

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE PHARMACIE



ANNEE 2009

THESE N° 3307/A

**TRAITEMENTS MEDICAL
ET CHIRURGICAL
DES HYPERPROLACTINEMIES**

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement le 27 Mars 2009

PAR

Ophélie DUMAZEAU

Née le 11 Septembre 1983 à Angoulême (Charente)



EXAMINATEURS DE LA THESE

Monsieur le Professeur CHULIA Albert-José.....Président
Monsieur le Professeur BUXERAUD Jacques.....Juge
Monsieur BONNIN Jean-Jacques, Pharmacien.....Juge

REMERCIEMENTS

A Monsieur CHULIA Albert-José, Maître et Président de Thèse,
Professeur de Pharmacognosie à la Faculté de Pharmacie de Limoges.

Pour l'honneur que vous me faites en présidant cette thèse. Je vous remercie pour votre disponibilité et je vous témoigne toute ma reconnaissance, pour m'avoir conseillée et avoir répondu à toutes mes questions lors de la réalisation de ce travail.

Veillez trouver ici l'expression de ma gratitude et mes remerciements les plus chaleureux.

A Monsieur BUXERAUD Jacques,
Professeur de Chimie Organique – Chimie Thérapeutique à la Faculté de Pharmacie de Limoges.

Vous avez accepté avec gentillesse de faire partie de ce jury de Thèse. Je vous remercie également pour l'enseignement que vous nous avez transmis tout au long de nos études de Pharmacie.

Je vous adresse ma plus grande reconnaissance.

A Monsieur BONNIN Jean-Jacques,
Docteur en Pharmacie à Limoges.

Avec toute ma reconnaissance, pour m'avoir accueillie et guidée tout au long de mon stage de sixième année vers la profession de Pharmacien. Vous me faites l'honneur de siéger dans ce jury et de juger ce travail.

Je vous prie de bien vouloir accepter toute ma gratitude ainsi que mes plus profonds remerciements.

Je tiens à remercier également :

Mes parents, pour m'avoir soutenue et encouragée durant toutes mes études.

Ma famille, pour leur présence et leur soutien.

Mes amis, avec qui je partage une sincère amitié, malgré pour certains, la distance qui nous sépare.

J'ai une pensée à mes **Mes grands parents**, qui auraient tant aimé être présents ...

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE PHARMACIE

DOYEN DE LA FACULTE

Monsieur **COMBY** Francis, Maître de Conférences

ASSESEURS

Monsieur le Professeur **CARDOT** Philippe

Madame **FAGNERE** Catherine, Maître de Conférences

PROFESSEURS

BENEYTOU Jean-Louis

BIOCHIMIE – BIOLOGIE MOLECULAIRE

BOTINEAU Michel

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE

BROSSARD Claude

PHARMACOTECHNIE

BUXERAUD Jacques

CHIMIE ORGANIQUE – CHIMIE THERAPEUTIQUE

CARDOT Philippe

CHIMIE ANALYTIQUE

CHULIA Albert

PHARMACOGNOSIE

CHULIA Dominique

PHARMACOTECHNIE

DELAGE Christiane

CHIMIE GENERALE ET MINERALE

DESMOULIERE Alexis

PHYSIOLOGIE

DREYFUSS Gilles

PARASITOLOGIE – MYCOLOGIE

DUROUX Jean-Luc

PHYSIQUE – BIOPHYSIQUE

HABRIOUX Gérard

BIOCHIMIE FONDAMENTALE

LACHATRE Gérard

TOXICOLOGIE

MOESCH Christian

HYGIENE – HYDROLOGIE – ENVIRONNEMENT

LOUDART Nicole

PHARMACODYNAMIE

ROGEZ Sylvie

BACTERIOLOGIE – VIROLOGIE

MAITRES DE CONFERENCES

ALLAIS Daovy	PHARMACOGNOSIE
BASLY Jean-Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE
BATTU Serge	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
BILLET Fabrice	PHYSIOLOGIE
CALLISTE Claude	BIOPHYSIQUE – MATHEMATIQUES – INFORMATIQUE
CLEDAT Dominique	CHIMIE ANALYTIQUE
COMBY Francis	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DELEBASSEE Sylvie	BACTERIOLOGIE – VIROLOGIE
DEMIOT Claire-Elise	PHARMACOLOGIE
DREYFUSS Marie-Françoise	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
FAGNERE Catherine	CHIMIE ORGANIQUE
FROISSARD Didier	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
JAMBUT Anne Catherine	CHIMIE THERAPEUTIQUE
LABROUSSE Pascal	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
LARTIGUE Martine	PHARMACODYNAMIE
LIAGRE Bertrand	SCIENCES BIOLOGIQUES
LOTFI Hayat	TOXICOLOGIE
MARION-THORE Sandrine	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MARRE-FOURNIER Françoise	BIOCHIMIE
MOREAU Jeanne	IMMUNOLOGIE
POUGET Christelle	CHIMIE ORGANIQUE APPLIQUEE A LA THERAPEUTIQUE
ROUSSEAU Annick	BIOMATHEMATIQUES
SIMON Alain	CHIMIE PHYSIQUE ET CHIMIE MINERALE
TROUILLAS Patrick	BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
VIANA Marylène	PHARMACEUTIQUE
VIGNOLES Philippe	PHARMACOTECHNIE BIOMATHEMATIQUES

PROFESSEUR CERTIFIE

MARBOUTY Jean-Michel	ANGLAIS
-----------------------------	---------

PLAN

INTRODUCTION	13
PREMIERE PARTIE : La prolactine	14
1. DONNEES BIOCHIMIQUES	16
1.1. Structure de la prolactine	16
1.2. Différents types de prolactine	19
1.2.1. La little prolactine	19
1.2.2. La big prolactine	20
1.2.3. La big big prolactine	20
1.2.4. Activité biologique de la prolactine	21
1.3. Sécrétion et métabolisme de la PRL	21
1.4. Récepteur de la prolactine	21
2. SECRETIONS PHYSIOLOGIQUES	24
2.1. En fonction de l'âge	24
2.1.1. Chez le fœtus	24
2.1.2. De la naissance à la puberté	24
2.1.3. Chez l'adulte	25
2.2. En fonction de la situation physiologique	27
2.2.1. Au cours de la grossesse	27
2.2.2. Durant la lactation	27
2.2.3. Le stress	29
2.2.4. Le repas	29
2.2.5. L'exercice physique et la température	29
2.3. Rythme de sécrétion	29
2.3.1. Libération pulsatile	29
2.3.2. Rythme nyctéméral	29
3. REGULATION DE LA SYNTHÈSE ET DE LA SECRETION DE PROLACTINE	
3.1. Axe hypothalamo-hypophysaire	31

3.1.1. L'hypophyse	31
3.1.2. Le fonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophysaire	33
3.2. Facteurs de régulation	34
3.2.1. Contrôle hypothalamique	34
3.2.2. Autorégulation de la sécrétion de prolactine	39
3.2.3. Contrôle par les hormones périphériques	40
3.3. Synthèse	41
4. ACTIONS PHYSIOLOGIQUES	43
4.1. Action sur le déclenchement et le maintien de la lactation	43
4.1.1. Effet mammothrope (croissance des glandes mammaires)	43
4.1.2. Effet lactotrope (stimulation de la production de lait)	43
4.1.3. Effet galactotrope (phase d'allaitement)	44
4.2. Actions générales	46
4.2.1. Sur la fonction de reproduction	46
4.2.2. Sur les autres fonctions	49
5. MODE D'ACTION	51

DEUXIEME PARTIE : Physiopathologie des hyperprolactinémies

1. ETIOLOGIES DES HYPERPROLACTINEMIES	55
1.1. Causes physiologiques d'hyperprolactinémie	55
1.2. Causes pathologiques d'hyperprolactinémie	56
1.2.1. Causes des hyperprolactinémies primitives : les adénomes	56
1.2.2. Causes des hyperprolactinémies secondaires	64
1.2.3. Causes des hyperprolactinémies secondaires	72
1.3. Hyperprolactinémie avec anomalie moléculaire de la prolactine	75
2. MANIFESTATIONS CLINIQUES DES HYPERPROLACTINEMIES	79
2.1. Syndrome clinique	79
2.1.1. Chez la femme en période d'activité génitale	79
2.1.2. Chez l'homme	85
2.1.3. Enfants – Période pubertaire dans les 2 sexes	86
2.1.4. La femme post-ménopausée	86
2.1.5. Sujet âgé	87
2.1.6. Dans les deux sexes	87

2.2. Syndrome de masse tumoral	88
2.3. L'apoplexie hypophysaire	91
2.4. Syndrome d'insuffisance antéhypophysaire	92
2.4.1. Déficit gonadotrope	93
2.4.2. Déficit somatotrope	94
2.4.3. Déficit corticotrope	94
2.4.4. Déficit thyrotrope	95
2.4.5. Déficit en prolactine	95
3. DIAGNOSTIC	97
3.1. Anamnèse et examen clinique	97
3.2. Exploration endocrinienne	100
3.2.1. Prolactinémie	100
3.2.2. Dosage de GH et de la somatomédine C (IGF-1)	103
3.2.3. Bilan fonctionnel	104
3.2.4. Explorations fonctionnelles dynamiques	104
3.3. Exploration neuroradiologique	109
3.3.1. L'IRM	110
3.3.2. Le scanner ou examen de tomодensitométrie (TDM)	111
3.3.3. La radiographie	112
3.4. Exploration ophtalmologique	112
3.4.1. Le périmètre de Goldman	112
3.4.2. Bilan ophtalmique	113
TROISIEME PARTIE : Traitement de l'hyperprolactinémie	116
A.TRAITEMENT MEDICAL	117
1. LES ANTIPROLACTINIQUES DERIVES DE L'ERGOT DE SEIGLE	118
1. GENERALITES	118
1.1. Structure des alcaloïdes	119
1.2. Relation structure-activité	121
2. LA BROMOCRIPTINE	123
2.1. Relation structure-activité	124
2.2. Formes galéniques	124
2.3. Propriétés pharmacodynamiques	125

2.3.1. Récepteurs dopaminergiques	125
2.3.2. Actions sur la production des hormones hypophysaire	126
2.3.3. Action sur le système nerveux central	129
2.3.4. Actions secondaires (actions périphériques)	129
2.4. Indications	130
2.5. Posologies	131
2.6. La bromocriptine, une molécule particulièrement soumise aux effets secondaires	132
2.6.1. Troubles digestifs	132
2.6.2. Hypotension orthostatique	132
2.6.3. Vasospasmes digitaux	133
2.6.4. Effets secondaires sur le système nerveux central	133
2.6.5. Autres effets secondaires rapportés	134
2.7. Pharmacocinétique	135
2.8. Interactions médicamenteuses	136
2.9. Effet sur la descendance	137
2.10. Thérapeutique de la bromocriptine dans les hyperprolactinémies	137
2.11. Remarques	138
3. CABERGOLINE	140
3.1. Structure	140
3.2. Forme galénique	141
3.3. Propriétés pharmacodynamiques	141
3.3.1. Mécanisme d'action	141
3.3.2. Comparaison effets bromocriptine/cabergoline	142
3.4. Indications	143
3.5. Posologies	143
3.6. Effets secondaires	144
3.7. Tolérance	145
3.8. Pharmacocinétique	146
3.9. Interactions médicamenteuses	146
3.10. Tératogénicité	147
3.11. Réponse thérapeutique de la cabergoline dans les hyperprolactinémies	148

4. LISURIDE	149
4.1. Structure	148
4.2. Formes galéniques	150
4.3. Propriétés pharmacodynamiques	150
4.4. Indications	151
4.5. Posologies - mode d'administration	151
4.6. Effets secondaires	152
4.7. Pharmacocinétique	153
4.8. Interactions médicamenteuses	153
4.9. Effets sur la descendance	154
2. LE QUINAGOLIDE :UN ANTIPROLACTINIQUE NON DERIVE DE L'ERGOT DE SEIGLE	155
1. Structure	155
2. Présentation galénique	155
3. Pharmacodynamie	156
4. Indications	157
5. Posologies	157
6. Effets secondaires	157
7. Pharmacocinétique	158
8. Sécurité préclinique	159
8.1. Toxicité aiguë	159
8.2. Toxicité chronique et cancérogénèse	159
9. Interactions médicamenteuses	159
10. Grossesse	160
11. Thérapeutique du quinagolide dans les hyperprolactinémies	160
B. TRAITEMENT CHIRURGICAL	163
1. VOIES BASSES RHINO-SEPTALES DITES TRANS-SPHENOIDALES	164
1.1. Mortalité	168
1.2. Morbidité	169
2. VOIE HAUTE INTRACRANIENNE	171
2.1. Mortalité et morbidité	173
3. APRES L'OPERATION	174

3.1. Réveil et gênes occasionnées après l'intervention	174
3.2. Risques infectieux	175
3.3. Autres complications	175
3.4. Consignes post-opératoires	175
3.4.1. Conseils d'ordre général	175
3.4.2. Conseils propres au type d'adénome hypophysaire	176
3.5. Le suivi médical post-opératoire	177
3.6. Risque de non guérison ou de récurrence de l'adénome	177
3.7. Résultats endocrinologiques après chirurgie	178
C. RADIOTHERAPIE – RADIOCHIRURGIE	180
1. RADIOTHERAPIE	180
2. LA RADIOCHIRURGIE	182
D. STRATEGIE THERAPEUTIQUE	185
1. MICROPROLACTINOME	187
2. MACROPROLACTINOME	189
3. HYPERPROLACTINEMIES D'ORIGINE SECONDAIRE	192
4. HYPERPROLACTINEMIE ET STERILITE/AMENORRHEE	193
5. HYPERPROLACTINEMIE ET GROSSESSE	194
CONCLUSION	197
BIBLIOGRAPHIE	198

LISTE DES ABREVIATIONS

ACTH : *Adreno corticotropic hormone*
ADH : *Antidiuretic hormone*
ADN : Acide désoxyribonucléique
AMM : Autorisation de mise sur le marché
AMPc : Adénosine monophosphate cyclique
ARN : Acide ribonucléique
Cpr : Comprimé
FSH : *Follicle-stimulating hormone*
GABA : Acide gamma-aminobutyrique
GAP : *Gonadotrophin-releasing hormone associated peptide*
GH : *Growth hormone*
GnRH : *Gonadotrophin-releasing hormone*
HCG : *Human chorionic gonadotrophin*
IGF-1 : *Insulin-like growth factors*
LCR : Liquide céphalo-rachidien
LH : *Luteinizing hormone*
LH-RH : *Luteinizing hormone releasing hormone*
MacroPRL: Macroprolactine
MCP : Métopropramide
MSH : *Melanocyte stimulating hormone*
OCT: Ocytocine
PEG : Polyéthylène glycol
PIF : *Prolactin inhibiting factors*
PL : *Placental lactogen*
PRF : *Prolactin releasing factors*

PRL : Prolactine

PRL-Gs : Prolactine glycosylée

PRLR= Récepteur humain de la prolactine

SNC : Système nerveux central

THDA : *Tubero hypophyso dopaminergic axons*

TIDA : *Tubero infundibulo dopaminergic axons*

TRH : *Thyrotropin releasing hormone*

TSH : *Thyrotropin stimulating hormone*

VIP : *Vasoactive intestinal peptide*

INTRODUCTION

L'hyperprolactinémie, situation clinique fréquente en Endocrinologie, se définit par une élévation de la concentration plasmatique de la prolactine (PRL) au-delà de la limite supérieure du dosage. Hormone peptidique, synthétisée par les cellules lactotropes de l'hypophyse, la PRL est impliquée dans l'initiation et le maintien de la lactation et dans la reproduction. Elle est physiologique pendant la grossesse et le post-partum. Sa découverte justifie toujours un bilan étiologique.

Elle peut traduire une atteinte hypophysaire ou hypothalamique ou être secondaire soit à une anomalie fonctionnelle métabolique, endocrinienne et iatrogène. Les manifestations cliniques seront différentes en fonction de l'âge et du sexe du patient. L'hypogonadisme est la caractéristique quasi-universelle de l'hyperprolactinémie, résultant d'une inhibition de la sécrétion de GnRH par la PRL.

En fonction de l'étiologie, la question du choix du traitement se pose fréquemment. Le traitement des hyperprolactinémies fait appel à une prise en charge multidisciplinaire : les symptômes engendrés peuvent être aisément corrigés grâce à l'arsenal thérapeutique des agonistes dopaminergiques au long court, ou le recours à la neurochirurgie qui seule peut être curative mais avec un risque de récurrence.

Le suivi de la grossesse chez ces patientes nécessite une prise en charge adaptée suivant l'origine de l'hyperprolactinémie.

PREMIERE PARTIE :

La prolactine

En 1928, Stricker et Grueter mettent en évidence l'activité lactogénique de l'hypophyse antérieure, ils déclenchèrent la lactation chez la lapine pseudogestante par des injections d'extraits d'hypophyse antérieure. En 1931, Riddle montra que ces extraits stimulaient aussi la croissance des glandes du jabot de pigeon qui forment, par desquamation des couches cellulaires internes, une sécrétion communément appelée « lait », utilisée pour nourrir les jeunes par régurgitation. Cette activité est reconnue comme étant équivalente à celle de la glande mammaire des mammifères. En 1932, le principe actif a été purifié à partir d'hypophyses de mouton et nommé prolactine (PRL), en raison de ses effets biologiques.

Jusqu'en 1971, date de la mise au point du dosage radio-immunologique, une des grandes interrogations fut de savoir si le rôle prétendu physiologique de la PRL n'était pas en fait celui de l'hormone de croissance (GH = *Growth Hormone*) qui, outre son action somatotrope, pouvait avoir une action lactogénique chez les primates. Mais ce fut Friesen et Guyda en 1971 qui isolèrent la PRL de l'hypophyse humaine, lui permettant ainsi d'être reconnue comme une hormone à part entière. La mise au point du dosage radio-immunologique par Friesen a permis de mettre en évidence l'activité lactogénique de l'antéhypophyse ainsi que de mieux préciser les fonctions de la PRL, une hormone bien distincte de GH. Son gène a été séquencé dix ans plus tard (1980-1982) (L'Hermite et *al* 1976 ; Perlemuter et *al* 2003).

Depuis, les connaissances sur les origines cellulaires, la régulation de la synthèse, les modes d'action et les activités biologiques de la PRL n'ont cessé de croître grâce au développement de multiples outils biochimiques et moléculaires.

1. DONNEES BIOCHIMIQUES

1.1. Structure de la prolactine

La PRL est une hormone polypeptidique, elle est synthétisée et sécrétée par les cellules lactotropes, qui représentent environ 20 % de la population cellulaire antéhypophysaire.

La PRL mature est constituée de 199 acides aminés, arrangés en une seule chaîne : c'est le monomère de PRL. Son poids moléculaire est de 23 kDa (kilodaltons). Elle présente une structure tridimensionnelle composée de quatre hélices α . Elle possède deux sites de liaison vis à vis de son récepteur (*Fig. 1*) (Prabhakar et al 2008).

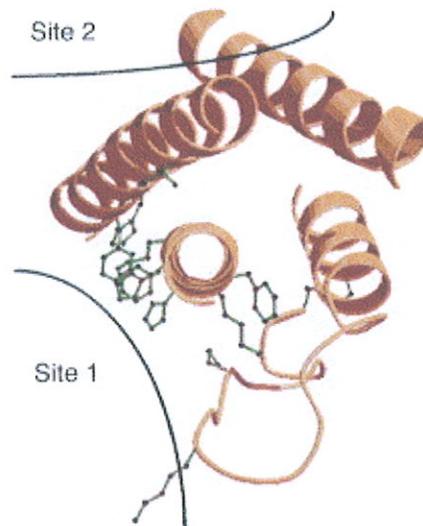


Fig. 1. Structure de la PRL humaine (Touraine et al 2005).

La molécule de PRL a été identifiée dans le tissu hypophysaire de toutes les espèces vertébrées étudiées jusqu'à présent. Elle présente une grande homologie d'une espèce à l'autre. L'enchaînement polypeptidique de la PRL humaine est identique à 60 % avec celle du rat et à 77 % avec celle du porc (Greenwood 1971).

De plus, au sein d'une même espèce, existe une similitude entre la molécule de PRL, celle de GH et celle de l'hormone lactogène placentaire (PL ou *Placental Lactogen*) encore appelée hormone chorionique somato-mammotrophique. On suppose que ces trois hormones se sont développées à partir d'un « gène initial » unique qui aurait évolué par la suite en trois gènes différenciés, correspondants chacun à des hormones spécifiques. Elles forment un groupe de molécules apparentées, partageant ainsi certaines propriétés communes (structure tridimensionnelle constituée de quatre hélices α , présence de ponts disulfures), du fait de la similarité de certaines de leurs séquences d'acides aminés. GH est une chaîne linéaire polypeptidique de 191 acides aminés avec deux ponts disulfures. Dans l'espèce humaine, 60% de la séquence de la PRL sont analogues à celle de GH (Caron et *al* 1991 ; Cerba 2007).

La PRL possède une leucine à l'extrémité N-terminale et une cystéine à l'extrémité C-terminale. Au total, elle comporte six résidus de cystéine en position relative à l'extrémité N-terminale formant trois ponts disulfures intramoléculaires : 4-11 ; 58-174 ; 191-199 (*Fig. 2*) (Gaillard 2001 ; Prabhakar et *al* 2008).

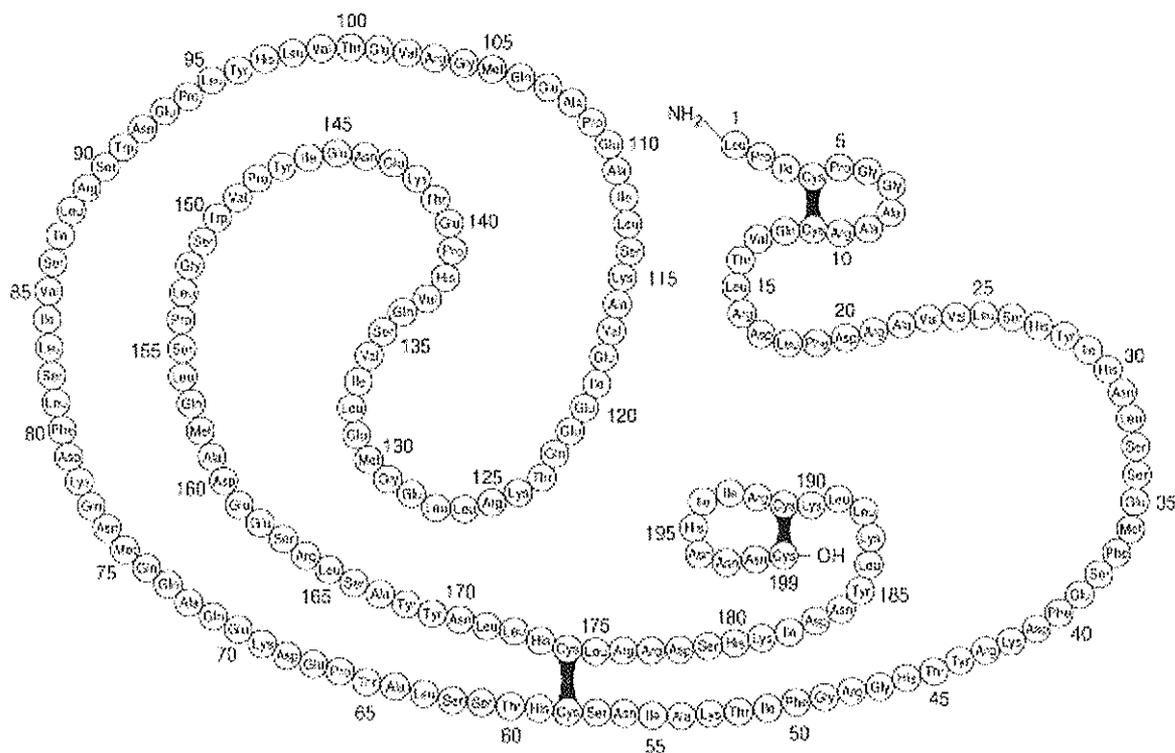


Fig. 2. Structure de la PRL humaine, visualisation des 3 ponts disulfures (Ganong 2005).

Le gène de la PRL contient deux promoteurs distincts (*Fig. 3*). Ces derniers ont pour rôle de permettre l'initiation mais surtout la régulation de la transcription de l'acide désoxyribonucléique (ADN) en acide ribonucléique (ARN). Le promoteur proximal, qui régule la synthèse de la PRL dans l'hypophyse, comporte plusieurs sites de liaison au facteur de transcription Pit-1 ainsi que des éléments de réponse aux estrogènes (ERE). Le promoteur distal, situé en amont du promoteur proximal juste avant l'exon 1a, régulerait l'expression de la PRL dans les sites extrahypophysaires ; l'acide ribonucléique messager (ARNm) est alors plus long (de 150 bases) que celui détecté dans l'hypophyse. La préhormone comporte un peptide signal de 28 résidus et la PRL mature 199 résidus.

Le gène de la PRL a été séquencé en 1981. Il est localisé sur le chromosome 6 tandis que les gènes de GH et PL sont localisés sur le chromosome 17. La transcription de ce gène de PRL en une hormone protéique est régulée par différents facteurs. Un des facteurs de transcription dans l'hypophyse est le Pit-1, qui se lie à l'ADN du gène : il stimule aussi bien l'expression du gène de PRL que celle de GH et de la thyrostimuline (TSH = *Thyrotropin Stimulating Hormone*). Un gène est constitué d'une alternance de séquences codantes, appelées exons, et de séquences non codantes, les introns, qui seront éliminées de l'ARNm lors du processus d'épissage, avant la traduction en protéine. Le gène de la PRL comporte 5 exons et 4 introns (Touraine et *al* 2005).

