

## Hyperlipidémie Majeure Et Macro Adénome Hypophysaire Non Sécrétant : A Propos D'un Cas

Fidae Benjabbor<sup>1</sup>, Meryem Hmamed<sup>1</sup>, Firdaous Ameziane Hassani<sup>2</sup>,  
Slaoui Amal<sup>1</sup>, Aissaoui Mohammed<sup>1</sup>, Iraqui Fatime-Zahrae<sup>1</sup>, Hanane El  
Ouahabi<sup>2,3</sup>, Fatima El Boukhrissi<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> (Laboratoire de biochimie, CHU Hassan II de Fès, Maroc)

<sup>2</sup> (Service d'endocrinologie, CHU Hassan II de Fès, Maroc)

<sup>3</sup> Université Sidi Mohammed Ben Abdellah, Faculté de médecine et de pharmacie de Fès, Maroc.

---

### RESUME

Les adénomes pituitaires ou 'non sécrétant' sont rarement associés à une hypersécrétion hormonale. Leur association avec une hyperlipidémie se fait encore plus rare. Le but de ce travail est de déterminer le profil biologique de ces adénomes tout en soulignant la probabilité de survenue d'une hyperlipidémie apparée.

Observation: Il s'agit d'une patiente âgée de 68 ans, hypertendue, diabétique de type 2 sous insuline, suivie depuis 5 ans pour hyperthyroïdie sur goitre hétéro multi nodulaire (GMHN) toxique. La patiente a été admise au service d'endocrinologie au centre hospitalier universitaire (CHU) Hassan II de Fès suite à une perturbation métabolique découverte après un malaise. L'examen clinique ne retrouve pas d'anomalies. Cependant devant les épisodes de céphalées, vertiges et brouillard visuel rapporté par la patiente une IRM a été faite objectivant un macro adénome hypophysaire envahissant le nerf optique et se prolongeant dans la tige pituitaire.

L'électrocardiogramme a montré un sous décalage du segment ST avec présence d'ondes T négatives. L'examen biologique a révélé une hyperlipidémie majeure devant un sérum très opalescent. Un traitement anti ischémique et hypolipémiant avec un régime pauvre en graisses a été démarré avec une bonne amélioration clinico-biologique.

L'hyperlipidémie chez les patients avec macro-adénome hypophysaire n'est pas considérée comme secondaire à la tumeur même. Cependant, son extension supra-sellaire ainsi que son association à d'autres troubles métaboliques notamment l'hyperglycémie pourrait induire une élévation de l'ensemble des paramètres lipidiques. Cela augmente considérablement le risque cardio vasculaire comme c'est le cas de notre patiente dont l'issue a été fatale.

**Mots clés:** hyperlipidémie majeure; macro adénome hypophysaire; non sécrétant; sérum opalescent.

---

Date of Submission: 04-05-2020

Date of Acceptance: 18-05-2020

---

### I. Introduction

Le macro-adénome hypophysaire non sécrétant (MAHNS) est une lésion bénigne et rare de l'hypophyse dont le diamètre est supérieur à 1 cm [1]. Il s'agit d'une tumeur qui ne produit pas une quantité excessive d'hormones hypophysaires pouvant être mesurées dans le sang ou conduire à un syndrome clinique. L'objectif de notre travail est de rapporter une association rare entre une hyperlipidémie majeure et un macro-adénome hypophysaire non sécrétant chez une patiente au service d'endocrinologie du CHU de Fès et soulever des similitudes dans la littérature.

### II. Observation

Il s'agit d'une patiente âgée de 68 ans, ne présentant pas de notion de dyslipidémie familiale, ni antécédents familiaux de mort subite ou d'accident vasculaire précoce, hypertendue depuis 10 ans sous Losartan 50mg /jr, cardioaspirine 100mg /jr, diabétique de type 2 sous insuline. La patiente est suivie depuis 5 ans pour hyperthyroïdie sur goitre hétéro multi nodulaire (GMHN) toxique. Elle a été admise au service d'endocrinologie du CHU de Fès suite à une perturbation métabolique découverte après un malaise.

A l'interrogatoire la patiente rapporte des épisodes de céphalées, vertiges et brouillard visuel sans autres signes endocriniens associés notamment pas de galactorrhée, pas de signes de syndrome d'hypersécrétion.

L'examen clinique ne retrouve pas de signes cliniques du syndrome hyperlipémique ni de dépôts extravasculaires notamment pas de xanthomes tendineux ni xanthélasma en dehors d'un lipome sous poplité. A l'examen général on note le poids à 57 kg, la taille à 152 cm, l'IMC à 24,6 kg/m<sup>2</sup> (en corpulence normale) et le tour de taille à 97cm.

