

Association Macroprolactinome Et Maladie De Fahr: Quel Lien Physiopathologique ?

Asmae Lahlou¹; Sarrah Elkhadir¹; Hanan El Ouahabi^{1,2}; Farida Ajdi³

¹Service d'Endocrinologie, Diabétologie Et Maladies Métaboliques, Centre Hospitalier Universitaire Hassan II, Fès, Maroc.

²Professeur d'Endocrinologie Et Maladies Métaboliques, Faculté De Médecine Et De Pharmacie, Université Sidi Mohamed Ben Abdellah, Fès, Maroc.

³Professeur d'Endocrinologie Et Maladies Métaboliques, Faculté De Médecine Et De Pharmacie, Université Ibn Zohr, Agadir, Maroc.

Résumé

Les adénomes à prolactine sont les plus fréquents des adénomes hypophysaires, leur association à la maladie de Fahr est rare.

Nous rapportant le cas d'un patient âgé de 35 ans, sans antécédents pathologiques notables, qui nous a été adressé pour exploration d'un processus hypophysaire découvert sur une tomодensitométrie(TDM) orbitaire demandée devant une baisse brutale de l'acuité visuel avec atteinte du champ visuel.L'imagerie par résonance magnétique (IRM) hypophysaire avait mis en évidence un macro-adénome hypophysaire avec présence des calcifications des noyaux gris centraux.Les explorations hormonales avaient conclu à une hyperprolactinémie tumorale avec une insuffisance anté-hypophysaire. Le bilan phosphocalcique était sans anomalies. Ainsi le diagnostic retenu était un macroprolactinome associé à une maladie de Fahr et le patient était mis sous antagoniste dopaminergique (cabergoline) avec un traitement substitutif de l'insuffisance corticotrope et thyroïdienne.

Les adénomes à prolactine surviennent le plus souvent d'une façon sporadique mais le rôle des altérations géniques a été également rapporté. Leur association à la maladie de Fahr ;qui correspond à des calcifications idiopathiques des noyaux gris centraux et qui est caractérisée par une hétérogénéité génétique ;soulève naturellement la question d'une origine génétique proche.

Mots clés : Adénome hypophysaire, macroprolactinome, maladie de Fahr.

I. Introduction

Les adénomes à prolactine sont des tumeurs bénignes dues à la prolifération de cellules lactotropes de l'antéhypophyse [1]. En dehors des rares cas familiaux ou juvéniles où la responsabilité d'une mutation des gènes AIP ou MEN1 peut être retenue, la physiopathologie exacte des prolactinomes reste inconnue [2]. La Maladie de Fahr est une pathologie de transmission autosomique dominante qui correspond à des calcifications idiopathiques des noyaux gris centraux, en opposition aux « syndromes de Fahr » qui correspondaient aux calcifications liées à une cause identifiée [3].Ainsi, l'association des deux pathologies qui est très rare,soulève naturellement la question: s'agit-il d'une coïncidence ou existe-t-il un lien physiopathologique ?

II. Observation

Il s'agit d'un patient âgé de 35 ans, marié et père d'une fille, sans antécédents pathologiques notables,qui avait consulté initialement chez un ophtalmologue pour une baisse brutale de l'acuité visuelle ; avec à l'examen ophtalmologique : une acuité visuelle à 0.5/10 à l'oeil droit et à 10/10 à l'oeil gauche avec au fond d'oeil : une atrophie du nerf optique droit en rapport avec une neuropathie optique ; motivant la réalisation d'une tomодensitométrie orbitaire objectivant un processus intra et supra sellaire mesurant 35*40*41 mm, d'où son transfert dans notre formation pour exploration et prise en charge.

L'interrogatoire trouvait la notion de céphalées chroniques en casque avec une baisse de la libido sans dysfonction érectile, ni malaises hypoglycémiques ni changement des traits du visage ou de prise de poids.

