



Article Original

Prise en Charge des Adénomes Hypophysaires à Prolactine au Centre Hospitalier et Universitaire de Brazzaville

Management of pituitary prolactin adenomas at the Brazzaville University Teaching Hospital

Mayanda Ohouana RL¹, Ignaleamoko Tita Gbimbouza SP¹, Ekouele Mbaki HB¹, Andzouana Mbamognoua NG¹, Elenga-Bongo CL¹, Okoumou-Moko A¹, Elilie Mawa Ongoth F¹, Bouenizabila E¹, Monabeka HG¹

RÉSUMÉ

Objectif. Evaluer la prise en charge des adénomes hypophysaires à prolactine dans le service des maladies métaboliques et endocriniennes du Centre Hospitalier et Universitaire de Brazzaville. **Population et méthodes.** Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive, réalisée au CHU de Brazzaville du 1^{er} janvier 2016 au 31 décembre 2016. Ont été inclus 14 patients vus en consultation pour adénome à prolactine. Les paramètres évalués étaient : données cliniques, biologiques, radiologiques, thérapeutiques et aspects évolutifs. Les données ont été collectées par une fiche d'enquête et traitées par Excel 14.2.0 (120402). **Résultats.** 1500 patients avaient consulté durant la période d'étude. 22 patients ont présenté un adénome hypophysaire soit 1,46% parmi lesquels 14 avaient un adénome à prolactine soit 0,94%. Il s'agissait de 13 femmes et un homme. L'âge moyen était de 33 ans (extrêmes : 20 à 65 ans). Les patients étaient adressés par des gynécologues dans 69,2% des cas. Le délai de consultation moyen était de 1,5 an. La symptomatologie était dominée par la galactorrhée (77%), suivie de l'aménorrhée (46%), et des céphalées (42,85%). La valeur moyenne de la prolactine était de 321,86ng/ml. L'exploration morphologique basée sur l'IRM a objectivé 71,4% de macroadénomes et 28,6% de microadénomes. La taille moyenne des adénomes était de 19,43mm. La normoprolactinémie était observée dans 70% des cas. Après traitement médical, le taux moyen de réduction tumorale était de 73,12%. **Conclusion.** Notre étude atteste l'efficacité du traitement médical des prolactinomes qui est dans notre contexte la seule arme thérapeutique.

ABSTRACT

Objective. To assess the cost of prolactin pituitary adenomas in the metabolic and endocrine diseases department of the Brazzaville Hospital and University Center. **Population and Methods.** This is a descriptive retrospective study, carried out at the Brazzaville University Hospital from January 1, 2016 to December 31, 2016. 14 patients seen in consultation for prolactin adenoma were included. The parameters evaluated were: clinical, biological, radiological, therapeutic and evolutionary aspects. The data was collected by a survey form and processed by Excel 14.2.0 (120402). **Results:** 1500 patients consulted during the study period. 22 patients presented with a pituitary adenoma, i.e. 1.46%, of which 14 had a prolactin adenoma, i.e. 0.94%. These are 13 women and one man. The average age was 33 (range: 20 to 65). Patients were referred by gynecologists in 69.2% of cases. The average consultation time was 1.5 years. Symptoms and signs were dominated by galactorrhea (77%), followed by amenorrhea (46%), and headache (42.85%). The mean prolactin value was 321.86ng / ml. Morphological exploration based on MRI revealed 71.4% macroadenomas and 28.6% microadenomas. The average size of the adenomas was 19.43 mm. Normoprolactinemia was verified in 70% of cases. The average tumor reduction rate was 73.12%. **Conclusion.** Our study attests to the effectiveness of the medical treatment of prolactinomas, which in our context is the only therapeutic weapon.

¹. Service des Maladies Métaboliques et Endocriniennes CHU-Brazzaville

Auteur correspondant :
Mayanda Ohouana Raissa Laure
Endocrinologue-diabétologue

Adresse e-mail :
ohouana@yahoo.fr
Tél :00242056675858

Mots-clés : Prolactinomes, adénome hypophysaire, traitement, Cabergoline

Keywords: Prolactinomas, pituitary adenoma, treatment, Cabergoline

INTRODUCTION

Les adénomes à prolactine sont des tumeurs bénignes dues à la prolifération de cellules lactotropes de l'antéhypophyse (1,2). Ils représentent les phénotypes les plus fréquemment rencontrés, comparativement aux adénomes somatotropes, corticotropes et aux

