient 2) était anormal au diagnostic comme chez trois patients ayant récupéré de leur hémianopsie bitemporale sous DA. Nous n'avons pas pu, par manque de données, mettre en évidence une relation entre les résultats de l'OCT et la récupération visuelle ou au contraire l'absence de récupération visuelle. Comme les signes cliniques visuels étaient très souvent manquants dans la retranscription de l'examen clinique des patients, cela ne nous a pas permis d'établir un lien entre leur présence initiale et la réponse sécrétoire, tumorale, ou visuelle. L'utilisation de la périmétrie automatisée permet une expertise ophtalmologique reproductible d'une évaluation à l'autre. Chez nos patients suivis au long cours, l'examen du CV était celui le plus souvent retranscrit dans les dossiers, par rapport à l'AV, aux résultats du FO ou de l'OCT. De nombreuses données étaient manquantes concernant le type d'examen du champ visuel réalisé, avec des atteintes parfois différentes (latéralité ou atteinte globale) d'une évaluation à l'autre sans dégradation des autres paramètres visuels. Toutefois, depuis quelques années, un parcours de soins spécialisés a été mis en place, permettant la réalisation systématique et à un rythme régulier de tous ces examens (AV, CV automatisé, FO et OCT), le dépistage d'une aggravation

visuelle précoce permettant ainsi un recours à la chirurgie plus précoce. Il n'existe pas d'étude dédiées à la récupération des paramètres visuels après chirurgie ou traitement par DA de prolactinome géant. Nous avons mis en évidence chez un petit nombre de nos patients une récupération visuelle très rapide (en quelques semaines) à l'introduction des DA en l'absence de diminution significative du volume tumoral sur l'IRM, probablement en lien avec des variations du volume tumoral minimales non détectées sur les IRM.

Une récupération du déficit gonadotrope était rarement observée, même après une normalisation de la PRL. Nous nous sommes posé la question du délai nécessaire à la récupération de l'axe gonadotrope après normalisation de la PRL et donc du délai à partir duquel nous devons considérer l'absence de chance de récupération afin d'introduire une supplémentation efficace. Cela n'était pas l'objet de notre travail, mais doit être étudié notamment pour les patients les plus jeunes, présentant des symptômes d'hypogonadisme marqués tels que le retard pubertaire et l'infertilité. Seuls deux des neuf patients qui présentaient un déficit gonadotrope au diagnostic avaient normalisé leur axe gonadotrope en fin de suivi. Il persistait un déficit gonadotrope chez quatre patients ayant normalisé leur PRL. Cette faible proportion de patients reflète le caractère mixte de l'origine du déficit gonadotrope dans cette pathologie, avec des dommages cellulaires importants secondaires à un effet de masse de ces tumeurs agressives, plutôt que par un hypogonadisme secondaire à l'hyperprolactinémie, bien que les deux phénomènes se superposent au diagnostic. De même qu'aucun patient n'a récupéré de son déficit thyroïdienne, et peu de leur déficit corticotrope. Au diagnostic, deux patients ne présentaient pas de déficit gonadotrope malgré leur hyperprolactinémie majeure, toutefois les taux de testostérone de ces deux hommes restaient dans la norme basse ; parmi eux un patient se plaignait de diminution de la libido et de dysfonction érectile, un traitement par Androtardyl a été envisagé mais n'a finalement pas été introduit devant les comorbidités hépatiques de ce patient. Il n'a été rapporté que de rares cas de patients avec une hyperprolactinémie majeure secondaire à des prolactinomes géants sans hypogonadisme, parfois en lien avec une co-sécrétion de LH<sup>57</sup>, ce qui n'était pas le cas chez nos deux patients. En termes de récupération des déficits hormonaux, nous n'observons pas de différence significative entre les patients traités par DA et ceux opérés. La présence ou l'absence de symptômes au diagnostic n'avaient pas d'influence sur la récupération, certains patients interrogés ne se plaignaient pas de symptômes d'hypogonadisme malgré un déficit hormonal objectivé. Concernant l'infertilité, le traitement par DA est très efficace pour diminuer les taux sériques de PRL, et la restauration de la fertilité peut être immédiate, avant même la reprise des cycles menstruels chez les femmes<sup>25</sup>. Pour les femmes de notre étude, nous