L'examen clinique trouvait une amputation du champ visuel au doigt à droite chez un patient stable sur le plan hémodynamique, en euthyroïdie et en eucorticisme clinique, avec des caractères sexuels secondaires stade V de Tanner.

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) hypophysaire avait mis en évidence la présence :

- D'un volumineux processus sellaïre et supra sellaïre, de nature tissulaire, hétérogène, avec une composante kystique mesurant 29*37*20mm, envahissant,à gauche, le sinus caverneux homolatéral avec engainement complet de la carotide, et englobant ; à droite ; l'artère carotide interne sur 180° de circonférence (Figures 1, 2).

- Des calcifications des noyaux gris centraux (Figure 3).
Le champ visuel était aboli à droite en rapport avec une neuropathie optique sévère.
Les explorations hormonales avaient conclu à une hyperprolactinémie avec un taux de prolactine supérieur à 2000 ng/ml, une insuffisance anté-hypophysaire : une insuffisance corticotrope (cortisol de 08h à 1.14ug/dl), une insuffisance thyroïdienne (LT4 à 6.60 pmol/l (9-20)) et un hypogonadisme hypogonadotrope avec un taux de testostérone totale inférieur à 0.45 ng/ml, une FSH à 0.65uUI/ml (0.95-11,95) et une LH à 0,24mUI/ml (1.14-8.75), faisant retenir le diagnostic d'un macroprolactinome compliqué d'une insuffisance anté-hypophysaire.
Le bilan phosphocalcique était sans anomalies notamment une calcémie corrigée à 91,4mg/l, une phosphorémie à 29 mg/l et une parathormone à 45 ng/ml, faisant retenir le diagnostic d'une maladie de Fahr.
Le patient était mis sous antagoniste dopaminergique (cabergoline 2 mg/semaine) associé à un traitement substitutif de l'insuffisance corticotrope et thyroïdienne avec une bonne évolution biologique (tableau 1) et radiologique (légère diminution en taille du macro-adénome hypophysaire sur l'IRM de contrôle: 24*29*20mm versus 29*37*20mm).

III. Discussion

Les adénomes à prolactine sont des tumeurs bénignes dues à la prolifération de cellules lactotropes de l'antéhypophyse [1], majoritairement microadénomes chez la femme et macroadénomes chez l'homme [2] avec même une large majorité d'hommes présente des tumeurs géantes agressives [4]. C'est le cas chez notre patient.

Ils sont les plus fréquents des adénomes hypophysaires dont la grande majorité survient de façon sporadique. En dehors des rares cas familiaux ou juvéniles où la responsabilité d'une mutation des gènes AIP, MEN1 ou Complexe de Carney peut être retenue [2,5], la physiopathologie exacte des prolactinomes reste inconnue, même si diverses anomalies moléculaires ont été mises en évidence au niveau tumoral, suggérant un mécanisme non univoque [2]. L'expression des gènes altérés avec des mutations somatiques, des changements épigénétiques et des microARNs anormaux ont également été décrits [6].

Chez l'homme adulte, le diagnostic d'adénome à prolactine doit être évoqué devant des troubles sexuels à type de baisse de la libido et d'impuissance, il peut aussi être évoqué uniquement devant des signes tumoraux qui caractérisent les macroadénomes parfois très volumineux [1]. Ce qui rejoint la symptomatologie chez notre patient.

Le but du traitement est de restaurer ou d'obtenir un eugonadisme grâce à une normalisation de la prolactinémie et de réduire la masse tumorale lorsque celle-ci est volumineuse (macroadénomes). Le traitement médical par les agonistes dopaminergiques, particulièrement la cabergoline, est très efficace dans la majorité des cas [2]. Notre patient était mis sous cabergoline avec une bonne évolution biologique et radiologique.