exceptionnels adénomes thyroïdiques. (3) Le prolactinome est aussi bien diagnostiqué dans les pays industrialisés que dans les pays à ressources limitées, grâce au développement des techniques modernes de biologie et d'imagerie (IRM). Mais en raison du coût,

l'inaccessibilité de l'imagerie hypophysaire en Afrique subsaharienne sous-diagnostique la pathologie hypophysaire (4). Concernant la prise en charge, les agonistes de la dopamine sont utilisés avec succès depuis longtemps dans le traitement des adénomes produisant de la prolactine (PRL), leur efficacité avoisinant les 90% (5). Cette efficacité dans le contrôle de l'hypersécrétion de la prolactine et la réduction de la masse tumorale ne justifie pas un traitement de première intention par voie chirurgicale. Cependant, la chirurgie peut être indiquée selon que le microprolactinome ou le macroprolactinome est impliqué. Dans les microprolactinomes, la chirurgie continue d'être indiquée chez les patients intolérants aux divers agonistes de la dopamine. De manière similaire, chez un petit nombre de patients résistants aux dopamino-agonistes, une excision tumorale trans-sphénoïdale est justifiée (6).

Au Congo, Monabeka *et al*, ont en 1999, réalisé une étude portant sur l'adénome hypophysaire à GH (7). Cette étude a été réalisée dans l'objectif d'évaluer la prise en charge des adénomes hypophysaires à prolactine dans le service des maladies métaboliques et endocriniennes du Centre Hospitalier et Universitaire de Brazzaville.

POPULATION ET METHODES

Il s'est agi d'une étude transversale rétrospective descriptive allant du 1^{er} Janvier 2016 au 31 décembre 2016, soit une période de 12 mois. Notre étude a été menée dans le service des Maladies métaboliques et endocriniennes du Centre Hospitalier Universitaire (CHUB).

La population cible de notre étude était constituée de patients ayant une hyperprolactinémie et un adénome hypophysaire confirmé à l'IRM. L'échantillonnage était exhaustif.

Le suivi des patients porteurs d'un prolactinome est organisé à titre externe, sauf en cas de troubles de conscience ou de troubles endocriniens associés, notamment en cas d'insuffisance corticotrope. L'évaluation clinique comprend : l'examen somatique complet, la mesure de l'acuité visuelle et du champ visuel, l'hypophysioGramme.

Le traitement de première intention est médical, et repose sur les agonistes dopaminergiques, notamment la cabergoline à la dose de 0,5 à 3 mg par semaine, en fonction de la prolactinémie initiale et du volume tumoral. Ce traitement est surveillé par une prolactinémie trimestrielle. Le contrôle remnographique est semestriel.

La discussion avec l'équipe neurochirurgicale, en vue d'une exérèse tumorale est indiquée en cas de détérioration visuelle évolutive malgré un traitement médical bien observé, en cas d'hypertension intracrânienne. Dans ces cas, une évacuation sanitaire était organisée, par insuffisance de plateau technique, sauf dans les cas de chirurgie par voie haute d'emblée, en cas d'adénome géant et accessible par cette technique.

Les paramètres évalués étaient : âge, sexe, aspects cliniques et radiologiques, données biologiques, aspects thérapeutiques et évolutifs.

La collecte des données a été réalisée à partir d'une fiche d'enquête dont les données ont été traitées avec un fichier Excel 14.2.0 (120402).

RÉSULTATS

Fréquence hospitalière

Durant la période d'étude, 1500 patients avaient été reçus en consultation d'endocrinologie. Parmi eux, 22 patients présentaient un adénome hypophysaire soit 1,46% dont 14 répondaient à nos critères d'inclusion soit 0,94%. L'adénome à prolactine était le plus représenté parmi les adénomes hypophysaires que nous avons recensés (64%), soit une fréquence de 0,94%.

Age

L'âge moyen de notre population d'étude était de 33 ans, avec un écart type de 11ans (33±11 ans), et des extrêmes allant de 20 à 65ans. (Tableau I). Le sex ratio était de 0,08.

Tableau I : Répartition des patients en fonction de l'âge en années

	Effectif	Pourcentage
< 25	2	14,3
25 - 29	5	35,7
30 - 34	1	7,1
35 - 39	4	28,6
40 - 44	1	7,1
65 - 69	1	7,1
Total	14	100

Provenance et délai de consultation

69% de nos patients étaient adressés par un gynécologue et 15% par un neurochirurgien. Le délai moyen de consultation était de : 7 mois pour les micro-adenomes et 23 mois pour les macroadénomes.

Signes fonctionnels

Ils sont résumés dans le **Tableau II**.

