



**Faculté des sciences de la Nature et de la Vie
Département de biologie des Populations et des Organismes**

*Mémoire de fin d'études en vue de l'obtention du
Diplôme de Master en Biologie*
Option : biologie et physiologie de la reproduction

L'adénome hypophysaire à Prolactine et infertilité masculine chez l'Homme

Soutenu le : 15.09.2020

présenté par :

Mlle. CHAILI Khadidja

Devant le jury :

Président :	AMARA	M.C.B	USDB-1
Examineur :	SAYAD M	M.C.B	USDB-1
Promoteur :	OUCHENE N	M.C.A	ISV Blida
Co- promotrice :	KHELIFI N A	M.C.A	ISV Blida

Année universitaire : 2019/2020

REMERCIEMENTS

Avant tout, je remercie Dieu tout puissant de m'avoir aidé et de m'avoir donné la foi et la force pour achever ce modeste travail.

Je tiens à exprimer ma profonde gratitude à mon promoteur **Dr OUCHENE.N** et ma co-promotrice **Dr KHELIFI N.A**, de m'avoir encadré avec leurs cordialité franche et coutumière, je leurs remercie pour leurs patience, gentillesse, conseils et orientations clairvoyantes qui m'ont guidé dans la réalisation de ce travail, Chaleureux remerciement.

Je remercie :

Dr AMARA de m'avoir fait l'honneur de présider mon travail.

Dr SAYAD M d'avoir accepté d'évaluer et d'examiner mon projet.

Je saisis cette occasion pour remercier **Dr.DOUKARA.L** pour nous avoir accordé la chance de préparer ce Master, je tiens aussi à exprimer ma profonde gratitude à l'ensemble des enseignants de l'institut des sciences vétérinaires et de la faculté de biologie de Blida.

J'adresse mes sincères remerciements à tous ceux qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

Je dédie ce modeste travail :

A Mes parents qui m'ont toujours soutenu pendant tout mon parcours étudiant, ma maman chérie et mon papa merci d'être là pour me corriger, m'orienter et m'encourager surtout, je vous aime

A mes tantes, mes grand parents, et mes sœurs d'amour Raounak, Hind, Maroua et mon frère Abderraouf.

A mon fiancé qui m'a encouragé , aidé , et surtout supporté pour y arriver là où je suis aujourd'hui, merci d'être là et de croire en moi.

A khalida, , Amel, Imene , Soumia , khadidja ,Oussama et tous mes amis

Votre encouragement m'a toujours fait avancer, merci infiniment.

CHAILI KHADIDJA

Les adénomes hypophysaires à prolactine sont pratiquement des tumeurs bénignes qui apparaissent à la suite de l'expansion monoclonale d'une lignée cellulaire de l'adénohypophyse : les cellules lactotropes. C'est l'adénome hypophysaire le plus souvent retrouvé (environ 50% des cas). Les femmes sont généralement plus touchées que les hommes. Le diagnostic est posé dans la majeure partie des cas entre 20 et 50 ans.

Dans notre travail, l'objectif était l'étude des adénomes à prolactine chez l'homme à travers une analyse de certains articles scientifiques traitants cette thématique.

l'effet de l'hyperprolactinémie a été étudié sur l'infertilité masculine et sur les performances cognitives de l'homme, et a mis en évidence l'approche de l'évaluation et le traitement de l'hyperprolactinémie chez l'homme. L'évaluation hormonale fait partie intégrante de l'évaluation de la stérilité masculine. Sachant que la prolactine joue un rôle important dans la pathophysiologie de l'infertilité masculine potentiellement altération de la fonction testiculaire et de la production de sperme, On note aussi que l'hyperprolactinémie a été liée à un état d'hypogonadisme et une diminution de la qualité du sperme.

Mots clés : adénome hypophysaire, prolactine, hyperprolactinémie, infertilité masculine

Abstract

Pituitary prolactin adenomas are practically benign tumors that appear as a result of the monoclonal expansion of an adenohypophysis cell line: lactotropic cells. It is the pituitary adenoma most often found (about 50% of cases). Women are generally more affected than men. The diagnosis is made in most cases between the ages of 20 and 50. In our work, the objective was the study of prolactin adenomas through an analysis of certain scientific articles dealing with this topic. The effect of hyperprolactinemia was studied on male infertility and on male cognitive performance, and highlighted the approach to the evaluation and treatment of hyperprolactinemia in men. Hormonal evaluation is an integral part of the evaluation of male infertility. Among the various components of the HPG axis, prolactin plays an important role in the pathophysiology of male infertility potentially affecting testicular function and sperm production. Hyperprolactinemia has been linked to a state of hypogonadism and decreased sperm quality.

Keywords: pituitary adenoma, prolactin, hyperprolactinemia, male infertility

ملخص

أورام البرولاكتين النخامية هي أورام حميدة عملياً تظهر نتيجة للتوسع أحادي النسيلة لخط خلية الغدة النخامية: الخلايا لاكتوتروبك. وهو الورم الحميد في الغدة النخامية الذي يوجد غالباً (حوالي 50٪ من الحالات). تتأثر النساء بشكل عام أكثر من الرجال. يتم التشخيص في معظم الحالات بين 20 و 50 سنة. نتحدث عن الورم الكبري عندما يبلغ قياس الورم أكثر من 1 سم ولكن الأكثر شيوعاً هي الأورام الدقيقة (90٪ من الحالات).

كان الهدف في عملنا هو دراسة أورام البرولاكتين الغدية من خلال تحليل بعض المقالات العلمية التي تتناول هذا الموضوع. تمت دراسة تأثير فرط برولاكتين الدم على العقم عند الذكور وعلى الأداء الإدراكي لدى الرجال ، وقد أظهر نهج تقييم وعلاج فرط برولاكتين الدم لدى الرجال.

التقييم الهرموني هو جزء لا يتجزأ من تقييم العقم عند الذكور. من بين المكونات المختلفة لمحور HPG ، يلعب البرولاكتين دوراً مهماً في

الفيزيولوجيا المرضية لعقم الذكور يحتمل أن تضعف وظيفة الخصية وإنتاج الحيوانات المنوية تم ربط فرط برولاكتين الدم بحالة قصور الغدد التناسلية وانخفاض جودة الحيوانات المنوية

الكلمات المفتاحية: ورم الغدة النخامية ، البرولاكتين ، فرط برولاكتين الدم ، عقم الذكور

Chapitre I :

Introduction	1
Rappels anatomique et physiologique et histologique :	
1. Hypothalamus.....	2
2. Hypophyse.....	2
3. Sécrétion de l'adénohypophyse.....	2
4. La prolactine : rappels physiologiques.....	2
4.1. La prolactine.....	2
4.2. Structure de la prolactine	3
4.3. Synthèse de la prolactine	3
4.4. Le récepteur de la prolactine	4
4.4.1. Structure	4
4.5. Régulation de la prolactine	5
4.5.1. La régulation hypothalamique	5
4.5.1.1. Les facteurs inhibiteurs	5
4.5.1.1.1. La dopamine	5
4.5.1.1.2. L'acide gamma amino-butyrrique (GABA)	5
4.5.1.1.3. La somatostatine	5
4.5.1.2. Les facteurs stimulateurs.....	6
4.5.1.2.1. La thyrotropin releasing hormone (TRH).....	6
4.5.1.2.2. Le peptide vaso-intestinale (VIP)	6
4.5.1.2.3. L'angiotensine II (All).....	6
4.5.1.2.4. La sérotonine	6
4.5.2. La régulation périphérique.....	6
4.5.2.1. L'oestradiol	6
4.5.2.2. Autres hormones.....	7

4.6. Taux de prolactine dans des conditions physiologiques7

4.7. Rôles de la prolactine.....8

Chapitre II :

1. Adénome hypophysaire.....	10
2. Adénome à prolactine.....	11
2.1 Microadénome.....	11
2.2 macroadénome.....	11
3. adénome hypophysaire à prolactine.....	11
3.1 éléments cliniques.....	12
3.2 signe d'hyperprolactinémie.....	12
3.3 syndrome tumoral.....	13
3.4 Syndrome d'insuffisance antéhypophysaire	13
3.4.1 Signes liés au déficit des fonctions hypophysaires.....	14
3.4.1.1 Insuffisance gonadotrope	14
3.4.1.2 Insuffisance corticotrope	14
3.4.1.3 Insuffisance thyrotrope.....	14
3.4.1.4 Insuffisance somatotrope	14
3.5 Diagnostic.....	14
3.5.1 diagnostics différentiels.....	14
3.5.2 biologie.....	15
3.5.2.1 diagnostic positif.....	15
3.5.2.1.1 dosage de base.....	15
3.5.2.1.2 tests dynamiques.....	15
3.5.2.1.2.1 Test de stimulation à la TRH La TRH.....	15
3.5.2.1.2.2 Test au Pimpéran.....	15
3.5.3 Bilan des autres axes hypophysaires	15
3.5.4 Imagerie.....	16

Chapitre III :

Traitement des adénomes hypophysaires.....17

- | | |
|---|----|
| 1. Traitement médical..... | 17 |
| 1.2 traitement médical des prolactinomes..... | 17 |
| 1.3 Traitement médical de l'acromégalie..... | 17 |

1.4 Traitement médical des adénomes thyroïdiotropes.....	18
1.5 Traitement médical des adénomes corticotropes.....	18
2. traitement chirurgical.....	19
2.1 les voies basses.....	19
2.1.1 la voie sous-labiale.....	19
2.1.2 Voie Endonasale Transseptale.....	20
2.1.3 Voie Sous labio-transseptale.....	20
2.2 les voies intra-crâniennes	20
2.2.1 la voie frontoptériale ou ptériale.....	20
2.2.2 La voie sous-fronto-orbito-nasale (SFON).....	20
3. la radiothérapie et la radiochirurgie	21
 Partie expérimentale	
1. Objectif.....	22
2. Méthode	22
2.1 Stratégie de recherche	22
2.2 Sélection des études	22
2.3 Extraction des données	22
3. Première étude.....	23
4. Deuxième étude.....	23
5. Troisième étude.....	23
6. Résultats	24
7. Discussion.....	26
8. Conclusion	33

L'adénome est une tumeur bénigne qui se développe au niveau d'une glande, l'adénome hypophysaire est donc un adénome touchant uniquement les cellules hypophysaires qui produisent la prolactine. [Denise ,2016]

Les adénomes hypophysaires à prolactine sont pratiquement des tumeurs bénignes qui apparaissent à la suite de l'expansion monoclonale d'une lignée cellulaire de l'adénohypophyse : les cellules lactotropes [Molitch ,2002]. C'est l'adénome hypophysaire le plus souvent retrouvé (environ 50% des cas). Les femmes sont généralement plus touchées que les hommes. Le diagnostic est posé dans la majeure partie des cas entre 20 et 50 ans. On parle de macroprolactinome quand la tumeur mesure plus de 1 cm mais les plus rencontrés sont les microprolactinomes (90% des cas).

Ces tumeurs sont à l'origine de divers symptômes dus à la sécrétion excessive d'une hormone, la prolactine, mais aussi selon la taille de la tumeur, à une compression des structures adjacentes. Le diagnostic clinique de la maladie est fait par un dosage quantitatif du taux de prolactine dans le sang ainsi qu'à une évaluation morphologique de la tumeur avec la réalisation d'une imagerie par résonance magnétique (IRM). [Endocrino, chp18]

Le traitement médicamenteux permet souvent de revenir à une prolactinémie normale, parfois on a recours à la chirurgie, et dans ce cas-là, Les voies d'abord basses sont les plus fréquemment utilisées. L'endoscopie hypophysaire a connu un essor considérable depuis près d'une vingtaine d'années, elle a ainsi contribué à l'amélioration du pronostic chirurgical de ce type de tumeurs.

Notre étude comprend une première partie bibliographique qui s'intéresse à un rappel théorique sur la physiologie de l'axe hypothalamo-hypophysaire et son fonctionnement hormonal, les adénomes à prolactine et leurs traitement, et en partie expérimentale, nous allons présenter un méta analyse des études qui étaient publiées dans le profil de notre recherche.





Rappels anatomique et physiologique et histologique :

1. Hypothalamus :

L'hypothalamus est un des noyaux gris centraux du système nerveux central, il est situé de part et d'autre du troisième ventricule. Il comporte des cellules neuroendocriniennes dont les corps cellulaires sont regroupés en noyaux (supraoptique, paraventriculaire...). L'hypothalamus communique avec l'hypophyse par le biais de la tige pituitaire, soit par un système porte (réseau de capillaire) soit directement par ses terminaisons nerveuses. L'hypothalamus est une région qui appartient au système limbique (lié aux émotions), et donc un carrefour nerveux chargé de gérer et intégrer différentes informations. [worldpress,2016]

2. Hypophyse :

On l'appelle glande pituitaire, pèse à peine un gramme, formée de deux parties distinctes qui ont des origines embryonnaires différentes :

- **Hypophyse postérieure = neurohypophyse = posthypophyse** : constituée de prolongement de fibres nerveuses qui traversent la tige pituitaire, libèrent les hormones qui sont fabriquées dans les noyaux de l'hypothalamus. Deux hormones sont produites : ADH (hormone antidiurétique = vasopressine) et ocytocine.
- **Hypophyse antérieure = adénohypophyse** : tissu glandulaire constituée de cellules hormonopoïétiques, 6 types cellulaires différents qui produiront 6 types d'hormones différentes, elles vont stimuler des organes, c'est pour cela qu'on les appelle « stimuline ». L'hypothalamus communique avec l'adénohypophyse par le système porte hypophysaire. L'hypothalamus produit et secrète des hormones qui à leurs tours commanderont la libération des hormones hypophysaires, c'est pour cela qu'on les appelle les « libérines ».

