

Cas Clinique

Prolactinome et Survenue Spontanée de Grossesse en l'Absence d'une Thérapie à Base d'Agonistes Dopaminergiques : À Propos d'un Cas

Prolactinoma and spontaneous pregnancy in absence of dopamine agonist therapy: a case report

Michèle Florence Mendoua^{1*}, Marcel Gérardin Mbarga², Michael R Nko'o Amvene², Edwige Mendo³, Esther Ngo Um¹

¹ Département de Gynécologie-Obstétrique, Faculté de Médecine et des Sciences Biomédicales, Université de Yaoundé I

² Département de Radiologie, Faculté de Médecine et des Sciences Pharmaceutiques, Université de Douala

³ Département de Médecine interne et spécialités, Faculté de Médecine et des Sciences Biomédicales, Université de Yaoundé I

Auteur Correspondant * : Département de Gynécologie-Obstétrique, Université de Yaoundé I, Faculté de Médecine et des Sciences Biomédicales, Hôpital de Référence de Sangmélina, Email : meekey47@gmail.com

Mots clefs : prolactinome et grossesse, agonistes dopaminergiques, Cameroun

RÉSUMÉ

L'hyperprolactinémie permanente en cas de prolactinome a un impact négatif sur la fertilité par inhibition de la sécrétion pulsatile de GnRH. Les agonistes dopaminergiques ont de bons résultats dans plus de 90% des cas et on note une restauration de la fertilité. Des cas rares de survenue sporadique de grossesse, après des échecs de thérapies à la cabergoline ont été décrits. Le cas que nous rapportons tire son intérêt de la survenue spontanée d'une grossesse en l'absence totale de traitement chez une patiente porteuse d'un microadénome symptomatique avec taux de prolactine élevé.

ABSTRACT

Permanent hyperprolactinemia in the case of prolactinoma has a negative impact on fertility by inhibiting the pulsatile secretion of gonadotrophin releasing hormone. Dopaminergic agonists have good results in more than 90% of cases with restoration of fertility. Rare cases of sporadic onset of pregnancy after failure of cabergoline therapy have been described. The interest of the case we report comes from spontaneous occurrence of a pregnancy in the absence of treatment in a patient with a symptomatic microadenoma with high prolactin levels.

INTRODUCTION

Les adénomes hypophysaires sont des tumeurs bénignes développées aux dépens des cellules de l'antéhypophyse. Ils peuvent être responsables d'un syndrome tumoral ou de signes cliniques variables selon leur potentiel évolutif et leur sécrétion endocrine [1]. Le prolactinome est la tumeur hypophysaire la plus fréquente, on estime son incidence à 100 patients pour un million [2]. Il représente environ 40% des adénomes hypophysaires [3]. Par définition l'hyperprolactinémie est l'élévation de la concentration plasmatique de prolactine au-delà de la limite supérieure mesurée dans la population normale, variant de 15-25 ng/ml [4]. Les conséquences de cette augmentation de la prolactine est responsable chez les femmes en âge de procréer d'une altération de la fonction de reproduction se manifestant par une galactorrhée, des troubles du cycle, voire d'infertilité par inhibition de la sécrétion pulsatile de GnRH donc de l'ovulation [3]. De

ce fait, la survenue d'une grossesse reste exceptionnelle en cas d'adénome hypophysaire à prolactine. Cependant, la normalisation de l'hyperprolactinémie grâce au traitement par agonistes dopaminergiques permet dans 90% des cas de rétablir les cycles ovulatoires [5]. Certaines études ont mis en évidence des échecs de traitement à base d'agonistes dopaminergiques. Bien que cela soit des plus inattendus, en absence de traitement les taux de prolactine élevés n'empêchent pas la survenue spontanée d'une grossesse en dehors de toutes autres anomalies [6], ce que prouve le cas que nous rapportons dans cet article.