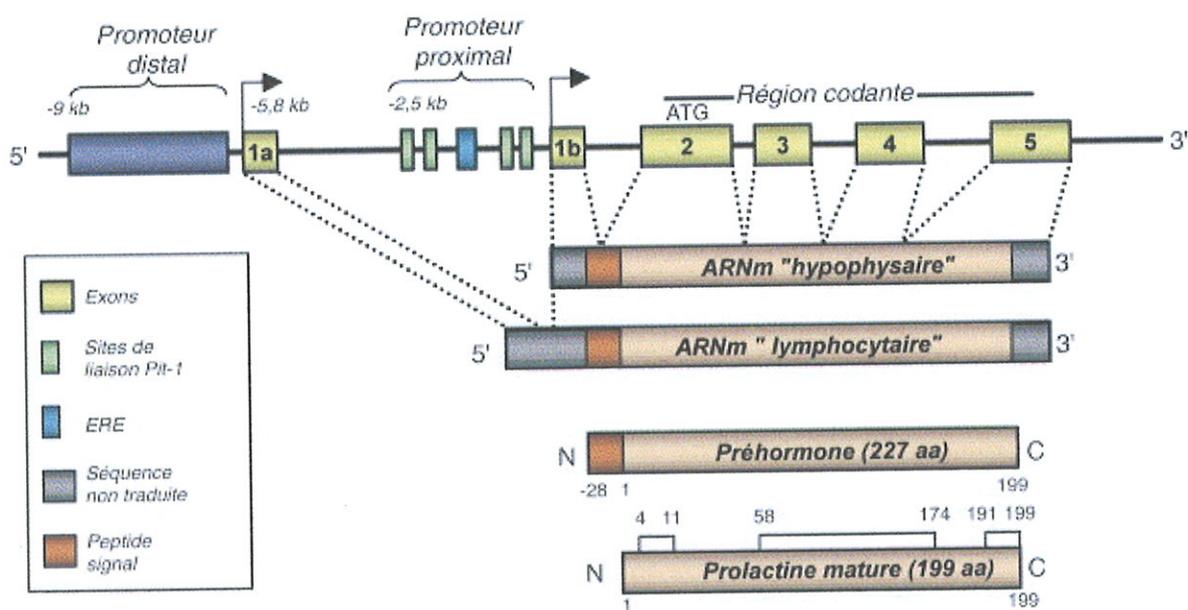


Fig. 3. Le gène de la PRL et sa protéine (Touraine et al 2005).

Il n'existe qu'une seule forme du gène de la PRL dans l'antéhypophyse et toutes les variations de la molécule de PRL proviennent de mécanismes post-transcriptionnels (Gaillard 2001).

1.2. Différents types de prolactine

Comme la plupart des hormones hypophysaires, la PRL circule dans le plasma humain sous de multiples formes moléculaires, mises en évidence par les techniques de chromatographie (*Fig. 4*) (Kulvinder et al 2003) :

- little prolactine : monomère de 23 kDa, 80 à 85 % de la PRL humaine circulante
- big prolactine : dimère de 50 kDa, 9 à 20 % de la PRL humaine circulante
- big-big prolactine : polymère > 150 kDa, 0 à 5 % de la PRL humaine circulante

On les retrouve à des concentrations variables, suivant la situation physiologique, que les patients présentent ou non une hyperprolactinémie. Cependant, le fait d'obtenir des proportions similaires dans l'hypophyse et dans le plasma laisse supposer une sécrétion vraie de chacun de ces trois composés plutôt qu'une conversion entre eux au niveau sanguin (Francks et al 1983 ; Gaillard 2001).

1.2.1. La little prolactine

La little PRL dite monomère, représente la forme prédominante dans le sang circulant d'un individu normoprolactinémique. Elle existe sous deux formes : une forme glycosylée (PRL-Gs) et une forme non glycosylée. Elles sont isolées séparément par électrophorèse : la première a une masse moléculaire de 25 000 daltons et la deuxième de 23 000 daltons.

La PRL-Gs (fraction glucidique sur l'asparagine 31) est majoritaire dans le plasma, de l'ordre de 85 % par rapport à la little PRL non glycosylée alors que dans le tissu hypophysaire elle ne représente que 15 %. Cette discordance peut s'expliquer par l'accumulation de PRL-Gs dans le sang, en raison d'une clairance métabolique diminuée liée à la présence d'un groupement glucidique. Ces proportions varient voire s'inversent en fonction de conditions

physiologiques particulières. Ainsi, la PRL-Gs, quoique présente tout au long de la grossesse, a néanmoins tendance à diminuer à partir du deuxième trimestre tandis que la forme non glycosylée apparaît massivement dès le deuxième trimestre pour devenir prépondérante le troisième trimestre. Au cours de l'allaitement, la little PRL non glycosylée se maintient à des valeurs élevées. En revanche, si la femme n'allait pas, la PRL-Gs redevient la molécule majoritaire. En outre, chez les personnes souffrant d'hyperprolactinémie, c'est la forme non glycosylée qui est prédominante (Markoff et *al* 1988 ; Liu et *al* 1990).

La glycosylation étant une étape post-transcriptionnelle dans la synthèse protéique, on s'aperçoit que le processus de synthèse de la little PRL diffère selon certaines évolutions physiologiques telles que la gestation ou la lactation. Bien que la signification biologique de ces deux types de little PRL soit encore inconnue, on peut conclure que la little PRL non glycosylée est sécrétée pour satisfaire des besoins spécifiques, c'est à dire lorsque la PRL est nécessaire en quantité importante (Campino et *al* 1994).

1.2.2. La big prolactine

La big PRL serait un mélange de dimères et de trimères de PRL-Gs (Gaillard 2001).

1.2.3. La big big prolactine

La big-big PRL ou macroprolactine (macroPRL) est un polymère issu de la condensation de plusieurs monomères de PRL par formation de ponts disulfures. Elle serait constituée par le complexe de plusieurs monomères liés à une immunoglobuline (IgG) (Marteil et *al* 2000).

Si on utilise des agents réducteurs des ponts disulfures (ex : le mercaptoéthanol), on provoque la transformation de big-big et big PRL en little PRL, évoquant alors l'existence de ponts disulfures interchaînes peptidiques au sein de ces variants.

Ainsi, ces formes lourdes correspondent probablement à des agrégats de PRL (dimères ou polymères) ou à des molécules de PRL liées à d'autres protéines par liaison covalente (Argy 1996).

Il est généralement accepté que ces formes de hauts poids moléculaires constituent une « réserve » de PRL dans la circulation, étant moins sensibles à l'action des protéases et à l'élimination au niveau rénal (Touraine et *al* 2005).

Il y a relativement peu de cellules lactotropes chez l'homme. A l'inverse, ces cellules sont beaucoup plus nombreuses chez la femme et leur aspect apparaît nettement hyperplasié au cours de la grossesse et de l'allaitement, formant alors des cordons de cellules volumineuses envahissant l'antéhypophyse (Sadoul 2004).

Si la source principale de PRL est l'hypophyse, l'existence d'une sécrétion périphérique de PRL est connue depuis plus de vingt ans. Au cours de ces dix dernières années, la liste des tissus/types cellulaires identifiés comme des sources extra-hypophysaires de PRL n'a cessé de s'allonger et inclut à ce jour la glande mammaire, l'endomètre, la prostate, le cerveau, les cellules lymphocytaires, le placenta lors de la grossesse... On la retrouve aussi dans d'autres milieux comme le liquide amniotique, le liquide céphalo-rachidien (LCR), la glaire cervicale, le sperme, le lait... car elle traverse les membranes et certaines barrières comme la barrière hémato-encéphalique (Argy 1996 ; Touraine et al 2005).

La PRL est synthétisée, comme toute protéine, à partir d'ARNm qui est traduit dans les ribosomes associés au réticulum endoplasmique granuleux, sous forme d'un précurseur inactif : la « préprolactine ». Cette prohormone possède une séquence signal de 28 acides aminés supplémentaires accolée à la partie N-terminale de la PRL. Cette séquence est nécessaire pour le transport de l'hormone dans la cellule. La préPRL chemine vers l'appareil de Golgi où elle devient mûre. Après clivage enzymatique, elle donne naissance à la PRL qui est ensuite stockée sous forme de granules protéiques de sécrétion. La libération de l'hormone dans la circulation sanguine se fait par un processus d'exocytose qui correspond à la fusion de la membrane du granule de sécrétion protéique avec la membrane plasmique de la cellule lactotrope. Ce processus met en jeu des protéines contractiles qui permettent la migration des granules de sécrétion vers la membrane plasmique. L'activité de ces protéines contractiles est sous la dépendance du calcium. C'est l'élévation du calcium dans le cytosol qui déclenche la migration des vésicules de stockage (Herlant et al 1971 ; Perlemuter et al 2003).

Le contenu hypophysaire en PRL n'excède pas 150 µg/glande, ce qui est relativement faible si on le compare à celui de GH, qui est de l'ordre de 10 à 16 mg/glande. Le contenu en PRL est d'environ le 1/100^{ème} de celui de GH et, si on considère que les taux plasmatiques de PRL sont 6 à 8 fois supérieurs à ceux de GH (taux de GH à 2,5 ng/ml et taux de PRL de 15 à 20 ng/ml), cela suggère que la PRL est très rapidement libérée après sa synthèse et que son

stockage est peu important comparativement à celui de GH. C'est pourquoi, d'après l'examen immunohistochimique, nombre de cellules lactotropes apparaissent non sécrétantes et faiblement marquées. La sécrétion de PRL est de 200 à 400 µg/jour (Ganong 2005 ; Touraine et al 2005).

La PRL circule dans le plasma sous forme libre. Sa demi-vie est de l'ordre de 20 à 30 minutes. La liaison de la PRL monomérique à une IgG augmente la demi-vie de la PRL d'un facteur voisin de cinq ce qui contribue à augmenter sa concentration, en général de façon modérée (Kulvinder et al 2003 ; Delgrange 2006).

Sa métabolisation s'effectue pour 75 % au niveau du foie et pour 25 % au niveau du rein (Ganong 2005).

1.4. Récepteur de la prolactine

La PRL exerce ses actions biologiques sur de nombreux tissus cibles par l'intermédiaire d'un récepteur spécifique membranaire.

Le récepteur humain de la prolactine (PRLR), identifié en 1989, est aussi appelé récepteur lactogénique. Il comporte un domaine extracellulaire interagissant avec l'hormone (210 acides aminés), un seul domaine transmembranaire (24 acides aminés), et un domaine cytoplasmique (364 acides aminés) impliqué dans la transmission du signal hormonal dans la cellule.

Bien que le gène du PRLR soit unique, il existe en réalité plusieurs isoformes du récepteur, résultant d'un épissage alternatif du transcrit primaire. Chez l'homme, onze isoformes ont été décrites à ce jour, variant souvent par leur domaine cytoplasmique ou, plus rarement, par la perte de sous-domaines de la partie extracellulaire.

Les récepteurs de la PRL sont présents dans un grand nombre de tissus comme la glande mammaire, l'ovaire, les testicules, les vésicules séminales, l'utérus, la prostate, le foie, le rein, qui sont des organes cibles connus. Enfin, les organes lymphoïdes comme le thymus, la rate, les ganglions et la moelle osseuse en sont également pourvus. Les récepteurs de la

PRL ont été retrouvés non seulement sur les membranes plasmiques, mais aussi dans les fractions de l'appareil de Golgi et le cytoplasme, témoignant probablement d'une synthèse et d'une dégradation rapide avant même que le récepteur ne soit occupé par la PRL (Touraine et al 2005).

Le PRLR appartient à la super famille des récepteurs de cytokines de type 1 dont la classification est basée sur quelques similitudes de séquences protéiques. Parmi ces récepteurs, on y trouve ceux de GH, des interleukines et de l'érythropoïétine. Ce rapprochement entre le récepteur de la PRL et ceux d'autres facteurs circulants n'ayant apparemment aucun point commun biologique avec la PRL permet de considérer l'hormone PRL comme une « cytokine » à part entière (Prabhakar et al 2008).

2. SECRETIONS PHYSIOLOGIQUES

2.1. En fonction de l'âge

2.1.1. Chez le fœtus

L'hypophyse du fœtus humain est capable de synthétiser, stocker et sécréter la PRL à partir des 10-12^{èmes} semaines de vie intra-utérine, moment à partir duquel on peut commencer à la doser. De la 12^{ème} à la 25^{ème} semaine de gestation, la PRL fœtale varie peu (aux alentours de 20 ng/ml) puis une nette augmentation survient avec un pic de sécrétion au moment de la naissance pouvant atteindre 150 à 250 ng/ml (Fig. 5).

Aucune différence n'existe entre les deux sexes. Ce phénomène semble être lié à la quantité importante d'estrogènes maternels qui agissent sur l'hypophyse du fœtus en stimulant la sécrétion de PRL (Caron et al 1991).

2.1.2. De la naissance à la puberté

Chez le nouveau-né, le taux de PRL reste identique le 1^{er} jour de la naissance puis, chute à 50-80 ng/ml à la fin de la 1^{ère} semaine ; diminution due à l'élimination progressive des

estrogènes maternels. La prolactinémie reste à un niveau plateau jusqu'à la sixième semaine de vie puis, une nouvelle diminution survient vers le 2^{ème} mois atteignant 5 à 10 ng/ml ; elle résulte de la maturation de facteurs d'origine hypothalamique qui inhibent la sécrétion hypophysaire de la PRL. Ce taux restera stable, tant chez les filles que chez les garçons, jusqu'à la puberté.

A la puberté, les taux de PRL s'élèvent très légèrement chez le garçon, et notamment chez la jeune fille (14-15 ans) sous l'influence de la sécrétion estrogénique ovarienne qui se met en place. C'est à l'âge adulte que la prolactinémie devient significativement plus élevée chez la femme que chez l'homme (Touraine et al 2005 ; Cerba 2007).

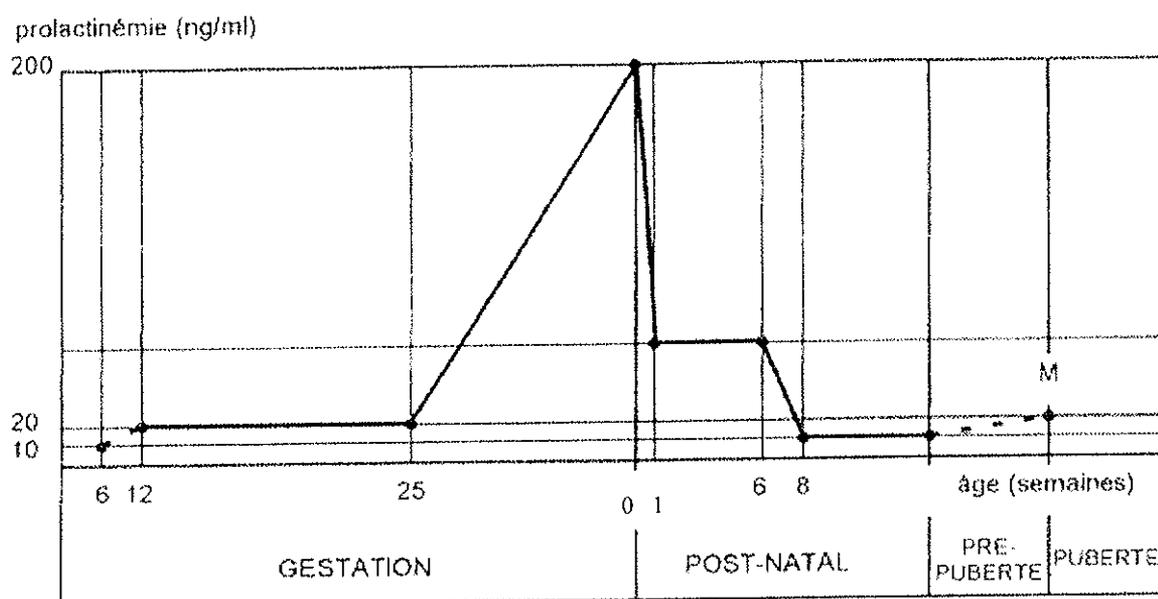


Fig. 5. Evolution de la prolactinémie de la vie fœtale à la puberté (Boucher et al 1981).

M = premières menstruations

2.1.3. Chez l'adulte

a) Sexe masculin

Chez l'homme, la prolactinémie varie peu. Le taux faible de PRL persiste toute la vie, en moyenne 5 ng/ml (variation de 2 à 15 ng/ml) avec des pics de sécrétion environ une heure avant les pics de testostéronémie (Argy 1996).

b) Sexe féminin

La prolactinémie atteint les normes de la femme adulte dans les mois qui suivent les premières règles. Elle varie au cours de la vie et en fonction de la situation physiologique. En dehors des périodes de gestation et d'allaitement, les valeurs sont comprises entre 5 et 25 ng/ml. Après la ménopause, elles diminuent progressivement pour atteindre des concentrations comparables à celle de l'homme, résultant de l'absence de l'effet stimulateur des estrogènes.

Les estrogènes stimulent la sécrétion de PRL, ainsi l'évolution des taux de PRL au cours du cycle menstruel est superposable à celle des estrogènes. Durant la phase folliculaire, la PRL sérique augmente progressivement. Un pic de sécrétion s'observe la veille de l'ovulation (*Fig. 6*). Les valeurs de la phase lutéale sont supérieures à celles de la phase folliculaire avec un pic biphasique aux 5^{ème} et 7^{ème} jours post ovulatoires puis, elles chutent à des valeurs minimales juste avant le début des menstruations (Kulvinder et al 2003).

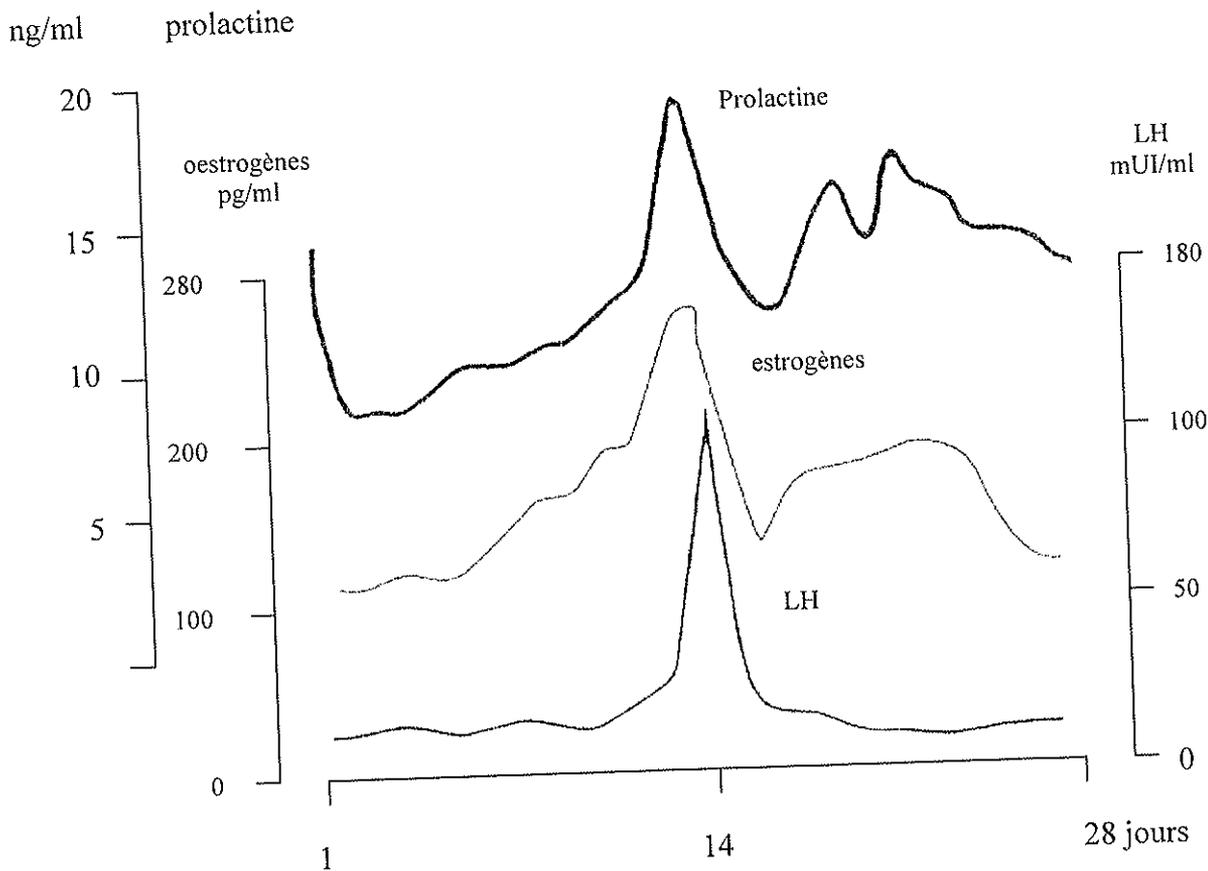


Fig. 6. Evolution des taux plasmatiques de LH (Luteinizing Hormone), des estrogènes et de la PRL, au cours du cycle menstruel (Chatteleyn 2005).

Le rôle de la PRL dans le cycle ovarien n'est pas clairement défini. Il existerait une concentration critique de PRL (≈ 20 ng/ml), en-dessous de laquelle l'hormone stimulerait la sécrétion de progestérone par les cellules lutéales en 2^{ème} partie de cycle et au-dessus de laquelle l'hormone inhiberait cette sécrétion (Dupouy 1993).

2.2. En fonction de la situation physiologique

2.2.1. Au cours de la grossesse

Les taux de PRL s'élèvent dès le 1^{er} trimestre de la grossesse, de façon progressive et linéaire pour chaque femme. On observe une multiplication par dix de la prolactinémie initiale pouvant atteindre 250 ng/ml à la fin de grossesse. Cet accroissement provient de l'augmentation parallèle des estrogènes d'origine placentaire et s'accompagne de modifications importantes des cellules à PRL de l'antéhypophyse. En fin de grossesse, l'antéhypophyse a doublé de volume et de poids (de 600 à 800 mg, elle passe à plus de 1 g) du fait de l'hyperplasie et de l'hypertrophie des cellules lactotropes hypophysaires (Crosignani 2006 ; Cerba 2007).

Malgré ces taux, la lactation ne se produit pas car les hormones stéroïdiennes (estrogènes et progestérone) bloquent l'action biologique de la PRL au niveau des seins.

A l'accouchement, les taux de PRL diminuent au cours du travail (deux heures avant la délivrance jusqu'à deux heures après), puis ils remontent à leur niveau antérieur pour s'abaisser progressivement par la suite. Ces variations n'apparaissent pas chez la femme césarisée (Touraine et al 2005).

En l'absence d'allaitement, les concentrations basales de PRL diminuent et reviennent aux valeurs normales au cours de la 3^{ème} semaine du *post-partum* (Kulvinder et al 2003).

2.2.2. Durant la lactation

Dans les 24 heures qui suivent l'expulsion du placenta et la baisse du taux d'estradiol et de progestérone, l'effet de la PRL se manifeste sur les glandes mammaires, ce qui correspond à la montée de lait. Au cours de l'allaitement, la prolactinémie basale diminue

mais reste à des valeurs supérieures à la normale jusqu'au 6^{ème} mois d'allaitement (Kulvinder et al 2003).

Pendant les tétées (succions), les pics de PRL (150 à 200 ng/ml) sont secondaires à :

- la stimulation mécanique des mamelons qui, par voie réflexe, stimule la sécrétion hypophysaire ; ce phénomène disparaît après dénervation du mamelon
- la sécrétion de substances hypothalamiques « stimulantes » (sérotonine, TRH)
- l'inhibition de la production hypothalamique de dopamine (Argy 1996).

L'amplitude de ces pics est maximale 30 minutes après le début de la tétée (Fig. 7).

Au cours de l'allaitement, la PRL exerce un effet antigonadotrope durant le *post-partum*, empêchant la survenue des règles tant qu'elle est au-dessus de 30 ng/ml. On observe une inhibition de la sécrétion de LH-RH (*Luteinizing Hormone Releasing Hormone*) sans pic de LH, conduisant à une aménorrhée et au blocage de l'ovulation (contrôle physiologique des naissances) ; à condition que l'enfant soit nourri au lait maternel à un rythme de 6-8 fois par jour. C'est pourquoi en l'absence d'allaitement, avec le retour aux valeurs normales, on observe un cycle ovulatoire normal (« retour de couches ») (Crosignani 2006).