Tableau II : Signes fonctionnels des sujets de sexe féminin

Signe	Nombre de cas
Galactorrhée	10
Aménorrhée	6
Oligoménorrhée	0
Spanioménorrhée	1
Baisse de la libido	0
Infertilité	3
Céphalées	5
Baisse de l'acuité visuelle	3

Le sujet de sexe masculin de notre série présentait une impuissance sexuelle, des céphalées, et une baisse de l'acuité visuelle.

Bilan paraclinique

- **Prolactinémie**

La valeur moyenne de la prolactine était de 321,86ng/ml avec des extrêmes allant de 64,91ng/ml à 900ng/ml, pour une valeur normale comprise entre 1,5-25ng/ml.

- **IRM hypophysaire**

- Les macroadénomes étaient retrouvés chez 71,4% (10cas) de nos patients.

- La taille moyenne des adénomes était de 19,43mm avec des extrêmes allant de 5mm à 60mm.

La symptomatologie était plus représentative lorsqu'il s'agit de macroadénomes que des microadénomes. Les signes neuro-ophtalmiques étaient présents dans les cas de macroadénomes.

4 patients sur 14 avaient bénéficié d'une consultation ophtalmologique et d'un champ visuel campimétrique automatisé qui avait révélé les anomalies suivantes : 2 cas d'hémianopsie bitemporale partielle, 1 cas d'hémianopsie bitemporale bilatérale et 1 cas de rétrécissement du champ visuel gauche.

Traitement

Tous les patients ont été mis sous cabergoline. La dose maximale efficace moyenne était de 3mg/semaine pour les patients de notre série. L'observance thérapeutique était bonne dans tous les cas. L'évolution était appréciée pour 10 patients sur 14.

Evolution sous traitement

Elle est décrite dans le **Tableau III et les figures 1 et 2** pour le volume tumoral et le taux de prolactine.

Tableau III : Evolution clinique (à J180)

Signes présentés au moment du diagnostic	Evolution à J180	
	Signe disparu	Signe amélioré
Galactorrhée	8	1
Aménorrhée	5	0
Troubles du cycle	1	0
Infertilité	1	0
Baisse acuité visuelle	2	1
Céphalées	3	1
Impuissance sexuelle	0	1

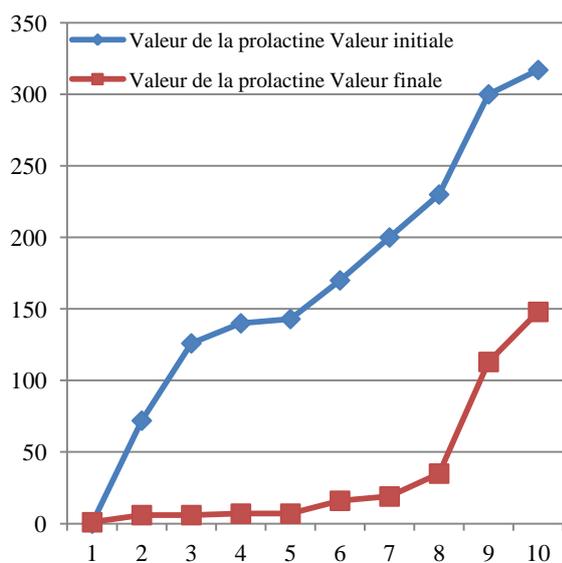


Figure1 : Taux de réduction de la prolactine

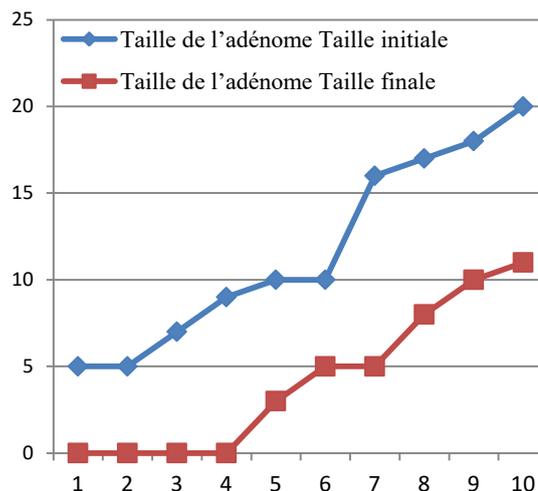


Figure 2 : Taux de réduction du volume tumoral

DISCUSSION

De manière similaire à notre étude, la majorité des travaux réalisés en Afrique concernant les prolactinomes est rétrospective [8,9,10]. Les explorations biologiques et morphologiques nécessaires à la détermination de l'étiologie d'une hyperprolactinémie sont disponibles, mais elles ont un cout élevé. Certains patients ayant une hyperprolactinémie n'ont pas pu réaliser l'IRM ce qui aurait pu modifier la taille de notre échantillon. D'autres patients qui présentaient un macroadénome n'ont pas pu réaliser un hypophysiogramme complet, ce qui aurait pu mettre en évidence des adénomes à sécrétion mixte ou des insuffisances sécrétoires.

