

MA. Beaudoin^a (Mlle), P. Chanson^b (Pr), F. Schillo^a (Dr), F. Cattin^c (Dr), A. Bounaga^a (Dr), B. Mignot^d (Dr)

^a Endocrinologie, CHRU, Besançon, FRANCE ; ^b Endocrinologie, CHRU, Le Kremlin Bicêtre, FRANCE ; ^c Radiologie, CHRU, Besançon, FRANCE ; ^d Endocrinologie pédiatrique, CHRU, Besançon, FRANCE

Introduction : Les macroprolactinomes de l'adolescent sont rares, mais sont les adénomes hypophysaires les plus fréquents. Le traitement de première intention est médical, par les agonistes dopaminergiques, permettant une normalisation de la prolactinémie dans 74% des cas (1). Cependant, certains patients présentent une résistance aux agonistes dopaminergiques, dont le mécanisme n'est pas connu, mais pourrait être lié à la régulation négative des récepteurs à la dopamine (3). La stratégie thérapeutique en cas de résistance a été peu étudiée et n'est pas codifiée (2). Les facteurs associés à la résistance au traitement sont le jeune âge, une prolactinémie élevée, un adénome de grande taille, et la présence d'une mutation *MEN1* (2). Chez les enfants et les adolescents, les prolactinomes sont plus souvent associés à des syndromes de prédisposition génétique que chez l'adulte ; ainsi, une mutation de *AIP* ou *MEN1* est trouvée dans 14% des cas, dans la série de Salenave *et al.* (1).

Observation : Patient de 11 ans 3 mois présentant un macroprolactinome de 13 mm diagnostiqué devant l'association céphalées, troubles visuels, et signes caverneux (ptosis gauche).

Hormonologie : pas d'insuffisance anté-hypophysaire au diagnostic. Retard pubertaire faisant découvrir une insuffisance gonadotrope à l'âge de 13 ans nécessitant une induction pubertaire par gonadotrophines.

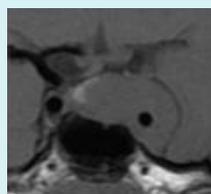
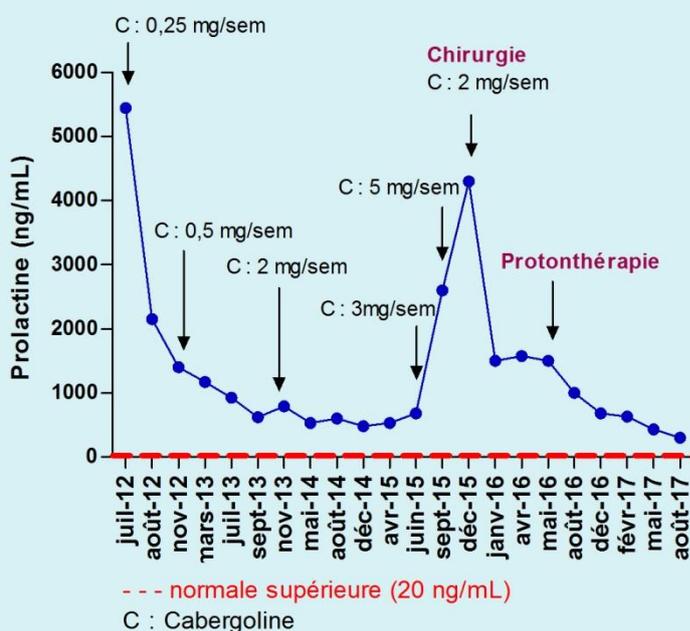
Génétique : pas de mutation des gènes *AIP* ou *MEN1*.

Évolution : La cabergoline a été partiellement efficace initialement, puis le patient a présenté un échappement malgré l'augmentation de la dose jusqu'à 5 mg par semaine, avec croissance de l'adénome, augmentation de la prolactinémie à 4333 ng/mL, puis apoplexie hypophysaire responsable d'une insuffisance corticotrope et thyroïdienne.

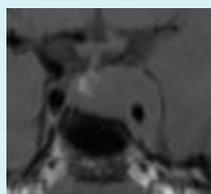
Il a alors été opéré (Ki67 : 10%), puis traité par protonthérapie 54 Gy 3 mois plus tard sur le résidu postopératoire.

La prolactinémie a diminué à 300 ng/mL à 1 an, alors que le patient était toujours traité par 2 mg de cabergoline par semaine. Il a présenté un déficit somatotrope post-protonthérapie nécessitant un traitement par hormone de croissance.

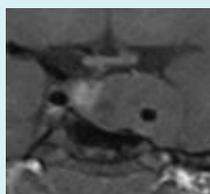
Évolution du taux de prolactine



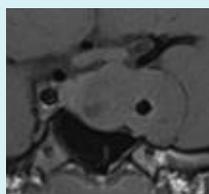
07/2012
Diagnostic



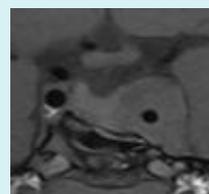
08/2012
1 mois de traitement



10/2015
Échappement



12/2015
Apoplexie



02/2016
Post-opératoire



06/2017
1 an post-protonthérapie

Discussion : Notre patient présente un macroprolactinome résistant aux agonistes dopaminergiques, avec un index de prolifération élevé. Il avait en effet plusieurs facteurs prédictifs de résistance : âge, taille, prolactinémie. La chirurgie associée à la protonthérapie a permis d'obtenir une prolactinémie jamais atteinte sous cabergoline, avec une diminution persistante de la prolactinémie un an après la protonthérapie, et une nette diminution de la taille de l'adénome. Un cas semblable a été décrit dans une étude de Gan *et al.* : un prolactinome géant résistant aux agonistes dopaminergiques, ayant nécessité deux chirurgies et une protonthérapie pour contrôler la prolactinémie, avec un index de prolifération très élevé (11%), mais faisant découvrir dans ce cas une *NEM1*, ce qui n'est pas le cas de notre patient chez qui nous n'avons pas mis en évidence de syndrome de prédisposition génétique (2). La chirurgie associée à la protonthérapie permet de mieux contrôler les macroprolactinomes résistants aux fortes doses de cabergoline chez l'adolescent.

Bibliographie :

- Salenave S, Ancelle D, Bahouge T, Raverot G, Kamenický P, Bouligand J, et al. Macroprolactinomas in children and adolescents: factors associated with the response to treatment in 77 patients. *J Clin Endocrinol Metab.* mars 2015;100(3):1177-86.
- Gan H-W, Bulwer C, Jeelani O, Levine MA, Korbonits M, Spoudeas HA. Treatment-resistant pediatric giant prolactinoma and multiple endocrine neoplasia type 1. *Int J Pediatr Endocrinol* [Internet]. 2015 [cité 14 avr 2017];2015(1).
- Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, Kleinberg DL, Montori VM, Schlechte JA, et al. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* févr 2011;96(2):273-88.