n'avons pas été confrontés au diagnostic de prolactinome chez des femmes avec un désir de grossesse, mais la chirurgie pourrait être une option pour une diminution rapide du volume tumoral, afin de limiter le risque de compression des voies visuelles en lien avec une grossesse et l'hypertrophie des cellules lactotropes au cours de cette période. Les données de la littérature sur l'utilisation des DA pendant la grossesse restent toutefois rassurantes<sup>58</sup>.

### **b. Forces et limites de l'étude**

La principale force de notre étude est de s'intéresser à une pathologie rare et peu étudiée. Il existe effectivement peu de données sur le devenir à long terme des patients porteurs de prolactinomes géants. Compte tenu de l'hétérogénéité des objectifs de prise en charge en fonction des symptômes présentés par ces patients mais aussi des différentes possibilités de prise en charge, il nous semblait intéressant d'analyser spécifiquement nos pratiques afin de les harmoniser.

Notre étude présente certaines limites, tout d'abord en raison de sa conception rétrospective, nous avons été confrontés à la présence de données manquantes, notamment ophtalmologiques, ce qui a pu limiter sa puissance. De plus, du fait de faibles échantillons de patients étudiés, la puissance statistique de notre étude est faible, et les comparaisons effectuées entre les groupes de patients opérés ou non, ceux ayant normalisé leur PRL ou encore ceux ayant obtenu une récupération visuelle en fin de suivi n'ont pas retrouvé de résultats statistiquement significatifs. Nous n'avons donc pas pu mettre en évidence de facteurs pronostics de réponse au traitement ou de récupération en faveur des DA ou de la chirurgie. Pour autant, un effectif de 14 patients pour une pathologie aussi rare que celle de notre étude, avec une exhaustivité sur les 11 ans de suivi dans notre centre, est une force. Le caractère monocentrique de notre étude était un point limitant en termes de nombre de patients mais aussi ne nous permettant pas de nous affranchir de l'effet-centre.

Toutefois notre étude peut être une base pour des études prospectives à plus grande échelle, permettant l'harmonisation des pratiques cliniques, thérapeutiques et des modalités de surveillance, à l'heure où se met en place un parcours patient spécifique au sein de notre centre, pour les pathologies hypophysaires. Cela permettrait de codifier une prise en charge chez nos patients porteurs de prolactinomes invasifs, afin de déterminer un rythme de suivi, et les examens

à réaliser auprès de praticiens experts du CHU de Nice. Il semble important que les examens au diagnostic mais aussi lors du suivi soient fait auprès de praticiens spécialistes en pathologies hypophysaires rares : endocrinologues, neurochirurgiens, ophtalmologues, et neuro-radiologues.

L'hétérogénéité en termes de durée de suivi était aussi un frein à la comparaison de nos patients. Certains patients avaient une durée de suivi courte, ne permettant pas l'évaluation du traitement par DA à long terme, alors que la poursuite du traitement permettra peut-être une rémission après plusieurs mois ou années de traitements.