La fréquence du prolactinome a été estimée à 0,94%. Nguenan D au Mali en 2003 avait identifié une fréquence 0,4% sur neuf ans [9]. Bah M et al au Mali [8] ont rapporté une incidence hospitalière de 0,075%. Dans notre étude, 64% des adénomes hypophysaires étaient des prolactinomes, ce qui est également le cas dans plusieurs autres études (4,8, 11-13). La moyenne d'âge était de 33ans (20-65ans). Ces chiffres sont identiques à ceux obtenus par Yassine E et al au Maroc en 2012 [14]. Nouedoui C au Cameroun, rapportait un âge moyen de 23,4ans ;Nguenan D au Mali un âge moyen de 31,6ans. [15, 9]. Ces résultats qui se rapprochent de ceux obtenus par plusieurs autres auteurs [16], permettent d'attester que l'adénome à prolactine est une pathologie fréquente chez le sujet jeune.

Notre population d'étude était composée de femmes (98%) avec un sex-ratio de 0,08. Ces chiffres sont superposables à ceux obtenus par Kadari A et al au Maroc [17]. Le Guillou AC et al à Lille rapportaient dans leur étude sur les hyperprolactinémies une prédominance féminine à 92,85% [18]. Ftouhi B et al en Tunisie, Abid et Hakima au Maroc, Kimberly A et al à Toronto et Nouedoui C et al à Yaoundé remarquaient dans leurs études une prédominance féminine des prolactinomes dans des proportions respectives de 83,33%, 73,33% ,

70% et 69% [19, 20, 21, 22]. Brassier G et al à Rennes (France) en 2007 affirmaient au terme de leur étude sur les adénomes hypophysaires que les prolactinomes sont cinq fois plus fréquents chez la femme que chez l'homme [23].

Nos patientes étaient adressées par des gynécologues dans 69,2% des cas. Plusieurs auteurs comme Brassier G en France, Delagrangé E en Belgique et Sedda A en Suisse observaient que près de 70% des patientes qu'ils recevaient avaient été vu au préalable par des gynécologues [23,24,25]. Ces résultats s'expliqueraient par la symptomatologie particulièrement gynécologique et par la prédominance féminine des prolactinomes ainsi que le retard à la consultation chez l'endocrinologue.

Les extrêmes du délai de consultation étaient de 1 mois et 7ans. Le délai moyen de consultation était de 1,5an. Ces résultats se rapprochent de ceux obtenus par Yassine E au Maroc ; Brassier G à Lille(France) et Eloundou N à Yaoundé au Cameroun (14, 23,26).

Diallo et al, Défri A et al, tous deux au Maroc, ont noté dans leurs études des délais de consultation respectifs de 3 ans et 3,5ans [27,28]. Ce retard de consultation et donc de diagnostic expliquerait la fréquence élevée des macroadénomes dans ces études comme dans la nôtre. Fernandez A et al observait en 2010, dans leur étude sur la prévalence des prolactinomes que le retard de diagnostic était plus important chez les sujets de sexe masculin en raison du caractère longtemps insidieux de la symptomatologie. Le délai de consultation serait donc mieux apprécié s'il se calculait selon le sexe [29].