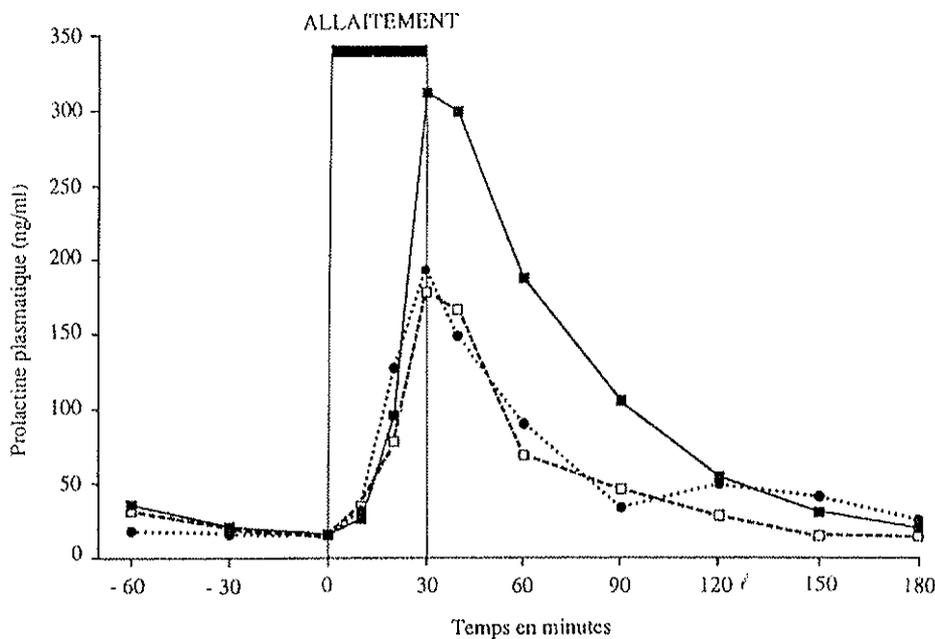


Fig. 7. Pic prolactinique en réponse au réflexe de succion observé chez 3 femmes (Dupouy 1993).

2.2.3. Le stress

La PRL est une hormone très sensible aux situations de stress. Tout stress, qu'il soit d'origine physiologique (hypoglycémie), physique (exercice physique, exposition au froid, rapports sexuels, intervention chirurgicale) ou émotionnel, peut être responsable d'une élévation transitoire de la PRL, en l'absence de prolactinome ou de grossesse (Ganong 2005).

2.2.4. Le repas

Une hyperprolactinémie transitoire peut survenir dans les 45 minutes qui suivent un repas et tout particulièrement après absorption d'arginine et de tryptophane. Ce pic de sécrétion est plus net chez les sujets de sexe féminin que masculin.

Ce phénomène est amplifié pendant la grossesse et disparaît chez les patientes qui ont un prolactinome (Caron et *al* 1991 ; Ganong 2005).

2.2.5. L'exercice physique et la température

Après un effort physique intense ou prolongé (augmentation de la température corporelle) et lorsque la température ambiante est élevée (bain, sauna), une hyperprolactinémie physiologique peut être observée. Ces effets disparaissent rapidement après le retour aux conditions de base. Cette hyperprolactinémie s'associe à une hypersécrétion paroxystique d'androgènes surrénaliens et de GH. Elle pourrait jouer un rôle dans la genèse des troubles gonadiques (aménorrhées) observés chez les sportives, chez lesquelles il existe une augmentation de la sécrétion d'opioïdes endogènes (Van Praagh 2007).

2.3. Rythme de sécrétion

La sécrétion prolactinique est soumise à différents cycles : nyctéméral, veille-sommeil et menstruel.

2.3.1. Libération pulsatile

La PRL présente un cycle circadien avec des fluctuations ultradiennes de période d'environ 20 minutes. En moyenne, on observe 15 pics maxima de sécrétion de PRL par jour.

Sa demi-vie est courte : de 20 à 30 minutes avec une inactivation probablement hépatique (Idelman 1990).

2.3.2. Rythme nycthéral

La sécrétion de PRL varie au cours du nycthéral, indépendamment du sexe. Il ne s'agit pas d'un rythme sécrétoire régulier. Elle est liée au sommeil, quel que soit le moment de la journée où celui-ci survient (Ducornet et al 2005).

Dès l'endormissement, la prolactinémie s'élève. L'augmentation de la PRL plasmatique s'effectue lentement pour s'accélérer 10 à 60 minutes après l'endormissement : les taux maxima sont atteints en 90 à 120 minutes. Dans le cas le plus courant d'un sommeil nocturne, les valeurs maximales de la prolactinémie se situent en 2^{ème} moitié de la nuit, vers deux heures du matin (+ 30 %) (Fig. 8). Le sommeil paradoxal serait un des facteurs déterminants de l'hyperprolactinémie relative nocturne. Au réveil, la prolactinémie chute : son taux plasmatique le plus bas est le matin et à jeun (vers midi et en début de soirée). Il s'élève ensuite l'après-midi (pic postprandial vers 15 heures) (Kulvinder et al 2003).

Au cours de la grossesse, le cycle nycthéral, lié au sommeil disparaît au cours du dernier trimestre. Il réapparaît dès le 4^{ème} jour du *post-partum*, indépendamment de la lactation (Diaz et al 1989).

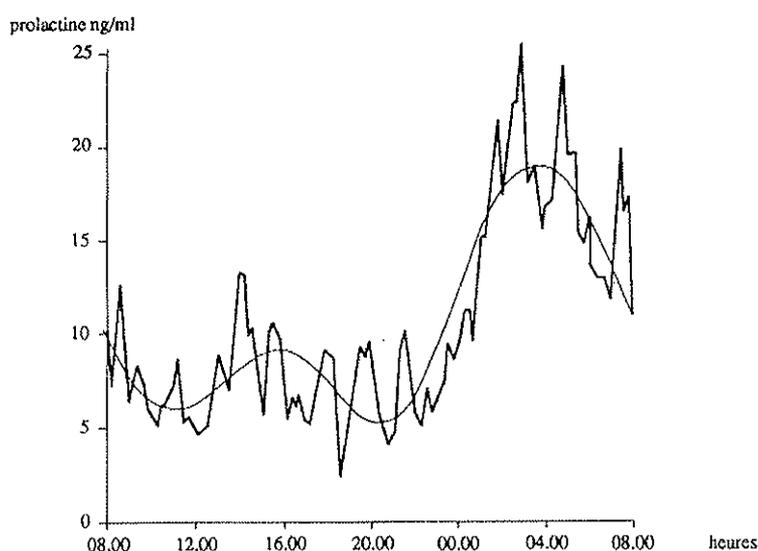


Fig. 8. Variations nycthérales de la PRL sérique (Idelman 1990).

Endormissement vers 22h30 – 23 h et réveil à 7h.

3. REGULATION DE LA SYNTHÈSE ET DE LA SECRETION DE PROLACTINE

3.1. Axe hypothalamo-hypophysaire

3.1.1. L'hypophyse

L'hypophyse est une glande endocrine relativement petite (environ 1,3 cm de diamètre), située à la base du cerveau. Elle est reliée par la tige pituitaire ou *infundibulum* à une autre partie du cerveau appelée hypothalamus au niveau du 3^{ème} ventricule. Elle est contenue dans une loge osseuse appelée selle turcique creusée dans le corps de l'os sphénoïde. La loge hypophysaire est tapissée de dure-mère, elle est délimitée dans sa partie supérieure par le diaphragme sellaire et latéralement par les parois du sinus caverneux. Celui-ci est traversé par la carotide interne intracrânienne, les portions ophtalmique et maxillaire du nerf trigéminal (V1 et V2), et par les nerfs oculomoteurs (III, IV et VI). L'hypophyse est en rapport anatomique direct avec le chiasma optique (zone de croisement des nerfs optiques), au-dessus de la loge hypophysaire, ce qui explique le risque visuel en cas de pathologie expansive suprasellaire (Fig. 9).

Elle est régulée par des hormones (neurohormones) émises par l'hypothalamus (Endocrino 2002 ; Ader et al 2003 ; Perlemuter et al 2003).

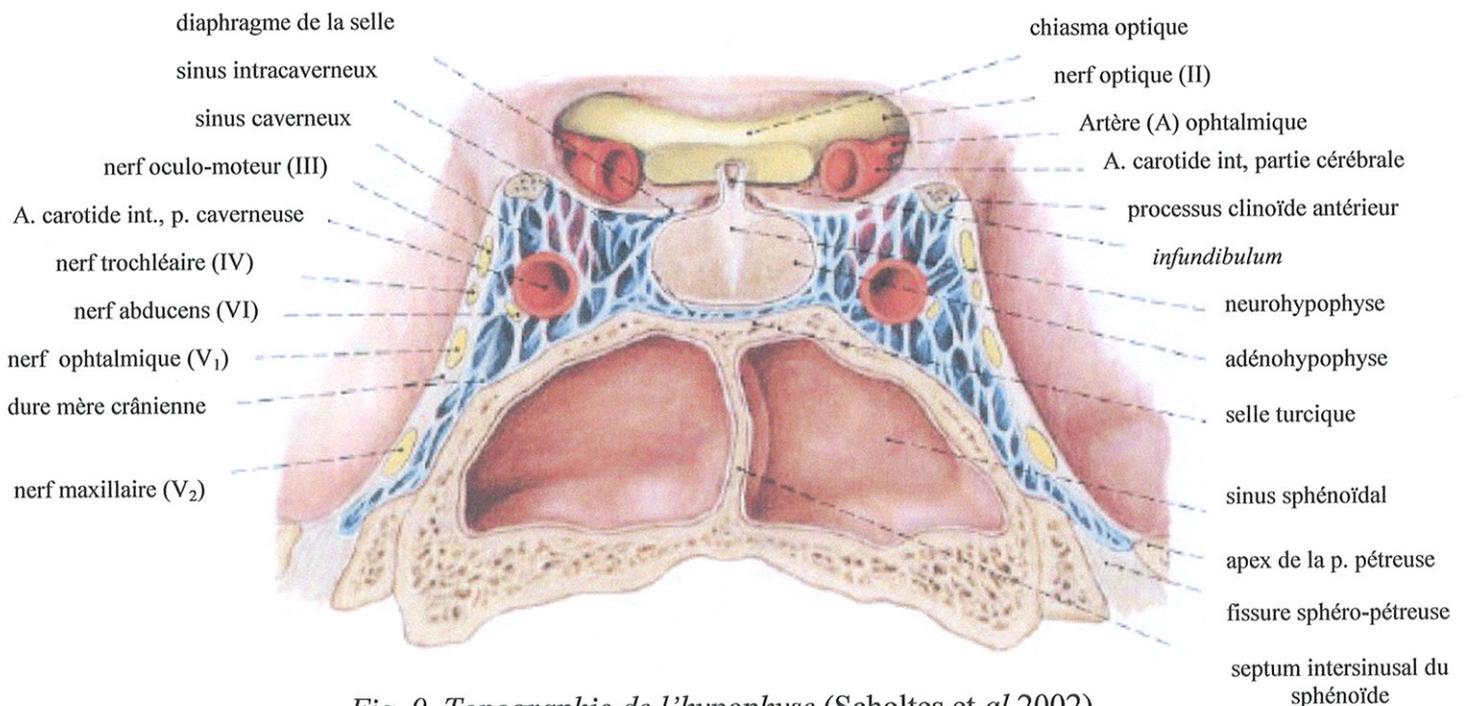


Fig. 9. Topographie de l'hypophyse (Scholtes et al 2002).

L'hypophyse, également appelée glande pituitaire, est formée de trois lobes :

- le lobe antérieur = antéhypophyse ou *pars distalis*, située en avant
- le lobe postérieur = posthypophyse ou *pars nervosa*, situé en arrière
- le lobe intermédiaire ou *pars intermedia*, situé entre l'anté- et la posthypophyse

a) L'antéhypophyse

L'antéhypophyse totalise 80 % de la masse de la glande pituitaire.

Elle dérive de l'ectoblaste, à partir d'une évagination embryonnaire de l'épithélium pharyngé. Une expansion de la *pars distalis* s'étend vers l'avant, en direction du chiasma optique pour se plaquer contre l'*infundibulum* : cette portion s'appelle la *pars tuberalis*.

L'hypophyse antérieure sécrète six hormones, ce sont toutes des polypeptides : l'hormone de croissance (GH), l'hormone corticotrope (ACTH), l'hormone thyroïdienne (TSH), la PRL et les gonadotrophines (hormone folliculo-stimulante FSH et hormone lutéinisante LH) (Heffner 2003 ; Léger et al 2004 ; Pocock 2004).

b) La posthypophyse

La posthypophyse dérive de la partie nerveuse de l'ectoblaste à partir d'une excroissance de l'hypothalamus. Par conséquent, elle renferme les terminaisons axonales de neurones dont leur corps cellulaire se situe dans les noyaux supraoptiques et paraventriculaires de l'hypothalamus et dont les axones se rendent au lobe postérieur par le faisceau hypothalamo-hypophysaire. Cet ensemble de fibres nerveuses, riche en granules de neurosécrétion, est en étroite relation avec des capillaires sanguins.

Deux types d'hormones sont stockées dans ces granules : l'ocytocine (OCT) et la vasopressine ou hormone antidiurétique (ADH), elles sont ensuite déversées dans les capillaires (Léger et al 2004 ; Pocock 2004).

La post-hypophyse, de par sa structure nerveuse, est également qualifiée de neurohypophyse.

c) Le lobe intermédiaire

Le lobe intermédiaire délimite la posthypophyse de l'antéhypophyse. Il est très rudimentaire chez l'homme : il est seulement visible en période fœtale et disparaît pratiquement dès la puberté par incorporation progressive de ses cellules dans le lobe antérieur. Chez l'adulte, il subsiste quelques structures kystiques.

Au départ, c'est l'hypophyse intermédiaire qui sécrète l'hormone mélanotrope (MSH), responsable de la stimulation des mélanocytes de la peau et provoquant ainsi la synthèse de

mélanine en réponse aux rayons UVA. Mais l'incorporation de ce lobe intermédiaire dans l'antéhypophyse fait qu'au final c'est cette dernière qui sécrète la MSH (Pocock 2004).

3.1.2. Le fonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophysaire

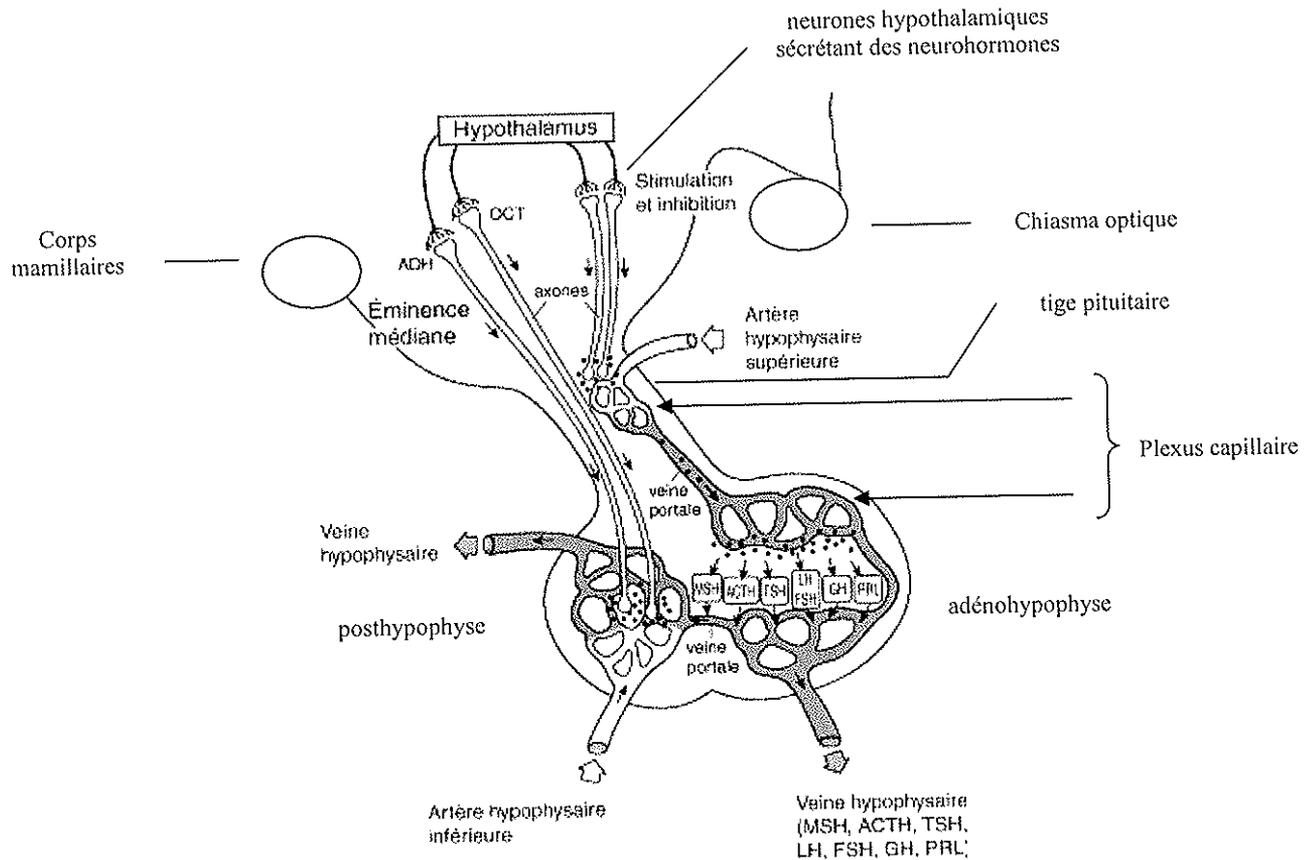


Fig. 10. Axe hypothalamo-hypophysaire et sa vascularisation (Léger et al 2004).

L'hypophyse est vascularisée par les artères hypophysaires supérieures et inférieures, branches de l'artère carotide interne (Léger et al 2004).

La régulation de la sécrétion des hormones antéhypophysaires fait intervenir différents facteurs incluant, au premier rang, des neuropeptides ou des neurohormones hypothalamiques à action stimulante ou inhibitrice. Ces neurohormones sont synthétisées dans les corps cellulaires des neurones sécréteurs de l'hypothalamus. Ils sont véhiculés par voie nerveuse

jusqu'à l'éminence médiane puis libérés à partir des terminaisons axonales dans le sang portal hypothalamo-hypophysaire. Les neurones hypothalamiques hypophysiotropes sont soumis à un jeu complexe d'interactions avec des fibres nerveuses provenant de différentes régions du cerveau et faisant intervenir de nombreux neurotransmetteurs. L'intégrité de fonctionnement de l'antéhypophyse dépend donc de la commande hypothalamique, elle même sous l'influence de nombreux neuromédiateurs présents dans le SNC (Ader et *al* 2003 ; Kuhn et *al* 2005).

3.2. Facteurs de régulation

La biosynthèse et la sécrétion de la PRL sont régulées par des facteurs centraux (hypothalamus), par des hormones périphériques (gonades, thyroïde) et par sa propre autorégulation.

3.2.1. Contrôle hypothalamique

Le contrôle hypothalamique est principalement inhibiteur comme l'ont montré les expériences classiques de section de tige pituitaire, de lésions hypothalamiques appropriées, de greffes ectopiques et de cultures d'hypophyses, qui provoquent une augmentation très importante de la sécrétion de la PRL, alors que la sécrétion des autres hormones hypophysaires s'arrête plus ou moins rapidement (Touraine et *al* 2005).

a) Facteurs inhibiteurs de la sécrétion de PRL : PIF (*Prolactin Inhibiting Factors*)

L'hypothalamus contrôle la quasi-totalité des sécrétions hypophysaires. Contrairement à son rôle sur toutes les autres hormones du lobe antérieur de l'hypophyse, il exerce essentiellement une action inhibitrice sur la sécrétion de PRL. Le contrôle négatif est plus important que la régulation positive.

Le principal inhibiteur est la dopamine (Ducornet et *al* 2005 ; Kierszenbaum 2006 ; Gfmer 2008).

α) La dopamine

En 1970, MacLeod a démontré *in vitro* l'effet inhibiteur direct des catécholamines, dont la dopamine, qui à doses minimes entraînent une diminution de 85 % de la sécrétion de PRL. Cette neurohormone constitue l'inhibiteur physiologique essentiel de la sécrétion de PRL et représente le principal PIF hypothalamique (Ganong 2005).

La dopamine du SNC, véhiculée à travers la tige pituitaire, peut atteindre l'hypophyse antérieure *via* deux voies neuroniques (*Fig. 11*).

Concernant la première voie, les corps cellulaires des neurones dopaminergiques sont concentrés dans la partie antérieure du noyau arqué de l'hypothalamus ; les terminaisons axonales innervent le lobe postérieur de l'hypophyse. Ces neurones sont qualifiés de dopaminergiques tubéro-hypophysaires (THDA = *Tubero Hypophyso Dopaminergic Axons*). La dopamine libérée, peut rejoindre le lobe antérieur *via* le système porte court .

Quant à la deuxième voie, les corps cellulaires se situent dans la partie postérieure du noyau arqué et dans la région périventriculaire hypothalamique ; les axones arrivent jusqu'à l'éminence médiane. Ce sont les neurones dopaminergiques tubéro-infundibulaires (TIDA = *Tubero Infundibulo Dopaminergic Axons*). La dopamine sécrétée par les terminaisons axonales dans l'éminence médiane rejoint le système porte hypothalamo-hypophysaire long qui la véhicule jusqu'à l'antéhypophyse. Cette voie dopaminergique régule essentiellement la sécrétion de PRL (Flückiger et *al* 1982 ; Kulvinder et *al* 2003 ; Ducornet et *al* 2005).

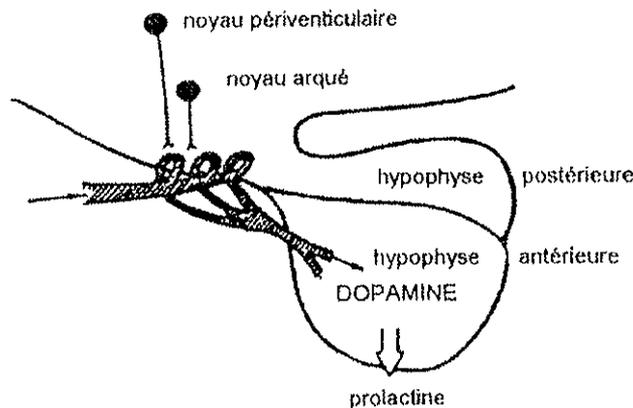


Fig. 11. Schéma des neurones dopaminergiques tubéro-infundibulaires
(Flückiger et *al* 1982).

La dopamine inhibe la sécrétion et la biosynthèse de PRL ainsi que la division cellulaire et la synthèse de l'ADN. Elle agit en se fixant sur des récepteurs dopaminergiques (de type D₂), situés sur la membrane des cellules lactotropes hypophysaires. Ces récepteurs sont couplés à une protéine Gi. L'activation de ces récepteurs D₂ provoque une inhibition de l'adénylcyclase et de la synthèse de l'AMPc intracellulaire, une inhibition de l'hydrolyse des phosphatidyl inositol par la phospholipase C et de la synthèse d'un autre phospholipide membranaire, l'acide arachidonique. Ces récepteurs semblent également liés à des canaux calciques : la liaison de la dopamine à son récepteur provoquerait la fermeture de ces canaux bloquant ainsi la pénétration du calcium, ion indispensable à l'exocytose des granules de sécrétion de PRL (Ganong 2005 ; Delemer 2009).

Une sécrétion brève de dopamine provoque, au sein des cellules mammatropes, un blocage de la libération de PRL. Ceci se traduit par une accumulation de l'hormone dans les cellules. Une stimulation prolongée des récepteurs D₂ inhibe non seulement la libération de PRL mais, en plus, diminue la synthèse de PRL (Annunziato 1983).

La dopamine semble avoir un double rôle dans le contrôle de la sécrétion de PRL :

- elle exerce une répression tonique sur la production de l'hormone
- elle intervient dans les phénomènes de rétroaction de l'hormone sur sa propre sécrétion. En effet la PRL stimule spécifiquement la vitesse de renouvellement de la dopamine tubéro-infundibulaire qui freine la production de l'hormone hypophysaire (Argy 1996).

Même si de nombreux résultats indiquent que la dopamine joue bien physiologiquement le rôle de PIF, elle n'est pas le seul facteur hypothalamique qui inhibe la sécrétion de la PRL.

β) Le GABA

L'acide gamma-aminobutyrique (GABA) est véhiculé par le système porte hypophysalamo-hypophysaire du noyau arqué de l'hypothalamus jusqu'à l'antéhypophyse. De là, il stimule directement des récepteurs spécifiques (GABA_A) situés sur la membrane plasmique des cellules lactotropes : la libération de PRL est inhibée (Touraine et al 2005).

L'effet inhibiteur du GABA sur la sécrétion de la PRL est beaucoup moins important que celui obtenu avec la dopamine : moins de 50 %. Cet effet est complètement indépendant de celui de la dopamine puisqu'il n'est pas bloqué par les neuroleptiques, qui sont des antagonistes du récepteur dopaminergique (Dupouy 1993 ; Ducornet et al 2005).

γ) Le GAP

Le *Gonadotrophin-releasing hormone Associated Peptide* (GAP) est un peptide de 56 acides aminés, synthétisé par les neurones à GnRH (*Gonadotrophin-Releasing Hormone*) puisqu'il est produit à partir du même précurseur. Il inhibe *in vitro* la sécrétion de PRL chez le rat, et cela, à des concentrations plus faibles que celles de la dopamine. On observe ainsi une diminution de la sécrétion de PRL et en même temps une stimulation des sécrétions de LH et FSH (Tourniaire 1994 ; Ducornet et *al* 2005).