PRÉSENTATION DU CAS

Nous recevions en consultation gynécologique, une femme jeune de 33 ans G₂P₁₀₀₁, mère d'un enfant de 9 ans. Elle venait consulter pour un retard de règles, nausée et asthénie évoluant depuis 2 mois. C'est une patiente suivie depuis sept ans pour un adénome hypophysaire sécrétant

à prolactine découvert en 2016. Le tableau clinique était constitué de signes fonctionnels tels que : asthénie, céphalées en casque, irritabilité, palpitations. Les signes physiques quant à eux étaient dominés par : une baisse de l'acuité et du champ visuel, une galactorrhée, une perte pondérale supérieure à 5%.

Les antécédents gynécologiques étaient marqués par des cycles irréguliers à type de spanioménorrhée. L'exploration annuelle des hormones thyroïdiennes était normal, les enzymes cardiaques, l'échographie cardiaque et l'électrocardiogramme tous satisfaisants, le dosage de la prolactine restait par ailleurs élevé 200 ng/ml. La patiente avait bénéficié d'une prise en charge pluridisciplinaire (endocrinologie, cardiologie, ophtalmologie, gynécologie). Elle consistait à un traitement symptomatique à base de propranolol 40 mg à raison d'un demi comprimé en cas de tachycardie, paracétamol 1 g en cas de céphalées, un agoniste dopaminergique type cabergoline, mais la patiente a renoncé à la prise de ce médicament. Un an avant la consultation dans notre service, l'évolution était marquée par la persistance des céphalées, la disparition de la galactorrhée, l'irrégularité des cycles et un gain pondéral. Une IRM cérébrale de contrôle sans injection de produit contraste réalisée six mois avant la présente consultation, montrait une déformation convexe centrale du diaphragme sellaire, secondaire à une petite formation de 7,2 mm. Cette formation était hypodense en T2, isodense en T1 et prenait le contraste de façon asynchrone et tardive évocatrice d'un microadénome stable. On n'y avait pas d'anomalie des loges cavernueuses, les citernes supra-sellaires et opto-chiasmatiques étaient intègres, le sinus sphénoïdal était bien aéré. Le chiasma optique quant à lui est normal, pas d'anomalies de signal ou de prise de contraste cérébro-méningée (**figure 1**).

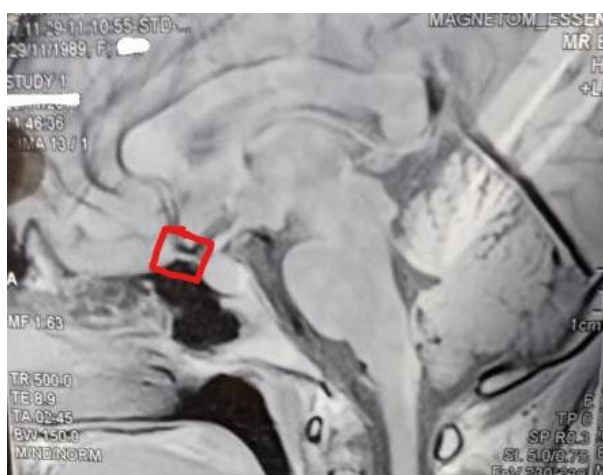


Figure 1 : IRM sagittale, formation hypointense T₂ de 7,2 mm

À l'examen physique de la présente consultation, on notait une augmentation du volume des seins, les mamelons sensibles sans écoulement, à l'examen au spéculum le col était violacé, pas d'écoulement provenant de l'endocol. Au toucher bimanuel, l'utérus était de contours réguliers,

avec une taille de 10 SA environ. Ce qui motive la réalisation d'un bilan confirmant la présence d'une aménorrhée gravidique soit avec un taux de bêta HCG plasmatique concordant avec une grossesse de 10 SA); d'une grossesse intra-utérine monofoetale évolutive avec concordance échographique et clinique.