Dans notre étude, la symptomatologie était dominée par la galactorrhée qui était retrouvée chez 77% des patientes. Elle est secondée par l'aménorrhée 46,2%, suivie des céphalées 42,85%. Des auteurs comme Yassine E, et Nouedoui C s'accordent à dire que l'aménorrhée, la galactorrhée, les céphalées et la BAV sont les signes les plus rencontrés en cas de prolactinome [14,22]. En précisant que les céphalées étaient le plus souvent rencontrées dans les cas de macroprolactinomes. Ceci est le cas de notre série car sur les 6 cas de céphalées enregistrées, 5 cas étaient en rapport avec des macroprolactinomes. Rekik N en Tunisie, retrouvait dans son étude sur les adénomes hypophysaires l'aménorrhée et la galactorrhée dans 61,4% des cas, Roux FX dans 64% des cas et Nguenan au Mali 80% [30,31,9]. Il existe donc une corrélation entre la fréquence de ses signes et la présence majoritaire des prolactinomes dans la population féminine. Nouedoui C rapportait dans son étude sur les prolactinomes à Yaoundé, la présence des céphalées dans 76% des cas [22]. Ces résultats se rapprochent de ceux obtenus respectivement par Koffi D en Côte d'Ivoire et Elfeleh E en Tunisie [10, 33]. Nous avons observé une baisse de l'acuité visuelle concomitante des céphalées et des macroprolactinomes dans 28,57% des cas. Ce résultat est deux(2) à trois(3) fois inférieur à ceux obtenus par certains auteurs comme Kasis S et Yassine E, qui rapportaient des proportions respectives de 47,7%, 60% [34,14].

La valeur moyenne de la prolactine était de 321,86 ng/ml (avec des extrêmes de 64,91 à 900). Les valeurs les plus élevées de prolactine étaient observées dans les cas de

macroprolactinomes similaire à celle rapportée par Koffi D (324,4ng/ml) et Nouedoui C (320 ng/ml) [10,22]. Plusieurs auteurs ont noté une concordance entre la valeur de la prolactine et la taille de la tumeur [8, 9,23, 35, 18, 14]. Ils s'accordent à dire que plus la prolactinémie est élevée, plus la taille de la tumeur est importante. Cette affirmation n'est pas toujours vérifiée car dans notre étude nous avons retrouvé des microadénomes avec des valeurs importantes de prolactinémies et des macroadénomes ayant des prolactinémies pas trop élevées. Sedda A et al en Suisse remarquaient dans leur étude sur le traitement des prolactinomes en 2011, qu'il existe bien une corrélation entre l'hyperprolactinémie et le volume tumoral. Mais, il n'est pas rare de retrouver des microprolactinomes avec une forte sécrétion de prolactine ou des macroprolactinomes avec une prolactinémie pas trop importante [25].

Nous avons noté au sixième mois de traitement que, la prolactinémie s'était normalisée dans 70% des cas. Delgrange et al observait une normoprolactinémie chez 62% des patients après un traitement de 6 mois [24]. Après 12 semaines de traitement, De Lui Da et al ont noté l'apparition d'une normoprolactinémie chez 75% des patients [36]. Elfeleh et al dans leur étude portant sur l'évolution des macroprolactinomes sous traitement médical, rapportaient une normalisation de la prolactine dans 65% des cas [33]. Brassier G et al, Vance ML et al observait dans leurs études, une normoprolactinémie dans des proportions respectives de 80% et 82% [2, 37]. Bachelot A observait dans une étude rétrospective sur le traitement médical des prolactinomes, une réduction de la prolactine d'environ 80% [38]. Ce résultat qui se rapproche des 85,7% retrouvés dans notre étude, témoigne de l'efficacité de l'action des agonistes dopaminergiques notamment de la Cabergoline sur la normalisation de la prolactinémie.

Nous avons retrouvé 71,4% de macroadénomes et 28,4% de microadénomes. La taille moyenne des adénomes étaient de 19,43mm. Tous les cas de microadénome étaient de sexe féminin. Ce résultat est conforme à celui de Carter JN et al [39]. Philippe Le Berre et al en France, Fernandez A et al en Amérique attestent à l'issue de leurs études respectives, que les microprolactinomes sont l'apanage des femmes et les macroadénomes celui des hommes [29, 40].

Certains auteurs sont parvenus à la même conclusion que nous, que les macroadénomes à prolactine étaient plus fréquents que les microadénomes à prolactine : c'est le cas de Diallo A et al au Maroc (89,11% de macroadénomes), de Eloundou N au Cameroun (87%), de Kadiri au Maroc (68,5%), de Yassine E au Maroc (89,29%), Doubi S et al au Maroc (60%), Ftouhi B et al en Tunisie (70,37%) [28,26,17,14, 41,19].

Cette prédominance des macroadénomes ne peut pas être liée à la longue durée d'évolution, faisant incriminer le retard diagnostique, car Gimenez R et al montraient qu'il n'y a pas passage obligatoire du microadénome au macroadénome quelle que soit la durée de l'évolution [42]. Cook RI et al tout comme Murphy FT et al, soutiennent cette hypothèse à l'issue de leurs études

respectives, lorsqu'ils concluait que la prédominance des macroadénomes est due, non à un retard diagnostique mais à une fréquence élevée d'adénomes à croissance rapide [43, 44]. Nishioka et al au Japon, s'opposent à l'idée que la prédominance des macroadénomes serait due à des adénomes à croissance rapide. Ils ont montré à travers leur étude que la proportion élevée des macroadénomes était liée à un taux élevé de cellules ayant une grande activité proliférative (positive cell index) [45].