δ) Les autres facteurs inhibiteurs

Beaucoup d'autres substances sont capables d'inhiber la sécrétion de PRL : les glucocorticoïdes, la somatostatine, l'histamine, l'acétylcholine, un métabolite de la TRH (l'histidyl-proline-dikétopipérazine), la gastrine, la noradrénaline, la bradikinine, la neurotensine ...

b) Facteurs stimulants de la sécrétion de PRL : PRF (*Prolactin Releasing Factors*)

α) La TRH

La *Thyrotropin Releasing Hormone* est un tripeptide hypothalamique principalement responsable de la libération de la TSH (thyroestimuline), elle se révèle aussi être un puissant facteur de la libération de PRL tant *in vitro* qu'*in vivo* mais également de la transcription de son gène.

Elle atteint l'antéhypophyse par le système porte hypothalamo-hypophysaire long et se lie à des récepteurs spécifiques sur la membrane plasmique des cellules lactotropes.

Une des caractéristiques de l'effet de la TRH est qu'elle induit une sécrétion biphasique de la PRL par une double action sur sa sécrétion et sur sa synthèse. Lors de la 1^{ère} phase, les récepteurs de la TRH sont couplés à la phospholipase C. Leur activation induit la synthèse d'inositol triphosphate et la libération de calcium à partir des stocks intracellulaires, ce qui permet la libération de la PRL stockée dans les granules de sécrétion. La 2^{nde} phase de la réponse fait intervenir l'ouverture de canaux calciques membranaires, ce qui stimule l'expression du gène puis la sécrétion de l'hormone nouvellement formée. La synthèse de l'hormone se fait par accroissement de quantité d'ARNm en augmentant d'une part, la transcription du gène de la PRL et, d'autre part la demi-vie de ces ARNm.

La durée d'action de la TRH est accrue par la suppression préalable de la dopamine.

La présence d'estradiol favorise la réponse des cellules lactotropes à la TRH par augmentation du nombre de récepteurs à cette neurohormone hypothalamique et par accroissement de la transcription du gène de la PRL, *in vivo* comme *in vitro*. Ces effets des estrogènes peuvent rendre compte, en partie, d'une réponse prolactinique à l'injection de TRH, bien plus grande chez les femmes que chez les hommes (Idelman 1990 ; Ducornet et *al* 2005).

Les hormones thyroïdiennes influencent la réponse des cellules lactotropes à la TRH, celle-ci est affaiblie par l'hyperthyroïdisme et augmentée par l'hypothyroïdisme, en raison d'un effet inhibiteur de la T₃ sur la transcription du gène de la PRL. D'ailleurs, la galactorrhée pathologique, qui accompagne certains cas d'hypothyroïdisme, peut être corrigée par l'administration d'hormones thyroïdiennes (Argy 1996).

Ainsi, une hypothyroïdie a une action stimulatrice sur la sécrétion de PRL (Dupouy 1993 ; Touraine et *al* 2005).

β) Le VIP

Le *Vasoactive Intestinal Peptide* (VIP) est un peptide de 28 acides aminés, présent dans la paroi intestinale et, en abondance dans le SNC (notamment au niveau des noyaux hypothalamiques). Outre son effet vasodilatateur systémique et son action intestinale (il provoque une puissante sécrétion d'eau), le VIP stimule la sécrétion de PRL. Il se lie à des récepteurs spécifiques sur les cellules lactotropes. Il active une adénylatecyclase qui sert à l'amplification de la transcription du gène de la PRL ainsi qu'à la libération de l'hormone (Dupouy 1993).

Les présence des estrogènes augmente l'expression du gène du VIP dans l'hypothalamus.

γ) L'ocytocine

L'ocytocine (OCT) est une hormone post-hypophysaire. Sa libération est stimulée par la succion mamelonnaire. Ce peptide rejoint l'antéhypophyse par le système porte court. Elle est alors capable de stimuler la sécrétion de PRL, après liaison à des récepteurs spécifiques sur la membrane plasmique des cellules lactotropes. Cette hormone intervient dans le pic prolactinique induit par la tétée. Un pic ocytocique précède de quelques minutes celui de la PRL après succion du mamelon (Dupouy 1993).

δ) Les opioïdes

Les opiacés endogènes (β endorphines et enképhalines) sont des substances polypeptidiques présentes dans le SNC et impliquées dans l'apaisement de la douleur. Ils possèdent également la propriété de favoriser la sécrétion de PRL. Cette activité ne s'exerce pas directement sur l'hypophyse antérieure mais par l'intermédiaire d'une interaction avec les neurones dopaminergiques tubéro-infundibulaires. Les enképhalines et les β endorphines atténuent l'inhibition dopaminergique de la sécrétion prolactinique en réduisant l'activité des neurones tubéro-infundibulaires (Arey et *al* 1989 ; Tourniaire 1994).

ε) La sérotonine

La sécrétion basale de PRL ne dépend pas de la sérotonine. En effet, lorsque la voie sérotoninergique ascendante, qui innerve l'hypothalamus est sectionnée, les taux de PRL n'augmentent pas. La sérotonine agirait en inhibant la libération de dopamine hypothalamique tout en stimulant la TRH et le VIP (Fluckiger et *al* 1982 ; Touraine et *al* 2005).

θ) Autres facteurs

De nombreuses autres substances peuvent stimuler la sécrétion de PRL, telles que l'angiotensine II, la cholécystokinine, la bombésine, la neurotensine, la galanine, la substance P, la vasotocine, la vasopressine ou la mélatonine...

3.2.2. Autorégulation de la sécrétion de prolactine

La PRL exerce un rétrocontrôle négatif sur sa propre sécrétion en impliquant des mécanismes dopaminergiques (« *feed back négatif* »).

C'est en 1967 que Chen a mis en évidence cette autorégulation en démontrant que des implants de PRL dans l'hypothalamus médiobasal diminuaient le contenu en PRL hypophysaire et supprimaient la libération endogène de PRL ainsi que la lactation.

Au niveau hypophysaire, la PRL libérée par les cellules lactotropes augmente l'affinité des récepteurs membranaires D_2 pour la dopamine déversée par le système porte long. Au niveau de l'hypothalamus, la PRL circulante agit sur les neurones à dopamine équipés de récepteurs à PRL, ce qui accroît la synthèse de dopamine et sa concentration dans le sang portal hypophysaire (Ader et *al* 2003 ; Ducornet et *al* 2005 ; Touraine et *al* 2005).

Ce rétrocontrôle négatif est un mécanisme physiologique qui permet de réguler les sécrétions hormonales, dans le but de maintenir un taux stable de ces hormones et d'éviter des dérives.

Au cours de la grossesse et de la lactation et en cas de prolactinome, l'activité des neurones tubéro-infundibulaires est basse : ils ne répondent plus aux actions stimulantes de la PRL. L'hormone en grande quantité désensibilise les neurones dopaminergiques. Le rétrocontrôle négatif est alors supprimé (L'Hermitte et *al* 1976 ; Dupouy 1993).

3.2.3. Contrôle par les hormones périphériques

a) Les estrogènes

Parmi les hormones périphériques, ce sont les estrogènes et notamment le 17- β estradiol qui joue un rôle prépondérant dans la régulation de la sécrétion de PRL.

L'action de l'estradiol se manifeste au niveau hypophysaire et au niveau hypothalamique. Ces effets sont dose-dépendants (Heffner 2003).

Au niveau hypophysaire, l'estradiol provoque une hypertrophie des cellules lactotropes en se liant à un récepteur spécifique intracellulaire et induit ainsi une augmentation de la production de la PRL *via* une stimulation de la transcription du gène. Cette stimulation est observable 20 minutes après traitement par le stéroïde, suggérant une action directe du complexe estradiol-récepteur sur le gène de la PRL.

Les estrogènes sont capables de moduler l'action de la dopamine sur les cellules à PRL. Ils diminuent le nombre de récepteurs dopaminergiques présents à la surface des cellules hypophysaires, réduisant ainsi la sensibilité de ces cellules à la dopamine et augmentant en conséquence la prolactinémie.

Au niveau hypothalamique, l'estradiol inhibe la synthèse de dopamine dans les neurones tubéro-infundibulaires et sa libération dans le sang porte hypophysaire, ce qui contribue à accroître la sécrétion de PRL (Raymond et *al* 1978 ; Touraine et *al* 2005).

Ceci explique que les taux circulants de PRL et le volume de la glande hypophyse sont plus importants chez la femme que chez l'homme, et augmentent sous traitement par estrogènes ou en cours de grossesse. De même, on a détecté chez les patients masculins traités avec de hautes doses d'estrogènes après un cancer de la prostate, des taux périphériques

élevés de PRL, ainsi qu'une hyperplasie antéhypophysaire résultant de la multiplication des cellules lactotropes (Herlant et *al* 1971, Maiter 2003).

Chez le rat, l'administration chronique d'estrogènes provoque l'apparition de prolactinomes, précédée d'un stade d'hyperplasie diffuse des cellules à PRL du parenchyme. Des récepteurs des estrogènes existent au niveau des cellules à PRL adénomateuses (Schaison et *al* 1971 ; Guiot et *al* 1981 ; Touraine et *al* 2005).

Ainsi les estrogènes stimulent la sécrétion, la synthèse, le stockage de PRL et augmentent la taille et le nombre des cellules lactotropes.

b) La progestérone

L'estradiol et la progestérone agissent fréquemment de façon intégrée. L'action de la progestérone dépend normalement d'une imprégnation préalable des tissus concernés par les estrogènes du fait de l'induction des récepteurs de la progestérone par l'estradiol. La progestérone stimulerait la production de dopamine atténuant ainsi l'effet de l'estradiol (Dupouy 1993).

c) La testostérone

S'il a été montré qu'*in vivo*, la testostérone peut stimuler la sécrétion de PRL, la dihydrotestostérone inhibe à l'inverse la libération de PRL *in vitro* à partir de cultures de cellules hypophysaires. Ainsi, l'effet de la testostérone *in vivo* sur la sécrétion de PRL serait la conséquence de son aromatisation en estrogènes au niveau de l'hypothalamus (Argy 1996 ; Touraine et *al* 2005).

3.3. Synthèse

Le contrôle de la sécrétion de PRL nécessite l'intervention et l'interaction de nombreux médiateurs, aussi bien stimulateurs qu'inhibiteurs. De plus, il intervient non seulement au niveau des cellules lactotropes hypophysaires, mais également au niveau des neurones hypothalamiques (*Fig. 12*).

SCHEMA DE SYNTHESE

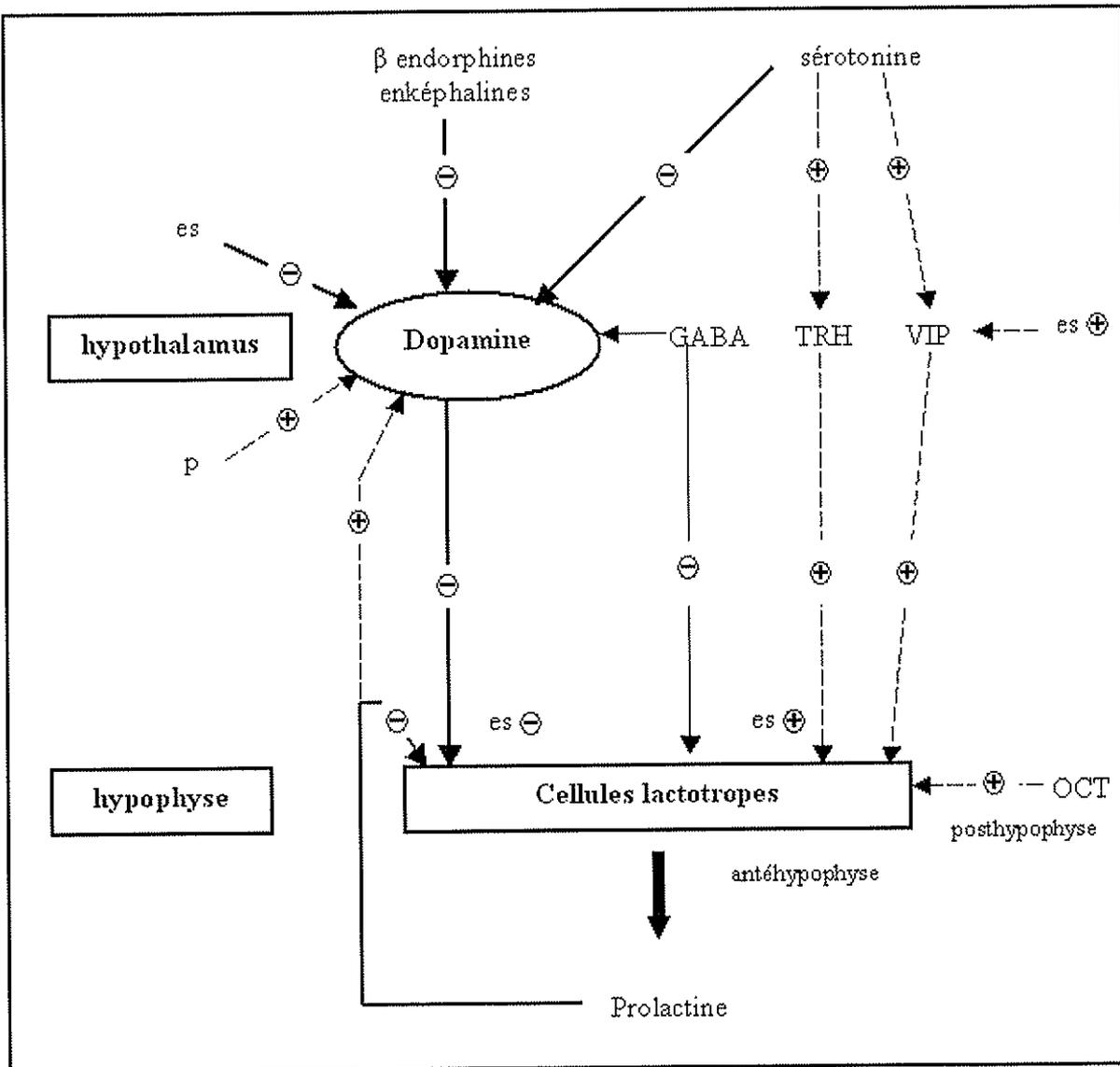


Fig. 12. Contrôle de la sécrétion prolactinique.

es = estrogènes

p = progestérone

4. ACTIONS PHYSIOLOGIQUES

Plus de 80 effets physiologiques de la PRL ont été établis chez les vertébrés. Chez l'homme toutefois, en dehors de son action sur la lactation et la reproduction, le rôle physiologique de la PRL est encore à l'heure actuelle assez mal connu.

4.1. Action sur le déclenchement et le maintien de la lactation

A la fin de la puberté, le sein est un organe encore immature, il est constitué de 15 à 25 canaux galactophores drainant des bourgeons épithéliaux non fonctionnels. Les modifications morphologiques cycliques du tissu mammaire suivent de près l'évolution de la prolactinémie : la croissance canaliculaire commence avant l'ovulation, pour atteindre un maximum avant les règles puis, diminue.

Pendant la grossesse, deux phénomènes achèvent le développement du sein : la mammogénèse et la lactogénèse.

La PRL participe à la mammogénèse, à la lactogénèse ainsi qu'à la galactopoïèse.

4.1.1. Effet mammotrope (croissance des glandes mammaires)

La mammogénèse est un processus de multiplication cellulaire qui permet le développement anatomique du tissu glandulaire. Dès le début de la grossesse, l'activité mitotique dans les bourgeons épithéliaux et les petits canaux collecteurs augmente : les bourgeons se transforment en alvéoles ou acini par action de la progestérone ; les canaux collecteurs s'allongent et se ramifient par action des estrogènes.

La PRL possède une action mitogénique dans la formation lobuloalvéolaire, après imprégnation du tissu mammaire par les estrogènes et la progestérone.

4.1.2. Effet lactotrope (stimulation de la production de lait)

La lactogénèse est un processus de différenciation cellulaire des cellules glandulaires qui s'opère surtout au 3^{ème} trimestre avec la mise en place des éléments cellulaires et

enzymatiques nécessaires à la synthèse des constituants du lait. En fin de grossesse, apparaît le colostrum (riche en protéines, immunoglobulines et pauvre en lipides).

Ces phénomènes sont sous la dépendance d'un ensemble d'hormones maternelles et placentaires qui agissent en synergie : estrogènes (E), progestérone (P), PRL, cortisol (C), insuline (IGF-1 = *insulin-like growth factors*), hormone lactogène placentaire (PL), hormone de croissance (GH) (*Fig. 13*).

Cependant, la progestérone, dont la sécrétion en fin de grossesse est exclusivement d'origine placentaire, exerce aussi un effet inhibiteur sur la sécrétion lactée par freination de la sécrétion de PRL et par action directe sur le sein. Cet effet explique que la lactation ne pourra débuter qu'après délivrance.

Après l'accouchement, la chute brutale des taux d'estrogènes et de progestérone stimule la sécrétion basale de PRL. La lactation s'installe en 24 - 48 heures : c'est la montée laiteuse, le colostrum laisse la place au lait.

4.1.3. Effet galactotrope (phase d'allaitement)

L'entretien de la lactation est assuré par les tétées grâce à un double réflexe neuro-hormonal partant des terminaisons nerveuses du mamelon et transmis par la moelle épinière à l'hypothalamus.

La stimulation du mamelon provoque à chaque tétée un double pic sécrétoire :

- de PRL qui agit sur l'acinus et provoque la sécrétion de deux enzymes, clés de la fabrication du lait (la lactose synthétase et l' α lactalbuminase) qui participent à la synthèse des constituants du lait (protéines : caséine, α lactalbumine, β lactoglobuline ; lipides et glucides du lait ainsi qu'au transport des ions) ceci après accumulation et traduction des ARN messagers correspondants
- d'ocytocine qui favorise l'éjection du lait par contraction des cellules myoépithéliales des alvéoles et des canaux

Une fois la sécrétion lactée en place, la prolactinémie va diminuer progressivement et se normaliser vers le 6^{ème} mois du post-partum. La lactation peut être néanmoins maintenue avec les valeurs basales de PRL : dans ce cas, seule la vidange régulière de la glande

mammaire est responsable de l'entretien de la sécrétion du lait, la régulation hormonale n'existe plus.

Le lait est fabriqué par les cellules spécialisées de l'épithélium mammaire, il est sécrété en continu dans la lumière des alvéoles, où il est stocké jusqu'à ce qu'il soit expulsé dans les canaux galactophores et vers le mamelon au cours du réflexe d'éjection (Gremmo-Féger 2006) (Fig. 14).

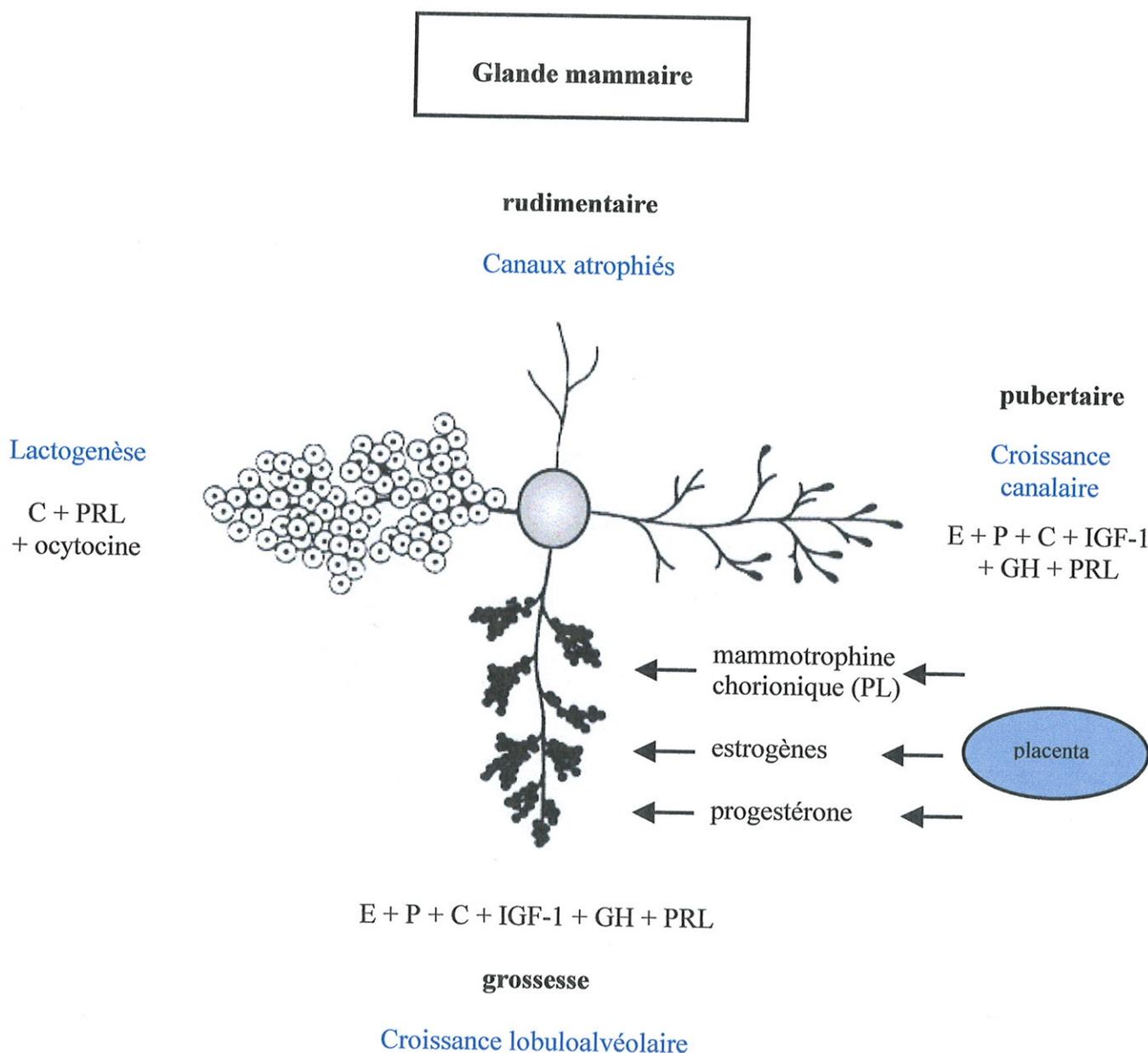


Fig.13. Effet mammothrope de la PRL (Ganong 2005).

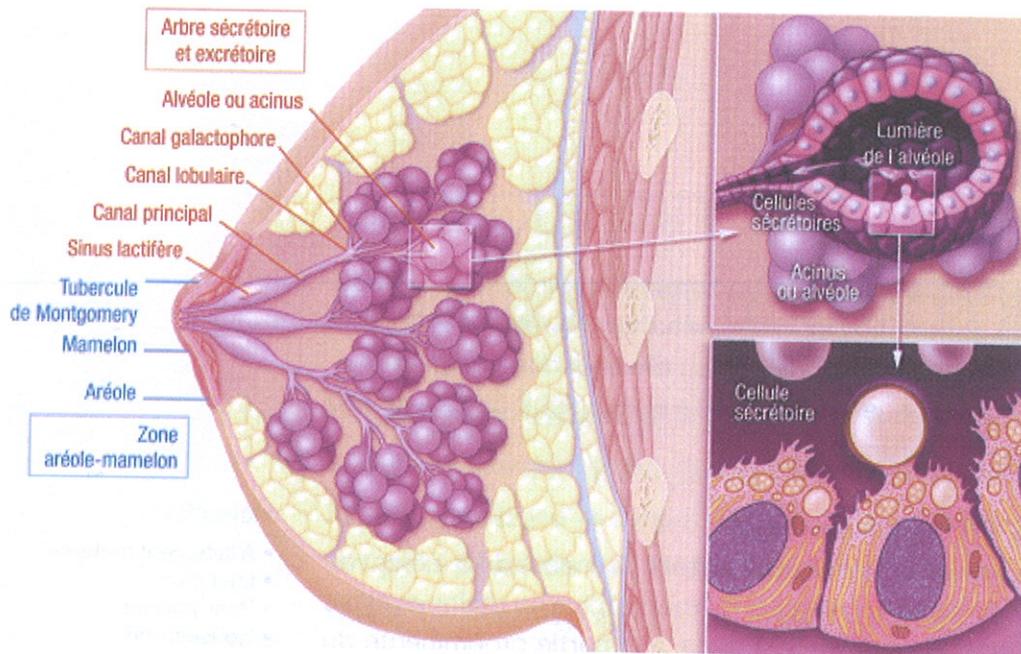


Fig. 14. Schéma d'un sein en coupe et production de lait dans les acini (Massé et al 2007).

Ainsi, l'effet de la PRL est donc double : trophique sur la glande mammaire et inducteur de la sécrétion de lait (Ader et al 2003 ; Heffner 2003 ; CNGOF 2006 ; André et al 2007).

4.2. Actions générales

4.2.1. Sur la fonction de reproduction

Le rôle de la PRL est impliqué dans la fertilité par action centrale et par action gonadique directe sur les ovaires ou sur les testicules (Kulvinder et al 2003 ; Cerba 2007).

a) Prolactine et fonction ovarienne

Pour des concentrations physiologiques, il n'existe actuellement aucun argument en faveur d'un rôle quelconque de la PRL sur l'hypothalamus ou l'hypophyse. Par contre, au cours des hyperprolactinémies, il existe une diminution ou une inhibition de la sécrétion pulsatile de GnRH et consécutivement de LH et de FSH entraînant un hypogonadisme hypogonadotrophique (Caron et al 1991 ; Touraine et al 2005).