---

Biologiquement, après centrifugation au laboratoire de biochimie du CHU, le plasma apparaît très opalescent. Nous avons d'abord effectué un test de crémage revenant négatif. Devant l'index lipémique élevé de l'échantillon, plusieurs dilutions ont été nécessaires pour réduire l'interférence analytique due aux lipides et ainsi doser les différents paramètres y compris le bilan lipidique.

Les résultats biochimiques obtenus sont : hypertriglycéridémie extrême à 29.1 g/l (VN: 0,20-1,60g/l) après un jeun strict de 12 heures, une hypercholestérolémie à 23.1g/l (VN:1,30 -2 g/l), HDLc à 1.04g/l (VN:0,45-0,75g/l) et LDLc à 8.2 g/l (VN:0,6-1,4g/l), avec hyperglycémie à jeun à 1,17g/l (VN:0,75-1,07g/l) , diabète déséquilibré avec HbA1c à 10.7%, hyperthyroïdie avec une TSH<0.05µUI/ml (VN:0,2-4 mUI/l) et une LT4 à 21.83pmol/l (VN:8,6-25pmol/l), AC anti récepteurs à la TSH négatifs, AC anti TPO négatifs et cytolysé hépatique avec GOT à 565 UI/l (VN:0-35) et GPT à 96 UI/l (VN:0-35). La lipasémie est normale à 57 UI/l (VN:21-67).Le cortisol plasmatique de 8h était à 132 µg/dl (62,4-180 µg/dl)

Le taux des Apo lipoprotéines est élevé pour les Apo B avec un taux à 3.05 g/l (VN : 0,6-1,17) et normale pour les Apo A1 : 2.1 g/l (VN : 1,08-2,25)

L'électrocardiogramme (ECG) a montré un sous décalage du segment ST avec présence d'ondes T négatives.

L'IRM a été réalisée devant la suspicion de syndrome tumoral hypophysaire et a objectivé un macro-adénome hypophysaire envahissant le nerf optique et se prolongeant dans la tige pituitaire.

Un bilan de retentissement endocrinien a comporté une cortisolémie plasmatique de 8h qui était à 13.2 µg/dl.

Un régime hypocalorique pauvre en graisses à 1500kcal/jr avec 20% de lipides et un traitement à base de fénofibrates ont été démarrés avec une nette amélioration des paramètres lipidiques. Ainsi au bilan lipidique de contrôle, le taux de cholestérol total était de 10,92g/l, celui des triglycérides était de 10,23g/l, et ceux du cholestérol HDL et LDL étaient respectivement de 0,67g/l et 8,20g/l.

### **III. Discussion**

Le point de vue du clinicien :

Les macro-adénomes sont diagnostiqués devant un syndrome tumoral hypophysaire ou une insuffisance antéhypophysaire. L'identification correcte d'un adénome hypophysaire non fonctionnel peut être difficile surtout s'il n'existe pas de syndrome clinique d'excès d'hormones [2].

En outre, il n'est pas rare qu'un patient présentant une tumeur hypophysaire fonctionnelle trouvée "par hasard" n'ait pas de symptômes évidents d'hypersécrétion d'hormones hypophysaires.

La prévalence du macro-adénome causant l'acromégalie ou le syndrome de Cushing est faible indiquant ainsi que l'occurrence du macro adénome accidentel est plus commune que les tumeurs hypophysaires sécrétantes cliniquement diagnostiquées [2-3].

Les perturbations du métabolisme lipidique sont considérées comme une complication cardio vasculaire du macro-adénome. De nombreuses études ont évoqué une diminution du taux de HDL-C et une hypertriglycéridémie chez les patients atteints de MAHNS.

Une étude en 2014 portant sur 145 patients atteints de MAHNS a montré une prévalence de 29% d'hypo-HDLémie, et une hypertriglycéridémie dans 46,9% [4].

Une autre étude récente de 2018 portées sur 71 patients, a objectivé une dyslipidémie mixte chez 65% des cas [4].

Il a été également observé dans une étude transversale chez les acromégaliques actifs des concentrations sériques de lipoprotéines (a) élevées.

Comparativement à la population générale (données de l'ENSANUT 2016), ces patients ont présenté une augmentation significative du risque d'élévation du cholestérol total, par contre il n'existait pas de différence significative concernant le risque d'hypertension, d'hyperglycémie ou d'augmentation du rapport taille-hanche [2-4].