3. SÉCRÉTION DE L'ADÉNOHYPOPHYSE :

Elle sécrète l'hormone de croissance (GH), la prolactine (PRL), l'hormone folliculo-stimulante (FSH) et l'hormone lutéinisante (LH), la thyroestimuline (TSH), l'hormone adrénocorticotrope (ACTH), la mélanostimuline (MSH), des endorphines, et d'autres hormones (beta-lipotropine...). Hormis l'hormone de croissance et la prolactine, ce sont des stimulines, dont le rôle est d'activer les sécrétions hormonales des glandes endocrines périphériques. [WORLDPRESS, 2016]

4. La prolactine :rappels physiologiques

4.1. La prolactine

La prolactine (PRL) est une hormone sécrétée par l'hypophyse, son rôle principal est la lactation chez les mammifères mais , elle est aussi responsable sur la différenciation du tissu mammaire et elle a une action dans les réponses immunitaires. [Touraine et al,2005]



Avant 1970, on pensait que la PRL et l'hormone de croissance GH avaient le même rôle, jusqu'aux travaux de Friesen qui ont établi la bonne définition pour les 2 substances [Friesen et al, 1970].

4.2. Structure de la prolactine

La prolactine mature est composée de 199 acides aminés et a une masse moléculaire de 23 kDa. Elle a une structure tridimensionnelle constituée de 4 hélices alpha antiparallèles [Keeler et al, 2003]. Cette dernière est similaire à celle de l'hormone de croissance et de l'érythropoïétine. Elles font parties de la superfamille des cytokines hématopoïétiques [Horseman et al, 1994].

La synthèse de la prolactine se fait à partir d'un précurseur ou pré-prolactine qui possède une séquence signale de 28 AA et qui est nécessaire pour le transport de l'hormone dans la cellule. Elle circule dans la lumière du réticulum endoplasmique puis dans l'appareil de Golgi avant de se concentrer dans les granules de sécrétion où elle sera libérée par la suite dans la circulation sanguine après exocytose [Dannies, 1990].

La prolactine peut subir diverses modifications post-traductionnelles [Sinha YN, 1995]. On retrouve plus souvent les formes glycosylées sur l'asparagine 31 et phosphorylées sur la sérine 179. On ne connaît pas exactement leur impact physiologique mais il apparaîtrait que la forme phosphorylée exercerait un effet antagoniste de la PRL. On peut également avoir des isoformes de prolactine correspondant à une protéolyse de cette hormone et conduisant à des fragments de tailles variables. On retrouve la PRL dans le sang sous plusieurs isoformes :

- Hormone monomérique et oxydée de 23 kDa possédant 3 ponts disulfures (mPRL), la plus active biologiquement
- Les prolactines glycosylées de 25-27 kDa
- Les mélanges de dimères et de trimères de prolactine de 50-60 kDa : big-PRL (bPRL) - La prolactine liée à une IgG de poids supérieur à 150 kDa : big-big-PRL (bbPRL ou macroprolactine) [Sinha., 1995].

Le temps de demi-vie de la mPRL est de 30 minutes. Celle de la bbPRL est plus longue. Les deux dernières formes peuvent être à l'origine d'une fausse hyperprolactinémie en surestimant sa valeur lors de l'immunodosage de la PRL. Elles constitueraient des réserves de PRL étant moins sensibles aux protéases et à l'élimination rénale [Touraine et al., 2005].

4.3. Synthèse de la prolactine :

La prolactine est synthétisée par les cellules lactotropes, de types acidophiles, située dans les zones latérales de l'antéhypophyse. Leur aspect apparaît hyperplasié au cours de la grossesse où elles forment alors un cordon de cellules volumineuses envahissant l'antéhypophyse. La source principale de prolactine est donc l'hypophyse mais il existe également une sécrétion périphérique découverte il y a plus de 20 ans.

Ces sources sont à ce jour : la glande mammaire, la prostate, le cerveau, mais aussi les cellules lymphocytaires [Ben-Jonathan, 1996]. Cependant cette prolactine produite localement n'est pas encore connue. La synthèse extrahypophysaire ne répond pas aux mêmes facteurs de régulation que dans l'hypophyse et ces facteurs de régulations sont encore inconnus. Cette différence de régulation pourrait provenir du fait que le gène de la PRL possède deux promoteurs distincts, dont l'un serait actif au niveau de l'hypophyse (promoteur proximal ou hypophysaire) et l'autre au niveau des tissus producteurs de PRL (promoteur distal ou lymphocytaire ou décidal). Ce domaine reste encore à être exploré.

4.4. Le récepteur de la prolactine :

4.4.1. Structure :



Le récepteur de la PRL ou récepteur lactogénique comporte, chez l'homme, un domaine extracellulaire interagissant avec l'hormone de 210 acides aminés (aa), un seul domaine transmembranaire de 24 aa et un domaine cytoplasmique de 364 aa (contre 57 aa chez le rat) et qui est impliqué dans la transmission du signal hormonal dans la cellule.

Bien que le gène du récepteur de la prolactine (PRLR) soit unique, il existe de nombreuses isoformes dues à un épissage alternatif du transcrit primaire. Les protéines codées par ces différents ARNm se distinguent le plus souvent par la longueur et parfois la composition de leur domaine cytoplasmique (varient de 50 à 350 aa). A ce jour, 11 isoformes du récepteur humain ont été décrits variant souvent par leur domaine cytoplasmique ou plus rarement par la perte de sous domaine de la partie extracellulaire.

Des études préliminaires réalisées *in vitro* ont montré que ces isoformes possèdent de réelles spécificités fonctionnelles, ce qui s'explique par le fait que la région impliquée dans la transmission du signal (la partie cytoplasmique) est souvent divergente.

Ces différentes isoformes du PRLR intègrent diverses modifications post traductionnelles telles que la glycosylation ou, lorsque le récepteur est activé, la phosphorylation sur diverses tyrosines du domaine intracellulaire.

Il existe également une forme soluble du PRLR aussi appelée PRL bindingprotein (PRLBP) correspondant au seul domaine extracellulaire du récepteur membranaire. Selon les espèces, la BP est générée soit par épissage alternatif du transcrit primaire, codant alors pour un récepteur sans domaine d'ancrage dans la membrane, soit par protéolyse limitée du récepteur membranaire, voire par les deux mécanismes.

Elle a été identifiée dans le lait et le sérum humains il y a quelques années [Kline, 2001]. Son rôle physiologique n'est pas encore complètement connu mais elle semble contribuer à augmenter le temps de demi-vie de la PRL dans la circulation étant donné que la masse moléculaire du complexe PRL-PRLBP est plus élevée que celle de la protéine monomérique seule, ce qui limite sa filtration glomérulaire [Touraine et al, 2005].

4.5. Régulation de la prolactine

La biosynthèse et la sécrétion de la prolactine sont régies par des facteurs centraux (hypophysaires) ou périphériques (gonade, thyroïde).

4.5.1. La régulation hypothalamique

4.5.1.1. Les facteurs inhibiteurs

4.5.1.1.1. La dopamine

La dopamine constitue l'inhibiteur essentiel de la prolactine et porte également le nom de ProlactinInhibiting Factor (PIF) hypothalamique. Il est sécrété par le noyau arqué et les neurones tubéro-infundibulaires de l'hypothalamus. La dopamine est alors soit stockée et désaminée par une monoamine oxydase (MAO), soit libérée au niveau de la zone externe de l'éminence médiane. Elle circule ensuite dans le tronc porte hypophysaire puis se lie au niveau des récepteurs dopaminergiques de type D2 situés sur les cellules lactotropes antéhypophysaires où elle va inhiber la sécrétion de prolactine.

Ces récepteurs ont été caractérisés et identifiés sur les cellules antéhypophysaires même si on les retrouve en plus grand nombre sur les cellules lactotropes [Lefkowitz et al, 1978]. Ils sont couplés à une protéine G1. Les mécanismes d'inhibitions de la prolactine par la dopamine sont multiples et impliquent la modulation des canaux calciques, l'inhibition du couplage du récepteur D2 à l'adénylatecyclase ainsi que la diminution des phosphosinositides [Jarvis et al, 1988].

4.5.1.1.2. L'acide gamma amino-butyrique (GABA)

Le GABA semble jouer un rôle dans l'inhibition de la prolactine. En effet on retrouve des terminaisons nerveuses au GABA dans les couches internes et externes de l'éminence médiane



[Vincent et al., 1982] et des récepteurs spécifiques au GABA au niveau des cellules lactotropes [Grossman et al., 1981]. De plus le GABA ou ses agonistes inhibent la sécrétion de prolactine dans les cellules hypophysaires en culture.

Cet effet n'est pas bloqué par les neuroleptiques (antagonistes des récepteurs à la dopamine), il est donc totalement indépendant de celui de la dopamine. La manière dont le GABA atteint la cellule hypophysaire ainsi que l'importance de son rôle physiologique restent encore floues [Touraine et al., 2005].

4.5.1.1.3. La somatostatine

La somatostatine est une hormone peptidique hypothalamique connue pour son action inhibitrice sur l'hormone de croissance (GH). Il a été démontré chez l'homme et le rat qu'elle inhibe également la sécrétion de la thyroidstimulating hormone (TSH) et celle de la prolactine [Touraine et al., 2005]. Des récepteurs de la somatostatine ont été identifiés sur des cellules provenant de prolactinome [Moyses et al, 1985].

4.5.1.2. Les facteurs stimulateurs

4.5.1.2.1. La thyrotropin releasing hormone (TRH)

La TRH est un tripeptide hypothalamique induisant la libération de TSH mais également un puissant stimulateur de la prolactine.

La spécificité de la TRH est qu'elle induit une sécrétion biphasique de la PRL en agissant à la fois sur sa libération à partir des granules de sécrétion et à la fois sur sa biosynthèse. Les hormones thyroïdiennes circulantes T3 et T4 agissent aussi sur la libération de la prolactine en inhibant physiologiquement la sécrétion de TRH [Touraine et al, 2005].

4.5.1.2.2. Le peptide vaso-intestinale (VIP)

Le VIP est un peptide de 28 AA retrouvé dans le tractus gastro-intestinal et dans le système nerveux central. Son effet sur la libération de prolactine est indépendant de ceux provoqués par les autres facteurs de stimulation connus et a été démontré in vivo et in vitro.

Au niveau cellulaire, le VIP stimule l'activité de l'adénylatecyclase qui exerce son action stimulatrice sur la synthèse de la PRL [Yen et al, 1991].

- La sérotonine et l'angiotensine semblent aussi avoir un effet stimulateur sur la sécrétion de la PRL

4.5.2. La régulation périphérique

4.5.2.1. L'oestradiol

L'oestradiol semble être l'hormone périphérique la plus importante dans la régulation de la prolactine :

- Chez la femme enceinte, l'hyperplasie des cellules lactotropes ainsi que l'élévation du taux de prolactine pendant la grossesse, ont été attribuées à l'action oestrogénique.

- l'augmentation physiologique du taux de prolactine chez la femme ainsi que la réponse ample au cours du test à la TRH sont liées à l'imprégnation oestrogénique existant chez les femmes . [Aubert et al, 1982].

- Lors du traitement chez la femme par un anti-oestrogène, par exemple le tamoxifène, on observe une diminution du taux de prolactine [Groom et al, 1976].

- Chez le rat, l'administration chronique d'oestrogène, est à l'origine de la formation d'un prolactinome [Wiklund et al, 1981].

Les oestrogènes peuvent aussi moduler la sensibilité de la cellule hypophysaire à d'autres facteurs régulant la sécrétion de la prolactine. En effet l'oestradiol diminue l'action inhibitrice de la dopamine et augmente le nombre de récepteurs à la TRH [Raymond et al, 1978].



- In vitro, l'œstradiol affecte négativement les mécanismes de couplage des récepteurs dopaminergiques.

4.5.2.2. Autres hormones

La progestérone a des effets contradictoires sur la sécrétion de prolactine. Ainsi, il a été démontré sur les cellules tumorales hypophysaires de rat sécrétant de la prolactine, que le traitement simultané par l'œstradiol et la progestérone entraînerait une diminution de 80% de la synthèse de la prolactine induite par les œstrogènes seuls. Cette diminution de la réponse s'accompagne d'une diminution du nombre de récepteurs des œstrogènes [Haug et al, 1979]. Un des mécanismes pouvant être à l'origine de cette réponse serait la restauration du nombre de récepteurs dopaminergiques diminués sous l'effet des œstrogènes. Ceci suggérerait donc un effet inhibiteur des œstrogènes sur la sécrétion de prolactine.

Toutefois, une expérience menée sur les primates a mis en évidence que c'est l'effet combiné de la progestérone et de l'œstradiol qui a été à l'origine de d'une hyperprolactinémie. Il semblerait alors que l'effet stimulateur éventuel de la progestérone sur la sécrétion de prolactine passerait par une action sur la Gn-RH hypothalamique, à l'origine d'un effet paracrine des gonadotrophines sur la cellule lactotrope [Williams et al, 1981].