α) Prolactine et maturation folliculaire

Des récepteurs de la PRL ont été mis en évidence sur les cellules de la granulosa des follicules en développement. Leur synthèse est stimulée par la LH et leur nombre augmente au cours de la maturation folliculaire. La concentration de PRL dans le liquide folliculaire augmente au cours de la maturation folliculaire et diminue juste avant l'ovulation.

La PRL, présente dans le liquide folliculaire, semble jouer un rôle dans la maturation folliculaire. Elle inhibe la production d'estradiol en régulant l'activité de l'aromatase, stimulée par la FSH. Ainsi, une concentration physiologique de PRL est nécessaire pour une maturation folliculaire normale (Touraine et al 2005).

Au cours des hyperprolactinémies, les concentrations élevées de PRL dans le liquide folliculaire inhiberaient la synthèse des estrogènes et perturberaient la maturation folliculaire (Leroy-Martin et al 1989 ; Touraine et al 2005).

β) Prolactine et maturation ovocytaire

Les études *in vivo* et *in vitro* suggèrent un rôle physiologique de la PRL dans le processus de maturation ovocytaire (Caron et al 1991).

Au cours des hyperprolactinémies, cette hormone stimulerait la sécrétion d'un inhibiteur de la maturation ovocytaire par les cellules de la granulosa (Touraine et al 2005).

γ) Prolactine et corps jaune

In vitro, la sécrétion de progestérone par les cellules de la granulosa serait dépendante des concentrations de PRL du milieu.

L'individualisation de récepteurs de la PRL sur les cellules de la granulosa, dont l'affinité varie au cours du cycle menstruel avec un maximum en phase lutéale, suggère que la PRL participe à la formation du corps jaune :

- la PRL maintient le taux des récepteurs à LH et aux estrogènes dans les cellules de la granulosa
- la PRL stimule la production de progestérone en augmentant la synthèse des récepteurs à HDL (*high density lipoprotein*) et en stimulant l'activité de la cholestérol-estérase et de la 3 β-ol-déshydrogénase
- la PRL diminue le catabolisme de la progestérone en inhibant l'activité de la 20 α hydroxystéroïde déshydrogénase (Dupouy 1993).

Ainsi, à concentrations physiologiques, la PRL semble pouvoir participer à une production adéquate de progestérone.

Au cours des hyperprolactinémies, l'excès de PRL a un rôle lutéolytique en stimulant le catabolisme de la progestérone et en diminuant le nombre de récepteurs à LH sur les cellules de la granulosa (Touraine et *al* 2005).

b) Prolactine et fonction testiculaire

α) Prolactine et stéroïdogénèse

Il existe des récepteurs de la PRL dans le testicule humain, ils sont situés sur les cellules de Leydig. Cela suggérerait que la PRL joue un rôle dans la production de testostérone.

La PRL module le nombre de récepteurs à LH et augmente la sensibilité du testicule à l'action des gonadotrophines. Elle pourrait également moduler l'activité des enzymes, intervenant dans la synthèse des androgènes (Boucher et *al* 1981 ; Dupouy 1993).

Au cours des hyperprolactinémies, on retrouve une atteinte de la fonction gonadotrope avec chute du taux de testostérone ainsi que des modifications du métabolisme périphérique de la testostérone comme :

- une diminution de la capacité de fixation de la *Sex Hormone Binding Globulin* avec une augmentation du pourcentage de la fraction libre de testostérone. La SHBG est une protéine de liaison de la testostérone, anciennement, elle était appelée la *Testostérone-estradiol-binding globulin* (TeBG). Elle régule sa biodisponibilité et assure son transport vers les cellules cibles (Cousin et *al* 2001 ; Admed 2008).
- une diminution de l'aromatisation la testostérone (diminution de la 5 α réductase, responsable de la conversion de la testostérone en dihydrotestostérone) (Kulvinder et *al* 2003 ; Touraine et *al* 2005).

β) Prolactine et spermatogénèse

La PRL présente dans le liquide séminal provient en partie du compartiment plasmatique mais également d'une synthèse ou d'un passage « actif » du sang vers le liquide séminal (prostate, vésicule séminale) (Kulvinder et *al* 2003).

La PRL peut se lier à la membrane des spermatozoïdes humains, elle pourrait jouer un rôle au niveau du métabolisme des spermatozoïdes où elle activerait l'activité adénylatecyclase (produisant de l'AMP cyclique) et le rythme d'utilisation du fructose.

A l'état physiologique, la PRL jouerait un rôle adjuvant sur la spermatogenèse et donc sur le pouvoir fécondant du sperme (Leroy-Martin et *al* 1989).

Enfin, des récepteurs de la PRL au niveau prostatique ont été mis en évidence et la PRL semble jouer un rôle trophique sur la prostate et les vésicules séminales, probablement en synergie avec les androgènes (Leake et *al* 1983 ; Touraine et *al* 2005).

4.2.2. Sur les autres fonctions

a) Sur le métabolisme hydroélectrique

La PRL intervient dans l'osmorégulation en influençant l'équilibre hydro-sodé chez de nombreuses espèces animales, en particulier les poissons, au cours des migrations anadromes (passage de l'eau de mer en eau douce). La PRL fœtale joue un rôle important dans le maintien de l'équilibre osmotique pendant la grossesse et en période néonatale. Une action antidiurétique est également évoquée (Dupouy 1993 ; Ganong 2005).

b) Sur le métabolisme glucidique

La PRL a un rôle diabétogène, hyperglycémiant dans certaines espèces animales.

Chez l'homme, deux situations évoquent des liens entre la PRL et la glycorégulation :

- une intolérance aux hydrates de carbones est fréquemment retrouvée chez des patients prédisposés ayant une hyperprolactinémie. La correction de cette dernière normalise leur équilibre glycémique.
- pendant le 3^{ème} trimestre de la grossesse, on observe un état d'insulinorésistance, alors que la fraction non glycosylée augmente. Cet état d'hyperinsulinisme est proche de celui observé chez les femmes hyperprolactinémiques (Cerba 2007).

c) Sur le métabolisme phosphocalcique

Des études chez le rat ont mis en évidence une élévation de la calcémie (hypercalcémiant) et de la calciurie sous l'effet de la PRL. Pour certains auteurs, la diminution de la densité osseuse, constatée chez les sujets hyperprolactinémiques, serait due à une action directe de la PRL sur l'os, sans corrélation avec les taux d'œstrogènes circulants et

corrigée par la normalisation des taux de PRL. Pour d'autres auteurs, l'ostéopénie serait secondaire à l'hypogonadisme induit.

La 1,25-dihydroxyvitamine D₃ et la calcitonine, qui jouent un rôle majeur dans le métabolisme phosphocalcique, pourrait intervenir dans la sécrétion et la libération de PRL. Chez des sujets volontaires sains, et à des doses pharmacologiques, la vitamine D augmenterait la prolactinémie, alors que la calcitonine l'inhiberait (Touraine et *al* 2005).

d) Action immunomodulatrice

La PRL jouerait un rôle important dans l'inflammation et dans le système immunitaire. Des récepteurs à la PRL ont été identifiés sur les lymphocytes T et B notamment. La PRL semble stimuler la production d'interleukine 2. Cette hormone aurait donc un effet immunomodulateur (Orbach et *al* 2007).

De plus, l'implication de la PRL dans certaines pathologies auto-immunes chez le rat (lupus érythémateux disséminé, polyarthrite rhumatoïde...) a été vérifiée par l'administration de bromocriptine. Cet agoniste dopaminergique inhibe de façon complète la fixation de la PRL à son récepteur cellulaire (Walker 2002).

Le mode d'action de la cyclosporine A qui est un immuno-suppresseur puissant, peut s'expliquer par un effet compétitif avec la PRL sur un même récepteur au niveau des lymphocytes T. L'association cyclosporine/bromocriptine a été testée chez l'animal avec succès dans la prévention de rejet d'organe suite à de nombreuses transplantations rénales (Idelman 1990 ; Yilmaz et *al* 1998).

Chez les rongeurs, la PRL a été mise en cause dans la prolifération cellulaire anarchique de tumeurs mammaires ainsi que dans le développement d'hypertrophie de la prostate (Touraine et *al* 2005 ; Prabhakar et *al* 2008).

5. MODE D'ACTION

La PRL se lie sur des récepteurs membranaires présents notamment sur les cellules des glandes mammaires, des ovaires, des testicules et de l'utérus. L'hormone se fixe sur un premier récepteur membranaire, puis se fixe sur un second récepteur, par le biais de deux sites de liaison 1 et 2, ce qui conduit à une dimérisation du récepteur et au rapprochement de deux protéines cytoplasmiques de type tyrosine kinase qui s'activent alors mutuellement (*Fig. 15*). Ces protéines phosphorylent d'autres cibles intracellulaires, dont des facteurs de transcription qui agissent sur l'expression des gènes de la cellule.

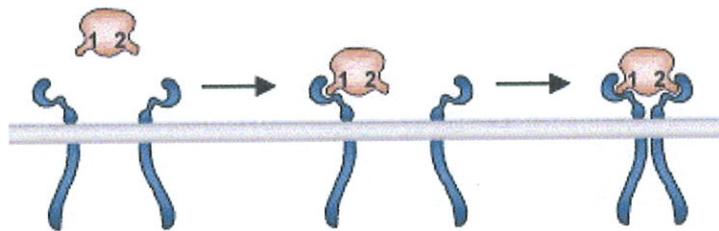
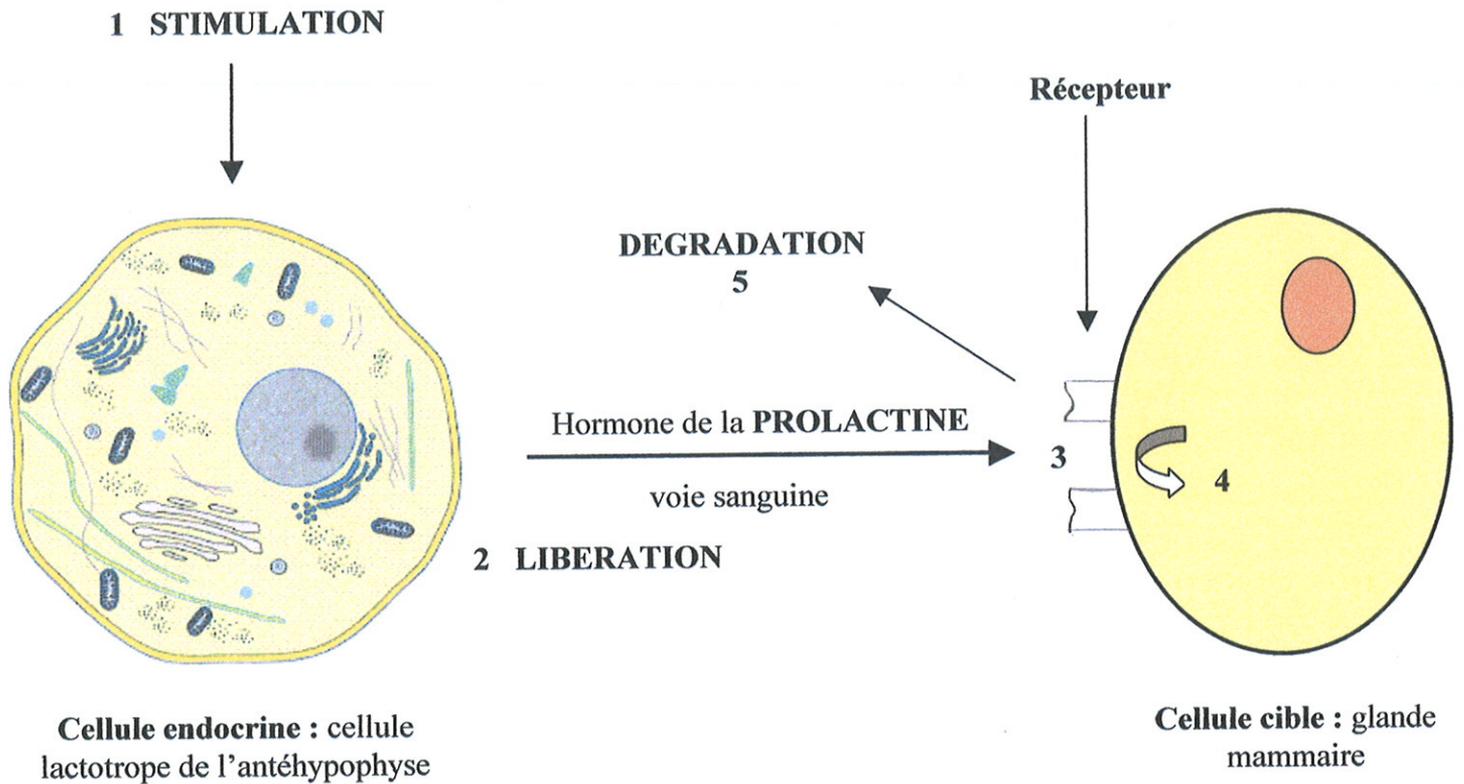


Fig. 15. Formation du complexe trimérique actif : une molécule de PRL et un homodimère de récepteur (Touraine et al 2005).

Le récepteur de la PRL ne possède aucune activité enzymatique intrinsèque. La transmission du signal induit lorsque le récepteur est activé par la PRL (d'origine locale autocrine ou paracrine), implique de multiples kinases associées. Celles-ci vont ensuite déclencher l'activation de diverses cascades de signalisation (Perlemuter et al 2003).

Voire *figure 16*

SCHEMA DE SYNTHESE



1. Stimulation de la cellule endocrine (ici cellule lactotrope ou mammotrope de l'antéhypophyse) qui synthétise la PRL

2. Libération de la PRL des vésicules de stockage dans le sang

3. Fixation de la PRL sur les récepteurs de la membrane de la cellule cible : glande mammaire

4. Réaction de la cellule cible : galactorrhée

5. Dégradation de l'hormone

Fig. 16. Schéma de synthèse : mécanisme d'action de la PRL (Chatteley 2005).

En **conclusion**, la PRL est une hormone sécrétée par les cellules lactotropes du lobe antérieur de l'hypophyse, elle est soumise à une régulation inhibitrice prédominante par le contrôle inhibiteur permanent de la dopamine hypothalamique. Toute levée de ce frein, d'origine lésionnelle ou pharmacologique, s'accompagne d'une augmentation de la sécrétion de PRL et aboutit à une hyperprolactinémie. A la différence des stimulines hypophysaires, la PRL agit directement sur les tissus cibles effecteurs de l'action biologique finale, en l'occurrence la lactation. Simultanément, elle est responsable d'une mise au repos physiologique des ovaires, bloquant ainsi la maturation de l'ovule ainsi que l'ovulation, raison pour laquelle les hyperprolactinémies s'accompagnent d'un arrêt des règles. Les femmes allaitantes et les nourrices sont aménorrhéiques pendant toute la durée de l'allaitement. Cette inhibition des gonadotrophines participe ainsi au contrôle physiologique des naissances. La PRL est aussi une hormone de reproduction puisqu'elle agit également sur la sécrétion de progestérone chez la femme, et de testostérone chez l'homme.

DEUXIEME PARTIE :

Physiopathologie de l'hyperprolactinémie

La mise en évidence biologique d'une hyperprolactinémie est fréquente en pratique médicale. Diverses causes peuvent en être responsables, soit physiologiques et dès lors banales, soit pathologiques et méritant alors le plus souvent un traitement approprié. Parmi celles-ci, l'adénome hypophysaire à cellules lactotropes ou prolactinome tient une place particulière et devra toujours être recherché.

1. ETIOLOGIES DES HYPERPROLACTINEMIES

L'hyperprolactinémie se définit par une élévation de la concentration plasmatique de la PRL au-delà de la limite supérieure du dosage. Il s'agit donc d'une sécrétion exagérée (supra physiologique de PRL, de quelque origine que ce soit), elle correspond au désordre hypophysaire antérieur le plus fréquemment rencontré en clinique (Brue et *al* 2007).

Elle peut traduire une atteinte hypophysaire ou hypothalamique ou être secondaire soit à une anomalie fonctionnelle métabolique, endocrinienne et iatrogène (Schlienger 1991 ; Gfmer 2008).

1.1. Causes physiologiques d'hyperprolactinémie

- grossesse
- allaitement : succion du mamelon (cause neurogène)
- post-partum jusqu'à la 2^{ème} – 3^{ème} semaine sans allaitement
- période néonatale (nouveau-né jusqu'au 1^{er} mois de vie)
- ovulation et milieu de phase lutéale
- stimulation du mamelon chez l'homme et la femme
- stress (tant physique que psychologique)
- sommeil : pics sécrétoires (surtout nocturnes)
- exercice physique
- repas protéique
- hypoglycémie (chute du taux de sucre dans le sang)
- activité sexuelle (Christin et *al* 2005 ; Prabhakar 2008).

1.2. Causes pathologiques d'hyperprolactinémie

L'hyperprolactinémie relève de causes multiples. D'un point de vue physiologique, trois mécanismes peuvent être retenus :

- une sécrétion ou une libération excessive s'observe dans les adénomes à PRL, les adénomes mixtes, le myxœdème (du à une stimulation par le TRH)
- un relâchement de l'inhibition dopaminergique peut être dû soit à une lésion hypothalamo-hypophysaire, soit à des médicaments
- une épuration insuffisante dans les cirrhoses, l'insuffisance rénale (Perlemuter et *al* 2003).

1.2.1. Causes des hyperprolactinémies primitives : les adénomes

La première étiologie à rechercher est l'adénome hypophysaire à PRL, également appelé « prolactinome ». Les prolactinomes sont des tumeurs du lobe antérieur de l'hypophyse qui se sont développées aux dépens des cellules lactotropes. Ces dernières sécrètent de la PRL en trop grande quantité. Ces adénomes sont dits fonctionnels.

Dans 10 % des cas environ, l'adénome est mixte et sécrète également une autre hormone de l'antéhypophyse. Dans la majorité des cas, il s'agit de l'hormone de croissance (GH) : adénome somatoprolactinique, les hormones PRL et GH sont présentes non seulement au sein d'une même cellule mais également dans un même granule de sécrétion. En général, les patients ont le tableau clinique de l'acromégalie et de l'hyperprolactinémie (Maiter 2003 ; Brue et *al* 2007).

Certains adénomes corticotropes, thyrotropes ou gonadotropes s'accompagnent aussi d'une hyperprolactinémie d'origine adénomateuse (Argy 1996).

Les adénomes à PRL sont non cancéreux, d'évolution lente et dans leur grande majorité bénins. Les carcinomes hypophysaires à PRL sécrétants sont rares. Des études récentes de biologie moléculaire ont démontré la nature monoclonale des adénomes hypophysaires, la tumeur provenant d'une mutation cellulaire unique suivie d'une expansion clonale, l'initiation se produisant grâce à l'activation d'un oncogène (par mutation, amplification ou translocation), ou à l'inactivation d'un gène suppresseur de tumeur (notamment par perte d'un allèle et mutation de l'allèle résiduel). Un rôle initiateur de facteurs extra hypophysaires ainsi qu'une anomalie intrinsèque de la glande ont aussi été

évoqués dans la physiopathologie de ces adénomes hypophysaires (Kulvinder et *al* 2003 ; Girard et *al* 2005 ; Brassier 2008 ; Delemer 2009).

a) Physiopathologie

α) Volume lésionnel de l'adénome

Il permet de distinguer les micro- et les macroadénomes . En effet, les prolactinomes sont classés selon leur taille, déterminée par IRM ou scanner :

- **les microprolactinomes**

Ils ont un diamètre < 10 mm et sont généralement intra-hypophysaires, ils sont enclos dans la selle turcique. Ils sont majoritairement bénins et peu évolutifs.

Les microadénomes peuvent augmenter le volume global de l'hypophyse sans déborder de la selle turcique, faire bomber son bord supérieur qui apparaît alors convexe, faire dévier latéralement la tige pituitaire dans le sens opposé de la lésion et s'accompagner d'un amincissement localisé du plancher osseux de la selle en regard de l'adénome. Ils sont en cause dans près de 70 % des cas d'hyperprolactinémie d'origine tumorale. La prolactinémie est comprise entre 30 et 100 ng/ml.

Les microadénomes < 3 mm sont qualifiés de « picroadénomes ».

- **les macroprolactinomes**

Ils ont un diamètre > 10 mm, ils sont parfois très agressifs ou invasifs localement. En plus d'augmenter la taille de l'hypophyse, ils agrandissent le volume de la selle turcique et peuvent la détruire par rupture complète de l'os lorsqu'il s'agit d'un prolactinome très volumineux. Les expansions de la tumeur peuvent être latérales, supérieures ou inférieures. Le taux de PRL dépasse généralement 200 ng/ml. C'est le plus souvent à ce stade qu'un macroadénome est diagnostiqué chez l'homme, du fait de symptômes moins évidents, mais aussi d'un potentiel tumoral plus évolutif dans le sexe masculin. Ce genre de prolactinome arrive très occasionnellement. Un macroadénome peut fournir un excès d'hormone de PRL et dans le même temps, comprimer l'hypophyse saine, entraînant un déficit d'une ou plusieurs autres hormones. Il peut s'étendre dans la citerne opto-chiasmatique et comprimer, refouler voire laminier le chiasma, le sinus caverneux, le sinus sphénoïdal, voire encore plus loin vers le 3^{ème} ventricule (macroadénome géant) et les structures cérébrales. La tumeur peut détruire le plancher sellaire et faire irruption dans le sinus sphénoïdal. La carotide intra-caverneuse peut être affectée par un macroadénome (Chanson 2002 ;Brue et *al* 2007).

La classification des adénomes hypophysaires est faite selon Hardy (Fig. 17), c'est à dire en fonction du volume de la tumeur et de son extension variable. On distingue les micro-adénomes enclos (grade I), les macro-adénomes enclos (grade II) et les macro-adénomes invasifs (grades III et IV). Le syndrome tumoral ne s'observe que dans ces dernières formes (Perlemuter et al 2003).

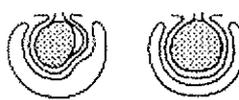
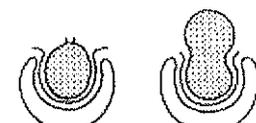
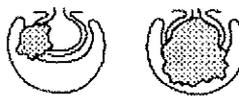
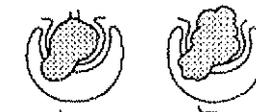
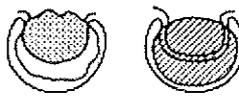
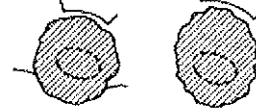
adénome	sans expansion supra-sellaire	avec expansion supra-sellaire
enclos micro-adénome I < 10 mm		
macro-adénome II > 10 mm		
envahissant localisé III		
diffus IV		

Fig 17. Classification des adénomes hypophysaires, d'après Hardy (Perlemuter et al 2003).

- Grade I : microadénomes (< 10 mm) correspondant à des tumeurs strictement intrasellaires et sans répercussion sur les contours de la selle
- Grade II : macroadénomes (> 10 mm) faisant bomber le diaphragme sellaie, sans expansion franche ; expansion supra-sellaire : refoulement du diaphragme sellaie
- Grade III : adénomes invasifs dits localisés avec ou sans expansion supra-sellaire : effraction localisée des parois osseuses de la selle, envahissement de la dure-mère
- Grade IV : adénomes invasifs dits diffus, étendus vers le sinus sphénoïdal, le chiasma ou les sinus caverneux : invasion osseuse diffuse (Schlienger 1991).

L'expansion supra-sellaire d'un adénome hypophysaire peut être responsable de troubles visuels, dont l'appréciation peut être tardive par le patient lorsque l'évolution tumorale est lente.

β) Caractère de l'adénome, soit « enclos » soit « envahissant » ou « invasif »

Les adénomes dits « enclos » sont bien limités radiologiquement, ils sont d'évolution lente et de bon pronostic. A l'inverse, les adénomes à tendance « envahissante » ou « invasive » sont d'évolution rapide. Ils sont envahissants ou invasifs, notamment à l'égard d'un ou des deux sinus caverneux, situés latéralement par rapport à la selle turcique ; si l'atteinte clinique témoignant d'un ou des sinus caverneux est rare (diplopie, atteinte trigéminal), en revanche l'existence de celui-ci constitue un élément pronostique péjoratif. Il convient en outre de noter que les adénomes fonctionnels à PRL invasifs se caractérisent par un taux d'hypersécrétion hormonale très élevé par comparaison avec les adénomes « enclos ». Ainsi, le seul taux de PRL, dans un prolactinome, peut déjà constituer un indice de l'agressivité tumorale (Girard et *al* 2005 ; Brassier 2008).

Enfin, dans les formes invasives, l'hyperprolactinémie s'accompagne volontiers d'un hypopituitarisme partiel ou complet. Celui-ci est parfois réversible sous traitement médical par les agonistes dopaminergiques (Perlemuter et *al* 2003).

b) Fréquence

Les adénomes hypophysaires représentent 10 % des tumeurs cérébrales. Sur le plan endocrinien, on distingue les « adénomes fonctionnels » (65 % des cas) et ceux dits « non fonctionnels » c'est à dire non sécrétants (35 % des cas) (Fomekong et *al* 2006). L'adénome à PRL est le plus fréquent (\approx 40 % des cas) des adénomes hypophysaires. La prévalence des prolactinomes est de l'ordre de 1 à 1,5 % dans la population générale. La fréquence serait de 1/1000 chez la femme et de 1/3000 chez l'homme (Cerba 2007).

Toutefois, toutes les élévations de la PRL ne sont pas dues à un adénome (15 % seulement) (Schlienger et *al* 2005).