### **c. Perspectives**

La prédiction du comportement des tumeurs hypophysaires géantes reste de nos jours un défi et la pathogénie des adénomes hypophysaires géants est en grande partie inconnue. Nous n'avons pas pu mettre en évidence de facteur prédictif de réponse au traitement par DA que ce soit clinique, biologique ou d'imagerie. De manière intéressante, les patients en rémission sécrétoire ont reçu des doses de Cabergoline nettement plus faibles. L'escalade thérapeutique semble donc être un facteur prédictif de l'absence de réponse sécrétoire. Cette donnée pourrait être exploitée afin de redéfinir la résistance au traitement et ainsi la place de la chirurgie ou de la biopsie, chez les patients porteurs de prolactinomes géants et peu répondeurs aux DA précocement. Malgré le caractère invasif de ces tumeurs géantes, les marqueurs de prolifération ne sont souvent que légèrement augmentés. La biopsie dans le diagnostic des prolactinomes géants n'est pas nécessaire, mais l'apport et la connaissance des marqueurs de prolifération devant toute tumeur de la base du crâne, chez les patients peu répondeurs au traitement initial pourrait guider la prise en charge vers une chirurgie, une radiothérapie ou un traitement systémique précoce. L'identification de nouveaux marqueurs moléculaires fortement exprimés ou à l'inverse peu présents du fait de mutations somatiques dans ces tumeurs géantes pourrait aider à mieux comprendre leur origine et leur évolution et ainsi trouver de nouvelles modalités thérapeutiques.

Nous avons observé, du fait de la longue durée de suivi des patients, une amélioration au fil du temps des pratiques, des connaissances et de la qualité des examens réalisés, notamment une approche précise de la mesure du volume hypophysaire par IRM à l'aide d'un logiciel spécialisé et de radiologues hypophysaires expérimentés. Nous n'avons pas pu utiliser le volume

tumoral dans la comparaison des IRM de nos patients car cette donnée n'est entrée dans les pratiques de notre centre que récemment. Pourtant, nous souhaitons poursuivre autant que possible à utiliser cette valeur du volume tumoral, cette donnée étant en effet plus reproductible et plus précise que la mesure des trois axes. Des études futures pourraient être réalisées d'une part pour étudier les variations minimales mais qui pourraient expliquer la récupération visuelle rapide en l'absence de diminution de certains diamètres utilisés dans notre série, d'autre part pour caractériser le volume des portions kystiques ou nécrotiques intra-tumorales et établir une relation entre la résistance aux DA et les caractéristiques tumorales atypiques. De même, il serait intéressant d'étudier les particularités cellulaires et moléculaires des patients répondeurs rapidement, en se posant la question de tumeurs plus ou moins différenciées et donc plus sensibles aux DA.

Concernant la Cabergoline, il existe de nombreuses séries décrivant son efficacité et sa supériorité sur la Bromocriptine. Toutefois les doses d'introduction, la fréquence de l'augmentation de doses mais surtout les modalités de la désescalade thérapeutique après contrôle de la maladie, ne sont pas étudiées spécifiquement pour ces tumeurs géantes.

Enfin comme pour toute pathologie chronique, une éducation thérapeutique des patients, visant à les aider à acquérir ou maintenir les compétences dont ils ont besoin pour gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique, fait partie intégrante de la prise en charge du patient. Ceci a pour but de les aider, ainsi que leurs familles, à comprendre leur maladie et leur traitement, à collaborer et à assumer leurs responsabilités dans leur propre prise en charge, dans le but de les aider à maintenir et améliorer leur qualité de vie.

## CONCLUSION

En conclusion, les prolactinomes géants sont un type particulier d'adénome hypophysaire caractérisé par un volume tumoral important, une hypersécrétion extrême de PRL et une sensibilité au traitement par DA. Cependant, même en utilisant des doses élevées de DA, la réponse ne permet qu'exceptionnellement une rémission complète sécrétoire et tumorale. Les objectifs du traitement doivent être individualisés et inclure les éléments suivants : la résolution des symptômes de compression aiguë s'ils existent, la réduction de la masse tumorale tout en évitant les complications aiguës ou à long terme d'un traitement agressif, la diminution des taux sériques de PRL à un niveau satisfaisant qui pourrait être celui de la restauration de la fonction gonadique et la régression des symptômes cliniques plutôt que la normalisation du chiffre de PRL en lui-même. Ces objectifs doivent se faire tout en préservant la fonction hypophysaire.