DISCUSSION

Les adénomes à prolactine ou prolactinomes sont des tumeurs hypophysaires les plus fréquentes avec une nette prédominance féminine. Les jeunes femmes en âge de procréer, comme notre patiente âgée de 33 ans sont en général les plus atteintes. Ils sont fréquemment diagnostiqués entre 20 et 40 ans [7]. L'excès de prolactine entraîne un hypogonadisme hypogonadotrope par inhibition de la GnRH hypothalamique. L'hyperprolactinémie et infertilité a fait couler beaucoup d'encre, selon les anciennes hypothèses il est admis que le déficit partiel en gonadotrophines résulte de l'altération de la sécrétion de GnRH, principale hormone de l'axe gonadotrope. Une autre théorie, mais controversée a été évoquée et stipule que le déficit gonadotrope serait secondaire à une augmentation du tonus dopaminergique qui inhiberait la pulsativité de la GnRH [8]. Selon d'autres équipes, l'excès de prolactine circulant agirait directement sur les neurones à GnRH, pourtant ces derniers n'expriment que très peu ou pas le récepteur de la prolactine [9]. La libération pulsatile appropriée des gonadotrophines est essentielle pour la reproduction. Plusieurs données expérimentales suggèrent que la kisspeptine joue un rôle dans la sécrétion pulsatile de GnRH que pour l'induction du pic préovulatoire ; car elle permet l'expression d'un rythme endogène de sécrétion intrinsèque des neurones à GnRH [10].

Le tableau clinique est dominé par une irrégularité des cycles ou une absence totale de menstruations, la présence ou non de galactorrhée. Selon la taille, on distingue les microprolactinomes < 10 mm, et les macroprolactinomes ≥ 10 mm. Outre les signes et symptômes d'hypogonadisme, les patientes ont des symptômes tels que céphalées, troubles visuels (vision floue, hémianopsie bitemporale) comme présentée par notre patiente [3]. Le traitement des adénomes hypophysaires à prolactine n'est pas systématique, les indications motivant l'initiation d'une thérapie médicale sont : macroprolactinome, microprolactinome de taille croissante, hypogonadisme avec oligoaménorrhée, gynécomastie, galactorrhée, acné, hirsutisme, infertilité (sans autre anomalie). Au vu de la symptomatologie présentée par notre patiente, l'endocrinologue avait initié une thérapie à base de cabergoline, qui n'a pas été par la patiente. Le risque de croissance tumorale des microprolactinomes est très faible 0,5 à 2% de plus 5 mm dans 10% des cas [5], mais on note une augmentation de volume pendant la grossesse de 15 à 30% des cas pour les macroprolactinomes [11]. Selon Tica et al, en cas d'échec de traitement à la cabergoline, les femmes porteuses d'un microprolactinome présentant des troubles du cycle à type d'aménorrhée ou de spanioménorrhée et dont les taux plasmatiques de prolactine sont élevés, peuvent concevoir spontanément. Ce fait est le résultat d'une suppression imparfaite de l'axe

hypothalamo-hypophysaire induite hyperprolactinémie permanente, ce qui laisse la possibilité d'une ovulation sporadique [6]. Oride et al quant à eux démontrent qu'on observe une restauration sporadique des cycles dans 25% des femmes atteintes d'hypogonadisme hypogonadotrophique. De plus, les taux sériques de gonadotrophines augmentent sporadiquement au cours du suivi, quel que soit le moment du retour des règles, ce qui ouvre la possibilité d'une conception spontanée [12]. Le caractère original du cas que nous présentons est la survenue d'une grossesse spontanée chez une jeune femme ayant un microprolactinome symptomatique en absence de traitement dopaminergique. Au regard de ces analyses faites et relativement à notre cas, l'hypothèse d'une régularisation naturelle de la fonction de reproduction, en l'absence de traitement bien qu'exceptionnelle est possible.