Un prolactinome est observé chez la femme, le plus souvent en période d'activité génitale sous forme d'un microprolactinome, avec un pic de fréquence entre 20 et 40 ans. Les prolactinomes peuvent se révéler dans les suites d'un accouchement par une galactorrhée persistante et une absence de retour de règles (syndrome de Chiari-Frommel) ou sans cause apparente dans la majorité des cas. Le rôle des estrogènes dans la genèse d'un prolactinome a souvent été controversé. Il est maintenant bien démontré que la prise antérieure d'un estroprogestatif n'augmente pas le risque de développer un prolactinome.

Chez les hommes, il existe une large dispersion dans l'âge de diagnostic (pic de fréquence entre 30 et 60 ans). Dans la majorité des cas, il s'agit de tumeurs envahissantes se manifestant surtout par un syndrome tumoral : céphalées, troubles visuels à type d'hémianopsie bitemporale c'est à dire perte de la vision de la moitié du champ visuel de l'œil à l'extérieur de la tempe par les deux yeux. Pour mettre en évidence cet adénome, des explorations endocriniennes, neuroradiologiques et ophtalmiques sont nécessaires (Perlemuter et al 2003 ; Prabhakar 2008).

Au moment du diagnostic, les prolactinomes sont en moyenne plus volumineux chez les hommes que chez les femmes (*Fig. 18*), en raison de l'apparition plus précoce de la symptomatologie chez celles-ci et donc plus facilement évocateurs (Heffner 2003).

	Femme	Homme
Micro-adénome	65 %	15 %
Macro-adénome enclos	30 %	70 %
Prolactinome invasif	5 - 6 %	15 %

Fig. 18. Prévalence des prolactinomes (Roux et al 2002).

c) Expression hormonale

Une prolactinémie de 100 ng/ml résulte d'un adénome hypophysaire dans 50 % des cas, alors qu'un taux supérieur à 200 ng/ml est presque toujours indicatif d'un prolactinome. Le taux de PRL est généralement proportionnel à la taille de la tumeur hypophysaire : en cas de microprolactinome, les taux de PRL sont inférieurs à 200 ng/ml ; pour une tumeur de 1 à 2 cm de diamètre, les taux sont compris entre 200 et 1000 ng/ml ; pour les macroprolactinomes plus larges (> 2 cm), la prolactinémie est très élevée, pouvant atteindre jusqu'à 10 000 ng/ml voire 20 000 ng/ml (surtout chez l'homme), mais peut être aussi inférieure à 100 ng/ml lors de

prolactinomes kystiques (c'est à dire évidés), nécrotiques ou peu différenciés. Un microadénome ne s'accompagne qu'exceptionnellement d'une hyperprolactinémie supérieure à 500 ng/ml (Perlemuter et *al* 2003 ; Delemer 2009).

La réponse négative au test de stimulation TRH-Métoclopramide est spécifique des prolactinomes, quelle que soit leur taille (Maiter 2003 ; Cerba 2007 ; Houde 2008).

La distinction entre micro- et macroadénomes à PRL ne semble pas être simplement basée sur la taille, mais pourrait reposer sur des différences de comportement cellulaire. Ainsi, *in vitro*, les macroprolactinomes seraient plus résistants à la dopamine que les microprolactinomes. En effet, ils résulteraient d'une augmentation tumorale rapide qui ne laisserait pas le temps à une irrigation sanguine de se mettre en place et de transporter la dopamine inhibitrice (Molitch 2004).

Dans une étude, il a pu être montré que certains adénomes à PRL s'accompagnant d'un taux de PRL plasmatique élevé possédaient un contrôle dopaminergique plus faible (moins de récepteurs dopaminergiques) que d'autres adénomes de même volume mais accompagnés d'un taux plasmatique de PRL moins élevé. De plus, il a été également montré que les prolactinomes possédaient moins de récepteurs dopaminergiques que l'hypophyse humaine normale et qu'il existait, en conséquence, dans les adénomes à PRL un défaut du contrôle dopaminergique, du moins au niveau cellulaire (Guiot et *al* 1981).

D'origine monoclonale, la rapidité d'expansion du clone cellulaire des prolactinomes dans l'hypophyse est très variable. En général, un microadénome n'évolue pas (93 à 97 % des cas) ou évolue très lentement vers un macroadénome. L'évolution est différente pour un macroadénome qui a un potentiel évolutif et donc une nette tendance à augmenter de volume avec le temps avec un risque de complications locales important (syndrome tumoral) (*Fig 19*) (Sadoul 2004).

Alors que la biologie des micro- et macroprolactinomes se différencie clairement au niveau de leur tendance à la prolifération, de leur invasivité, de leur activité de synthèse et de libération de PRL, leur ultra-structure ne présente pas de différence essentielle. L'ultra-structure des cellules de PRL hypophysaires d'une femme enceinte ne se distingue pas non plus nettement de celle des cellules prolactinomiques. Il s'agit en général de cellules au noyau lobé et au nucléole (corpuscule du noyau cellulaire) protubérant au réticulum endoplasmique

nettement rugueux, et de quelques granules de sécrétion isolés susceptibles d'avoir des tailles très différentes (Schaison et al 1971).

Simulation d'une évolution d'un microadénome jusqu'au stade de l'adénome invasif (Fig 19):

- Le microadénome intra-sellaire (< 10 mm) déforme le plancher sellaire de façon asymétrique (double fond).
- Le macroadénome intra-sellaire, tumeur plus volumineuse entraîne une grosse déformation de la selle turcique avec enfoncement du plancher sellaire mais ne dépasse pas le plan du diaphragme sellaire.
- La tumeur continuant d'évoluer, le diaphragme sellaire va se laisser distendre et nous entrons dans le cadre des expansions supra-sellaires dont certaines vont s'accompagner de signes ophtalmologiques dus à la compression des voies opto-chiasmatiques (hémianopsie bitemporale associée ou non à une baisse de l'acuité visuelle uni- ou bilatérale) :

- Le stade 1 correspond à une expansion modeste dans la citerne supra-sellaire mais ne comprime pas encore le chiasma.

- Au stade 2, le chiasma est comprimé et les récessus antérieurs du 3^{ème} ventricule sont émoussés ou disparaissent.

- Le stade 3 correspond à d'énormes expansions amputant la moitié antérieure du 3^{ème} ventricule, pouvant se plaquer sur les cornes frontales et atteindre les trous de Monro (Guiot et al 1981)

Dans le cas d'une expansion inférieure vers le sinus sphénoïdal, on peut observer une érosion des parois osseuses, voire une rupture complète de l'os : rupture du plancher, voire de la dure-mère sellaire. Le caractère invasif d'une tumeur (au niveau des parois méningées de la selle turcique) peut atteindre aussi bien des adénomes intra-sellaires que des adénomes expansifs (Guiot et al 1981).

Les microadénomes seront plutôt révélés par des troubles endocriniens ou plus rarement de façon fortuite et les macroadénomes par un syndrome tumoral et/ou d'hypopituitarisme. Ainsi, cliniquement, les adénomes hypophysaires à PRL s'exprimeront de trois façons, isolées ou associées, à savoir un syndrome d'hypersécrétion hormonale, un syndrome d'insuffisance hormonale et un syndrome tumoral (Brassier 2008 ; Bonneville et al 2009).

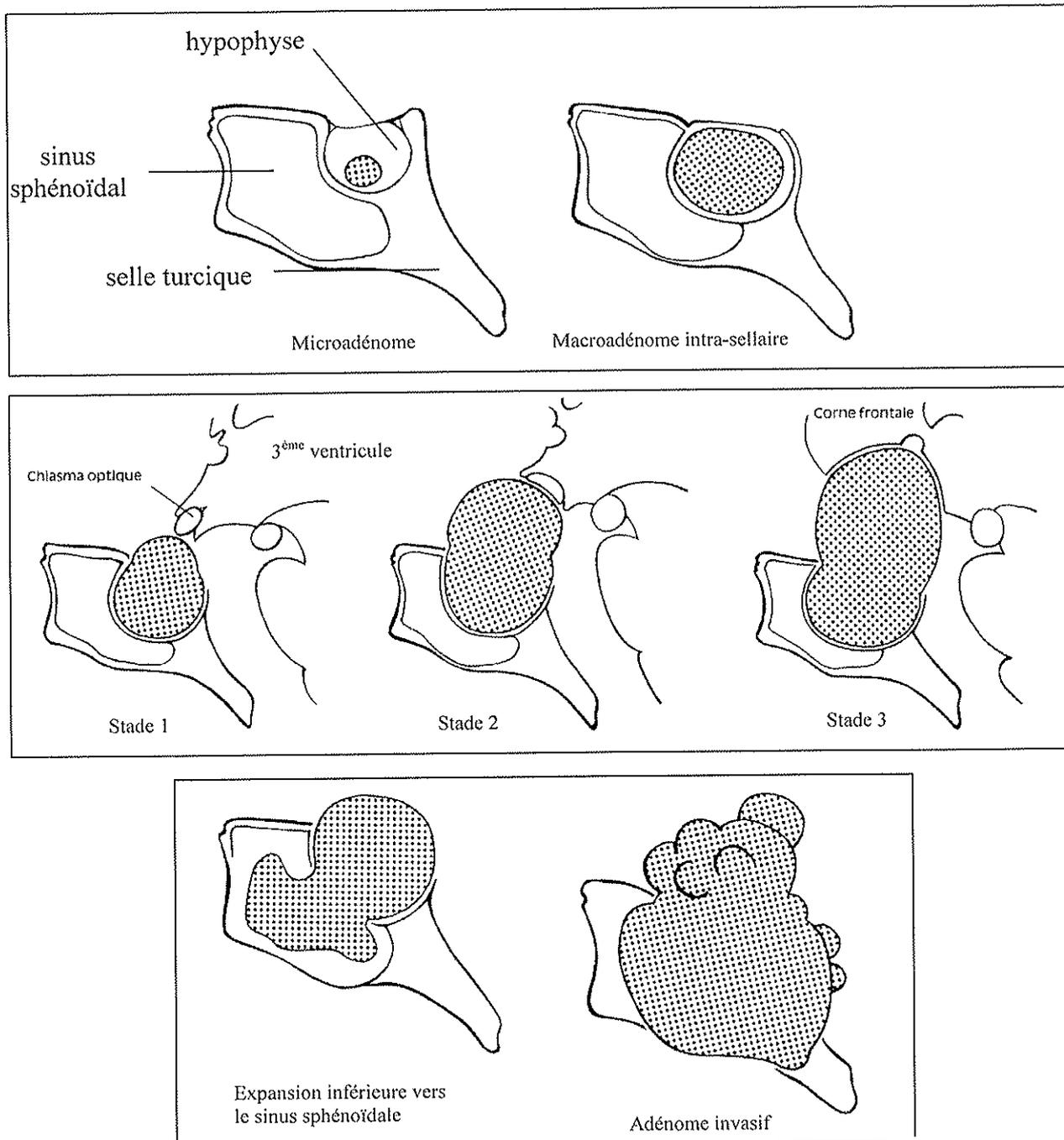


Fig. 19. Aspects évolutifs des adénomes hypophysaires (Guiot et al 1981).

Ainsi, indépendamment des problèmes cliniques qui seront traités ailleurs, nous retrouvons dans la population des adénomes à PRL, toutes les variations anatomiques possibles inhérentes aux tumeurs hypophysaires, depuis le petit adénome non évolutif jusqu'à l'énorme tumeur expansive et parfois invasive.

1.2.2. Causes des hyperprolactinémies secondaires

a) Causes hypothalamo-hypophysaires

L'hyperprolactinémie est la conséquence du retentissement « mécanique » infundibulotubérien.

α) Les affections hypothalamiques et pituitaires

Les affections hypothalamiques et pituitaires correspondent à une perte du contrôle hypothalamique inhibiteur. Certaines anomalies du SNC sont susceptibles de diminuer le contrôle négatif de la dopamine sur la sécrétion de PRL et ainsi d'induire une hyperprolactinémie.

• Lésions tumorales supra hypophysaires

- Craniopharyngiome : tumeur médiane développée au niveau de la partie supérieure de la tige pituitaire (tumeur issue de résidus embryonnaires de la poche de Rathke), au dépens du canal craniopharingé ; surtout chez le sujet jeune, comprimant précocement le chiasma optique et l'hypothalamus médian. Il est parfois kystisé et il est caractérisé par l'existence de fines calcifications linéaires pathognomoniques. Il induit des complications neuro-ophtalmologiques et endocriniennes (Shlienger 1991 ; Tata et al 2005).
- Pinéalome : tumeur qui prend naissance à partir des cellules du parenchyme de la glande pinéale (Duron 1999).
- Méningiome du diaphragme sellaire : tumeur bénigne se développant aux dépens des méninges : l'arachnoïde et la pie-mère.
- Autres : germinome, gliome opto-chiasmatique, hamartome, kyste, mucocèle ...

L'hyperprolactinémie est souvent modérée car il existe un hypopituitarisme avec hypogonadisme ancien et profond (Perlemuter et al 2003 ; Christin et al 2005 ; Gfmer 2008).

• Lésions infiltrantes du système nerveux central : affections granulomateuses

- Tuberculose de la tige pituitaire : maladie contagieuse et inoculable, elle est due à une mycobactérie : le *mycobacterium tuberculosis* ou bacille de Koch. Elle correspond à une inflammation en forme de tubercule autour du centre bactérien.
- La sarcoïdose ou la maladie de Besnier-Boeck-Schaumann (lymphogranulomatose bénigne), maladie inflammatoire systémique qui atteint préférentiellement les poumons, mais peut atteindre n'importe quel autre organe. Les lésions ont un

aspect histologique de granulome formé de cellules épithéliales et de cellules géantes sans nécrose tissulaire, entourées d'une couronne de lymphocytes. La sarcoïdose peut présenter des localisations infiltratives de la tige pituitaire engendrant ainsi le syndrome de section de tige.

- L'histiocytose X ou maladie de Hand-Schuller-Christian, prolifération maligne ou bénigne de cellules dérivées de globules blancs (les histiocytes).
- Lymphome de Hodgkin : maladie maligne du système lymphatique.

L'expression de l'hyperprolactinémie est fréquente au second plan, derrière celle d'un hypopituitarisme antérieur (et) ou postérieur, ces pathologies s'accompagnent fréquemment de diabète insipide (Perlemuter et *al* 2003 ; Prabhakar 2008).

• Hyperprolactinémie dite « de déconnection hypothalamo-hypophysaire ou de section fonctionnelle » ou de « désafférentation »

Elle correspond à une section de la tige pituitaire post-traumatique.

Causes traumatiques ou chirurgicales : compression ou interruption de la tige pituitaire de la région hypothalamo-hypophysaire, la dopamine ne parvient plus à l'hypophyse.

La compression de la tige pituitaire peut résulter d'un macroadénome hypophysaire sécrétant ou non. Une lésion de la tige pituitaire peut interrompre le tonus dopaminergique et lever l'inhibition qu'exerce la dopamine hypothalamique sur les cellules lactotropes de l'antéhypophyse. La conséquence est une hyperprolactinémie modérée non corrélée à la taille ou à la nature de la tumeur et une baisse de la sécrétion des autres hormones antéhypophysaires (TSH, FSH, LH, ACTH). La prolactinémie est toujours inférieure à 150 ng/ml (Chanson 2000 ; Maiter 2003 ; Brassier 2008).

Les adénomes corticotropes, thyroïdiques ou gonadotropes peuvent induire une hyperprolactinémie dite de déconnection.

Il en est de même pour les adénomes non fonctionnels : ce sont des adénomes hypophysaires dits chromophobes, c'est à dire qu'ils sont non sécrétants. Ce type d'adénome ne sécrète pas d'hormone, mais leur expansion provoque une atteinte de la tige hypophysaire, bloquant l'action inhibitrice de la dopamine. Comme les adénomes sécrétants, ils sont classés en micro- ou macroadénomes selon leur taille (Ganong 2005).

Un taux de PRL inférieur à 100 ng/ml avec présence d'un macroadénome volumineux est en faveur d'une hyperprolactinémie accompagnant un adénome non-sécrétant par compression de la tige pituitaire (Endocrino 2002 ; Delemer 2009).

Dans les adénomes non sécrétants, l'expression clinique dépend principalement du volume tumoral contrairement, aux adénomes sécrétants où ce sont les symptômes qui expriment la sécrétion exagérée de l'hormone hypophysaire (Schlienger et al 2005).

Ainsi, des lésions sellaires et supra-sellaires, des tumeurs de toutes natures siégeant dans la région hypothalamo-hypophysaire, des tumeurs infiltrantes peuvent causer une hyperprolactinémie par le biais d'une déconnection hypothalamo-hypophysaire qui interrompt l'inhibition dopaminergique normale des cellules lactotropes : la PRL est sécrétée par le tissu antéhypophysaire sain et non par une tumeur (Christin et al 2005 ; Prabhakar 2008).

- Arachnoïdocèle

Il s'agit d'une hernie de l'arachnoïde, une des membranes constituant les méninges. Elle ne s'accompagne qu'exceptionnellement d'une hyperprolactinémie (Houde 2008).

- Autres : séquelle de radiothérapie encéphalique (irradiation crânienne), hypertension intracrânienne bénigne, encéphalite (atteinte de l'hypothalamus).

β) Les affections hypophysaires

- Syndrome de la selle turcique vide (*Empty Stella*)

Il s'agit de la présence dans une selle turcique agrandie ou non, d'un diverticule arachnoïdien dont le passage intrasellaire a été permis par une déhiscence partielle ou totale du diaphragme sellaire, entraînant un remplissage de la selle par du LCR dont la pression, à la longue, entraîne une déformation de la selle turcique. L'hypophyse saine est repoussée vers les parois de la selle pouvant élargir le volume intrasellaire (céphalées, troubles visuels, diminution de l'acuité visuelle ou atteinte du champ visuel).

L'hypophyse reste fonctionnelle, il n'y a pas d'insuffisance hypophysaire.

Une hyperprolactinémie de déconnection peut apparaître par étirement de la tige pituitaire (Schlienger 1991 ; Duron 1999).

- NEM 1

Appelée autrefois le syndrome de Wermer, la néoplasie endocrinienne multiple de type 1 est une pathologie héréditaire autosomique dominante dont le gène suppresseur de tumeur (codant la protéine ménine) est localisé sur le chromosome 11 et prédisposant aux

adénomes hypophysaires, adénomes parathyroïdiens, tumeurs du pancréas endocrine et à l'atteinte de l'ensemble des tissus neuroendocrines de l'organisme.

L'atteinte de l'antéhypophyse s'observe dans 20 à 40 % des cas, il s'agit le plus souvent d'un prolactinome ou d'un adénome à GH responsable d'une acromégalie (Reinwein *et al* 1996 ; Perlemuter *et al* 2003).

- Lésions inflammatoires

L'hypophysite lymphocytaire est une atteinte inflammatoire rare de la glande hypophysaire dont l'origine est très probablement auto-immune. Elle se traduit à l'examen histologique par une infiltration diffuse ou locale de l'antéhypophyse comportant principalement des lymphocytes et des macrophages. Elle est fréquente chez la femme jeune en fin de grossesse ou en post-partum. En revanche, sa survenue chez l'homme a été rarement rapportée dans la littérature.

Cliniquement, elle se manifeste souvent par un hypopituitarisme ou des troubles visuels simulant un adénome hypophysaire (céphalées, perturbations du champ visuel suite à la compression du chiasma optique). La diminution de la libido et l'impuissance sont les signes cliniques les plus souvent révélateurs chez l'homme.

Son diagnostic pré-opératoire est difficile posant un problème de diagnostic différentiel avec le macroadénome hypophysaire. L'IRM permet de suspecter le diagnostic en montrant une masse intra et extra-sellaire, symétrique, prenant le contraste de façon homogène et s'associant parfois à un épaissement de la tige pituitaire et un rehaussement méningé.

L'hyperprolactinémie est présente dans 30 % à 38 % des cas (Chelaïfa *et al* 2002 ; Caron 2006 ; Prabhakar 2008).

- Lésions infiltrantes (infiltration de l'hypophyse)

Les affections granulomateuses (sarcoïdose, histiocytose, tuberculose) atteignent plus volontiers l'hypothalamus que l'hypophyse (Duron 1999).

- Cancer primitif de l'hypophyse

Tumeur rarissime pouvant être sécrétante (GH, PRL ou ACTH) et diagnostiquée sur l'existence de métastases. Les prolactinomes malins (carcinomes des cellules de PRL) sont très rares. Ces tumeurs malignes libérant de la PRL comptent toutefois parmi les cancers de l'hypophyse les plus fréquents.

- Tumeurs (métastases, méningiomes ...)
- Hyperplasie des cellules à PRL

b) Causes médicamenteuses : hyperprolactinémies iatrogènes

De nombreux médicaments peuvent provoquer une hyperprolactinémie. La liste ici présente n'est pas exhaustive (*Fig. 20*) (Schlienger 1991, Maiter 2003 ; Houde 2008).

Les médicaments susceptibles d'entraîner une hyperplasie des cellules lactotropes, se divisent en 2 groupes :

- les inhibiteurs du système dopaminergique
- les stimulants des cellules à PRL : effet estrogénique direct ou indirect

α) Les inhibiteurs du système dopaminergique

Ils inhibent le tonus dopaminergique freinateur (provoquant donc une défrénation de la sécrétion de PRL).

- Les uns agissent en diminuant le stock ou en inhibant la synthèse de la dopamine ou des autres PIF (*Prolactin Inhibiting Factor*) : levée d'inhibition exercée sur les cellules lactotropes qui sécrèteront de la PRL en excès :

- les antihypertenseurs ;
- les antidépresseurs tricycliques : les antidépresseurs imipraminiques et les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine ;
- les antiépileptiques : carbamazépine (**Tégréto**l*)...

- D'autres agissent en bloquant les récepteurs dopaminergiques, empêchant la dopamine de s'y fixer et d'exercer son rôle d'inhibiteur donc sécrétion de PRL : ce sont des antagonistes :

- les neuroleptiques, antagonistes de la dopamine : les phénothiazines, les butyrophénones, les benzamides, carbipramine (**Prazinil***)...
- les anti-émétiques, antagonistes de la dopamine : benzamides (alizapride : **Plitican***), dérivés des phénothiazines (métopimazide : **Vogalène***) ;
- les analgésiques / opioïdes : méthadone, morphine, codéine

- D'autres médicaments hyperprolactinémisants peuvent être en cause dont :
 - les inhibiteurs de la sécrétion gastrique, antagonistes des récepteurs H₂ : cimétidine (**Tagamet***);
 - les antiacnéiques / rétinoïdes ;
 - les anorexigènes / sympathomimétiques ;
 - les antimigraineux : flunarizine (**Sibélium***) ;
 - gastrocinétiques / cholinergiques : cisapride (**Prépulsid***)
 - les tranquillisants / benzodiazépines : oxazépam (**Seresta***), lorazépam (**Témesta***) ;
 - les antituberculeux : isoniazide (**Rimifon***) ;
 - le traitement de la ménopause : véralipride (**Agréal***) ...

Les neuroleptiques et les anti-émétiques peuvent élever la concentration de PRL au-delà de 10 fois la limite supérieure à la normale (150 à 200 ng/ml voire 350 ng/ml pour les neuroleptiques retard). Les autres médicaments élèvent plus modestement la prolactinémie (Chanson 2002 ; Brue et *al* 2007).

β) Les stimulants des cellules à PRL

Les estrogènes (isolés ou associés à des progestatifs dans les pilules contraceptives estroprogestatives minidosées ou normodosées comme le **Stédiril*** pour les normodosées à 50 µg d'éthinylestradiol et **Triella***, **Adépal***, **Cycléane*** pour les minidosées respectivement triphasique, biphasique et monophasique) agissent directement sur la sécrétion antéhypophysaire de PRL en freinant la sécrétion de dopamine, de même, que l'utilisation des estrogènes dans les thérapeutiques hormonales substitutives chez les femmes ménopausées (**Estréva***, **Physiogyne***). Ce sont des antagonistes de la dopamine et sont susceptibles d'entraîner une hyperplasie des cellules lactotropes (effet global plutôt faible) ; pourtant, ils ne sont pas contre-indiqués lors du traitement des hyperprolactinémies : ils ne semblent pas être responsables d'augmentation du volume tumoral des microadénomes et peuvent même être proposés en prévention de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées ayant un antécédent de microprolactinome. S'il n'y a pas de désir de grossesse, la contraception estroprogestative est conseillée lors du traitement de l'hyperprolactinémie en association avec les agonistes dopaminergiques. En cas de macroadénome, la contraception de choix reste l'utilisation de microprogestatifs ou de progestatifs macrodosés (Reinwein et *al* 1996 ; Bachelot et *al* 2005).

La protiréline (**Stimu-TSH***) est un stimulateur direct de la sécrétion de PRL par les cellules lactotropes. C'est un tripeptide obtenu par synthèse et de même formule que la TRH, hormone hypothalamique provoquant la libération de la TSH ou thyrostimuline hypophysaire responsable de l'activité sécrétoire de la glande thyroïde. Elle est aussi indiquée lors d'exploration de la sécrétion de PRL lorsque le diagnostic d'anomalie de la sécrétion est douteux (Perlemuter et *al* 2003 ; Vidal 2008).