Malgré la grande taille de ces tumeurs et les multiples symptômes présentés, le traitement par DA reste celui de première intention, efficace chez les patients atteints de prolactinome géant, entraînant une réduction de la taille de la tumeur, une diminution des taux sériques de PRL et une atténuation de l'effet de masse et des symptômes liés à l'hyperprolactinémie. Notre étude confirme que le traitement médical a sa place en première intention et que la chirurgie d'emblée semble être réservée aux situations neurologiques aiguës.

Nos données montrent que le sexe, l'âge au diagnostic, la concentration sérique initiale de PRL, la taille de la tumeur et le type de traitement de première intention ne permettent pas de prédire la réponse thérapeutique.

Alors qu'une proportion de patients répond aux doses habituelles de DA, des doses élevées sont nécessaires chez la majorité des patients atteints de prolactinomes géants. Les patients atteints de prolactinomes géants auront besoin d'un plus grand nombre de traitements et n'atteignent néanmoins pas les objectifs thérapeutiques similaires à ceux obtenus chez les patients atteints de prolactinomes non géants. La chirurgie peut être indiquée dans certains cas; cependant, ses avantages et ses risques doivent être soigneusement examinés sur une base individuelle, car des complications permanentes peuvent se développer chez une proportion importante de patients. En raison de son caractère invasif, la résection tumorale totale macroscopique est presque impossible. La chirurgie doit être envisagée dans le cadre d'une approche multidisciplinaire. Une prolactinémie dépassant 1000 µg/L et une symptomatologie liée à un effet de masse ou à l'hyperprolactinémie, la compression chiasmatique avec amputation du

champ visuel isolé et l'invasion des sinus caverneux par la tumeur, ne constituent pas à elles seules des indications chirurgicales au diagnostic, mais un défaut du champ visuel évoluant rapidement ou une hypertension intracrânienne nécessitent une prise en charge urgente.

Notre expérience souligne l'importance d'un dosage de la PRL devant toute tumeur volumineuse de la base du crâne impliquant la région hypophysaire avant toute intervention chirurgicale ou radiothérapie inappropriée.

De manière générale, les effets positifs du traitement médical sont rapidement constatés sur la campimétrie (au cours des premières semaines chez certains de nos patients), même si la récupération n'est que rarement complète. Cependant, la réversibilité des déficits anté-hypophysaires présents au diagnostic et surtout le déficit gonadotrope est peu fréquent et doit conduire à modifier notre discours aux patients en termes de récupération sur ce point. Il est toutefois difficile de statuer sur le moment précis de l'introduction d'un traitement substitutif de l'axe gonadotrope, par rapport à la diminution ou à la normalisation de la PRL. La restauration de l'eugonadisme doit être atteinte autant en termes de symptômes que de bilan biologique et l'instauration d'un traitement substitutif pourrait se discuter alors même que la PRL n'est pas normalisée.