CONCLUSION

La survenue d'une grossesse chez les femmes ayant un adénome hypophysaire sécrétant est une situation exceptionnelle. Car il est établi que l'hyperprolactinémie à un effet néfaste sur la fertilité, du fait des troubles de la libération pulsatile de GnRH, qui à son entraîne des cycles anovulatoires. Toutefois, des thérapies à base d'agonistes dopaminergiques rétablissent une fonction de reproduction satisfaisante à plus de 90%, permettant ainsi aux patientes d'envisager des conceptions. Dans certaines études, des échecs de traitement par agonistes dopaminergiques étaient observés, mais il a été récemment décrit dans la littérature un cas de grossesse spontanée survenue après échecs de traitement médical. La particularité du cas que nous présentons est la survenue d'une grossesse spontanée sans traitement médical chez une femme jeune porteuse d'un microprolactinome dont la taille reste stable depuis près de sept ans. Chez les patientes porteuses d'un adénome hypophysaire sécrétant ou non sécrétant, la survenue d'une grossesse impose d'envisager les interactions réciproques de la grossesse sur l'histoire naturelle de l'adénome hypophysaire, les risques pour la mère et le fœtus et l'adaptation thérapeutique du fait de la grossesse.

DÉCLARATIONS

Conflits d'intérêt

Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt

Contributions des auteurs

Michèle Florence Mendoua : rédaction du manuscrit + revue de la littérature

Marcel Gérardin Mbarga + Michael. R Nko'o Amvene + Edwige Mendo : lecture du manuscrit

Esther Ngo Um : supervision de l'étude

RÉFÉRENCES

1. Philippe C. Grossesse associée à un adénome hypophysaire sécrétant ou non sécrétant : conduite à tenir. Mises au point cliniques d'Endocrinologie. Toulouse, 2008, 70-8
2. I. Fatfoua, J. Delotte, O. Mialon, V. Isnard, A. Bongain. Adénome à prolactine : du désir de grossesse à l'accouchement. J 2013 ; 42: 316-324
3. A. Sedda, P. Meyer. Traitement des prolactinomes : quoi de neuf en 2010 ? Rev Med Suis
4. C Sonigo, J Bouilly, N Carré et al. Hyperprolactinemia-induced ovarian acyclicity is reversed by kisspeptin administration. J Clin invest 2012 ; 122: 3791-95. [CrossRef] [PubMed] [Google Scholar]
5. B. Racca-Tebeka, G. Plu-Bureau. Prolactinome et grossesse en pratique. La lettre du gynécologue 2017. Paris
6. AA. Tica, D. Dumitrescu, I. Tica, C. Neamtu, VI. Tica, CI. Dumitrescu, OS.Tica. Cabergoline failure and a spontaneous pregnant in a microprolactinoma with high prolactin levels. J Pers Med 2022 ; 12 : 2061
7. M. Gillam Mary, E. Molitch Mark, G Lombardi, A. Colao. Advances in the treatment of prolactinomas. Endocr Rev. 2006 ; 27(5) : 485-534
8. L Milenkovic, G D'Angelo, PA Kelly, RI Weiner. Inhibition of gonadotrophin hormone-releasing hormone release by peolactin from GT1 neuronal cell lines through prolactin receptors. Proc Natl Acad Sci USA 1994 ; 91 : 1244-47. [CrossRef][Google scholar]
9. DR Grattan, CL Jasoni, X Liu, et al. Prolactin regulation of ganadotrophin_releasing hormone neurons to suppress luteinizing hormone secretion in mice. Endocrinology 2007; 148 : 4344-51 [CrossRef] [PubMed] [Google Scholar]
10. M. Beltramo, L. Dufourny. Le système kisspeptine : au cœur du contrôle de la reproduction. Bull Acad Vet France. 2015; 168 : 67-76
11. M. Soussou, G. El Mghari, N.El Ansari. Les adénomes à prolactine et grossesse : grossesses désirées, médicalement induites. 2016, 77 : 366
12. A. Oride, H. Kanasaki, H. Okada, S. Satoru Kyo. Reproductive prognostic of patients with hypogonadotrophic hypogonadism : restrospective review of 16 cases with amenorrhoea. J Obstet Gynaecol Res. 2021; 47 : 3895-3902 [CrossRef]