Koffi D et al et Duntze J et al rapportaient dans leurs études respectives, que Macroadénomes et microadénomes étaient retrouvés dans des proportions presque égales [10, 46].

Nouedoui C, Roux FX, Fernandez A, Elsaïsser PN, Bachelot A, ont quant à eux retrouvé le contraire, que les microadénomes étaient plus représentés que les macroadénomes dans des proportions respectives allant de 65% à 90% [22, 33, 39, 30].

Après les 6 mois de traitement, la taille de l'adénome avait baissé significativement pour tous nos 10 patients avec un taux de réduction moyen de 73,12%. Colao et al observaient dans une étude prospective sur le traitement médical des macroprolactinomes, une réduction de plus de 80% du volume tumoral sous cabergoline [47]. Bachelot A remarquait dans son étude rétrospective sur le traitement médical des prolactinomes, une disparition complète de l'adénome dans 45% des cas [38] et Elfeleh quant à lui une disparition totale de l'adénome dans 12% des cas [33]. Ces résultats confortent la position de plusieurs auteurs qui attestent de l'action antitumorale des agonistes dopaminergiques et qui recommandent leur utilisation en première intention dans le traitement des prolactinomes même en cas de retentissement oculaire [15, 23, 38, 40, 48, 49].

Tous nos patients étaient traités par la Cabergoline avec une dose maximale efficace de 3mg/semaine. La cabergoline expose à moins d'effets secondaires et est donc mieux tolérée que les autres agonistes dopaminergiques [47-50].

CONCLUSION

Notre étude étendue sur 1 an a permis de constater que les adénomes hypophysaires et les prolactinomes ont une incidence respective de 1,46% et 0,96%, dans le service des maladies métaboliques et endocriniennes du centre hospitalier et universitaire de Brazzaville. Il y a une prédominance féminine, et les circonstances de découverte varient selon le sexe, mais aussi selon qu'il s'agisse d'un microprolactinome ou d'un macroprolactinome. Les dosages hormonaux et l'imagerie (IRM) restent indispensables pour le diagnostic. Le traitement médical par les agonistes dopaminergiques en première intention se justifie par les actions remarquables de ces derniers tant pour la normalisation de la prolactine que pour la réduction du volume de la tumeur même en cas de prolactinome avec retentissement oculaire.

Remerciements

Nous remercions en général le CHU de Brazzaville et en particulier le service des maladies métaboliques pour l'autorisation de réaliser cette étude ; sans oublier les patients qui ont accepté de participer.

Contributions des auteurs

Mayanda Ohouana Raissa Laure : choix du sujet, rédaction du protocole et rédaction de l'article final.

Ignaleamoko Sonny II Paterne Tita Gbimbouza: collecte et analyse des données.

Ekouele Mbaki Hugues Brioux : supervision, définition de la méthodologie, lecture critique du protocole de recherche et rédaction du manuscrit.

Elenga-Bongo Loumade Charley : mise en forme selon les recommandations et rédaction du manuscrit.

Monabeka Henri Germain : Lecture critique du manuscrit.