La prévalence élevée de troubles métaboliques pourrait être associée à l'extension de la tumeur supra-sellaire aux structures adjacentes, telles que l'hypothalamus. On peut observer aussi une dérégulation du bilan énergétique, une perturbation du rythme circadien, des irrégularités du sommeil, des déséquilibres dans la régulation de la température corporelle ou une obésité [1-4].

Il n'y a pas d'études dans la population marocaine sur le syndrome métabolique ou le déséquilibre lipidique chez les patients atteints de macro-adénome hypophysaire.

On pourrait s'attendre à ce qu'en l'absence d'hypersécrétion hormonale, il n'y a ni syndrome clinique ni troubles métaboliques. Cependant, plusieurs études ont évoqué l'augmentation de la prévalence de plusieurs déséquilibres métaboliques en particulier lipidique et glycémique par rapport à la population générale chez les patients présentant ce type de tumeur[5].

Par ailleurs, une étude chinoise, a mis en évidence une corrélation entre la lipotoxicité et les taux d'hormones pituitaires et thyroïdiennes[6]

Chez notre patiente, après un traitement multimodal, une diminution du syndrome métabolique et une diminution du taux des triglycérides ont été mises en évidence, probablement associées à des modifications du mode de vie et au contrôle nutritionnel au cours du suivi clinique.

Concernant la mortalité des patients porteurs de MAHNS, certaines études évoquent une prévalence plus élevée que celle de la population générale expliquant ceci par une augmentation des troubles respiratoires et cardio-cérébro-vasculaires.

Le point de vue du biologiste :

Plusieurs études dans la littérature ont soulevé le lien entre l'hyperlipidémie et les tumeurs hypophysaires. Une étude sur les rats par transplantation d'une tumeur hypophysaire a révélé une hypercholestérolémie croissante avec hypertriglycéridémie pendant le premier mois de l'implantation tumorale. Par contre, un régime alimentaire au clofibrate a inhibé le développement de l'hypercholestérolémie [7]. Les cellules cancéreuses peuvent utiliser des acides gras exogènes pour la synthèse membranaire et la signalisation oncogénique, ce qui peut influencer sur le profil lipidique.

L'augmentation de la synthèse de novo des acides gras saturés (AGS) et des acides gras mono-insaturés (AGMI) dans les cellules cancéreuses est le reflet de besoins accrus en lipides de la cellule en prolifération et en réponse aux signaux de l'environnement tumoral.

Il a été également démontré chez les rats que l'interleukine-1 bêta et le TNF : facteurs de nécrose tumorale stimulent la libération de l'ACTH et ont une action inhibitrice sur l'activité de la lipoprotéine lipase (LPL) [8].

L'hyperlipoprotéïnémie et l'hypertriglycéridémie sont une source non négligeable d'interférences analytiques au laboratoire. L'accumulation de lipoprotéines dans l'échantillon peut perturber la mesure de l'absorbance aussi bien dans les méthodes turbidimétriques pour le dosage des protéines spécifiques ou spectrophotométriques pour le dosage des activités enzymatiques et des métabolites du plasma.

Après centrifugation, les molécules seront séparées en fonction de leur densité [8-9]. Ainsi les particules les plus lourdes situées dans le bas du tube seront sous estimées et inversement pour les particules hydrophobes situées dans le haut du tube [10-11].

Dans notre cas, le plasma obtenu après centrifugation est apparu très opalescent. Nous avons d'abord effectué un test de crémage qui consiste à placer l'échantillon pendant 12 à 24 h au réfrigérateur à +4 °C. Le test est revenu négatif car aucune couche blanche d'aspect crémeux ne s'est formée.

L'aspect opalescent du sérum, l'absence d'anneau crémeux, le taux très élevé du cholestérol total, des triglycérides et des LDLc, ainsi qu'un taux élevé d'Apo lipoprotéines B face à des taux non élevés d'HDLc et d'Apo A1 nous oriente vers une hyperlipidémie mixte majeure.

Le lipidogramme, qui permet de détecter des lipoprotéines anormalement présentes dans le sérum reste la base de la classification des dyslipidémies de Frederickson et donc le typage de la dyslipidémie. L'analyse moléculaire quant à elle garde un grand intérêt pour poser le diagnostic étiologique de certitude.

Par ailleurs, l'index lipémique élevé nous a empêché de réaliser certaines analyses, comme par exemple le bilan hépatique ou l'ionogramme sanguin, nous obligeant à effectuer des dilutions de l'échantillon.

Même s'il existe différentes techniques pour séparer les lipoprotéines et réaliser le bilan biologique comme la centrifugation, l'extraction ou la dilution, la meilleure approche que nous avons jugé efficace pour le dosage est de diluer l'échantillon afin de réduire l'interférence analytique due aux lipides [10-11].