La testostérone semblerait avoir une action stimulatrice sur la prolactine probablement due à une aromatisation de ces molécules en œstrogènes.

En ce qui concerne les hormones thyroïdiennes, deux mécanismes peuvent expliquer leur effet modulateur sur la sécrétion de prolactine :

- Le rétrocontrôle négatif exercé par les hormones thyroïdiennes sur la TRH hypothalamique -
L'effet stimulateur exercé par les hormones thyroïdiennes sur la dopamine hypothalamique En cas d'hypothyroïdie périphérique, ces deux mécanismes régulateurs sont levés et entraînent une hyperprolactinémie.

Les glucocorticoïdes exercent un effet inhibiteur sur la synthèse de prolactine de même que la vitamine D3 qui est d'ailleurs proposée dans le traitement des hyperprolactinémies chez les insuffisants rénaux [Touraine et al, 2005].

4.6. Taux de prolactine dans des conditions physiologiques :

Dans le cas normal, les taux de prolactine sont faibles chez l'adulte : 3 à 20 ng/ml chez la femme et 3 à 15 ng/ml chez l'homme (se varient selon les laboratoires).[Touraine et al ;2005]

Pendant la grossesse la prolactinémie s'élève régulièrement jusqu'à l'accouchement pour atteindre 150 à 300 ng/ml. Dans le cas d'absence d'allaitement, le taux revient à la normale pratiquement en 2 semaines . Dans le cas contraire, les taux restent élevés car la sécrétion de prolactine est stimulée par la succion du mamelon. Les taux sont identiques chez le male et la femelle jusqu'à la puberté. Ils s'élèvent ensuite chez la femme grace à la présence des œstrogènes. La sécrétion de la prolactine est pulsatile et dépend des effets combinés des facteurs hypothalamiques. En effet chez l'homme le taux de prolactine s'élève au cours du sommeil, environ 30 minutes à 1 heure après l'endormissement alors qu'à 1 à 2 heures après le réveil, il est au plus bas [Sassin ; et al, 1972].

D'autres facteurs physiologiques peuvent entrer en compte dans la libération de la prolactine. Le stress peut notamment entraîner une hyperprolactinémie, l'exercice physique, l'hypoglycémie, les rapports sexuels ou encore l'alimentation (repas riche en protides).

Rôle de la prolactine :

La prolactine a plusieurs rôles :



- effet mammatrope : Pendant la grossesse, la PRL s'élève sous l'effet des œstrogènes et participe au développement de la glande mammaire pour l'allaitement. Ces mêmes œstrogènes inhibent la sécrétion lactée.[lefigaro]

- effet lactotrope : Après l'accouchement, les œstrogènes marquent une chute, ce qui explique l'inhibition exercée sur la sécrétion lactée. La PRL continue alors exercer à stimuler la lactation
 - Chez l'homme, la prolactine facilite plusieurs aspects de la reproduction, comme stimulation de la production de récepteurs testiculaires de LH, mais ses effets précis restent encore mal connus.

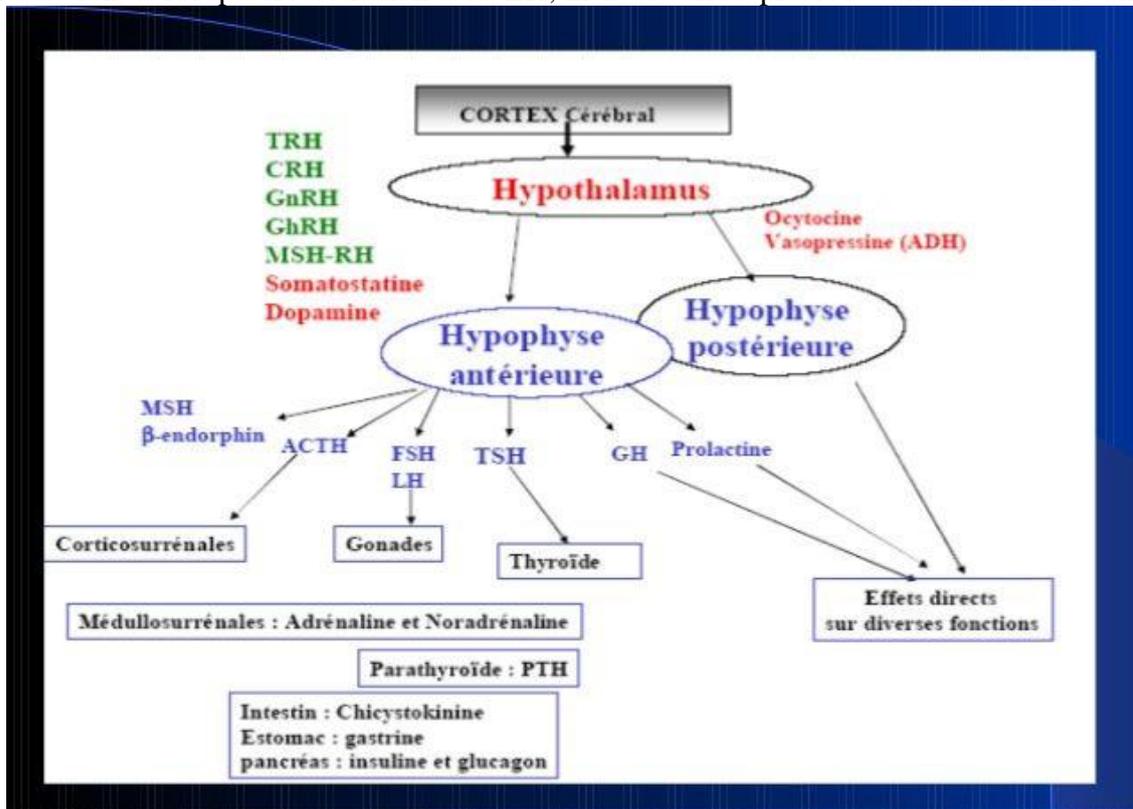


Figure 01 : les sécrétions de l'axe hypothalamo-hypophysaire





Adénomes hypophysaires :

Les adénomes hypophysaires sont des tumeurs bénignes développées aux dépens de l'hypophyse et qui, en fonction de leur taille et de leur caractère fonctionnel, sécrétant ou non, peuvent être responsables de trois grands types de signes :

1. un syndrome tumoral hypophysaire, révélé par des troubles visuels (liés à la compression du chiasma optique situé quelques millimètres au-dessus de l'hypophyse) ou des céphalées, par un syndrome caverneux ou, plus fortuitement, à l'occasion d'une imagerie de la région hypothalamo-hypophysaire faite pour une raison indépendante (incidentalome hypophysaire) :
2. des syndromes d'hypersécrétion hormonale :
 - hyperprolactinémie,
 - acromégalie secondaire à une hypersécrétion d'hormone de croissance,
 - hypercorticisme (syndrome de Cushing) secondaire à une hypersécrétion d'ACTH stimulant la production surrénalienne du cortisol,
 - , hyperthyroïdie secondaire à une hypersécrétion de TSH par un adénome thyrotrope (plus rarement)
3. enfin, un syndrome d'insuffisance antéhypophysaire, portant généralement sur toutes les hormones hypophysaires (panhypopituitarisme).

Bien évidemment, ces trois grands cadres pathologiques ne s'excluent pas, ils sont même souvent associés. [université VMF ; 2011]



1. Adénome à prolactine

Ils représentent 70% des adénomes en général et connus comme la cause la plus fréquente de l'hyperprolactinémie non médicamenteuse, on parle de :

1.1 Le microadénome : mesure moins de 1cm.

- Sur le scanner, le microadénome induit une asymétrie de la glande hypophysaire. Il se traduit par un signal hypodense qui ne se réhausse pas après l'injection de produit de contraste contrairement au reste de l'hypophyse.
- Sur l'IRM, l'adénome est hypointense et ne prend pas le gadolinium contrairement à l'hypophyse saine.

2.2 Le macroadénome mesure plus de 1cm.

- Il est plus fréquent chez l'homme que chez la femme.
- Il se manifeste surtout par des signes d'évolution tumorale en particulier les céphalées.
- Les principaux risques du macroadénome sont surtout l'*envahissement locorégional*. Le principal risque en cas d'extension en hauteur est la compression du chiasma optique avec hémianopsie bitemporale et éventuellement cécité. L'envahissement latéral concerne les sinus caverneux qui contiennent la carotide interne, les paires crâniennes III, IV, V et VI.
- Sur le scanner ou mieux l'IRM, il existe une augmentation de la taille de l'hypophyse (normale inférieure à 9-10 mm chez la femme, 6-7 mm chez l'homme). Il est nécessaire d'apprécier l'extension suprasellaire, l'érosion du plancher sellaire et l'envahissement du sinus sphénoïdal vers le bas ainsi que l'envahissement des sinus caverneux latéralement.

*Certains adénomes sont mixtes, GH/PRL surtout, TSH/PRL plus rarement : aux signes d'hyperprolactinémie s'ajoutent alors les anomalies dues à la sécrétion associée [compus ;2008]

3. L'adénome hypophysaire à prolactine :

L'adénome hypophysaire à prolactine est une tumeur généralement bénigne qui se développe aux dépens des cellules hypophysaires de l'antéhypophyse (Molitch, 2002). La lignée touchée est celle des cellules lactotropes. La pathogénèse n'est pas encore définie clairement.

On distingue les microadénomes (<10 mm) qu'on retrouve dans 90% des cas et beaucoup plus chez les femmes, quant aux macroadénomes, la répartition homme/femme est relativement équivalente bien que la prévalence des tumeurs agressives compressant les structures voisines soit plus importante chez les hommes (Delgrange et al., 1997).

Les microadénomes sont généralement stables et évoluent rarement alors que les macroadénomes sont plus agressifs et ont tendance à évoluer. A noter qu'il a été décrit de très rares cas de carcinome à prolactine (Gurlek et al., 2007).

3.1. Eléments cliniques :

On pose le diagnostic d'adénome hypophysaire à la présence :

- Des signes endocriniens d'hypersécrétion pituitaire
- Devant des complications telles que : Signes tumoraux, insuffisance antéhypophysaire...



- accidentellement, sur un scanner ou une IRM faites pour une autre raison : « incidentalome hypophysaire ».

3.2. Signes d'hyperprolactinémie :

Le prolactinome entraîne une hyperprolactinémie (HPRL) dont le tableau le plus typique est le syndrome aménorrhée-galactorrhée. L'HPRL inhibe la sécrétion de la GnRH et par conséquent, elle est responsable de la suppression de la sécrétion gonadotrope.

L' hypogonadisme se manifeste comme suit :

a- Chez la femme:

- Une perturbation du cycle menstruel avec dysovulation, anovulation puis oligoménorrhée (moins de 4 cycles par an) et plus souvent, aménorrhée avec infertilité (à rechercher systématiquement en cas d'infertilité). Elle peut être «cachée » par un moyen de contraception mais elle se détecte une fois que cette dernière soit arrêtée.

En général, plus HPRL est élevée, plus les troubles des règles sont sévères mais cela n'empêche qu'un chiffre très élevé peut accompagner de faibles perturbations du cycle.

- Galactorrhée bilatérale due à une stimulation directe de la glande mammaire.

- Des signes d'hypo-oestrogénie, par exemple : baisse de libido, sécheresse vaginale

La galactorrhée n'est significative que si elle est faite de liquide lactescent contenant de la caséine et qu'elle survient à distance du post-partum. La découverte d'une galactorrhée n'est pas forcément synonyme d'hyperprolactinémie en effet la grande majorité des femmes qui consultent pour ce phénomène ont une prolactinémie normale.

En effet, l'hyperprolactinémie peut résulter à multiples phénomènes telle que l' inhibition de la dopamine, une élévation de la TRH et des œstrogènes, une insuffisance hépatique ou rénale. Il ne faut donc pas négliger autres étiologies probables. Cependant toute galactorrhée impose un dosage de prolactine. Plus de 10% des femmes hyperprolactinémiques ont une galactorrhée isolée sans troubles des règles. [Sfe ;2009]

b- Chez l'homme, l'hyperprolactinémie peut être tardive et précède le syndrome tumoral.

Parmi les signes observés : une baisse de la libido, une impuissance, une infertilité et même une diminution du volume testiculaire.[Ciccarelli ;2005]

Pour les deux sexes, une hyperprolactinémie qui dure longtemps en plus d'être responsable de plusieurs problèmes sexuels, elle cause à long terme d'une déminéralisation osseuse se qui entraîne une ostéoporose.

Chez l'adolescent, on retrouve surtout un impubérisme et un retard pubertaire [Lee et al ;2012]

Les signes d'insuffisance gonadotrope peuvent conduire à la découverte d'une HPRL (infertilité, troubles sexuels, ostéoporose).

3.3. Syndrome tumoral :

Ce syndrome se varie en fonction du type de développement et de la taille de l'adénome [Molitch ;2017], il est présent généralement qu'en cas de macroadénome.

On retrouve :

- Des céphalées typiquement frontales ou orbitaires avec irradiations fréquentes au vertex (sommet du crâne). Elles sont peu spécifiques, non pulsatiles et le plus souvent calmées par les antalgiques habituels.