Le terme de calcifications idiopathiques des noyaux gris centraux (NGC) désigne une entité communément dénommée maladie de Fahr, caractérisée par la présence de calcifications cérébrales touchant au minimum les NGC, sans cause identifiée après un bilan étiologique clinico-biologique extensif [7]. Lorsque la sévérité de ces calcifications dépasse un seuil défini chez des individus contrôlés, elles peuvent être révélées par une symptomatologie neurologique (en particulier des troubles cognitifs ou des mouvements anormaux), psychiatrique, ou leur association [8]. Elles peuvent aussi être découvertes fortuitement, lors d'un scanner réalisé pour des indications variées [3]. Comme chez notre patient.

La maladie de Fahr se présente soit comme des cas sporadiques, soit sous la forme de familles avec transmission autosomique dominante [9]. Une transmission autosomique récessive a été rarement suggérée [10]. Pour certaines familles, il pourrait exister une transmission de type autosomique dominante, avec un phénotype plus sévère chez certains enfants qui pourraient être porteurs d'une variation sur l'autre allèle, mais aucune preuve moléculaire n'est rapportée [11].

Il n'existe pas de traitement spécifique de la maladie de Fahr, aucun essai thérapeutique n'a été rapporté, des prises en charge symptomatiques peuvent être proposées [7].

IV. Conclusion

Les adénomes hypophysaires à prolactine survenant dans le cadre des syndromes génétiques ont été bien décrits dans la littérature à travers différents syndromes génétiques. Leur association à la maladie de Fahr, qui est caractérisée par une hétérogénéité génétique, pousse à s'interroger sur un lien de causalité ou un mécanisme physiopathologique commun des deux pathologies et fait la perspective d'études plus poussées dans ce sujet.



Figure 1 : Image d'IRM hypophysaire, en coupe sagittale, montrant un volumineux processus sellaire et supra-sellaire de nature tissulaire, hétérogène avec une composante kystique mesurant 29*37*20mm.

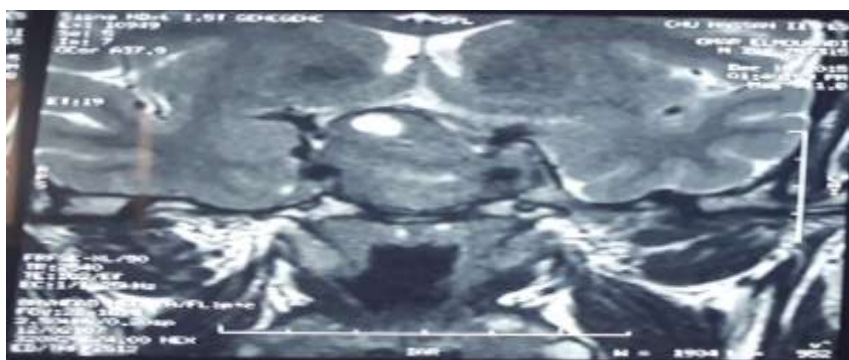


Figure 2 : Image d'IRM hypophysaire, en coupe frontale, montrant le macroadénome hypophysaire qui englobe ; à droite ; l'artère carotide interne sur 180° de circonférence.