A l'échelle de cette étude monocentrique, nous avons mis en lumière des pratiques différentes au sein de notre centre d'une part du fait de l'absence de prise en charge très codifiée de cette pathologie rare et d'autre part compte tenu des évolutions de cette dernière décennie. Une collaboration pluridisciplinaire nous semble indispensable pour une prise en charge optimale de ces patients avec une évaluation endocrinienne, ophtalmologique, neurochirurgicale et radiologique, par des praticiens spécialisés et expérimentés dans le domaine des pathologies hypophysaires, au diagnostic et tout au long de leur suivi.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Almalki MH, Aljohani N, Alzahrani S, et al. Clinical Features, Therapeutic Trends, and Outcome of Giant Prolactinomas: A Single-Center Experience Over a 12-Year Period. *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes*. 2020;13:117955142092618. doi:10.1177/1179551420926181
2. Maiter D, Delgrange E. THERAPY OF ENDOCRINE DISEASE : The challenges in managing giant prolactinomas. *European Journal of Endocrinology*. 2014;170(6):R213-R227. doi:10.1530/EJE-14-0013
3. Shimon I. Giant Prolactinomas. *Neuroendocrinology*. 2019;109(1):51-56. doi:10.1159/000495184
4. Shimon I. Giant prolactinomas: Multi-modal approach to achieve tumor control. *Endocrine*. 2017;56(2):227-228. doi:10.1007/s12020-016-1225-x
5. Moraes AB, Marques dos Santos Silva C, Vieira Neto L, Gadelha MR. Giant prolactinomas: the therapeutic approach. *Clin Endocrinol*. 2013;79(4):447-456. doi:10.1111/cen.12242
6. Hamidi O, Van Gompel J, Gruber L, et al. Management and outcomes of giant prolactinoma : a series of 71 patients. *Endocrine Practice*. 2019;25(4):340-352. doi:10.4158/EP-2018-0392
7. Delgrange E, Raverot G, Bex M, et al. Giant prolactinomas in women. *European Journal of Endocrinology*. 2014;170(1):31-38. doi:10.1530/EJE-13-0503
8. Trouillas J, Catala M, Girod C. Anatomie et histologie de l'hypophyse humaine. *EMC - Endocrinologie - Nutrition*. 2007;4(2):1-16. doi:10.1016/S1155-1941(07)39075-6
9. Touraine P, Goffin V. Physiologie de la prolactine. *EMC - Endocrinologie*. 2005;2(1):50-76. doi:10.1016/j.emcend.2004.10.002
10. item-220-ndash-adenome-hypophysaire. <http://sfendocrino.org/article/391/item-220-ndash-adenome-hypophysaire>. Accessed August 2, 2021.
11. Eroukhmanoff J, Tejedor I, Potorac I, et al. MRI follow-up is unnecessary in patients with macroprolactinomas and long-term normal prolactin levels on dopamine agonist treatment. *European Journal of Endocrinology*. 2017;176(3):323-328. doi:10.1530/EJE-16-0897
12. Carija R, Vucina D. Frequency of Pituitary Tumor Apoplexy During Treatment of Prolactinomas with Dopamine Agonists: A Systematic Review. *CNSNDDT*. 2013;11(8):1012-1014. doi : 10.2174/1871527311211080011

13. Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, et al. Diagnosis and Treatment of Hyperprolactinemia: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2011;96(2):273-288. doi:10.1210/jc.2010-1692
14. 16\_jndes\_pathologies\_hypophysaires\_tests\_p\_chanson.pdf. Accessed July 19, 2021.
15. Lv L, Hu Y, Yin S, et al. Giant Prolactinomas: Outcomes of Multimodal Treatments for 42 Cases with Long-Term Follow-Up. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2019;127(05):295-302. doi:10.1055/a-0597-8877
16. Varlamov EV, Hinojosa-Amaya JM, Fleseriu M. Magnetic resonance imaging in the management of prolactinomas; a review of the evidence. *Pituitary*. 2020;23(1):16-26. doi:10.1007/s11102-019-01001-6
17. Menjot de Champfleury N, Menjot de Champfleury S, Leboucq N, Galanaud D, Bonafé A. Imagerie du chiasma optique et des voies optiques rétro-chiasmatiques. *Journal de Radiologie Diagnostique et Interventionnelle*. 2013;94(10):964-978. doi:10.1016/j.jradio.2013.04.011
18. Raverot G, Dantony E, Beauvy J, et al. Risk of Recurrence in Pituitary Neuroendocrine Tumors: A Prospective Study Using a Five-Tiered Classification. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2017;102(9):3368-3374. doi:10.1210/jc.2017-00773
19. Korbonits M, Storr H, Kumar AV. Familial pituitary adenomas - who should be tested for AIP mutations? *Clin Endocrinol*. 2012;77(3):351-356. doi:10.1111/j.1365-2265.2012.04445.x
20. retour-sur-le-congres-de-la-sfe-2020-symposium-sfe-firendo-prolactine-de-la-physiologie-aux-ade. Accessed August 2, 2021.
21. Dénes J, Swords F, Rattenberry E, et al. Heterogeneous Genetic Background of the Association of Pheochromocytoma/Paraganglioma and Pituitary Adenoma: Results From a Large Patient Cohort. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2015;100(3):E531-E541. doi:10.1210/jc.2014-3399
22. Andujar-Plata P, Villar-Taibo R, Ballesteros-Pomar MD, et al. Long-term outcome of multimodal therapy for giant prolactinomas. *Endocrine*. 2017;55(1):231-238. doi:10.1007/s12020-016-1129-9
23. Webster J, Piscitelli G, Polli A, Ferrari CI, Ismail I, Scanlon MF. A Comparison of Cabergoline and Bromocriptine in the Treatment of Hyperprolactinemic Amenorrhea. *N Engl J Med*. 1994;331(14):904-909. doi:10.1056/NEJM199410063311403
24. Brue T, Delemer B. Diagnostic et prise en charge des hyperprolactinémies – Consensus d'experts de la Société française d'endocrinologie (SFE). *Annales d'Endocrinologie*. 2007;68(1):e8-e14. doi:10.1016/j.ando.2007.02.006