Néanmoins, cette dilution n'est possible que si les concentrations de molécules dosées restent dans le domaine de linéarité de la technique [12].

Comme dans le cas présent, l'orientation diagnostique et étiologique déclenchée par le biologiste devant le constat d'un plasma opalescent ou une perturbation du bilan lipidique à l'occasion d'un prélèvement sanguin effectué chez des sujets asymptomatiques ou prescrit sur une autre indication garde tout son intérêt dans la prise en charge clinique et thérapeutique globale du patient.

#### **IV. Conclusion**

L'hyperlipidémie présente un intérêt pronostique plus que diagnostique dans le macro-adenome hypophysaire. Le lien direct ou de cause à effet entre la tumeur et la dyslipidémie ne peut être conclu avant la réalisation d'autres études plus larges et approfondies.

Chez notre patiente, l'élévation des paramètres lipidiques était associée à la perturbation d'autres paramètres biologiques, à savoir le bilan thyroïdien, le bilan glycémique et les transaminases. Ces anomalies biologiques, ainsi que l'extension supra-sellaire ont accompagné l'aggravation clinique dont l'issue a été le décès dans un tableau d'infarctus du myocarde.

Ceci suggère que l'aggravation de l'HTG, de même que les autres paramètres biologiques, pourrait être associée à un mauvais pronostic. La prise en charge des perturbations secondaires peut participer à la prévention cardiovasculaire chez ce type de patients dont le risque ischémique est mal établi.

La coopération entre les cliniciens et les biologistes reste alors indispensable pour proposer une meilleure prise en charge diagnostique et thérapeutique adaptée et également pour un suivi à court et long terme.

### References

- [1]. Caron P, Adénomes hypophysaires non fonctionnels et gonadotropes, *La Presse Médicale*, 2009, 38, n°1 : 103-106
- [2]. Wass J. A. H, Karavitaki N, Pituitary adenomas: the Oxford experience. *Nature Reviews Endocrinology*, 5(9), 519-522
- [3]. Tampourlou M, Athanasios F, Mortality in patients with non-functioning pituitary adenoma, *Pituitary*, 2018; 21(2): 203–207
- [4]. Vargas-Ortega G & all, Clinical Study: Cardiovascular Risk and Metabolic Syndrome Characteristics in Patients with Nonfunctional Pituitary Macroadenoma, *International Journal of Endocrinology* 2018, 18:1-6ges doi.org/10.1155/2018/285271
- [5]. Nammour GM, Ybarra J, Naheedy MH, Romeo JH, Aron DC. Incidental Pituitary Macroadenoma: A Population Based Study. *Am J Med Sci*. 1997 Nov; 314(5): 287-91.
- [6]. Jianmei Y & all, Analysis of the correlation between lipotoxicity and pituitary-thyroid axis hormone levels in men and male rats, *Oncotarget*, 28 juin 2016, 7 (26): 39332–39344.
- [7]. Gianoulakis C, Davignon J, Chrétien M, Hyperlipoproteinemia induced by a transplantable pituitary tumor in the rat Christina Gianoulakis Jean Davignon Michel Chrétien *Atherosclerosis* Volume 32, Issue 1, January 1979 : 33-42
- [8]. Girard JM, Debailleul PA, Place de la biologie médicale dans la prise en charge des prélèvements, le diagnostic et le suivi thérapeutique, *Annales de biologie médicale*, 2015; 73(5) : 1-3
- [9]. Nikolac N, Lipemia: causes, interference mechanisms, detection and management, *Biochem Med (Zagreb)*, 2014; 24 (1): 57–67.
- [10]. Tali A, Addebous A, Hypertriglycéridémie majeure et syndrome d'activation macrophagique À propos d'un cas, *Biologie au quotidien*, 2011 ; 60 (1) : 2-5
- [11]. Tali A, Addebous A, Severe hypertriglyceridemia and macrophage activation syndrome A case report *Biologie au quotidien*, 2011 Jan-Feb; 69 (1): 117-20
- [12]. Grunfeld c, Feingold KR, The metabolic effects of tumor necrosis factor and other cytokines, *Biotherapy*, 1991; 3(2): 143-58

Fidae Benjabbor, et. al. “ Hyperlipidémie Majeure Et Macro Adénome Hypophysaire Non Sécrétant : A Propos D'un Cas”. *IOSR Journal of Pharmacy and Biological Sciences (IOSR-JPBS)*, 15(3), (2020): pp. 01-04.