- Une déficience visuelle surtout en cas de macroadénome ayant une extension suprasellaire (développement vers le haut) atteignant les voies optiques. [Ferrante et al ;2006]

- Une diplopie qui est observée en cas de compression d'un nerf oculomoteur du fait d'une extension tumorale dans le sinus caverneux

- Une apoplexie hypophysaire correspondant à une brusque hémorragie intra- adénomateuse, peut entraîner un tableau évoquant une hémorragie méningée avec céphalées intenses d'apparition brutale, fébricule, diplopie, syndrome confusionnel. (rarement arrivé)



3.4. Syndrome d'insuffisance antéhypophysaire :

3.4.1. Signes liés au déficit des fonctions hypophysaires :

3.4.1.1. Insuffisance gonadotrope :

en cas de prolactinome, l'insuffisance s'installe automatiquement car l'HPRL inhibe la sécrétion de Gn-RH.

3.4.1.2. Insuffisance corticotrope :

Ce déficit entraîne une asthénie sévère et généralement une hypotension aussi, un amaigrissement lié à une anorexie, et une d'hypoglycémie probable.

3.4.1.3. Insuffisance thyroïdienne :

C'est une carence en hormones thyroïdiennes de degrés variable mais souvent avec des signes plutôt modérés.

3.4.1.4. Insuffisance somatotrope :

Chez l'adulte, la diminution de la sécrétion de GH a une conséquence clinique légère (diminution de la masse et de la force musculaire, une tendance à l'adiposité abdominale, une fatigue et une diminution de la qualité de vie).

Chez l'enfant, le déficit en GH entraîne un retard de croissance, hypoglycémie et autres.. [Teng-Teng ;2018]

3.5. Diagnostic :

3.5.1. Diagnostics différentiels :

L'hyperprolactinémie peut en résulter de plusieurs maladies ce qui rend le diagnostic un peu compliqué. Le prolactinome n'est à l'origine que de 15% des HPRL. De nombreux diagnostics différentiels sont à envisager :

- Cirrhose
- Médicaments antagonistes de la dopamine
- Maladie hypothalamique
- Hyperprolactinémie idiopathique
- Tumeurs hypophysaires
- Grossesse « cause physiologique principale »
- Hypothyroïdie primaire
- Prolactinome
- Insuffisance rénale [Soudan et al ;2020]

3.5.2. Biologie :

Un dosage de la prolactine se fait en présence des signes d'hyperprolactinémie, devant un syndrome tumoral ou dans le bilan d'une pathologie hypophysaire.

3.5.2.1. Diagnostic positif :

3.5.2.1.1. Dosage de base :

Vu que la sécrétion de prolactine est pulsatile avec un rythme nyctéméral, les conditions de prélèvement sont strictes : le matin entre 8 et 10h, patient au repos

Ce sont conditions les plus favorables pour obtenir une prolactinémie la plus proche possible de la réalité. Cependant selon un consensus fait en 2005 par la Société Française d'Endocrinologie (Brue T et al., 2007), la possibilité d'un stress entraînant une élévation du taux de prolactine impose des conditions de repos mais ne justifie pas forcément la pose d'un cathéter, ni la

réalisation de prélèvements multiples dans le cas d'un bilan de 1ère intention. En pratique il ne paraît pas nécessaire de tenir compte de la période du cycle, de l'horaire (en évitant la fin de nuit), ou des repas.

le prélèvement se réalise sur un tube sec sans aucun additif (plus sûr). il est par contre nécessaire d'enregistrer certaines informations cliniques avant la prise du sang (la date des dernières règles, la prise éventuelle de médicaments même de manière transitoire ainsi que les résultats précédents).

La prolactine est déterminée par des dosages immunométriques non compétitifs de type sandwich mais les méthodes automatisées avec marqueurs enzymatiques ou luminescents sont plus répandues [Sapin ., 2011]

Un taux de prolactine qui dépasse les 20 ng/ml est considéré pathologique. Les valeurs peuvent être parfois plus de 100 fois la normale.

Quand le dosage de la prolactine et/ou l'imagerie sont douteux, on passe aux tests dynamiques (sont de moins en moins utilisés).

3.5.2.1.2. Tests dynamiques :

3.5.2.1.2.1. Test de stimulation à la TRH La TRH (Protiréline®) :

Pratique un effet biphasique en libérant la PRL préformée et stockée, puis en stimulant la synthèse de la PRL . En cas d'hyperprolactinémie, la réponse est modifiée.

3.5.2.1.2.2. Test au Primpéran :

Ce test est moins utilisé que le test à la TRH mais son principe est le même. Le Primpéran® est un antagoniste dopaminergique qui stimule la synthèse de la prolactine en inhibant l'effet inhibiteur de la dopamine.

3.5.3. Imagerie :

Après avoir éliminé toutes les causes étiologiques d'hyperprolactinémie sans arriver à un résultat explicatif, la réalisation d'une IRM se montre nécessaire.

L'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) est devenue la méthode de choix dans le diagnostic des adénomes hypophysaires. En cas de contre-indication à l'IRM (pacemaker ou claustrophobie non contrôlée), on part vers le scanner (Cortet-Rudelli. et al., 2007).

L'IRM a facilité le diagnostic des microadénomes grâce à son approche multi-planaire et à son excellente résolution.

L'IRM dynamique lors d'injection de gadolinium doit être interprétée avec prudence à cause de son risque fréquent de donner des faux positifs (Harzallah et al., 2006).





TRAITEMENT DES ADÉNOMES HYPOPHYSAIRES :

La raison pour laquelle on traite un adénome non fonctionnel est la protection des voies visuelles.

Dans le cas d'un adénome sécrétant, le traitement consiste à, d'une part à normaliser la sécrétion hormonale, d'autre part à réduire au maximum un éventuel volume tumoral.

Théoriquement, on a 3 choix thérapeutiques qui peuvent être utilisées isolément ou en association : les traitements hormonaux, la chirurgie, et plus rarement la radiothérapie et la radiochirurgie.

1. TRAITEMENT MÉDICAL

1.1 Traitement médical des adénomes non fonctionnels:

Les agonistes dopaminergiques (bromocriptine, quinagolide, cabergoline) ont une efficacité limitée, de l'ordre de 20 %. Ils ne sont donc que rarement utilisés en 1^{ere} intention, mais essentiellement chez des patients non guéris par la chirurgie.

1.2 Traitement médical des prolactinomes :

La cabergoline et la bromocriptine sont les agonistes dopaminergiques les utilisés.

La cabergoline est le premier choix (efficacité et moins d'effets secondaires). [Melmed,2011] « à administrer 1 ou 2 fois par semaine (longue durée d'action) »

La bromocriptine est conseillée pendant la grossesse plus que la cabergoline.

[Yatavelli ,2020] « à administrer 1fois par jour »

Les effets secondaires les plus rencontrés sont les nausées, les vomissements, la raideur nasale, le vasospasme digital, la dépression et l'hypotension orthostatique. Des doses élevées d'agonistes dopaminergiques présentent un risque de régurgitation valvulaire cardiaque.[Antonini,2007]

Le traitement par agoniste dopaminergique peut être diminué progressivement jusqu'à l'intermission après 2 ans de traitement continu si la prolactinémie est normale et qu'aucun adénome n'est visible en imagerie par résonance magnétique (IRM).

1.3 Traitement médical de l'acromégalie : agonistes de la somatostatine :

Le traitement médical de l'acromégalie est essentiellement des analogues de synthèse de la somatostatine, hormone hypothalamique et pancréatique qui inhibe la sécrétion de nombreux tissus neuroendocriniens.

Il peut être instauré en première ou :

- pendant quelques mois (3 à 6 mois) avant la chirurgie, (obtenir une désinfiltration des muqueuses et de faciliter le geste opératoire).
- après échec de la chirurgie et au décours de la radiothérapie : aide à normaliser la sécrétion de la GH

En cas de contre-indication à la chirurgie et à la radiothérapie. Deux produits efficaces sont utilisés :

- l'octréotide (Sandostatine) nécessite trois injections quotidiennes en sous-cutanée ou une seule injection intramusculaire par mois (octréotide LP). Une fois l'hypersecretion de la GH est tarie, on passe à une dose ≤ 10 mg.
- le lanréotide LP (Somatuline LP® 30 mg) est administré tous les 10 à 14 jours par voie intramusculaire,.

Les principaux effets secondaires de ces produits sont des troubles digestifs : nausées, vomissements, diarrhée, douleurs et ballonnements abdominaux, lithiase, douleur au point d'injection. [Orpha ,2007]

1.4 Traitement médical des adénomes thyroïotropes :

Le traitement des adénomes thyroïotropes est chirurgical. Les agonistes de la somatostatine sont donc en réalité proposés en préparation à la chirurgie ou en cas d'échec.

Ils ont prouvé leur efficacité car on obtient une normalisation de la TSH et des hormones thyroïdiennes.[Caron ,2009]

1.5 Traitement médical des adénomes corticotropes(maladie de Cushing):

Les médicaments anticortisoliques sont proposés en préparation médicale à la chirurgie lorsque le retentissement de l'hypercorticisme est sévère, ou lorsque l'adénome hypophysaire est invisible à l'IRM, aussi en cas de contre- indication de la chirurgie ou son échec immédiat. Pour éviter le risque d'une insuffisance surrénalienne, il est nécessaire d'y associer un traitement substitutif adapté.

Le produit le plus utilisé est l'op'DDD (Mitotane), il inhibe la synthèse stéroïdienne

Le Mitotane peut être responsable de troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhée), d'une somnolence, de troubles de l'équilibre.

Les autres anticortisoliques disponibles sont :

- l'aminoglutéthimide
- la métopirone
- le kétoconazole

2. TRAITEMENT CHIRURGICAL :

La chirurgie de l'hypophyse n'est pas récente, puisque la première intervention sur une tumeur pituitaire a été réalisée, par voie intracrânienne, il y a plus de 110 ans (Horsley, 1889).

L'objectif de l'intervention chirurgicale est de réaliser une ablation aussi parfaite que possible de l'adénome et de dégager les voies visuelles avec des cicatrices les moins visibles possible [Couldwell ,2004]. Dans certains cas, la chirurgie ne permettra que de réaliser un évidement partiel, en particulier lorsqu'il s'agit d'un macroadénome très fibreux, ce qui permet l'amélioration du système optique.

Théoriquement, il existe deux types de voies : transcrânienne ou transsphénoïdale. Mais à cause des risques qu'elle entraîne, la chirurgie intracrânienne n'est presque plus utilisée à l'heure actuelle dans le traitement de ces tumeurs en rajoutant qu'il n'est pas toujours évident d'obtenir une exérèse complète de la tumeur.

2.1 Les Voies Basses :

2.1.1 Voies transsphénoïdale, transnarinaire ou sous-labiale :

La chirurgie moderne par voie basse, sous contrôle d'un fluoroscope et sous microscope opératoire, a été mise au point et développée par G Guiot (1959) puis R Hardy (1969). Donc elle est classée autant que voie de référence [Elhadí et al ,2015]. Quant à la voie transnarinaire (la plus récente). Depuis 1996, cette voie est considérée la voie « unique » utilisée de nos jours (la moins traumatique et la peu invasive).

La transnarinaire est plus simple à réaliser, plus rapide (40-45 minutes) et moins hémorragique, permet d'éviter les inconvénients de la voie sous-labiale (douleurs gingivales ou dentaires) et les séquelles rhinologiques (rhinite croûteuse, déformations

Morbidité et mortalité :

dans ce type de chirurgie,La mortalité opératoire est exceptionnelle : 0 % à 1 % selon les publications, avec une moyenne de 0,2 %. Elle est essentiellement due à une méningite ou une hémorragie postopératoire

Complications :

Les complications des voies basses transsphénoïdales, qu'elles soient endonasales ou sous-labiales restent peu fréquentes.

-souvent, les patients opérés par voie sous-labiale souffrent des algies gingivales et dentaires (30 %) « inexistantes avec la voie endonasale », et rarement une anosmie (20 %) qui est quasi toujours transitoire.

- Une perforation septale en cas d'intervention par voie gingivale : 3 % à 5 % des cas.

- Une rhinorrhée observée chez 5 % des opérés, essentiellement en cas d'un adénome volumineux.

- Les troubles visuels qui s'empirent (face aux macroadénomes à extension suprasellaire) sont notés dans 1 % à 10 % des cas.

2.1.2 Voie Endonasal Transseptal :

Essentiellement indiquée chez les patients ayant un bon tissu nasal et face aux cas qui nécessitent une large exposition surtout ceux qui souffrent d'une acromégalie.

Il est préférable d'utiliser une loupe et un phare dans ce cas d'intervention.

2.1.3 Voie Sous labio-transseptale:

Indiquée aux patients de pédiatrie ou aux adultes subissant étendues approches de la base du crâne microscopiques.

2.2 Les Voies d'abord intracrâniennes (voie haute) :

la chirurgie intracrânienne n'est, à l'heure actuelle, que très peu utilisée dans ce type de chirurgie. Elle peut être privilégiée en cas d'échec de la transsphénoïdale, tout en la combinant à un traitement complémentaire médical et/ ou radiothérapeutique.

Deux voies principales sont possibles, dépendant de la topographie et du volume tumoral

2.2.1 La voie frontoptériale ou ptériale :

Conservée en 1^{er} lieu aux adénomes invasifs à développement suprasellaire, s'étendant dans une vallée sylvienne, envahissant ou non un sinus caverneux.

