

Adénome hypophysaire sécrétant lacto-somatotrope agressif : effet du Temozolomide

KESRI.N*; OUAKSEL.K.M*; SEMROUNI.M*

Service d'Endocrinologie et de Médecine Nucléaire –EHS Centre Pierre et Marie Curie – Alger, Algérie*

Introduction :

Le Temozolomide (TMZ) est un agent cytotoxique alkylant de 2ème génération dérivé de l'imidazotétracine, qui inhibe la réplication de l'ADN. Initialement utilisé dans le traitement des glioblastomes, son indication a été récemment élargie au traitement des adénomes hypophysaires agressifs (AHA) et des carcinomes hypophysaires, avec des résultats encourageants voire spectaculaires dans certains prolactinomes résistants. Nous rapportons l'effet de cette molécule chez une adolescente porteuse d'un adénome sécrétant lacto-somatotrope agressif résistant à 3 années de traitement médical aux agonistes dopaminergiques (DA).

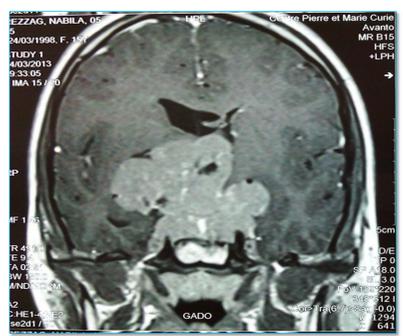
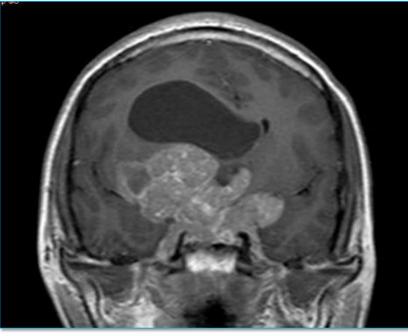
Observation :

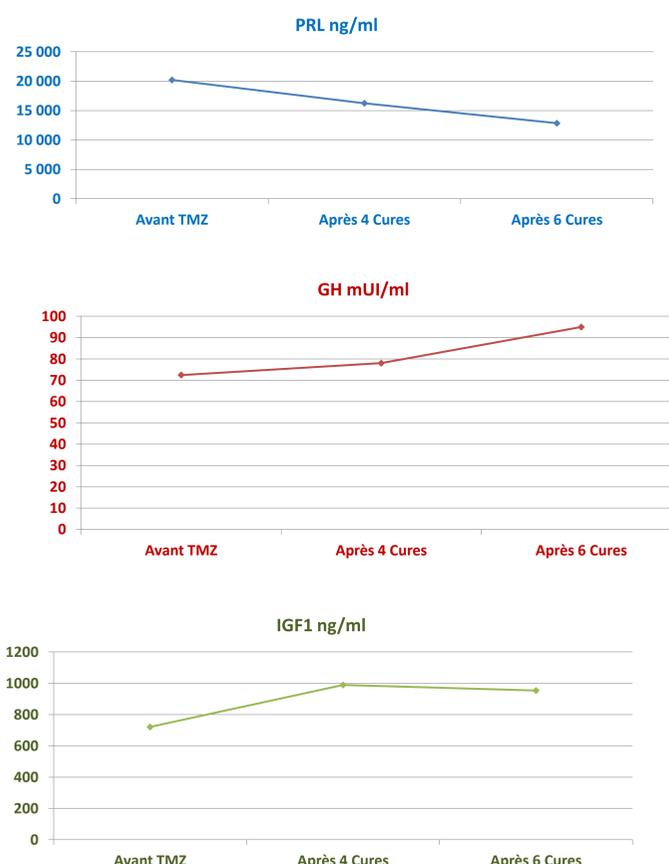
Le Diagnostic d'AHA sécrétant lacto-somatotrope a été posé à l'âge de 13ans devant **un tableau clinique** associant des céphalées hémicrâniennes, une paralysie oculomotrice droite par paralysie du III, une aménorrhée primaire et galactorrhée sans aucun signe clinique d'hypersomatotropisme. **Sur le plan biologique** : une importante élévation de la prolactine à 6201ng/ml, de la GH à 82,7μUI/ml et de l'IGF1 à 708,3ng/ml et présence à l'IRM d'un processus tumoral à extension supra et latéro sellaire de **42x29x58mm** avec refoulement du chiasma optique, engainement vasculaire et compression du V3.

Devant l'échec au traitement médical, l'absence d'AMM pour les analogues à la Somatuline à cet âge, un geste opératoire limité à une dérivation et biopsie, un risque radique élevé, un essai par chimiothérapie au TMZ est entamé en association aux agonistes dopaminergiques, selon un protocole de 5 cures consécutives à 21j d'intervalle à la dose de 250mg/j, sous surveillance hématologique, hormonale mensuelle et morphologique après la 3^e et 6^e cure.

L'essai est dans l'ensemble bien toléré, émaillé de quelques effets secondaires transitoires à type de thrombo- neutropénie

Données	Avant chimiothérapie au TMZ	Après 6 cures de TMZ
Clinique	Tableau clinique identique	Diminution transitoire des céphalées lors des premières cures.
Biopsie tumorale	Ki67>3%	Persistance du Sd aménorrhée galactorrhée.
Biologique	PRL : 20 207ng/ml. GH : 72 μUI/ml - IGF1 : 720ng/ml.	Diminution de la prolactine de 40 % mais élévation paradoxale de GH et d'IGF1.
IRM	Processus solidokystique de 72mm AP x54mm T mm à extension supra et latéro-sellaire.	Légère augmentation du processus solidokystique à 80mm APx60mm Hx70mm T . Apparition d'une hydrocéphalie



Discussion :

Dans le cadre du traitement des AHA et des carcinomes hypophysaires, l'utilisation récente du Le TMZ a démontré son efficacité surtout sur les AHA et carcinomes hypophysaires lactotropes et corticotropes [1,2], par contre ses résultats sont moins bons sur les AHA somatotropes et non fonctionnels [1,2].

Dans cet essai, l'effet est globalement négatif tant au plan clinique (malgré une amélioration en début de traitement), morphologique avec augmentation du volume tumoral et **très modéré sur la sécrétion de la prolactine** et enfin **nul sur la sécrétion de GH**, avec même une élévation paradoxale de la GH et de l'IGF1 mais qui n'a eu dans ce cas aucune traduction clinique.

Cet échec thérapeutique pourrait être expliqué par une probable surexpression de la O6-Méthyl-guanyl-méthyl-transferase (MGMT) qui est une enzyme réparatrice d'ADN qui s'oppose à l'action de méthylation par les agents alkylants et dont l'expression est nulle ou faible dans les prolactinomes et plus élevées dans les adénome somatotropes et non fonctionnels[3]. Cependant, un faible niveau d'expression de la MGMT peut aussi s'associer à une résistance au TMZ, qui pourrait être expliqué par la présence d'autres mécanismes de résistance au TMZ en dehors de la MGMT et que ces facteurs pourraient aussi être surexprimés dans les AHA somatotropes et non fonctionnels

Références :

- Clinical Endocrinology (2012) 76, 769–775
- Eur J Clin Invest 2011; 41 (10): 1133–1148
- Clin Endocrinol (Oxf) 2009;71:226-33.