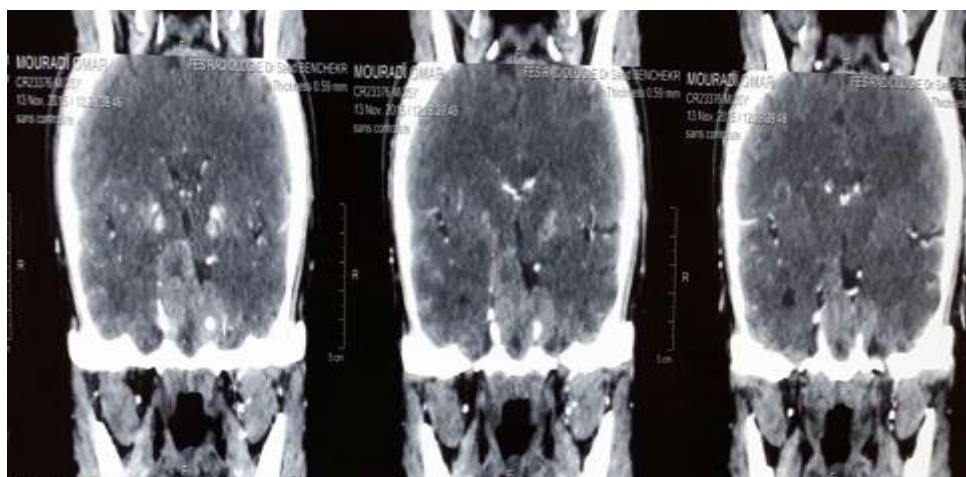


Figure 3 : Images d'IRM hypophysaire, en coupe frontale, montrant les calcifications des noyaux gris centraux.

Tableau 1 : L'évolution de la prolactinémie sous traitement par agoniste dopaminergique (AD).

	Avant traitement	A 1 mois du traitement par AD	A 2 mois du traitement par AD
Prolactinémie (ng/ml)	> 2000	73	21

Conflits d'intérêts

Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêts.

Tableaux et figures

Tableau 1 : L'évolution de la prolactinémie sous traitement par agoniste dopaminergique (AD).

Figure 1 : Image d'IRM hypophysaire, en coupe sagittale, montrant un volumineux processus sellaire et supra-sellaire de nature tissulaire, hétérogène avec une composante kystique mesurant 27*35*20mm.

Figure 2 : Image d'IRM hypophysaire, en coupe frontale, montrant le macroadénome hypophysaire qui englobe ; à droite ; l'artère carotide interne sur 180° de circonférence.

Figure 3 : Images d'IRM hypophysaire, en coupe frontale, montrant les calcifications des noyaux gris centraux.

Références

- [1]. Delemer B. Adénomes à prolactine : diagnostic et prise en charge. *Presse Médicale*. 2009; 38: 117–124.
- [2]. Chanson P, Young J. Actualités sur les prolactinomes. *Annales d'Endocrinologie* 77 (2016) 239–240.
- [3]. Demas A, Godin M, Hannequin D, Nicolas G. Des calcifications cérébrales révélant un trouble du métabolisme phosphocalcique génétique rare. *Pratique Neurologique* 2014;5:249–251.
- [4]. Delgrange E, Trouillas J, Maiter D, Donckier J, Tourniaire J. Sex-related difference in the growth of prolactinomas: a clinical and proliferation marker study. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:2102-7.
- [5]. Burlacu MC, Tichomirowa M, Daly A, Beckers A. Adénomes hypophysaires familiaux. *Presse Médicale*. 2009; 38: 112–116.
- [6]. Gadelha MR, Trivellin G. Genetics of pituitary adenomas. *Front Horm Res* .2013;41:111-40.
- [7]. Nicolas G, Hannequin D. Calcifications idiopathiques des noyaux gris centraux (maladie de Fahr). *Pratique Neurologique* 2013;4(3):143–50.
- [8]. Nicolas G, Pottier C, Charbonnier C, et al. Phenotypic spectrum of probable and genetically-confirmed idiopathic basal ganglia calcification. *Brain*. 2013;136(Pt11):3395–407.
- [9]. Manyam BV, Walters AS, Narla KR. Bilateral striopallidodentate calcinosis: clinical characteristics of patients seen in a registry. *Mov Disord* 2001;16(2):258–64.
- [10]. Smits MG, Gabreels FJ, Thijssen HO, et al. Progressive idiopathic strio-pallido-dentate calcinosis (Fahr's disease) with autosomal recessive inheritance. Report of three siblings. *Eur Neurol* 1983;22(1):58–64.
- [11]. Wang C, Li Y, Shi L, et al. Mutations in SLC20A2 link familial idiopathic basal ganglia calcification with phosphate homeostasis. *Nat Genet* 2012;44(3):254–6.