25. Casanueva FF, Molitch ME, Schlechte JA, et al. Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas. *Clin Endocrinol*. 2006;65(2):265-273. doi:10.1111/j.1365-2265.2006.02562.x
26. cabergoline-16485.html. <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/cabergoline-16485.html> Accessed September 16, 2021.
27. Komotar RJ, Starke RM, Raper DMS, Anand VK, Schwartz TH. Endoscopic endonasal compared with microscopic transsphenoidal and open transcranial resection of giant pituitary adenomas. *Pituitary*. 2012;15(2):150-159. doi:10.1007/s11102-011-0359-3
28. Ježková J, Hána V, Kosák M, et al. Role of gamma knife radiosurgery in the treatment of prolactinomas. *Pituitary*. 2019;22(4):411-421. doi:10.1007/s11102-019-00971-x
29. Maiter D. Prolactinoma and pregnancy: From the wish of conception to lactation. *Annales d'Endocrinologie*. 2016;77(2):128-134. doi:10.1016/j.ando.2016.04.001
30. Espinosa E, Sosa E, Mendoza V, Ramírez C, Melgar V, Mercado M. Giant prolactinomas: are they really different from ordinary macroprolactinomas? *Endocrine*. 2016;52(3):652-659. doi:10.1007/s12020-015-0791-7
31. Iglesias P, Arcano K, Berrocal V, Bernal C, Villabona C, Díez J. Giant Prolactinoma in Men: Clinical Features and Therapeutic Outcomes. *Horm Metab Res*. 2018;50(11):791-796. doi:10.1055/a-0752-0741
32. Oguz A, Tuzun D, Sahin M, Gul K. Giant pubertal prolactinoma: Complete resolution following short term cabergoline treatment. *Niger J Clin Pract*. 2016;19(5):685. doi:10.4103/1119-3077.188693
33. Shimon I, Sosa E, Mendoza V, et al. Giant prolactinomas larger than 60 mm in size: a cohort of massive and aggressive prolactin-secreting pituitary adenomas. *Pituitary*. 2016;19(4):429-436. doi:10.1007/s11102-016-0723-4
34. Raverot G, Castinetti F, Jouanneau E, et al. Pituitary carcinomas and aggressive pituitary tumours: merits and pitfalls of temozolomide treatment. *Clin Endocrinol*. 2012;76(6):769-775. doi:10.1111/j.1365-2265.2012.04381.x
35. Schaller B. Gender-related differences in prolactinomas. A clinicopathological study. *Neuro Endocrinol Lett*. 2005;26(2):152-159.
36. Delgrange E, Trouillas J, Maiter D, Donckier J, Tourniaire J. Sex-Related Difference in the Growth of Prolactinomas: A Clinical and Proliferation Marker Study <sup>1</sup>. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1997;82(7):2102-2107. doi:10.1210/jcem.82.7.4088
37. Barry S, Korbonits M. Update on the Genetics of Pituitary Tumors. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. 2020;49(3):433-452. doi:10.1016/j.ecl.2020.05.005