2.2.2 La voie sous-fronto-orbito-nasale (SFON) :

Elle est préférable à la précédente, s'adresse plutôt aux adénomes à développement suprasellaire remontant vers le troisième ventricule.

Malgré la criticité de l'acte opératoire et les risques qui s'en suivent, l'exérèse reste incomplète dans 50 % à 75 % des cas.

Morbidité et mortalité :

La mortalité opératoire est nettement plus importante comparée à la voie basse, (entre 5 et 6 %.)

La même chose pour la morbidité, particulièrement en ce qui concerne la fonction visuelle qui n'est améliorée par l'intervention que dans 60 % des cas en moyenne, alors qu'une aggravation postopératoire est retrouvée chez 6 à 10 % des patients. Une fuite de liquide cébrospinal (LCS) est constatée dans 8 à 10 % des cas. Les fonctions endocriniennes sont presque toujours perturbées. enfin, mais plus rarement, des lésions frontales

• Surrénalectomie dans la maladie de Cushing

La surrénalectomie bilatérale est l'acte d'enlever les deux glandes surrénales. Elle consiste à normaliser le taux de cortisol immédiatement, elle peut être indiquée dans le cas de la maladie de Cushing en cas d'échec de la chirurgie hypophysaire

Ses inconvénients sont : insuffisance surrénale de façon définitive, l'adénome hypophysaire peut augmenter de taille au point de nécessiter un traitement complémentaire par chirurgie hypophysaire, radiothérapie ou médicaments, dans ce cas, on parle de syndrome de Nelson (touche environ 30 % des patients). [sfendocrino.org]



3. LA RADIOTHÉRAPIE ET DE LA RADIOCHIRURGIE :

le traitement par la radiothérapie est indiquée en 1ere intention dans un seul et unique cas : la contre-indication à la chirurgie, par contre, il est associé à un traitement médical, il peut même être proposé en cas d'échec médical et chirurgical. [Melmed ,2011]

Il existe trois types de radiothérapie dont chacune a ses indications, ses avantages et ses inconvénients : la radiothérapie conventionnelle, la radiothérapie stéréotaxique fractionnée, la radiochirurgie. [Chanson ,2017]





Objectif

L'hyperprolactinémie fait partie des troubles endocriniens connus pour influencer l'infertilité masculine. Elle est définie par la présence d'un taux élevé de prolactine sérique de >15 mg/L. Elle peut résulter de conditions physiologiques ou pathologiques.

Le dosage de la prolactine s'effectue par une prise de sang, réalisée à jeun - tôt le matin de préférence - après 15 minutes de repos. tout de même, les résultats d'une analyse de sang ne sont jamais suffisants pour poser un diagnostic, quel que soit le dosage réalisé.

Les prolactinomes (adénomes lactotrophes) sont les causes pathologiques les plus courantes de l'hyperprolactinémie et représentent 40 % des adénomes hypophysaires. Ces prolactinomes peuvent être des microadénomes (<1 cm de diamètre) ou des macroadénomes (>1 cm de diamètre), et le taux de prolactine sérique mesuré est directement proportionnel à la taille de l'adénome.

Dans notre travail, l'objectif est l'étude des adénomes à prolactine à travers une analyse de certains articles scientifiques traitant cette thématique. l'effet de l'hyperprolactinémie a été étudié sur l'infertilité masculine et sur les performances cognitives de l'homme, et a mis en évidence l'approche de l'évaluation et le traitement de l'hyperprolactinémie chez l'homme.

Méthodes

Stratégie de recherche

Les études pertinentes ont été identifiées en effectuant des recherches dans les bases de données bibliographiques PubMed/MEDLINE. Dans l'étude actuelle, les bases de données ont été consultées en utilisant les termes de recherche suivants : "adénomes à prolactine et hyperprolactinémie", "infertilité masculine", "prolactine".

Sélection des études

La liste d'articles générée a été triée par titre et l'article complet a été par la suite examiné. La recherche a été limitée aux études réalisées sur des humains. En revanche, les critères d'exclusion ont été basés sur le sexe (femmes), les études réalisées sur les animaux.

Extraction des données

Les études retenues ont été examinées et classées sur la base des données suivantes :

- (i) nom du premier auteur
- (ii) année de publication
- (iii) pays où l'étude a été réalisée
- (iv) la conception de l'étude
- (v) le nombre de participants à l'étude et groupes témoins
- (vi) durée du traitement

Première Etude :

L'objectif dans cette étude était l'étude de l'effet de l'hyperprolactinémie sur la l'infertilité masculine et la fonction testiculaire, évaluation et traitement de cette hyperprolactinémie. Il a été retenu 8 études dans cette approche.

Deuxième étude :

Dans cette étude, le traitement par Le témazolomide des adénomes et carcinomes hypophysaires sécrétants de la prolactine résistante a été étudié.



Les tumeurs hypophysaires représentent 10 à 15 % de toutes les tumeurs intracrâniennes ; parmi celles-ci, les prolactinomes représentent 40 à 50 % des cas. Les prolactinomes répondent généralement bien aux agonistes de la dopamine (AD). Cependant, la résistance au traitement reste un sujet de préoccupation. Le témazolomide (TMZ) est un agent alkylant oral qui s'est révélé prometteur dans le traitement des adénomes et des carcinomes hypophysaires agressifs qui résistent aux autres thérapies.

Dans cette étude, 23 cas d'adénomes sécrétant de la prolactine et 19 de carcinomes sécrétant de la prolactine. Avant l'administration de la TMZ, les patients présentaient une progression tumorale et avaient auparavant subi divers traitements, notamment une chirurgie, une radiothérapie et une pharmacothérapie.

Troisième étude :

Pour étudier l'effet de l'hyperprolactinémie sur les performances cognitives de l'homme ; dans cette étude ; 20 patients atteints de prolactinome et 20 témoins sains ont participé. Les critères d'exclusion incluaient des antécédents de troubles neurologiques ou psychiatriques, l'abus de drogues ou d'alcool, la prise de médicaments (y compris les contraceptifs oraux), et un défaut important du champ visuel (nous avons arbitrairement établi un point limite à 20 % d'écart par rapport à la norme dans le test de périmétrie pour réduire l'effet du défaut visuel sur les performances lors des tests neuropsychologiques).

Le groupe de contrôle a été recruté parmi des volontaires sains.

Les deux groupes étaient comparables en termes d'âge, de sexe, d'handicap, d'éducation et de niveau d'humeur.

Tous les participants ont subi un entretien standardisé et un examen neuropsychologique, qui a duré environ 60 à 80 minutes le matin. Tous les patients atteints de prolactinomes étaient évalués le premier jour après leur admission à l'hôpital, avant d'introduire une pharmacothérapie qui peut influencer l'état cognitif.

Les volontaires en bonne santé étaient évalués de la même manière et dans les mêmes conditions.

Les processus cognitifs ont été examinés à l'aide d'un ensemble complet de tests neuropsychologiques afin de mesurer les éléments suivants

1. La mémoire verbale et non verbale : Test d'apprentissage verbal auditif, Test de figure complexe de Rey-Osterrieth (ROCF), Test de rétention visuelle de Benton
2. Fonctions visuospatiales et psychomotrices : Copie ROCF, Block Design (Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised, adaptation polonaise [WAIS-R PL])
3. Attention : D2 Test de l'attention, portée des chiffres (WAIS-R PL) ;
4. Fonctions exécutives : Fluidité verbale, Test de réalisation de tracés, partie B.

Résultats

Première étude :

Les études sélectionnées ont recruté des patients souffrants d'hyperprolactinémie et oligospermie [Modebe O,1994] ou hyperprolactinémie et infertilité [Nishimura K,1999]. Les médicaments utilisés pour le traitement de l'hyperprolactinémie étaient la bromocriptine [Laufer N,1981/



Modebe O,1994/, De Rosa M 1998/ Nishimura K,1999] cabergoline [Walia R,2011/ De Rosa M, 2006/ De Rosa M 1998] et quinagolide [Colao A,1996].

Le traitement de l'hyperprolactinémie dépend de sa cause et si le patient est symptomatique. Hyperprolactinémie induite par les médicaments. La deuxième cause la plus fréquente d'hyperprolactinémie est un médicament, avec des neuroleptiques/antipsychotiques étant les drogues les plus couramment impliquées [Molitch ME,2008].

L'hyperprolactinémie induite par les médicaments est généralement associés à des niveaux de prolactine faibles ou modestes (25-100 lg/L), mais le métopropramide, la rispéridone et les phénothiazines peuvent entraîner des niveaux de prolactine supérieurs à 200 lg/L [Torre DL,2007].

L'Études de l'histoire naturelle des microadénomes (<1 cm) montrent que 95% ne s'agrandissent pas pendant 4 à 6 ans d'observation [Schlechte J,1989]. Le traitement peut ne pas être justifié à moins que le patient ne soit symptomatique (hypogonadisme), bien qu'en termes réels, la plupart des patients soient traités.

Les macroadénomes (>1 cm), plus fréquemment présents chez les hommes après l'apparition de symptômes neurologiques tels que une déficience visuelle ou des maux de tête. Dans ce scénario, le DA Le traitement agoniste doit être mis en œuvre de toute urgence, en particulier si la perte de champ visuel est apparente. De même pour les prolactinomes s'étendant en dehors de la selle, car probablement les lésions continueront à se développer et, à terme provoquent des symptômes neurologiques ou visuels.

Deuxième étude

Dans cette étude, 42 cas signalés d'adénomes et de carcinomes de l'hypophyse sécrétant de la prolactine qui ont utilisé le TMZ comme traitement de sauvetage. Le TMZ a été administré en dernier recours pour les prolactinomes agressifs et résistants ainsi que pour les carcinomes hypophysaires qui ne répondaient pas aux traitements standard.

Parmi les 42 patients, il y avait 23 cas d'adénomes sécrétant de la prolactine et 19 cas de carcinome sécrétant de la prolactine.

L'âge des patients varie de 13 mois à 78 ans. Avant le lancement de la TMZ, une radiothérapie a été également utilisée. Les approches chirurgicales telles que la chirurgie transsphénoïdale et le débouillage des carcinomes de l'hypophyse ont entraîné une réduction de la taille de la tumeur, mais l'effet était temporaire en raison de la repousse de la tumeur et de l'augmentation des niveaux de LRP.

Sur les 34 patients pour lesquels des chiffres objectifs étaient disponibles, une réduction de la taille de la tumeur plus ou moins importante ou une réponse partielle a été rapportée chez 76,5 % (25/34) des patients (15 avec un adénome résistant sécrétant de la prolactine et 10 avec un carcinome sécrétant de la prolactine). Une progression de la tumeur a été observée dans 20,6 % (7/34) des cas (quatre carcinomes et trois adénomes résistants sécrétant de la prolactine), tandis qu'aucun changement ou stabilisation de la tumeur n'a été identifié chez un patient présentant un adénome résistant sécrétant de la prolactine, et un patient présentant un carcinome a vu sa masse tumorale disparaître complètement. Aucune donnée sur la taille de la tumeur n'était disponible pour huit patients. Une comparaison des deux groupes a révélé qu'une réponse partielle en terme de taille de la tumeur était évidente dans 79 % des prolactinomes résistants atypiques et dans 66,67 % des carcinomes. De même, une progression de la maladie se traduisant par une augmentation de la taille de la tumeur a été observée chez 15,8 % et 26,67 % des patients présentant des prolactinomes et des carcinomes résistants atypiques, respectivement. Un seul patient atteint d'un carcinome sécrétant de la prolactine a présenté une réponse complète.

Les données biochimiques n'étaient disponibles que pour 24 patients ; une normalisation complète de l'hypersécrétion hormonale a été enregistrée chez 8,33% (2/24) des patients, avec une diminution significative chez 75% (18/24) des patients. Aucun changement n'était apparent chez 8,33 % (2/24) des patients, tandis qu'une progression a été observée dans 8,33 % (2/24) des

cas. Une comparaison des deux groupes a révélé que la réduction moyenne du taux de prolactine était de 89,61% pour les adénomes résistants sécrétant de la prolactine et de 89,62 % pour les carcinomes sécrétant de la prolactine.

Troisième étude ;

Les personnes du groupe des prolactinomes ont obtenu des résultats nettement moins bons dans les domaines de l'apprentissage et de la mémoire verbale, de la mémoire visuelle, de la mémoire de travail et de l'attention que les témoins sains.

Cependant, aucun des scores du groupe des prolactinomes n'a été inférieur à 1 DS chez les volontaires sains. Aucune différence significative n'a été constatée entre les groupes dans les domaines des aptitudes visuelles et psychomotrices et des fonctions exécutives.

Les analyses de corrélation ont révélé qu'un niveau plus élevé de LRP était associé à des scores plus faibles dans certains tests neuropsychologiques mesurant les éléments suivants : apprentissage verbal et mémoire, la mémoire visuelle, ainsi que les fonctions visuospatiales et psychomotrices. Il n'y avait pas de corrélation significative entre les processus cognitifs et la taille de la tumeur.