L'hyperprolactinémie est l'anomalie hypothalamo-hypophysaire la plus fréquente, il est important d'insister sur leur prévention en incitant à la prudence dans la prescription de certains neuroleptiques ou d'estroprogestatifs fortement dosés en estrogènes. La majorité des hyperprolactinémies est d'origine iatrogène (un à deux-tiers des cas). L'éventualité d'arrêt des thérapeutiques hyperprolactinémiantes doit être discutée avec le médecin, les spécialistes concernés et le patient. Il est possible de remplacer le médicament en cause par un autre moins hyperprolactinémiant. L'arrêt de ces médicaments doit entraîner une normalisation des taux de PRL dans les 2-3 jours qui suivent, s'ils sont réellement seuls en cause. Si l'arrêt du traitement est impossible, ce qui est peut-être le cas des psychotropes (phénotiazines, antidépresseurs tricycliques, benzodiazépines...), il faut pratiquer au moindre doute un test à la TRH et une IRM hypothalamo-hypophysaire afin de connaître l'existence ou non d'une pathologie tumorale pouvant être la cause de l'hyperprolactinémie. Il n'est pas justifié d'interrompre une contraception orale ou un traitement hormonal substitutif dans la plupart des cas. Si le médicament peut être interrompu, la PRL devra être contrôlée dans un délai variable selon les cas : quelques heures pour les anti-émétiques, quelques jours pour les neuroleptiques non retard, plusieurs semaines pour les neuroleptiques retard (formes Libération Prolongée) (Maiter 2003 ; Perlemuter et *al* 2003 ; Todd 2005 ; Brue et *al* 2007).

Neuroleptiques	Effet hyperprolactinémiant
Phénothiazines (Largactil* , Nozinan*)	+++
Butyrophénones (Haldol*)	+++
Thioxanthènes (Fluanxol*)	+++
Benzamides (Solian*)	+++
Risperidone (Risperdal*)	+++
Veralipride (Agréal*)	++
Loxapine (Loxapac*)	+
Olanzapine (Zyprexa*)	+
Pimozide (Orap*)	+
Antidépresseurs	
Tricycliques (Laroxyl* , Anafranil*)	+
Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine	
Fluoxétine (Prozac*)	cas rapportés
Paroxétine (Déroxat*)	cas rapportés
Citalopram (Séropram*)	+/-
Fluvoxamine (Floxyfral*)	+/-
Sertraline (Zoloft*)	+/-
Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline	
Venlafaxine (Effexor*)	+/-
Traitements des nausées, vomissements et antiulcéreux	
Benzamides (Primpéran* , Plitican*)	+++
Dérivés des phénothiazines (Vogalène*)	+++
Antihistaminique H2	
Cimétidine (Tagamet*)	+
Ranitidine (Azantac*)	+
Famotidine (Pepsidac*)	cas rapportés
Antihypertenseurs	
Vérapamil (Isoptine* , Tarka LP*)	++
Méthyl dopa (Aldomet*)	+
Résérpine (Tensionorme*)	+
Autres	
Morphine, Méthadone	+
Estrogènes à fortes doses	+
Inhibiteurs des protéases (antiviraux)	+/-

Fig 20. Principaux médicaments hyperprolactinémiants (Brue et al 2007 ;Cortet-Rudelli 2007)

1.2.3. Causes des hyperprolactinémies secondaires

Il s'agit d'une hyperprolactinémie d'accompagnement due à une cause périphérique ou exogène

a) Syndrome de Chiari-Frommel

Il correspond à une aménorrhée (absence du retour des règles) et d'une galactorrhée (écoulement laiteux pour le mamelon) persistantes en suite de couches chez une femme qui n'allait pas. Ce syndrome est parfois associé à une atrophie génitale et il est dû au fait que la sécrétion de PRL est maintenue alors que celle des gonadotrophines (FSH et LH) n'est pas suffisante pour induire une nouvelle maturation folliculaire et déclencher l'ovulation. Ce syndrome aménorrhée-galactorrhée du post-partum peut persister des mois, sans complication organique mais avec des taux d'estrogènes et de gonadotrophines bas. Ce syndrome survient surtout chez les primipares (1^{ère} grossesse), chez des femmes qui ont un adénome chromophile de l'hypophyse et chez celles qui ont eu une section de la tige hypophysaire pour traiter un cancer (Ganong 2005).

b) Maladie d'Addison

Elle se caractérise par une insuffisance de sécrétion d'hormone glucocortico-stéroïdienne et d'aldostérone. Ces hormones sont fabriquées par les glandes surrénales. La maladie d'Addison est également appelée insuffisance surrénalienne lente (Todd 2005).

c) Hypothyroïdie primaire, périphérique (hypothyréose)

C'est une cause classique, souvent méconnue d'hyperprolactinémie modérée (< 50 ng/ml habituellement), essentiellement dans les hypothyroïdies congénitales et dans les hypothyroïdies acquises de la femme jeune, par élévation de la production de TRH dans le sang portal central (Maiter 2003).

L'hypothyroïdie périphérique inhibe l'activité dopaminergique et stimule la production de peptides hypothalamiques favorisant la sécrétion de PRL. Elle est parfois même accompagnée d'une hyperplasie des cellules thyrotropes de l'antéhypophyse, visible en imagerie et pouvant diagnostiquer à tort une tumeur hypophysaire. L'hyperprolactinémie se normalisera avec le retour à l'euthyroïdie : elle disparaît par administration d'hormones thyroïdiennes (Chanson 2000 ; Heffner 2003 ; Perlemuter et al 2003).

L'hypothyroïdie secondaire (déficit en TRH) ne provoque pas d'hyperprolactinémie (Todd 2005).

d) Myxoedème

L'hyperprolactinémie du myxoedème est secondaire à l'hypersécrétion de TRH, excellent stimulant de la PRL (utilisé lors d'un test de diagnostic). Elle disparaît après traitement du myxoedème.

Le myxoedème est une infiltration cutanée entraînant un gonflement de la face et des membres : caractéristique de l'hypothyroïdie (insuffisance ou absence de sécrétion des hormones par la glande thyroïde). Il peut être accompagné de troubles intellectuels et sexuels (Perlemuter et *al* 2003).

e) Insuffisance rénale chronique/cirrhose hépatique

L'hyperprolactinémie est ici due à une insuffisance d'épuration de l'hormone. Cela entraîne une augmentation de la $\frac{1}{2}$ vie de la PRL modérée (25 - 100 voire jusqu'à 150 ng/ml). Cette hyperprolactinémie modérée est liée à la fois à une augmentation de la sécrétion de la PRL et à une diminution de sa clairance. Elle est présente chez 80 % des femmes et environ 30 % des hommes porteurs d'une insuffisance rénale chronique terminale (urémie), et chez 10 à 20 % des patients avec une insuffisance rénale modérée. Ces anomalies ne sont pas modifiées par l'hémodialyse mais disparaissent après la transplantation (Maiter 2003 ; Todd 2005).

Les taux de PRL peuvent être 2 à 3 fois les taux d'un sujet normal en cas de cirrhose, particulièrement chez les patients atteints d'une encéphalopathie hépatique (Christin et *al* 2005).

f) Causes neurogènes

Les causes neurogènes atténuent la libération de la dopamine dans le système porte hypothalamo-hypophysaire *via* le SNC (Crosignani 2006) :

- Lésions des seins et du thorax
- Brûlures
- Chirurgie mammaire et thoracique (mastectomie, thoracotomie)

La mastectomie consiste en l'ablation chirurgicale de la glande mammaire. Elle est souvent pratiquée dans le cas du cancer du sein.

La thoracotomie consiste en une incision chirurgicale de la paroi thoracique. Elle peut nécessiter l'ouverture du thorax ou simplement une incision entre les côtes. Elle permet l'accès aux différents organes.

- Lésions de la paroi thoracique (herpès zoster ou zona)

- Néoplasies de la paroi thoracique (néoplasie : tissu nouvellement formé d'une tumeur bénigne ou maligne)
- Lésions de la moelle épinière (épendymome, tumeurs)

Les traumatismes thoraciques peuvent induire une hyperprolactinémie par stimulation mamelonnaire.

g) Syndrome de Cushing

Appelé hypercorticisme chronique, il est lié à une hypersécrétion de corticostéroïdes par les glandes surrénales. Cette hypersécrétion est provoquée par un excès de sécrétion de corticotrophine (ACTH) par l'hypophyse, généralement dû à un adénome hypophysaire.

Ce syndrome est caractérisé par une obésité chronique de la partie supérieure du corps et un aspect bouffi du visage. Il s'observe surtout chez la femme entre 20 et 40 ans. L'hyperprolactinémie est présente dans environ 35 % des cas (Schlienger 1991 ; Reinwein et *al* 1996 ; Perlemuter et *al* 2003).

h) Acromégalie

Affection caractérisée par des modifications morphologiques hypertrophiques des os et des extrémités (mains, pieds) et du visage, associés à des troubles cardiaques. Elle touche essentiellement les femmes de 30 à 40 ans. Elle est due à une hypersécrétion de GH par un adénome de l'antéhypophyse. Cet adénome peut être mixte : PRL et GH (Duron et *al* 1999). L'hyperprolactinémie est présente dans environ 40 % des cas (Reinwein et *al* 1996).

i) Syndrome des ovaires polykystiques (syndrome de Stein-Leventhal)

Il s'agit d'une dystrophie ovarienne. L'hyperprolactinémie a été attribuée à une augmentation de l'activité des cellules lactotropes sous l'effet de l'hyperestrogénie observée dans ce syndrome (De Tourris et *al* 2000). L'hyperprolactinémie est transitoire (40 – 60 ng/ml), elle ne nécessite pas de traitement (Crosignani 2006).

j) Ovariectomie

C'est un acte chirurgical aboutissant à l'ablation de l'ovaire, elle peut être uni- ou bilatérale. Elle est pratiquée devant certaines tumeurs ovariennes. Elle induit une forte augmentation des niveaux plasmatiques de PRL pendant plusieurs semaines (Crosignani 2006).

k) Tumeurs estrogéno-sécrétrices de l'ovaire

l) Cancers des bronches ou du rein : sécrétion ectopique de PRL

- Adénocarcinome rénal
- Cancer broncho-pulmonaire (Gfmer 2008).

m) Hyperprolactinémie fonctionnelle ou idiopathique

Une hyperprolactinémie est dite « idiopathique » lorsque la PRL est modérément élevée (< 100 ng/ml), fluctuante, sans adénome hypophysaire identifiable à l'imagerie et sans autre cause évidente d'élévation de la PRL (notamment exclusion d'une macroprolactinémie). Elle est vraisemblablement secondaire à une hyperplasie diffuse des cellules lactotropes (avec un déficit central en dopamine) ou à un prolactinome microscopique (< 1-2 mm), trop petit pour être détecté par l'imagerie. L'évolution se caractérise par une régression spontanée (30 à 40 %), une stabilité (50 %) ou rarement une évolution vers un microadénome hypophysaire caractérisé (10 à 20 %). Un traitement se justifie si l'hyperprolactinémie est symptomatique : sa prise en charge est identique à celle du microadénome (Maiter 2003).

Les hyperprolactinémies idiopathiques représentent environ 5 % des cas dans un service spécialisé en endocrinologie où il n'existe pas de preuve d'une anomalie hypothalamo-hypophysaire (Reinwein et al 1996).

Ainsi une hyperprolactinémie fonctionnelle ou idiopathique sera retenue après élimination des autres causes et après un bilan complet n'ayant pas permis de conclure à un adénome à PRL (Touraine 2007).

1.3. Hyperprolactinémie avec anomalie moléculaire de la prolactine

Encore appelée macroprolactinémie, elle se définit par la présence dans le sang circulant d'une majorité de formes lourdes de PRL : forme moléculaire anormale : « big » ou « big-big » PRL (complexe prolactine-anticorps anti-prolactine). Le taux de PRL est modéré (< 150 ng/ml) avec une forme « big-big » représentant 20 à 100 % de la PRL totale. Elle concerne 22 à 26 % des patients hyperprolactinémiques selon les études Leslie et Gibney (Cortet-Rudelli 2007).

Cette forme particulière d'hyperprolactinémie n'a pas de traduction clinique : les cycles ovulatoires sont normaux et absence d'adénome. Ceci peut-être expliqué par une diminution d'effets biologiques liée à la difficulté des complexes à traverser la paroi capillaire. Dans certains cas, une galactorrhée peut apparaître (Delgrange 2006).

Du fait de la liaison de la PRL à des auto-anticorps dans le sang circulant, le résultat des tests dynamiques peuvent être anormaux. Ainsi, dans 25 % des cas, le test à la TRH (thyrolibérine) et le test au Métopropramide sont tous deux négatifs, suggérant une cause tumorale à l'hyperprolactinémie. Dans la majorité des cas, la réponse à ces tests est dissociée : la macroPRL répond seulement au Métopropramide. Du fait des irrégularités des résultats des tests de stimulation et dynamique, l'exploration fonctionnelle dynamique est peu informative dans une situation de macroprolactinémie.

L'exploration neuroradiologique hypophysaire est normale : absence d'adénome. La macroprolactinémie ou « fausse hyperprolactinémie » ne nécessite pas de traitement. Il faut noter sa possible association à des pathologies thyroïdiennes auto-immunes (Perlemuter et *al* 2003 ; Prabhakar 2008).

Toute hyperprolactinémie avec persistance de cycles ovulatoires et réponse normale au test Métopropramide seul, impose la réalisation d'une chromatographie de la PRL pour recherche d'un pourcentage anormal de big et surtout de big-big PRL (Sapin et *al* 2005 ; Cerba 2007).

Les données de la littérature portant sur un recul de plusieurs années s'accordent à montrer que le pourcentage de big-big PRL circulante est stable au cours de la vie chez les patients ayant une « fausse hyperprolactinémie » (Société Algérienne de Neurochirurgie 2005).

Ainsi, en l'absence d'une tumeur, des niveaux élevés de PRL relativement inactifs peuvent être la conséquence de la formation d'une macromolécule antiprolactinique par les auto-anticorps (Kulvinder et *al* 2003).

Schémas de synthèse : voir figures 21 et 22

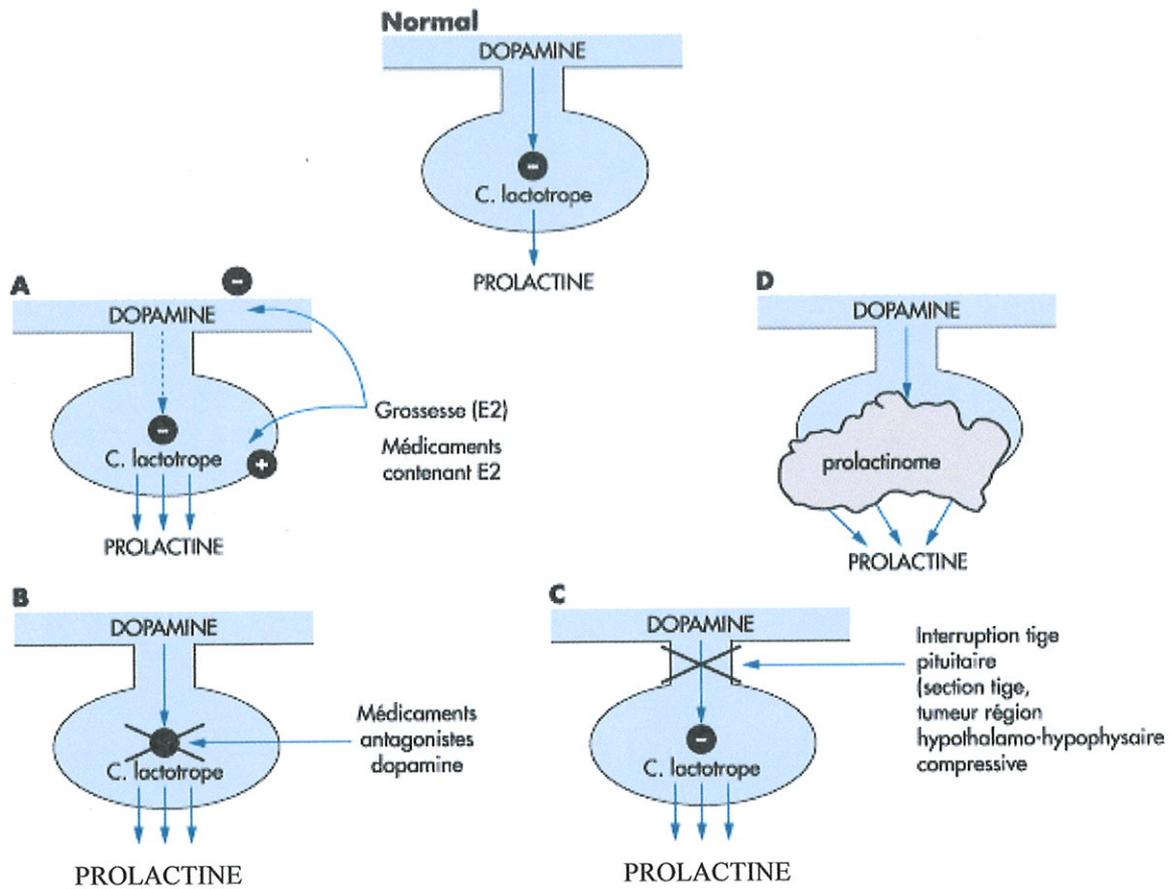


Fig. 21. Mécanismes physiopathologiques des hyperprolactinémies (Chanson 2000).

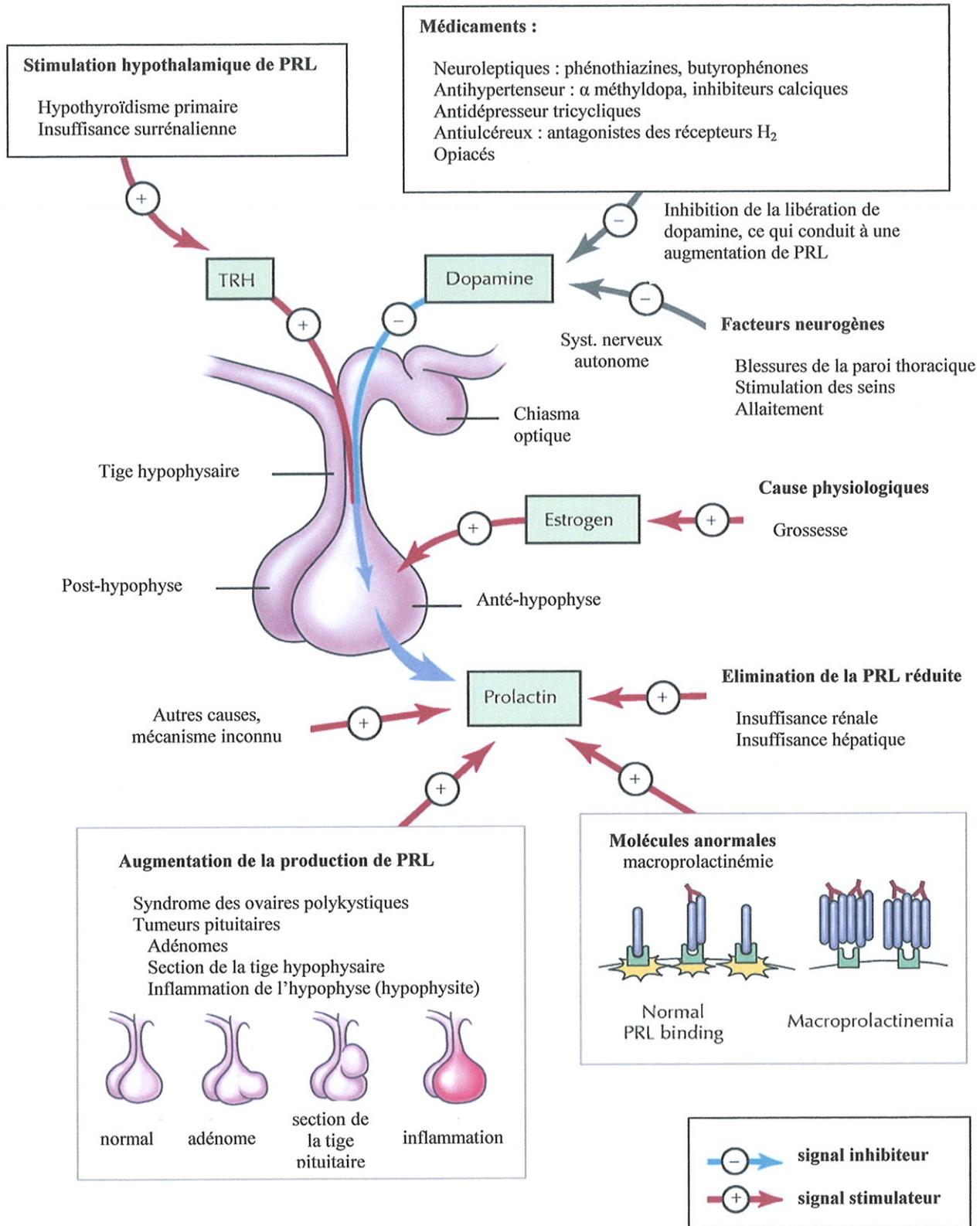


Fig. 22. Les différentes causes responsables d'hyperprolactinémie (Crosignani 2006).

2. MANIFESTATIONS CLINIQUES DES HYPERPROLACTINEMIES

Les symptômes liés à l'hyperprolactinémie, représentent un motif fréquent de consultation en particulier en Médecine Générale, en Endocrinologie, en Gynécologie et Médecine de la Reproduction (Brue et *al* 2007).

Toute hyperprolactinémie vraie, même très modérée, et quelle qu'en soit la cause peut être symptomatique, notamment par le biais de l'hypogonadisme hypogonadotrope qu'elle induit quasi systématiquement. Les autres symptômes sont liés aux effets propres de la PRL ou à l'étiologie sous-jacente, notamment une compression des structures nerveuses par un macroadénome hypophysaire (Maiter 2003 ; Touraine 2007).

2.1. Syndrome clinique

La présentation clinique dépend de l'âge et du sexe du patient, de la durée d'évolution de la tumeur et de sa taille. Les symptômes de l'hyperprolactinémie sont essentiellement endocriniens : hypogonadisme et galactorrhée. L'hypogonadisme se traduit différemment en fonction du sexe (aménorrhée chez la femme ; impuissance chez l'homme) quoique, dans les deux sexes, il soit à l'origine d'infertilité et, à long terme, d'ostéoporose (Brassier 2008 ; Gfmer 2008).

2.1.1. Chez la femme en période d'activité génitale

Des hyperprolactinémies sont fréquemment dépistées chez les femmes en raison de signes d'appel cliniques facilement décelables, amenant à consulter.

a) Galactorrhée

La galactorrhée est en général le premier symptôme, témoin direct de l'action hormonale : écoulement laiteux par le mamelon en dehors de l'allaitement. Son ancienneté est variable car elle n'inquiète la malade qu'au bout de quelques mois. L'écoulement peut être uni- ou le plus souvent bilatéral, intermittent et retrouvé à la pression de la glande mammaire.

Il est multipore et lactescent : il peut avoir tous les caractères intermédiaires entre le liquide translucide de type colostrum et l'aspect réellement lacté (Perlemuter et *al* 2003).

La galactorrhée peut être la seule manifestation de l'hyperprolactinémie en cas de prise d'estroprogestatifs qui masquent les troubles du cycle. Elle est absente avant la puberté, après la ménopause ou en cas d'hypoestrogénie (Schlienger 1991).

Très fréquente chez la femme, la galactorrhée est associée dans 30 % des cas à une oligo-spanioménorrhée (diminution du volume et de la durée des règles) et dans plus de 50 % des cas à une aménorrhée (absence de règles) (Perlemuter et *al* 2003).

Les trois causes les plus fréquentes d'une hyperprolactinémie entraînant une galactorrhée sont les adénomes hypophysaires (présente dans 80 % des cas), les drogues interférant avec l'action de la dopamine et l'hypothyroïdie (Heffner 2003 ; Touraine 2007).

Ainsi, l'hyperprolactinémie peut entraîner une galactorrhée, mais, souvent, il n'y a aucune anomalie endocrinienne décelable. Inversement, la grande majorité des femmes consultant pour une galactorrhée ont même une prolactinémie normale et des taux de PRL très importants peuvent exister en l'absence de toute galactorrhée (Ganong 2005 ; Brue et *al* 2007 ; Houde 2008).

Lorsqu'elle n'est pas spontanée (remarquée par la patiente), elle doit être systématiquement recherchée lors de l'examen physique (pression des mamelons) (Gfmer 2008).

b) Hypogonadisme

Chez la femme, l'hypogonadisme se traduit par des troubles menstruels qui sont d'autant plus sévères que la concentration de PRL est élevée avec une courbe des températures plates, absence de sécrétion de progestérone. L'hyperprolactinémie inhibe de façon plus ou moins complète la sécrétion pulsatile de GnRH et donc la sécrétion des gonadotrophines (FSH et plus particulièrement LH), ce qui a un effet direct sur l'ovaire avec perturbation de l'ovulation et du développement du corps jaune. On suppose que l'augmentation des taux de PRL entraîne une décharge hypothalamique plus importante de

dopamine et d'endorphine, qui supprime la pulsativité des neurones de la LH-RH dans l'hypothalamus (Chanson 2000 ; Kulvinder et al 2003).

En plus de son influence sur l'axe gonadotrope, l'excès de PRL provoque une altération du rétro-contrôle positif de l'estradiol sur la sécrétion des gonadotrophines et une inhibition de celle de progestérone par les cellules de la granulosa (Fig. 23) (Sadoul 2004).