38. Hoffmann A, Adelman S, Lohle K, Claviez A, Müller HL. Pediatric prolactinoma: initial presentation, treatment, and long-term prognosis. *Eur J Pediatr.* 2018;177(1):125-132. doi:10.1007/s00431-017-3042-5
39. Nabarro JDN. REVIEW: PITUITARY PROLACTINOMAS. *Clin Endocrinol.* 1982;17(2):129-155. doi:10.1111/j.1365-2265.1982.tb01573.x
40. Gillam MP, Molitch ME, Lombardi G, Colao A. Advances in the Treatment of Prolactinomas. *Endocrine Reviews.* 2006;27(5):485-534. doi:10.1210/er.2005-9998
41. Gillam MP, Molitch ME, Lombardi G, Colao A. Advances in the Treatment of Prolactinomas. *Endocrine Reviews.* 2006;27(5):485-534. doi:10.1210/er.2005-9998
42. Tirosh A, Benbassat C, Shimon I. Short-term decline in prolactin concentrations can predict future prolactin normalization, tumor shrinkage, and time to remission in men with macroprolactinomas. *Endocr Pract.* 2015;21(11):1240-1247. doi:10.4158/EP15804.OR
43. Chang CY, Luo CB, Teng MM, et al. Computed tomography and magnetic resonance imaging characteristics of giant pituitary adenomas. *J Formos Med Assoc.* 2000;99(11):833-838.
44. Delgrange E, Daems T, Verhelst J, Abs R, Maiter D. Characterization of resistance to the prolactin-lowering effects of cabergoline in macroprolactinomas: a study in 122 patients. *European Journal of Endocrinology.* 2009;160(5):747-752. doi:10.1530/EJE-09-0012
45. Caputo C, Prior D, Inder WJ. The need for annual echocardiography to detect cabergoline-associated valvulopathy in patients with prolactinoma: a systematic review and additional clinical data. *The Lancet Diabetes & Endocrinology.* 2015;3(11):906-913. doi:10.1016/S2213-8587(14)70212-8
46. Raverot G, Wierinckx A, Dantony E, et al. Prognostic Factors in Prolactin Pituitary Tumors: Clinical, Histological, and Molecular Data from a Series of 94 Patients with a Long Postoperative Follow-Up. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2010;95(4):1708-1716. doi:10.1210/jc.2009-1191
47. Madsen H, Borges TM, Knox AJ, et al. Giant pituitary adenomas: pathologic-radiographic correlations and lack of role for p53 and MIB-1 labeling. *Am J Surg Pathol.* 2011;35(8):1204-1213. doi:10.1097/PAS.0b013e31821e8c96
48. Thapar K, Kovacs K, Scheithauer BW, et al. Proliferative Activity and Invasiveness among Pituitary Adenomas and Carcinomas: An Analysis Using the MIB-1 Antibody. *Neurosurgery.* 1996;38(1):99-107. doi:10.1097/00006123-199601000-00024
49. Maiter D. Management of Dopamine Agonist-Resistant Prolactinoma. *Neuroendocrinology.* 2019;109(1):42-50. doi:10.1159/000495775