Discussion

Première étude

La cabergoline est l'agoniste de l'AD préféré parce qu'elle est plus efficace pour normaliser les niveaux de prolactine, une fréquence plus élevée de rétrécissement des tumeurs hypophysaires, et moins d'effets secondaires [Wang AT1, 2012]. Cependant, pour les grosses tumeurs, un analogue du DA à action brève, tel que la bromocriptine ou quinagolide, peut être préférentiel pour la thérapie initiale en cas de fuite de liquide céphalo-rachidien qui en résulte et qui peut être rapidement inversé en arrêtant le médicament. Une fuite de liquide céphalo-rachidien est moins facilement réversible en arrêtant cabergoline, qui a une demi-vie assez longue.

Dans une étude contrôlée par placebo, le traitement par la cabergoline à la dose de 0,125-1,0 mg deux fois par semaine pendant 12-24 mois de taux de prolactine normalisés dans 95% des patients atteints de microadénomes sécrétant de la prolactine [Webster J, 1992].

Une autre étude prospective portant sur 26 patients n'ayant jamais reçu de traitement et atteints de macroprolactinomes, qui ont reçu un traitement à la cabergoline 0,25-2 mg par semaine pour 6 mois ont révélé une normalisation réussie de la prolactine chez 81% des patients, dont 92% présentent un rétrécissement important de la tumeur [Colao A,2000].

La normalisation des niveaux de prolactine a également été obtenue dans 80% des patients atteints de macro- ou microadénomes après traitement à la bromocriptine, à la cabergoline ou autre agonistes DA [Pinzone JJ,2000].

La dose initiale est de 0,5 mg une fois par semaine ou de 0,25 mg deux fois par semaine. La dose hebdomadaire peut être augmentée de 0,5 mg/ semaine à intervalles de 4 semaines jusqu'à l'obtention d'une réponse thérapeutique optimale. Les effets secondaires les plus fréquents sont les nausées, l'hypotension posturale et les troubles mentaux.

La cabergoline peut provoquer une cardiopathie valvulaire lorsqu'elle est administrée à très forte dose dans le traitement de la maladie de Parkinson et il a été suggéré que l'échocardiographie doit être effectuée ; toutefois, la faible dose administrée en cas d'hyperprolactinémie n'est pas associée avec un excès de risque cardiaque [RxList,2016].

La bromocriptine est un dérivé semi-synthétique de l'alcaloïde de l'ergot. La dose initiale est de 1,25 à 2,5 mg par jour, ce qui peut être augmentée de 2,5 mg par jour selon la tolérance, tous les 2 à 7 jours jusqu'à ce qu'une réponse optimale soit obtenue (fourchette 2,5-15 mg/jour). Les effets secondaires les plus courants sont les vertiges, des maux de tête et des nausées [RxList 2017].



Le quinagolide est un agoniste DA non dérivé de l'ergot qui a sélectivité du récepteur DA D2. En tant qu'inhibiteur spécifique de la sécrétion de prolactine, le quinagolide offre un profil de tolérance favorable et une durée d'action prolongée.

Une dose initiale est titrée de 0,025 à 0,075 mg/jour sur une durée de 7 jours. Les effets secondaires les plus courants Parmi ces symptômes, on peut citer la perte d'appétit, les nausées et les maux de tête [Barlier ;2006].

Suivi du prolactinome

Les patients doivent être suivis régulièrement pour évaluer la tolérance et les effets secondaires des médicaments, et pour évaluer le niveau de prolactine comme mesure de la réponse au traitement.

Une diminution du niveau de prolactine entraînerait la poursuite de l'agoniste DA à la même dose ; cependant, si le niveau ne diminue pas, alors l'agoniste du DA devrait augmenter [Melmed ;2011].

Pour les macroadénomes, l'IRM hypophysaire doit être répété après 6 mois pour évaluer la réduction de la tumeur.

Après 1 an de traitement, et si le niveau de prolactine est dans la plage de référence normale du laboratoire et y est le retrait du prolactinome, alors la dose d'agoniste DA peut être diminuée progressivement, en particulier pour les des patients présentant des effets secondaires inquiétants [Melmed ;2011].

Pour les microprolactinomes qui ne peuvent plus être visualisés à l'IRM et dont les taux de prolactine sont normaux, l'agoniste DA peut être arrêté et le patient suivi par des mesures de prolactine [Melmed ;2011 , Colao ,2003] ; cependant, la thérapie est permanente pour les personnes atteintes de macroprolactinomes.

Les hommes souffrant d'hyperprolactinémie et d'hypogonadisme qui ne tolèrent pas ou ne répondent pas aux agonistes de la DA peuvent envisager soit la chirurgie, soit la radiothérapie.

Chirurgie et radiothérapie

La chirurgie transsphénoïdale est recommandée pour les patients symptomatiques atteints de prolactinomes qui ne peuvent pas tolérer de fortes doses d'agonistes de la DA ou qui ne répondent pas à la thérapie médicale.

Effets secondaires de la chirurgie comprennent : l'hypopituitarisme, l'infection, le diabète insipide, et la fuite du liquide céphalorachidien.

La radiothérapie doit être réservée aux prolactinomes résistants. Les taux de prolactine se normalisent chez environ un tiers des patients traités par radiothérapie [Gillam ; 2006].

Les effets secondaires de la thérapie comprennent : l'hypopituitarisme et, rarement, une lésion des nerfs crâniens ou la formation d'une seconde tumeur [Brada ; 2008].

Effet de l'hyperprolactinémie et de son traitement sur les infertilité :

Peu d'études ont étudié l'impact de l'hyperprolactinémie sur la reproduction masculine et la fonction sexuelle [Wong, 1984– Mic'ic',1985]. Malgré l'influence néfaste connue des hyperprolactinémie sur l'axe HPG, il y a peu les études portant sur l'effet de l'hyperprolactinémie sur la qualité du sperme et celles qui sont rapportées sont contradictoires.

Gonzales et ses collaborateurs (Gonzales ; 1992) ont évalué les taux de prolactine sérique dans 60 hommes fréquentant un service d'infertilité. Les auteurs ont signalé des taux de prolactine sérique nettement plus élevés chez les patients atteints d'azoospermie [moyenne (ET) 44,2 (4,7) mg/L] que ceux atteints de normozoospermie [moyenne (ET) 15,9 (1,6) mg/L ; P < 0,001]. Dans

une autre étude, les niveaux de prolactine sérique étaient inversement corrélés avec la concentration de sperme. La prolactine moyenne (SEM) concentration parmi les azoospermes et les oligospermes était de 59,9 (7,3) mg/L et 54,7 (8,5) mg/L, respectivement, ce qui était significativement plus élevé que les hommes normozoospermie à 34,2 (1,9) mg/L ($P < 0,001$) [Adejuwon ; 1999].

Études portant sur les résultats de l'histopathologie testiculaire

chez les hommes stériles atteints d'hyperprolactinémie ont fait état de divers degrés d'altération de la spermatogenèse allant de l'hypo-spermatogenèse à l'absence totale des cellules germes [Wong,1984/ Segal,1979]. Lotti et ses collaborateurs [Lotti ,2013] ont étudié les cellules éjaculatoires et la fonction érectile chez les hommes atteints d'hyperprolactinémie révélant une association négative entre la prolactine et l'éjaculation retardée grâce à l'éjaculation précoce outil de diagnostic. Il n'y a pas eu de corrélation significative entre les niveaux de prolactine sérique et la fonction érectile.

Des études détaillées sur la qualité du sperme, y compris les spermatozoïdes La motilité semble manquer. À l'inverse, d'autres ont échoué pour trouver les effets de l'hyperprolactinémie sur les paramètres du sperme. Okada et ses collaborateurs [Okada,1996] ont étudié l'effet de l'hyperprolactinémie sur la fonction spermatique chez 264 hommes atteints d'oligoasthénotérozoospermie. Les auteurs ont rapporté aucune corrélation significative entre des valeurs anormales du sperme et l'hyperprolactinémie. Soler Ferna'ndez et autres (Soler, 1990) ont mesuré les taux de prolactine sérique chez 34 patients atteints de normospermie, 69 d'oligospermie et 26 d'azoospermie, et 18 avec une asthénozoospermie pure. Malgré la découverte d'une diminution de 6,19% de l'incidence de l'hyperprolactinémie dans les normospermie, il n'y avait pas de différences statistiquement significatives dans les niveaux de prolactine sérique entre les différents groupes de patients. Ces résultats contradictoires pourraient être attribuée au fait que l'infertilité masculine est souvent multifactorielles et, par conséquent, les études avec des méthodologies non uniformes ont pu être affectées par des facteurs de confusion.

L'effet du traitement sur L'hypogonadisme et les paramètres d'analyse du sperme étaient évidents dans toutes ces études sauf une [Nishimura,1999/De Rosa et al,1998] ont comparé la cabergoline et la bromocriptine pour le le traitement de l'hyperprolactinémie. Dans cette étude, 17 des hommes atteints de macroprolactinome ont été traités à la cabergoline (sept hommes) où à la bromocriptine (dix hommes). Après 6 mois de traitement, une amélioration significative de tous les Les paramètres d'analyse du sperme ont été enregistrés chez les patients traités par la cabergoline ou la bromocriptine. Cependant, les améliorations des paramètres du liquide séminal ont été plus évidentes et rapides chez les patients traités par la cabergoline.

On a constaté une augmentation significative de la testostérone sérique, d'une moyenne (MEB) de 3,7 (0,3) à 5,3 (0,2) mg/L.

Les effets secondaires étaient plus fréquents chez les patients prenant de la bromocriptine. [Nishimura et al,1999] ont signalé la seule étude qui n'a pas montré d'amélioration du sperme analyse après traitement à la bromocriptine. Les hommes dans cette étude, étaient infertiles et présentaient un taux de prolactine légèrement élevé, juste au-dessus de la limite supérieure de la référence et aucun patient ne souffrait d'une maladie de l'hypophyse. Dans l'étude, la bromocriptine a normalisé le niveau de prolactine mais n'a pas ont un effet sur l'analyse du sperme. Cela pourrait être s'explique par le fait que la prolactine légèrement élevée dont les causes n'ont pas été déterminées, était et non la cause immédiate de la stérilité.

Les améliorations de la fonction sexuelle étaient plus évidentes et rapide chez les patients traités à la cabergoline plutôt qu'à la bromocriptine [De Rosa,1998].

	nature	Dose initiale	Effets secondaires
cabergoline	l'agoniste de l'AD préféré	0,5 mg 1 fois/semaine ou de 0,25 mg 2 */sem.	les nausées, l'hypotension posturale et les troubles mentaux.
Bromocriptine	dérivé semi-synthétique de l'alcaloïde de l'ergot	1,25 à 2,5 mg par jour, ce qui peut être augmentée selon la tolérance de 2 à 7j	les plus courants sont les vertiges, des maux de tête et des nausées .
quinagolide	agoniste DA non dérivé de l'ergot	0,025 à 0,075 mg/jour sur une durée de 7 jours	la perte d'appétit, les nausées et les maux de tête.

Tableau comparatif des 3 molécules

Deuxième étude

Le problème présenté par le traitement des prolactinomes n'est pas seulement leurs résistances au traitement médical mais aussi leurs faibles réponses aux fréquentes interventions chirurgicales et à la radiothérapie.

En raison de l'absence d'identification d'un agent chimiothérapeutique systématiquement efficace, la chimiothérapie systémique a toujours été réservée comme traitement de "dernier recours" pour les prolactinomes.

Le TMZ, un agent chimiothérapeutique alkylant oral de très ancienne génération. Cependant, il s'est récemment révélé efficace dans le traitement des prolactinomes agressifs et est apparu comme le premier agent chimiothérapeutique à démontrer une efficacité substantielle dans le traitement des tumeurs agressives de l'hypophyse. La TMZ a peu d'effets secondaires, elle est disponible sous forme orale et sa capacité à traverser la barrière hémato-encéphalique la rend supérieure aux autres médicaments de chimiothérapie [Losa,2010]. La TMZ agit par méthylation de la position O6 de la guanine dans l'ADN pour former un puissant adduit cytotoxique de l'ADN, qui provoque une perturbation de la séquence d'ADN, conduisant finalement à l'apoptose cellulaire [Knizhnik ,2013]. Ainsi, l'efficacité anti-tumorale de la TMZ est limitée par les niveaux élevés d'activité du MGMT et on pense qu'elle compense la modification de l'ADN de la tumeur par les alkylants.

Un autre facteur affectant l'efficacité anti-tumorale de la TMZ est la voie de réparation des malformations (MMR), qui intervient dans l'élimination des décalages des bases d'ADN causés soit par des erreurs de réplication de l'ADN, soit par des dommages à l'ADN. Les mutations des gènes impliqués dans la voie MMR, tels que MSH2, MLH1, PMS2 et MSH6, jouent un rôle important non seulement dans la prédisposition des tumeurs, mais aussi dans la réponse à la

thérapie. La RMM intervient dans la réponse à certaines formes d'agents induisant des dommages à l'ADN qui peuvent modifier la structure des bases, y compris les agents alkylants tels que les TMZ. Dans les cellules déficientes en RMM, le cycle cellulaire et les réponses apoptotiques à ces agents sont supprimées et les cellules sont chimiorésistantes. L'absence d'immunopositivité du MSH6 est liée de manière significative à la résistance au traitement par la TMZ avec une croissance tumorale continue [Martin,2010].