Conflits d'intérêt

Aucun

RÉFÉRENCES

1. Molitch ME. Prolactinoma. In: Melmed S. The pituitary. Blackwell Ed; 2002. P. 455-95.
2. Prolactin-producing pituitary adenoma with incomplete neuronal transformation: an intermediate adenoma-neuronal tumor
3. Alberto Fernandez, Niki Karavitaki and John A. H. Wass. Prevalence of pituitary adenomas: a community-based, cross-sectional study in Banbury (Oxfordshire, UK). Département of Endocrinology, Oxford Centre for Diabetes Endocrinology and Metabolism, Churchill Hospital, Oxford, UK
4. Abodo J, Haïdara A, Koffi D, et al. Profil des adénomes hypophysaires en Afrique subsaharienne à propos de 38 cas. *An Endocrinol.* 2016; 77(4) : 368-69.
5. Kontogeorgos, G., Horvath, E., Kovacs, K., Coire, C., Lloyd, R. V., Scheithauer, B. W., & Smyth, H. S. (2005). *Morphologic changes of prolactin-producing pituitary adenomas after short treatment with dopamine agonists.* *Acta Neuropathologica*, 111(1), 46-52.
6. Jan. M ; Dufour. H ; Brue. T. Prolactinoma Surgery. *Annales d'endocrinologie*, 2007, volume 68, issue 2
7. Monabeka HG, Bouenizabila E, Nsakala-Kibangou N, Mbadinga-Mupangu H, Etitielle F. Acromégalie : à propos de 5 observations. *Med Afr Noire.* 1999 ; 46.
8. Bah M, Berte B, Traore B, Diallo KB, et al. Etude des adénomes hypophysaires dans le service de médecine et d'endocrinologie de l'hôpital du Mali de Bamako. *An Endocrinol.* 2015 : 380-411
9. Nguenan M. Pathologie hypophysaire dans le service de médecine interne de l'hôpital du point «G» de Bamako [thèse]. Université de Mali 2003.135p
10. Koffi DP, Kouassi FH. Adénomes à prolactine de l'adulte: aspects cliniques, biologiques, morphologiques chez 32 patientes. *SFE bordeaux 2016/ An End.* 2016 ; 77: 329-371.
11. Cuny, T., Mohamed, A., Graillon, T., Roche, C., Defilles, C., Germanetti, A. L ... & Saveanu A. Somatostatin receptor sst2 gene transfer in human prolactinomas in vitro: impact on sensitivity to dopamine, somatostatin and dopastatin, in the control of prolactin secretion. *Molecular and cellular endocrinology.* 2012 ; 355(1) : 106-113.