50. Tirosh A, Shimon I. Current approach to treatments for prolactinomas. *Minerva Endocrinol.* 2016;41(3):316-323.
51. Mohr G, Hardy J, Comtois R, Beauregard H. Surgical Management of Giant Pituitary Adenomas. *Can j neurol sci.* 1990;17(1):62-66. doi:10.1017/S0317167100030055
52. Davis JR, Sheppard MC, Heath DA. Giant invasive prolactinoma: a case report and review of nine further cases. *Q J Med.* 1990;74(275):227-238.
53. Murphy FY, Vesely DL, Jordan RM, Flanigan S, Kohler PO. Giant invasive prolactinomas. *The American Journal of Medicine.* 1987;83(5):995-1002. doi:10.1016/0002-9343(87)90668-1
54. Ciric I, Mikhael M, Stafford T, Lawson L, Garces R. Transsphenoidal microsurgery of pituitary macroadenomas with long-term follow-up results. *Journal of Neurosurgery.* 1983;59(3):395-401. doi:10.3171/jns.1983.59.3.0395
55. Guidetti B, Fraioli B, Cantore GP. Results of surgical management of 319 pituitary adenomas. *Acta neurochir.* 1987;85(3-4):117-124. doi:10.1007/BF01456107
56. Minniti G, Jaffrain-Rea M-L, Santoro A, et al. Giant prolactinomas presenting as skull base tumors. *Surgical Neurology.* 2002;57(2):99-103. doi:10.1016/S0090-3019(01)00697-8
57. Tamagno G, Daly AF, Deprez M, et al. Absence of hypogonadism in a male patient with a giant prolactinoma: A clinical paradox. *Annales d'Endocrinologie.* 2008;69(1):47-52. doi:10.1016/j.ando.2007.07.003
58. Saraiva J, Gomes L, Paiva S, Ruas L, Carvalheiro M. Giant macroprolactinoma and pregnancy. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2013;57(7):558-561. doi:10.1590/S0004-27302013000700010

## SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité.

Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque.

## RESUME

Intérêt de l'étude : Les prolactinomes géants sont des tumeurs rares et peu étudiées. Leur pronostic est largement hétérogène, autant en termes biologique, tumoral que de complications visuelles et sécrétoires. Les agonistes dopaminergiques représentent le traitement de première ligne mais est rarement suffisant. La chirurgie est un recours comportant plus de risques mais s'intégrant dans une prise en charge multimodale. Nous avons choisi de nous intéresser aux prolactinomes géants pris en charge au CHU de Nice pour faire une étude de nos pratiques de prise en charge.

Matériels et méthodes : Nous avons réalisé une étude rétrospective au sein du CHU de Nice. La période d'inclusion était de mai 2020 à août 2021 et le recueil s'étalait de 2010 à 2021. Les données biologiques, radiologiques et visuelles ont été recueillies pour chacune des évaluations. Nous nous sommes particulièrement intéressés à la première et la dernière évaluation afin de mettre en évidence des facteurs prédictifs de récupération.

Résultats : Quatorze patients ont été pris en charge pour un prolactinome géant dans notre centre. L'âge moyen lors du diagnostic de la pathologie était de 51 ans. Un symptôme (neurologique, ophtalmologique ou hormonal) orientant vers une pathologie hypophysaire était le mode de découverte la plus fréquente, cela concernait 64,3% de notre cohorte, l'incidentalome étant plus rare, soit seulement 35,7% des cas, avec la découverte sur une imagerie ou une analyse anatomopathologique. Onze patients ont été placés sous DA dès le diagnostic, trois autres ont bénéficié d'une chirurgie initiale. Au cours du suivi, deux patients ont dû être opérés, et une patiente a eu de la radiothérapie. En fin de suivi, un patient était en rémission complète, deux patients étaient en réponse insuffisante, trois patients étaient résistants, six patients étaient en rémission biologique mais en réponse tumorale insuffisante, un patient n'avait pas reçu assez de Cabergoline pour être classé, un patient était décédé précocement.

Conclusion : Nous avons mis en lumière des pratiques différentes au sein de notre centre d'une part du fait de l'absence de prise en charge très codifiée de cette pathologie rare et d'autre part compte tenu des évolutions de cette dernière décennie. Une collaboration pluridisciplinaire nous semble indispensable pour une prise en charge optimale de ces patients avec une évaluation endocrinienne, ophtalmologique, neurochirurgicale et radiologique, par des praticiens spécialisés et expérimentés dans le domaine des pathologies hypophysaires, au diagnostic et tout au long de leur suivi.