Environ 105 patients atteints d'une tumeur de l'hypophyse et traités par un TMZ ont été signalés dans la littérature avec des résultats variables [Bruno OD,2015]. Environ 60% de ces cas étaient des adénomes agressifs, le reste étant des carcinomes de l'hypophyse. L'efficacité du traitement par TMZ était variable mais se situait généralement autour de 55 % pour les adénomes agressifs et 58 % pour les carcinomes de l'hypophyse [Bruno,2015].

L'effet remarquable de la TMZ ne se limitait pas aux tumeurs isolées de l'hypophyse, puisque trois cas diagnostiqués de syndrome MEN-1 ont été signalés pour lesquels le traitement par TMZ était également efficace [Bengtsson ,2015/ Philippon, 2012 /Debono,2008].

Les effets de la TMZ sur les tumeurs sont mesurés par les changements cliniques, radiologiques et morphologiques. [Syro,2011] La réduction du volume de la tumeur et le contrôle de l'hypersécrétion hormonale étaient généralement observés trois mois après le début de la TMZ. [Losa ,2010] Les changements à l'IRM étaient substantiels et comprenaient la réduction de la tumeur, l'hémorragie et la nécrose.

Les résultats ont montré qu'après le traitement par TMZ, les tumeurs étaient fragiles et molles, ce qui rendait la résection facile ; ils ont également moins de cellules mitotiques.

Le TMZ est un excellent choix pour le traitement des adénomes et des carcinomes agressifs sécrétant de la prolactine, non seulement pour ses effets rapides, mais aussi parce que la plupart des patients ont subi peu ou pas d'effets indésirables autres que des réactions légères [Raverot, In press].

Troisième étude :

La surproduction de la prolactine LRP peut influencer (directement ou indirectement) l'efficacité des processus cognitifs, en particulier l'attention et la mémoire. Ces différences entre les groupes ne peuvent pas s'expliquer par l'influence des caractéristiques démographiques et des conditions neurologiques ou psychiatriques car les groupes ne diffèrent pas dans ces variables. Les scores des tests de mémoire ont été associés au niveau de LPR (plus le niveau de LPR est élevé, plus les scores des tests neuropsychologiques sont mauvais), ce qui suggère une relation significative entre l'état cognitif et cet indice biomédical de prolactinome. Il est à noter que nous n'avons pas trouvé de relation entre les fonctions cognitives et la taille de la tumeur dans notre étude, probablement parce que les adénomes étaient pour la plupart petits (dans 80% des cas, diamètre ,10 mm, dans 20%, diamètre 11-15 mm).

Le mécanisme exact de l'influence de la LPR sur les fonctions cognitives est inconnu. Deux mécanismes possibles de la façon dont la LRP affecte le cerveau sont plausibles :

- (1) la modulation indirecte du niveau des neurotransmetteurs qui sont importants pour les processus cognitifs
- (2) l'impact direct de la LRP sur le tissu neural.

Certains auteurs [Henry,2012] soulignent le rôle des effets indirects de la LRP sur la dopamine (ces 2 agents restent en relation inversée) car les niveaux de dopamine sont en corrélation positive avec le fonctionnement cognitif, notamment dans le domaine de la mémoire. D'autres auteurs [Tejadilla,2010] attirent l'attention sur l'effet de la LRP sur les interneurons inclus dans les systèmes glutamatergique et GABAergique (situés entre autres dans l'hippocampe et le gyrus denté), dont l'activité modifiée peut affecter négativement les processus cognitifs, en particulier la mémoire.

Comme mentionné ci-dessus, le deuxième type d'explication suppose que les modifications du fonctionnement cognitif sont liées à l'effet direct de la LRP sur le tissu neural. Dans le domaine



de la formation de l'hippocampe, il existe une variété de récepteurs hormonaux et de neurotransmetteurs (y compris les récepteurs de la LRP) [Tejadilla,2010] qui modulent les processus cognitifs et affectent la plasticité des cellules nerveuses et la formation des synapses [Torner,2013].

Des études sur des animaux ont montré qu'un niveau adéquat de PRL aide à protéger les cellules de l'hippocampe contre une diminution de leur neurogenèse lors d'un stress prolongé, [Torner,2009] réduit les effets de l'excitotoxicité de l'acide kaïnique [Tejadilla,2010] et stimule les cellules précurseurs de l'hippocampe et du gyrus denté. [Torner ,2009]

Cette étude soutient l'hypothèse selon laquelle la surproduction de LPR a un effet sur le traitement cognitif chez les patients atteints d'adénomes hypophysaires.





L'évaluation hormonale fait partie intégrante de l'évaluation de la stérilité masculine. Parmi les différentes composantes de l'axe HPG, la prolactine joue un rôle important dans la pathophysiologie de l'infertilité masculine potentiellement l'altération de la fonction testiculaire et de la production de sperme. L'hyperprolactinémie a été liée à un état d'hypogonadisme et une diminution de la qualité du sperme.

Le traitement d'hyperprolactinémie conduit à une amélioration dans la fonction reproductive, la santé et le bien-être. La cabergoline est l'agoniste DA de choix, avec une amélioration dans la qualité du sperme et la fonction sexuelle, et a un faible profil d'effets secondaires. L'effet précis et les mécanismes d'action de la prolactine sur la qualité et la quantité du sperme ne sont pas entièrement compris et nécessitent des éclaircissements supplémentaires.

Le TMZ est un excellent choix pour le traitement des adénomes et des carcinomes agressifs sécrétant de la prolactine, non seulement pour ses effets rapides, mais aussi parce que la plupart des patients ont subi peu ou pas d'effets indésirables autres que des réactions légères.



CONCLUSION



ABBREVIATIONS

PRL : prolactine
HPRL : hyperprolactinémie
AD : agoniste de la dopamine
TMZ : témazolomide
ROCF : Test de figure complexe de Rey-Osterrieth
GH : hormone de croissance
ACTH : adrénocorticotrophine hormone
IRM : imagerie par résonance magnétique
LRP : low-density lipoprotein receptor-related protein
HPG : hypothalamo-hypophyso-gonadique
ADH : hormone antidiurétique
PRLBP : bindingprotein
PIF : ProlactinInhibiting Factor
TRH : thyrotropin releasing hormone



ABBREVIATIONS



Partie théorique :

- Aguilera, G., Hyde, C. L., & Catt, K. J. (1982). Angiotensin II receptors and prolactin release in pituitary lactotrophs. *Endocrinology*, 111(4), 1045-1050.
- Antonini A, Poewe W. Réactions fibrotiques des valves cardiaques au traitement dopaminergique-agoniste dans la maladie de Parkinson. *Lancet Neurol*. 2007 Sep; 6 (9): 826-9
- Ben-Jonathan, N., Mershon, J. L., Allen, D. L., & Steinmetz, R. W. (1996). Extrapituitary Prolactin: Distribution, Regulation, Functions, and Clinical Aspects*. *Endocrine reviews*, 17(6), 639-669.
- Bole-Feysot, C., Goffin, V., Edery, M., Binart, N., & Kelly, P. A. (1998). Prolactin (PRL) and its receptor: actions, signal transduction pathways and phenotypes observed in PRL receptor knockout mice. *Endocrine reviews*, 19(3), 225-268.
- Castinetti, F., & Brue, T. (2009). Radiothérapie et radiochirurgie des adénomes hypophysaires. *La Presse Médicale*, 38(1), 133-139.
- Chanson P, Maiter D. Prolactinome. Dans: Melmed S, éditeur. *L'hypophyse*. 4e éd. Cambridge, États-Unis: Elsevier Academic Press; 2017. pp. 467-514.
- Ciccarelli A, Guerra E, De Rosa M, Milone F, Zarrilli S, Lombardi G, Colao A. PRL secreting adenomas in male patients. *Pituitary*. 2005;8(1):39-42.
- Clemens, J. A., Sawyer, B. D., & Cerimele, B. (1977). Further evidence that serotonin is a neurotransmitter involved in the control of prolactin secretion. *Endocrinology*, 100(3), 692-698.
- Cortet-Rudelli, C., Sapin, R., Bonneville, J. F., & Brue, T. (2007, June). Diagnostic étiologique d'une hyperprolactinémie. In *Annales d'endocrinologie* (Vol. 68, No. 2, pp. e15-e22). Elsevier Masson.
- Couldwell WT: Chirurgie transsphénoïdale et transcrânienne des adénomes hypophysaires. *J Neurooncol* 2004; 69: 237-256.
- Dannies, P. S. (1999). Protein Hormone Storage in Secretory Granules: Mechanisms for Concentration and Sorting 1. *Endocrine reviews*, 20(1), 3-21.
- Delgrange, E., Trouillas, J., Maiter, D., Donckier, J., & Tourniaire, J. (1997). Sex-Related Difference in the Growth of Prolactinomas: A Clinical and Proliferation Marker Study 1. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 82(7), 2102-2107.
- Elhadi AM, Hardesty DA, Zaidi HA, et al.: Évaluation de la liberté chirurgicale pour les approches transsphénoïdales microscopiques et endoscopiques de la selle. *Neurochirurgie* 2015; 11 (Suppl 2): 69-78.
- Ferrante E, Ferraroni M, Castrignanò T, Menicatti L, Anagni M, Reimondo G, Del Monte P, Bernasconi D, Loli P, Faustini-Fustini M, Borretta G, Terzolo M, Losa M, Morabito A, Spada A, Beck- Peccoz P, Lania AG. Base de données des adénomes hypophysaires non fonctionnels: une ressource utile pour améliorer la prise en charge clinique des tumeurs hypophysaires. *EUR. J. Endocrinol*. 2006 Dec; 155 (6): 823-9
- Francesca Giusti , MD, PhD, Francesca Marini , PhD, et Maria Luisa Brandi , MD, PhD. Décembre 2017
- Friesen, H., Guyda, H., & Hardy, J. (1970). Biosynthesis of human growth hormone and prolactin. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 31(6), 611-624.
- Goffin, V., Shiverick, K. T., Kelly, P. A., & Martial, J. A. (1996). Sequence-Function Relationships Within the Expanding Family of Prolactin, Growth Hormone, Placental Lactogen, and Related Proteins in Mammals. *Endocrine Reviews*, 17(4), 385-410.

REFERENCES

- Groom, G. V., & Griffiths, K. (1976). Effect of the anti-oestrogen tamoxifen on plasma levels of luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone, prolactin, oestradiol and progesterone in normal pre-menopausal women. *Journal of Endocrinology*, 70(3), 421-428.
- Grossman, A., Delitala, G., Yeo, T., & Besser, G. M. (1981). GABA and muscimol inhibit the release of prolactin from dispersed rat anterior pituitary cells. *Neuroendocrinology*, 32(3), 145-149.
- Gürlek, A., Karavitaki, N., Ansorge, O., & Wass, J. A. (2007). What are the markers of aggressiveness in prolactinomas? Changes in cell biology, extracellular matrix components, angiogenesis and genetics. *European Journal of Endocrinology*, 156(2), 143-153.
- Harzallah, L., Boudabbous, S., Migaw, H., Harzallah, F., Ach, K., Hamdi, I., ... & Kraiem, C. (2006, September). IRM et adénomes hypophysaires. In *Annales d'endocrinologie* (Vol. 67, No. 4, pp. 325-330). Elsevier Masson.
- Haug, E. (1979). Progesterone Suppression of Estrogen-Stimulated Prolactin Secretion and Estrogen Receptor Levels in Rat Pituitary Cells*. *Endocrinology*, 104(2), 429-437.
- Horseman, N. D., & Yu-Lee, L. Y. (1994). Transcriptional regulation by the helix bundle peptide hormones: growth hormone, prolactin, and hematopoietic cytokines. *Endocrine reviews*, 15(5), 627-649.
- <http://campus.neurochirurgie.fr/spip.php?article338> sep ;2008
- <http://www.sfendocrino.org/cushing-infos/traitement-cushing-surrenalectomie-bilaterale.php>
- <https://sante.lefigaro.fr/sante/analyse/prolactine>
- Hwang, P., Guyda, H., & Friesen, H. (1971). A radioimmunoassay for human prolactin. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 68(8), 1902-1906.
- Jarvis, W. D., Judd, A. M., & Macleod, R. M. (1988). Attenuation of Anterior Pituitary Phosphoinositide Phosphorylase Activity by the D2 Dopamine Receptor*. *Endocrinology*, 123(6), 2793-2799.
- Keeler, C., Dannies, P. S., & Hodsdon, M. E. (2003). The tertiary structure and backbone dynamics of human prolactin. *Journal of molecular biology*, 328(5), 1105-1121.
- Kline, J. B., & Clevenger, C. V. (2001). Identification and characterization of the prolactin-binding protein in human serum and milk. *Journal of Biological Chemistry*, 276(27), 24760-24766.
- Lebrun, J. J., Ali, S., Sofer, L., Ullrich, A., & Kelly, P. A. (1994). Prolactin-induced proliferation of Nb2 cells involves tyrosine phosphorylation of the prolactin receptor and its associated tyrosine kinase JAK2. *Journal of Biological Chemistry*, 269(19), 14021-14026.
- Lecomte P., 1996 COLLÈGE NATIONAL DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIENS FRANÇAIS Président : Professeur M. Tournaire Extrait des Mises à jour en Gynécologie et Obstétrique – Tome XX publié le 4.12.1996
http://www.cngof.asso.fr/d_livres/1996_GO_129_lecomte.pdf
- Lee DY, Oh YK, Yoon BK, Choi D. Prévalence de l'hyperprolactinémie chez les adolescents et les jeunes femmes ayant des problèmes liés à la menstruation. *Un m. J. Obstet. Gynécol.* 2012 Mar; 206 (3): 213.e1-5.
- Lefkowitz, R. J., & Labrie, F. (1978). Dopaminergic receptors in the anterior pituitary gland. *The Journal of Biological Chemistry* 253,2244–53.
- MacIndoe, J. H., & Turkington, R. W. (1973). Stimulation of human prolactin secretion by intravenous infusion of L-tryptophan. *Journal of Clinical Investigation*, 52(8), 1972
- Mancini, T., Casanueva, F. F., & Giustina, A. (2008). Hyperprolactinemia and prolactinomas. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*, 37(1), 67-99.