12. Chentli F, Djil N, Zohra Tata F. Les microprocessus hypophysaires. *An Endocrinol.* 2006 ;410.
13. Derbe, Koudou A, Ba, Zeze V, et al. Les adénomes hypophysaires en Côte d'Ivoire : aspects épidémiologiques, diagnostiques et thérapeutiques, à propos de 43 cas.1999, UFR des Sciences Med Abidjan.
14. Yassine E. les adénomes hypophysaires : aspect épidémiologique, classifications, traitement chirurgical, et évolution à long terme (à propos de 452 cas) [Thèse]. Université Mohamed V, Rabat.2012
15. Maiter D, Primeau V. 2012 update in the treatment of prolactinomas. In *Annales d'endocrinologie.* Elsevier Masson 2012, Apr; 73(2): 90-98 .
16. Lefkowitz, R. J., & Labrie, F. Dopaminergic receptors in the anterior pituitary gland. *The Journal of Biological Chemistry.* 1978; 253: 2244–53.
17. Kadiri A, Hafidi A, Chraïbi A. Les adénomes hypophysaires à prolactine : à propos de 48 cas. *Rev Fr d'endocrinol.* 1994 ; 35(3): 195-202.
18. Le Guillou AC, Soto-Ares G et al. Hyperprolactinémie secondaire à un double adénome de l'hypophyse : à propos de 32 cas. *Ann Endocrinol.*2013 ; 74 : 259-261.CO-24.
19. Ftouhi B, Chihaoui M, et al. Traitement médical des adénomes à prolactine. *Ann Endocrinol.* 2005 ; 460, P142.
20. Abid, Hakima et al. Las adénomes hypophysaires à prolactine (à propos de 10 cas). *Ann Endocrinol.* 2003 (Ain Chock).
21. Kimberley A, Mah Poy MD. Traitement des prolactinomes. *Endocrinologie.* 2007 ; 3(1).
22. Nouedoui C (1), Moukouri E (2), Juimo AG (3), Djoumessi S (4), WFT (7). Les adénomes à prolactine à Yaoundé : étude analytique de 36 cas de médecine interne de l'Hôpital de Yaoundé de 1990 à 1996. *Bull Soc Path Exot.* 2000 ; 93(2) : 111-114
23. Brassier G. les adénomes hypophysaires. *La Lettre du neurologue.* 2007, Nov ; 11(9)
24. Delgrange E, Trouillas J, Maiter D, Donckier J, Tourniaire J. Sex-Related Difference in the Growth of Prolactinomas: A Clinical and Proliferation Marker Study I. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 1997; 82(7): 2102-2107.
25. Sedda A, Meyer P. *Endocrinologie : traitement des prolactinomes.* Quoi de neuf en 2010 ? *Rev med Suisse* 2011; 7 : 20-4.
26. Eloundou NJ, Eyenga VC, Ngowe Ngowe M, Atangana R, Sosso MA. Les adénomes hypophysaires. Etude d'une série chirurgicale de 16 cas à Yaoundé Cameroun. *AJNS.* 2009 ; 28(2)
27. Diallo, Abou et al. Les macroadénomes hypophysaires (à propos de 81 cas). [Thèse]. Toubkal, Univ Hassan II 2004, Casablanca.
28. Défri : les adénomes hypophysaires à propos de 60 cas. [Thèse]. Toubkal, université Hassan I 2002.
29. Fernandez A, Karavitaki N, John A, et al. Prevalence of PA: a community-based, cross sectional study in Banbury (Oxford shire UK). *Clinical End.* 2010; 72: 377-382.
30. Rekik N (1), Ben F Mrad(1), Ben Mahfoud K (2), Chakroun E (1), Bouchhima C (1), Abid M (1). Les adénomes hypophysaires (à propos de 131 cas). Service d'endocrinologie CHU Hédi Chaker Sfax, Tunisie. (2) Service de radiologie CHU Habib Bourguiba Sfax, Tunisie.
31. Roux FX, Brami F et Page P. Adénomes hypophysaires. *Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés).* 2003 *Neurologie ; 17-260-A-10, 12 p.*
32. Schlechte JA et al. Clinical practice. Prolactinoma. *N Engl J Med.* 2003; 349: 2035-41.
33. Elfeleh E, Bchir N, Rojbi I et al. Evolution des macroprolactinomes sous traitement médical. *Ann endocrinol.* 2016 ; 77 : 329-371, P036.
34. Kassis S et al. Endoscopy versus microsurgery: Results in a consecutive series of nonfunctioning pituitary adenomas. *Neurochirurgie* 2009 ; 55 : 607–615
35. Delemer B. Adénomes à prolactine: diagnostic et prise en charge. *La Presse Médicale.* 2009 ; 38(1) : 117-124.
36. DE LUIS DA, Becerra A, Lahera M : A randomized cross-over comparing cabergoline and quinagolide in the treatment of hyperprolactinemic patients *Journal of Endocrinological investigation.* 2000; 23(7): 428-34
37. Vance ML, Evan WS, Thorner MO. Bromocriptine. *An intern Med.* 1984 ; 100 : 78-91
38. Bachelot A, Touraine P. Prise en charge des hyperprolactinémies. *La Lettre du gynécologue* N°271-Avril 2002.
39. Carter JN, et al. Prolactin secreting tumours and hypogonadism, in 22 men. *N Engl J Med.* 1978; 299: 847-852.
40. Philippe le Berre J, Mayaudon H, Rousseau C, et al. Les adénomes hypophysaires à prolactine chez les sujets de sexe masculin. *An Endocrinol.* 2005 : 460. P140.
41. Dubois A, Lescaudré J, et al. Les adénomes hypophysaires : à propos de 32 cas. *Ann Endocrinol.* 2003 ; 73 : 181-185. P052.
42. Gimenez-Roqueplo AP, Dupuy M, Delalande O, Visot A, Delisle G, Pilon L, et al. Prolactinoma in men. *Study of 14 cases.* *Ann Med* 1997; 29(1): 74-77.
43. Cook RI, Uttley D, Wilkins PR, Archer DJ & Bell B. Prolactinomas as a cause of invasive skull base tumors. *Br J Neuro Surg.* 1994; 8: 51-55.
44. Nishioka H, Haraoka J, Akada K . Growth potential of prolactinomas in men: is it really different from women?. *Surg Neurol.* 2003; 59: 386-90.
45. Duntze J, et al, Rhinorrhée cérébrospinale après chirurgie hypophysaire endoscopique trans-sphénoïdale : réflexions après 337 patients. *Neurochirurgie* (2012)
46. Colao A, Vitale G, Cappabianca P, et al. Outcome of cabergoline in men with prolactinoma: Effets of a 24-month treatment on prolactin levels, tumor mass, recovery of pituitary function, and semen analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89: 1704-11.
47. Bevan JS, Webster J, Burke CW, Scanlon MF. Dopamine agonists and pituitary tumor shrinkage. *Endocr Rev.* 1992;13:220-40
48. Verhelst J, Abs R, Maiter D, van den Bruel A, Vandeweghe M, Velkeniers B. Cabergoline in the treatment of hyperprolactinemia: a study in 455 patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999; 84:2518-22.
49. Di Sarno A, Landi ML, Cappabianca P, et al. Resistance to cabergoline as compared with bromocriptine in hyperprolactinomia: Prevalence, clinical definition, and therapeutic strategy. *J Clin endocrinol Metab.* 2001; 86: 5256-61.