REFERENCES

- Maurer, R. A. (1982). Estradiol regulates the transcription of the prolactin gene. *Journal of Biological Chemistry*, 257(5), 2133-2136.
- Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, Kleinberg DL, Montori VM, Schlechte JA, Wass JA., Endocrine Society. Diagnostic et traitement de l'hyperprolactinémie: un guide de pratique clinique de l'Endocrine Society. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011 Feb; 96 (2): 273-88
- Molitch ME. Diagnostic et traitement des adénomes hypophysaires: un examen. *JAMA.* 07 février 2017; 317 (5): 516-524.
- Molitch, M. E. (2002). Medical management of prolactin-secreting pituitary adenomas. *Pituitary*, 5(2), 55-65.
- Moyse, E., DAFNIET, M. L., Epelbaum, J., Pagesy, P., Peillon, F., Kordon, C., & Enjalbert, A. (1985). Somatostatin receptors in human growth hormone and prolactin-secreting pituitary adenomas. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 61(1), 98-103.
- orpha.net/data/patho/Pub/fr/Acromegalie-FRfrPub408v01.pdf | Octobre 2007
- Philippe Caron, Service d'endocrinologie, maladies métaboliques et nutrition, Pôle cardiovasculaire et métabolique, CHU Larrey, 24 chemin de Pourville, F-31059 Toulouse Cedex 9, France janvier 2009
- Prabhakar, V. K. B., & Davis, J. R. E. (2008). Hyperprolactinaemia. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 22(2), 341-353.
- Raymond, V., Beaulieu, M., Labrie, F., & Boissier, J. (1978). Potent antidopaminergic activity of estradiol at the pituitary level on prolactin release. *Science*, 200(4346), 1173-1175.
- Sapin, R. (2011). La prolactine. *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée*, 26(2), 76-81.
- Sassin, J. F., Frantz, A. G., Weitzman, E. D., & Kapen, S. (1972). Human Prolactin: 24-Hour Pattern with Increased Release during Sleep. *Science*, 177(4055), 1205-1207
- Sinha, Y. N. (1995). Structural variants of prolactin: occurrence and physiological significance. *Endocrine Reviews*, 16(3), 354-369.
- Soudan Thapa ; Kamal Bhusal .juillet 2020
- Teng-Teng Chung , PhD, MRCP, Christian A Koch , MD, PhD, FACP, MACE et John P Monson , MD, FRCP, FRCPI.2018
- Touraine, P., & Goffin, V. (2005). Physiologie de la prolactine. *EMC-Endocrinologie*, 2(1), 50-76.
- VanKoevering KK, Sabetsarvestani K, Sullivan SE, Barkan A, Mierzwa M, McKean EL. Dysfonction hypophysaire après rayonnement pour les tumeurs malignes de la base antérieure du crâne: incidence et dépistage. *J Neurol Surg B Skull Base.* 2020 Fév; 81 (1): 75-81
- Wells, J. A., & de Vos, A. M. (1996). Hematopoietic receptor complexes. *Annual review of biochemistry*, 65(1), 609-634.
- Wiklund, J., Wertz, N., & Gorski, J. (1981). A Comparison of Estrogen Effects on Uterine and Pituitary Growth and Prolactin Synthesis in F344 and Holtzman Rats*. *Endocrinology*, 109(5), 1700-1707.
- Williams, R. F., Barber, D. L., Cowan, B. D., Lynch, A., Marut, E. L., & Hodgen, G. D. (1981). Hyperprolactinemia in monkeys: induction by an estrogen-progesterone synergy. *Steroids*, 38(3), 321-331.
- worldpress.com 2016 : le complexe hypothalamo hypophysaire
www.medecine.ups-tlse.fr;2006

www.sfendocrino.org

Yatavelli RKR, Bhusal K. StatPearls [Internet]. Édition StatPearls; Treasure Island (FL): 30 mai 2020. Prolactinome

Yen, S. S., & Jaffe, R. B. (1991). Prolactin in human reproduction. Reproductive endocrinology. Physiology, pathophysiology and clinical management. Philadelphia: Saunders, 357-88.

Références de la partie expérimentale:

-De Rosa M, Colao A, Di Sarno A, Ferone D, Landi ML, Zarrilli S, et al. Cabergoline treatment rapidly improves gonadal function in hyperprolactinemic males: a comparison with bromocriptine. *Eur J Endocrinol* 1998;138:286–93.

-Nishimura K, Matsumiya K, Tsuboniwa N, Yamanaka M, Koga H, Miura H, et al. Bromocriptine for infertile males with mild hyperprolactinemia: hormonal and spermatogenic effects. *Arch Androl* 1999;43:207–13.

-Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, Kleinberg DL, Montori JA, Schlechte JA, et al. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:273–88.

-Wang AT1, Mullan RJ, Lane MA, Hazem A, Prasad C, Gathaiya NW et al. Treatment of hyperprolactinemia: a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev* 2012;1:33.

-Webster J, Piscitelli G, Polli A, D'Albertyon A, Falsetti L, Ferrari C et al. Dose-dependent suppression of serum prolactin by cabergoline in hyperprolactinaemia: a placebo controlled, double blind, multicentre study. European Multicentre Cabergoline Dose-finding Study Group. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1992; 37:534– 41.

-Colao A, Di Sarno A, Landi ML, Scavuzzo F, Cappabianca P, Pivonello R, et al. Macroprolactinoma shrinkage during cabergoline treatment is greater in naive patients than in patients pretreated with other dopamine agonists: a prospective study in 110 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2247–52.

-Pinzone JJ, Katznelson L, Danila DC, Pauler DK, Miller CS, Klibanski A. Primary medical therapy of micro- and macroprolactinomas in men. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3053–7.

-RxList. Dostinex (cabergoline); 2016. Available at: [http://www. rxlist.com/dostinex-drug.htm](http://www.rxlist.com/dostinex-drug.htm). Accessed October 2017.

-RxList. Cycloset (bromocriptine mesylate tablets), 2017. Available at: <https://www.rxlist.com/cycloset-drug.htm>. Accessed October 2017.

-Barlier A, Jaquet P. Quinagolide – a valuable treatment option for hyperprolactinaemia. *Eur J Endocrinol* 2006;154:187–95.

-Colao A, Di Sarno A, Cappabianca P, Di Somma C, Pivonello R, Lombardi G. Withdrawal of long-term cabergoline therapy for tumoral and nontumoral hyperprolactinemia. *N Engl J Med* 2003;349:2023–33.

-Gillam MP, Molitch ME, Lombardi G, Colao A. Advances in the treatment of prolactinomas. *Endocr Rev* 2006;27:485–534.

-Brada M, Jankowska P. Radiotherapy for pituitary adenomas. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2008;37:263–75, xi.

-Wong TW, Jones TM. Hyperprolactinemia and male infertility. *Arch Pathol Lab Med* 1984;108:35–9.

-Segal S, Yaffe H, Laufer N, Ben-David M. Male hyperprolactinemia: effects on fertility. *Fertil Steril* 1979;32:556–61.

-Adejuwon CA, Ilesanmi AO, Ode EO. Hyperprolactinaemia as a cause of male infertility in Ibadan. *West Afr J Med* 1999;18:17–9.

REFERENCES

- Gonzales GF, Garcia-Hjarles M, Velasquez G. Hyperprolactinaemia and hyperserotoninaemia: their relationship to seminal quality. *Andrologia* 1992;24:95–100.
- Soler Fernánde z JM, Caravaca Magarín os F, Domínguez Bravo Herrera, Puerto Herrera. Correlation of serum prolactin, sperm count and motility. Prevalence of hyperprolactinemia in the infertile male. *J Arch Esp Urol* 1990;43:891–5.
- Lotti F, Corona G, Maseroli E, Rossi M, Silverii A, Degl'innocenti S, et al. Clinical implications of measuring prolactin levels in males of infertile couples. *Andrology* 2013;1:764–71.
- Okada H, Iwamoto T, Fujioka H, Shirakawa T, Tatsumi N, Kanzaki M, et al. Hyperprolactinaemia among infertile patients and its effect on sperm functions. *Andrologia* 1996;28:197–202.
- Micić S, Dotlić R, Ilić V, Genbacev O. Hormone profile in hyperprolactinemic infertile men. *Arch Androl* 1985;15:123–8.
- Bengtsson D, Schrøder HD, Andersen M, et al, 2015 Long-term outcome and MGMT as a predictive marker in 24 patients with atypical pituitary adenomas and pituitary carcinomas given treatment with temozolomide. *J Clin Endocrinol Metab* 100: 1689-1698.
- Bruno OD, Juárez-Allen L, Christiansen SB, et al, 2015 Temozolomide therapy for aggressive pituitary tumors: results in a small series of patients from Argentina. *Int J Endocrinol* 2015: 587-893.
- Philippon M, Morange I, Barrie M, et al, 2012 Longterm control of a MEN1 prolactin secreting pituitary carcinoma after temozolomide treatment. *Ann Endocrinol (Paris)* 73: 225-229.
- Debono M, Bridgewater C, Ross R, Newell-Price J, 2008 Treating an aggressive prolactinoma in a patient with MEN 1: beneficial response to temozolomide. *Endocrine Abstracts* 15: P188.
- Losa M, Mazza E, Terreni MR, McCormack A, et al, 2010 Salvage therapy with temozolomide in patients with aggressive or metastatic pituitary adenomas: experience in six cases. *Eur J Endocrinol* 163: 843-851.
- Knizhnik AV, Roos WP, Nikolova T, et al, 2013 Survival and death strategies in glioma cells: autophagy, senescence and apoptosis triggered by a single type of temozolomide-induced DNA damage. *PLoS One* 8: e55665.
- Martin SA, Lord CJ, Ashworth A, 2010 Therapeutic targeting of the DNA mismatch repair pathway. *Clin Cancer Res* 16: 5107-5113.
- Syro LV, Ortiz LD, Scheithauer BW, et al, 2011 Treatment of pituitary neoplasms with temozolomide: a review. *Cancer* 117: 454-462.



REFERENCES

- Raverot G, Burman P, McCormack A, et al, Clinical practice guideline for the management of aggressive pituitary tumors and carcinomas. (In press).

- Henry JF, Sherwin BB. Hormones, cognitive functioning during late pregnancy and postpartum: a longitudinal study. *Behav Neurosci* 2012;126:73–85.

- Tejadilla D, Cerbon M, Morales T. Prolactin reduces the damaging effects of excitotoxicity in the dorsal hippocampus of the female rat independently of ovarian hormones. *Neuroscience* 2010;169:1178–1185.

- Torner L, Tinajero E, Lajud N, Quintanar-Stéphano A, Olvera-Cortés E. Hyperprolactinemia impairs object recognition without altering spatial learning in male rats. *Behav Brain Res* 2013;252:32–39.

- Torner L, Karg S, Blume A, et al. Prolactin prevents chronic stress-induced decrease of adult hippocampal neurogenesis and promotes neuronal fate. *J Neurosci* 2009;29:1826–1833.

- Schlechte J, Dolan K, Sherman B, Chapler F, Luciano A. The natural history of untreated hyperprolactinemia: a prospective analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 1989;68:412–8.

- Torre DL, Falorni A. Pharmacological causes of hyperprolactinemia. *Ther Clin Risk Manag* 2007;3:929–51.

- Molitch ME. Drugs and prolactin. *Pituitary* 2008;11:209–18.

- Colao A, De Rosa M, Sarnacchiaro F, Di Sarno A, Landi ML, Iervolino E, et al. Chronic treatment with CV 205–502 restores the gonadal function in hyperprolactinemic males. *Eur J Endocrinol* 1996;135:548–52.

- De Rosa M, Ciccarelli A, Zarrilli S, Guerra E, Gaccione M, Di Sarno A, et al. The treatment with cabergoline for 24 month normalizes the quality of seminal fluid in hyperprolactinaemic males. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006;64:307–13.

- Modebe O. Hyperprolactinemia in oligospermic Nigerian males: effect of bromocriptine treatment. *Int J Fertil Menopausal Stud* 1994;39:95–9.

- Walia R, Bhansali A, Dutta P, Khandelwal N, Sialy R, Bhadada S. Recovery pattern of hypothalamo-pituitary-testicular axis in patients with macroprolactinomas after treatment with cabergoline. *Indian J Med Res* 2011;134:314–9

- Laufer N, Yaffe H, Margalioth EJ, Livshin J, Ben-David M, Schenker JG. Effect of bromocriptine treatment on male infertility associated with hyperprolactinemia. *Arch Androl* 1981;6:343–6.