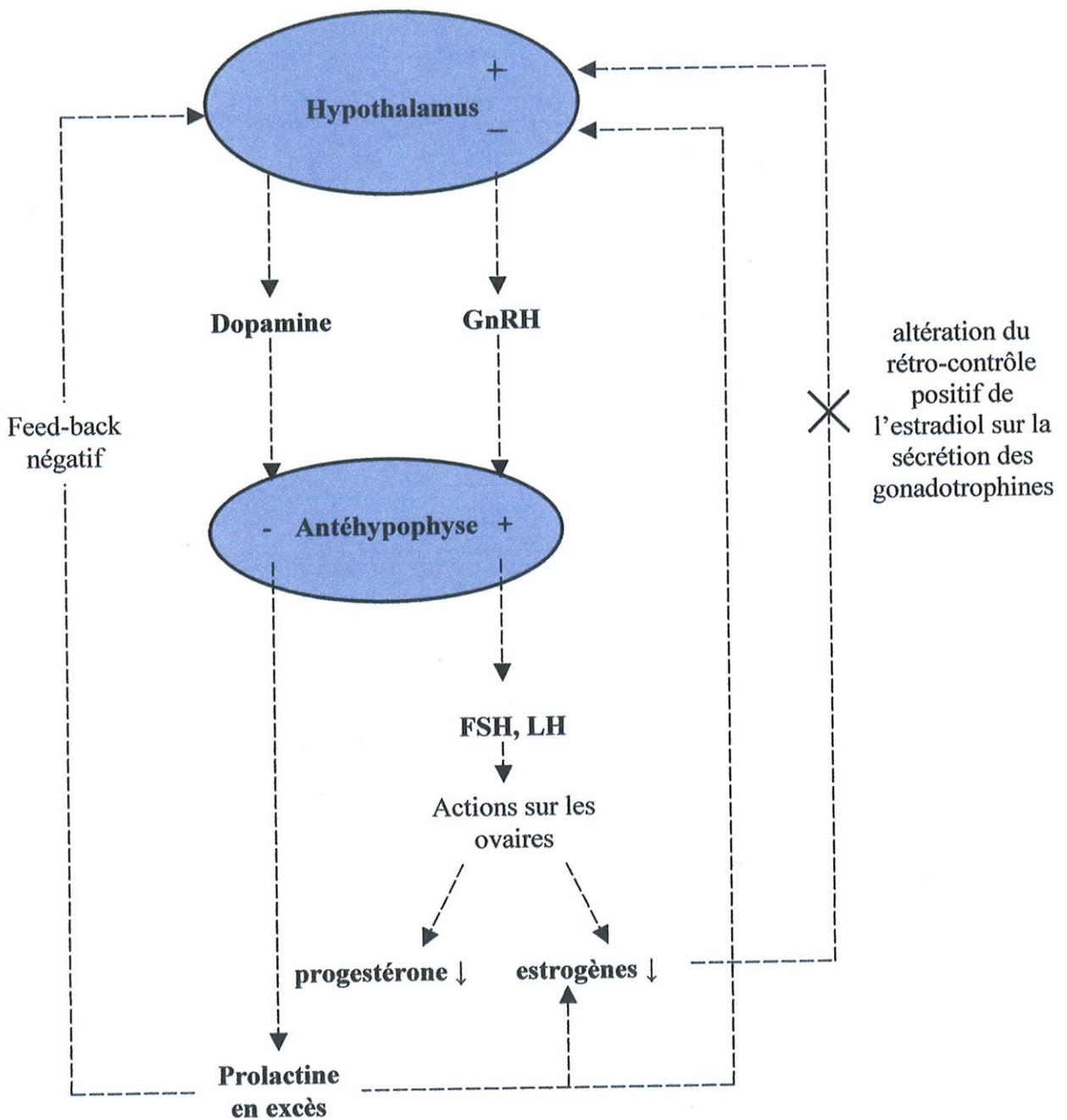


Fig. 23. Mécanisme de l'hypopituitarisme hypogonadotrope.

Les troubles du cycle menstruel semblent donc en relation avec les taux de PRL. Ils s'étendent de la spanioménorrhée à l'aménorrhée (le plus souvent secondaire) avec pour conséquence une infertilité par insuffisance lutéale. Environ 1/3 des hypofertilités de la femme sont en rapport avec une hyperprolactinémie (Touraine 2007).

On peut distinguer plusieurs cas de perturbation du cycle menstruel :

- **Dysovulation** avec une phase lutéale normale :

Les cycles sont irréguliers avec anomalie de la ponte ovarique. L'ovulation est quand même présente mais la phase lutéale est raccourcie. Lors d'une hyperprolactinémie débutante, la dysovulation est la première manifestation.

- **Cycles anovulatoires :**

Ils sont monophasiques, le plus souvent irréguliers : il y a anovulation.

- **Spanioménorrhée et oligo-spanioménorrhée :**

Allongement de l'intervalle qui sépare deux menstruations, synonyme de l'augmentation de la durée du cycle. Habituellement 28 jours séparent les règles successives. Dans la spanioménorrhée, cela peut aller jusqu'à 40 - 50 jours. Cycle de durée variable mais courbe monothermique plate.

Parfois, il s'agit d'une oligo-spanioménorrhée (moins de 4 cycles/an) qui se traduit en plus de l'augmentation de la durée du cycle par une réduction du flux menstruel.

- **Aménorrhée (90 % des cas) :**

Disparition des menstruations chez une femme en période d'activité génitale. Elle peut être précédée de troubles menstruels tels une période d'oligoménorrhée, de spanioménorrhée ou autres anomalies ou bien elle s'installe directement. Le plus souvent cette aménorrhée est secondaire, c'est à dire qu'elle survient chez une femme qui était jusque-là normalement réglée. Dans 20 à 25 % des consultations pour une aménorrhée secondaire, l'hyperprolactinémie représente une situation clinique fréquente, le fait d'abaisser la sécrétion de PRL rétablit les cycles menstruels normaux et la fertilité (Guiot et *al* 1981 ; Chanson 2002 ; Ganong 2005 ; Cortet-Rudelli 2007).

Trois syndromes d'aménorrhée-galactorrhée (75 % des cas) sont classiquement décrits :

- Aménorrhée-galactorrhée en dehors du post-partum sans tumeur hypophysaire décelable (syndrome d'Argonz-del-Castillo ou d'Ahumada del Castillo)
- Aménorrhée-galactorrhée du post-partum (syndrome de Chiari-Frommel)
- Aménorrhée-galactorrhée avec tumeur hypophysaire (adénome) : syndrome de Forbes Albright (Schlienger 1991 ; Houde 2008).

Ces symptômes sont évidemment masqués chez les femmes recevant une contraception hormonale. L'hyperprolactinémie peut se révéler alors seulement par les troubles du cycle après interruption de cette contraception chez une femme ayant un désir de grossesse : c'est la classique aménorrhée post-pilule (Brue *et al* 2007 ; Brassier 2008).

Les syndromes aménorrhée-galactorrhée du post-partum ne sont pas rares et sont en définitive la continuation « naturelle » de l'état physiologique de la grossesse, des adénomes à PRL surviennent aussi électivement dans cette période (Guiot *et al* 1981).

L'association aménorrhée-galactorrhée représente le tableau clinique le plus classique de l'hyperprolactinémie, ayant comme étiologie principale un adénome à PRL (prolactinome) : 1/3 des femmes présentant ce syndrome sont porteuses d'une tumeur hypophysaire sécrétant de la PRL. Dans ces cas, un dosage plasmatique de la PRL s'impose, suivi, en cas d'hyperprolactinémie confirmée, d'un examen neuroradiologique de la selle turcique (Perlemuter *et al* 2003 ; Touraine 2007).

La PRL en excès exerce un effet antigonadotrope, la fréquence des troubles croît avec l'élévation de la prolactinémie. Au delà de 100 ng/ml, l'existence de règles est exceptionnelle. Ainsi, plus la prolactinémie est élevée, plus la probabilité de survenue d'une aménorrhée est importante. A l'opposé, une hyperprolactinémie modérée entraîne uniquement des irrégularités menstruelles (*Fig. 24*) (Reinwein *et al* 1996 ; Molitch 2004).

Cependant, une aménorrhée peut être observée avec un taux de PRL normale : dans ce cas, elle est d'origine hypothalamique, elle résulte de l'incapacité de l'hypothalamus à libérer GnRH (Girard *et al* 2005).

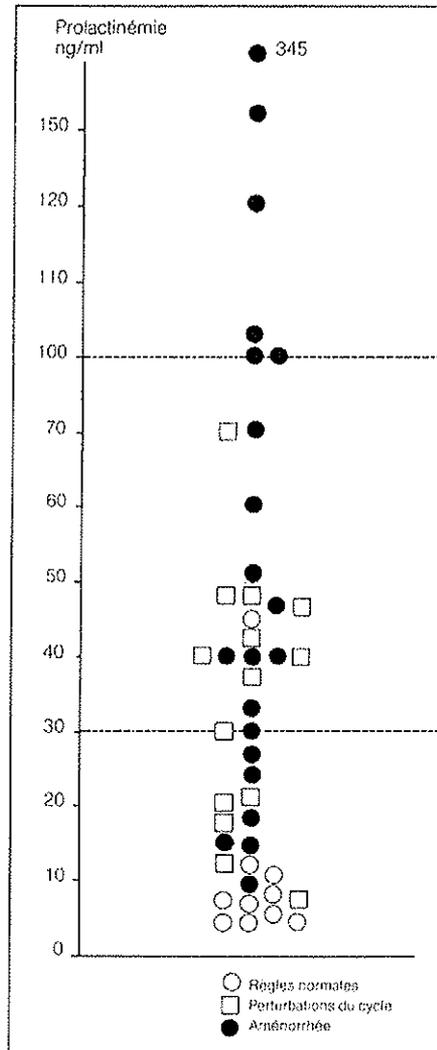


Fig. 24. Relations entre les perturbations du cycle menstruel et la prolactinémie (Breteau et al 1981).

Une stérilité est fréquente par anovulation ou dysovulation avec conservation des cycles. L'hypogonadisme peut aussi s'accompagner d'une diminution de la libido, de sécheresse vaginale et de dyspareunies (douleurs au moment des rapports sexuels), liées à l'hypoestrogénie accompagnant fréquemment l'hyperprolactinémie. On sait que 20 % des infertilités d'origine hormonale sont liées à une pathologie de la PRL. Tout trouble des règles, à type d'aménorrhée ou oligoaménorrhée, toute infertilité justifient donc un dosage plasmatique de la PRL (Chanson 2002 ; Maiter 2003).

2.1.2. Chez l'homme

Les manifestations cliniques sont endocriniennes dans la moitié des cas, compressives dans l'autre moitié. Les symptômes sont plus insidieux et retardés, ce qui est en partie responsable du délai de diagnostic (parfois 10 ans) au stade de macroadénome invasif. Dans ces cas, on retrouve souvent des symptômes compressifs associés à la taille de la tumeur, tels qu'une atteinte des champs visuels ou une céphalée (Touraine 2007).

Chez l'homme, l'hypogonadisme induit une baisse de la libido (80 % des sujets), avec une impuissance érectile (dysérection) sporadique ou non et / ou une infertilité. Une action de la PRL sur le SNC et sur les corps caverneux péniens serait également impliquée dans les troubles érectiles (Molitch 2004).

L'hyperprolactinémie inhibe la libération pulsatile de LH par l'antéhypophyse, ce qui conduit à une diminution de la synthèse de testostérone. Elle inhibe aussi l'activité de la 5- α -réductase et affecte la spermatogenèse pouvant favoriser une azoospermie (absence totale de spermatozoïdes dans le sperme) ou une oligospermie (faible quantité de spermatozoïdes dans le sperme). Leur survenue chez un homme jeune doit faire systématiquement évoquer le diagnostic. Mais ces symptômes sont rarement à l'origine de la découverte de l'hyperprolactinémie. En effet celle-ci est souvent en rapport avec un macroadénome à PRL qui peut être à l'origine d'un syndrome tumoral (Kulvinder et *al* 2003 ; Maiter 2003).

Une diminution de la pilosité n'intervient que chez les patients présentant un hypogonadisme de très longue durée. Il est à noter que les testicules deviennent mous alors que le volume testiculaire demeure normal (> 15 ml). La présence d'une gynécomastie est rare, même en cas de galactorrhée (présente chez environ 15-25 % des sujets lorsqu'elle est recherchée systématiquement). La gynécomastie correspond à une augmentation du volume de la glande mammaire chez l'homme, elle être unilatérale, mais elle est le plus souvent bilatérale. Elle résulte de l'augmentation du rapport estrogènes/androgènes dans le plasma, que ce soit par augmentation des estrogènes circulants ou par diminution des androgènes (De Rosa et *al* 2003 ; Brue et *al* 2007).

De manière générale, la gynécomastie et la galactorrhée sont rares chez les hommes hyperprolactinémiques même avec des taux très importants de PRL, en raison des faibles niveaux d'estrogènes (Crosignani 2006 ; Ganong 2005).

D'autres signes d'hypogonadisme peuvent survenir comme une ostéopénie, une perte des caractères sexuels et de la masse musculaire (Houde 2008).

Ces manifestations cliniques disparaissent chez l'homme quand la sécrétion de PRL est réduite. L'utilisation des agonistes dopaminergiques permettra de normaliser la PRL et la testostérone plasmatiques, excepté pour les macroadénomes hypophysaires au cours desquels un déficit androgénique peut parfois persister par lésion des cellules gonadotropes (De Rosa et al 2003 ; Ganong 2005).

2.1.3. Enfants – Période pubertaire dans les 2 sexes

L'hyperprolactinémie de l'enfant est assez rare, elle s'exprime peu cliniquement et le diagnostic est encore parfois tardif. L'adénome peut être responsable d'un retard pubertaire associé ou non à un retard de croissance. Chez la jeune fille, elle peut être responsable d'une aménorrhée primaire ou d'une aménorrhée primo-secondaire (les règles surviennent une ou deux fois) et parfois de galactorrhée ; chez le garçon, d'une gynécomastie et des testicules petits par rapport à l'âge osseux (Cerba 2007 ; Gfmer 2008).

Les symptômes tumoraux sont identiques à ceux décrits chez les adultes, il faut souligner la plus grande fréquence, à cet âge, de tumeurs volumineuses, invasives et rapidement évolutives. L'évolution des macroprolactinomes à long terme est comparable à celle des adultes, globalement bonne sous traitement médical avec récupération clinique et récupération de la fonction gonadique (Guiot et al 1981 ; Roques et al 2005).

Les retards de croissance qui peuvent être dus à un défaut de sécrétion d'hormone de croissance justifient un dosage de PRL qui peut faire suspecter, en cas d'élévation, l'existence d'un syndrome de masse hypothalamo-hypophysaire (macroprolactinome, germinome, craniopharyngiome ...) (Brue et al 2007).

2.1.4. La femme post-ménopausée

La femme post-ménopausée n'est plus en activité génitale, donc l'absence des troubles menstruels ne peuvent plus attirer l'attention. L'hyperprolactinémie est le plus souvent

asymptomatique et découverte fortuitement. Ce sont les signes tumoraux qui font découvrir un éventuel macroprolactinome (Maiter 2003).

La galactorrhée est beaucoup plus rare, en raison de l'hypoestrogénie endogène et l'excès de PRL se manifeste par très peu de signes fonctionnels (Brue et *al* 2007).

2.1.5. Sujet âgé

Le prolactinome est relativement rare chez le sujet âgé (> 65 ans). Il représente environ 20 % des adénomes hypophysaires. Ils se caractérisent par la prédominance des macroadénomes dont 30 % sont qualifiés d'adénomes géants, ce qui explique la fréquence de retentissement ophtalmologique et de l'insuffisance antéhypophysaire, et dans 30 % des cas, l'adénome est découvert lors d'une imagerie pratiquée devant des troubles neurologiques graves. Mais le plus souvent, il s'agit d'un adénome non sécrétant (Azzoug et *al* 2005).

2.1.6. Dans les deux sexes

a) Manifestations d'hypoestrogénie

Chez les patients hyperprolactinémiques, le retentissement osseux de la carence prolongée en estrogènes peut également se traduire par une déminéralisation osseuse pouvant induire une ostéopénie découverte dans le cadre d'un bilan osseux, plus souvent qu'à l'occasion d'une fracture pathologique. A long terme on peut observer une ostéoporose (risque majoré par 4 à 5 sous hyperprolactinémie).

Le contenu osseux vertébral est diminué de 25 à 35 % chez les femmes ayant une aménorrhée depuis 5 ans. Les estrogènes ont un rôle stimulant sur la libération de PRL. En retour, par un phénomène de feed-back négatif, une hyperprolactinémie provoque une hypoestrogénie. Or les estrogènes accroissent l'activité ostéoblastique des cellules osseuses (les ostéoblastes participent à la synthèse du tissu osseux), accélèrent la soudure des épiphyses osseuses. Une femme hyperprolactinémique (notamment lors de prolactinome) peut développer une ostéoporose secondaire par déficience en estrogènes dont la cause est endocrinienne (Ganong 2005 ; Brue et *al* 2007).

Ainsi, l'ostéopénie est une conséquence de l'hyperprolactinémie persistante, autant chez l'homme que la femme (Houde 2008).

En outre, les patients atteints d'un déficit prolongé en estrogènes ne bénéficieront pas de leur effet protecteur sur les fonctions cardiovasculaires (Crosignani 2006).

a) Autres

Dans le cas d'un prolactinome, un femme sur cinq signale un gain de poids significatif pouvant atteindre 5 à 8 kg sur 2 ans, temps qui peut être un délai moyen de diagnostic.

Cette prise de poids aussi bien chez les hommes que chez les femmes résulte de la présence d'une sécrétion de PRL hypophysaire d'origine tumorale. Elle est fréquente et régressera sous traitement chirurgical seul ou associé au traitement médical (Guiot et *al* 1981 ; Crosignani 2006 ; Prabhakar 2008).

2.2. Syndrome de masse tumoral

Ce syndrome est lié à l'envahissement ou à la compression des structures avoisinantes, notamment certains nerfs, par une tumeur intracrânienne (macroadénome ou un microadénome très mal situé (proche du sinus caverneux) qui peut exceptionnellement être envahissant) (Brue et *al* 2007).

Les signes suivants, sont liés à un effet de masse de la tumeur :

- **Céphalées fréquentes (40 %) :**

Apparition soudaine de violents maux de tête, à prédominance frontale, plus rarement orbitaire ou bi-temporale, avec irradiations fréquentes du cortex. Elles sont peu spécifiques, non pulsatiles et calmées par des antalgiques habituels. Leur intensité n'est pas directement corrélée au volume de la tumeur et aux taux de PRL (Brue et *al* 2007 ; Brassier 2008).

Les céphalées existent surtout en cas de macroadénome invasif, mais peuvent aussi se rencontrer, rarement, dans les adénomes enclos de petite taille, par mise en tension du diaphragme sellaire (Duron 1999 ; Endocrino 2002).

- Troubles du champ visuel bitemporaux :

Ils ne sont souvent perçus que tardivement par les patients car ils concernent le champ visuel avant d'atteindre l'acuité visuelle (Brue et al 2007).

Expansions vers le haut, ils résultent d'un envahissement ou d'une compression du chiasma optique par une tumeur avec expansion supra-sellaire pouvant induire une amputation du champ, l'hémianopsie (surtout bitemporale, rarement temporale) étant l'atteinte la plus fréquente. Cette dernière correspond à l'affaiblissement ou la perte de la vue dans une moitié du champ visuel, de l'un ou plus souvent des deux yeux.

Le chiasma optique est touché, il se trouve à quelques millimètres au-dessus de l'hypophyse dont il n'est séparé que par une simple membrane. Il correspond au croisement des nerfs optiques provenant de l'œil gauche et de l'œil droit au niveau du corps de l'os sphénoïde (Perlemuter et al 2003).

Les troubles du champ visuels sont responsables d'une gêne visuelle, d'une impression de voile devant les yeux, d'une difficulté à viser un point. L'hémianopsie bitemporale, souvent révélatrice, attire l'attention sur une pathologie de la selle turcique (Chanson 2002 ; Gfmer 2008).

L'atteinte du champ sera précisée par campimétrie (appareil de Goldman) qui pourra évoquer le diagnostic devant une quadranopsie temporale (perte de la vision dans un quart du champ visuel), voire à un stade plus tardif, devant une hémianopsie. Parfois, l'atteinte du champ visuel va même jusqu'à la cécité avec atrophie optique au fond d'œil, en l'absence d'opération. Cependant, les troubles du champ visuel peuvent être moins typiques : scotome (amputation du champ visuel correspondant le plus souvent à une tâche noire), simple agrandissement de la tache de Mariotte (tache qui correspond au seul point de la rétine qui ne voit pas (absence de photorécepteur), endroit où le nerf optique et les vaisseaux sanguins quittent l'œil) ... (Endocrino 2002).

Toute altération du champ visuel doit faire évoquer la possibilité d'une tumeur hypothalamo-hypophysaire (Schlienger 1991 ; Duron 1999).

Ainsi, les troubles du champ visuel impliquent donc une prise en charge rapidement efficace, médicale ou chirurgicale afin d'éviter des complications pouvant aller jusqu'à la cécité (Brue et al 2007).

- **Ophthalmoplégie :**

Elle peut résulter d'une compression des nerfs crâniens III principalement, voire plus rarement IV, V et VI par *expansion latérale* dans le sinus caverneux ; les adénomes très invasifs peuvent entraîner une paralysie oculomotrice avec ptosis, diplopie binoculaire (vision double), spécifique des nerfs atteints (Duron 1999 ; Kulvinder et *al* 2003).

Possibilité d'exophtalmie en raison de la gêne au retour veineux (les veines orbitaires se drainent dans le sinus caverneux) et d'atteinte du trijumeau avec paresthésies ou algies faciales (surtout dans le territoire du V₁) (Schlienger et *al* 2005).

La diplopie peut être explorée par un test de Lancaster, test permettant de diagnostiquer une paralysie ou une lésion musculo-nerveuse de l'œil (Endocrino 2002).

Les troubles ophtalmologiques (baisse de l'acuité visuelle et/ou amputation du champ visuel et/ou diplopie) touchent environ 13 % des femmes et 60 % des hommes hyperprolactinémiques (Roux et *al* 2002 ; Molitch 2004).

- **Susceptibilité aux infections du système nerveux central :**

Vers le bas, la tumeur peut éroder le plancher de la selle turcique et faire irruption dans le sinus sphénoïdal, créant ainsi une brèche entre les fosses nasales, le contenu intra-sellaire et le LCR. Cette brèche est obturée par la tumeur, mais après son ablation elle peut être à l'origine d'une rhinorrhée de LCR avec risque d'infection (aux pneumocoques) et de méningite.

Cette rhinorrhée de LCR peut être mise en évidence avec une bandelette urinaire qui retrouve du glucose dans le liquide (Duron 1999).

- **Syndrome d'hypertension intracrânienne (en cas de tumeur volumineuse) :**

Plus à distance, d'énormes tumeurs hypophysaires (prolactinomes géants) peuvent envahir les lobes frontaux, temporaux ou plus en arrière obstruer les citernes pré-pédonculaires et pré-pontiques et créer une hypertension intra crânienne avec stase papillaire au fond d'œil, traduisant l'envahissement du 3^{ème} ventricule avec blocage du foramen de Monro (blocage de la circulation du LCR) provoquant une hydrocéphalie interne et un état comateux. Ce syndrome associe céphalées constantes, nausées, vomissements, troubles de l'oculo-motricité et diplopie, œdème papillaire de stase bilatérale, troubles de la conscience, signes neurologiques (Duron 1999 ; Christin et *al* 2005 ; Schlienger et *al* 2005).

Le syndrome de masse tumorale doit être recherché ou suspecté en cas d'élargissement de la selle turcique, de céphalées, de troubles de la vision avec amputation du champ visuel ou devant certains signes d'appels endocriniens (Schlienger 1991).

2.3. L'apoplexie hypophysaire

La survenue d'une apoplexie hypophysaire est exceptionnelle, elle correspond à une hémorragie intra-tumorale suite à une nécrose hémorragique brutale d'une partie ou de la totalité de l'adénome, ou à un saignement aigu intra-adénomateux. Elle peut être révélatrice ou compliquer un adénome connu. En général, elle est souvent secondaire à un macroadénome pré-existant.

Sa traduction clinique peut se limiter à quelques céphalées lorsqu'il s'agit par exemple d'un microadénome à PRL (dans 20 % des cas), ou à l'inverse être responsable d'une situation dramatique s'il s'agit d'un macroadénome, associant à des degrés divers, céphalées, troubles visuels à type de diplopie par compression des nerfs crâniens dans le sinus caverneux ou d'amputation du champ visuel par compression du chiasma, voire des signes d'hypertension intra crânienne, paralysie oculomotrice, ptosis, syndrome méningé, insuffisance surrénale aiguë, troubles de la conscience dans les formes les plus sévères, voire coma ; l'hémorragie peut être spontanée ou favorisée par un traitement anticoagulant ou antiagrégant plaquettaire prescrit pour une autre pathologie.

Une nécrose intra-tumorale, habituellement partielle, peut ainsi s'observer dans les prolactinomes, elle peut aboutir plus ou moins aux mêmes conséquences, même si en réalité elle est souvent asymptomatique, elle est parfois favorisée par un traitement médical par des agonistes dopaminergiques (bromocriptine) (Bonneville et *al* 2009).

Une nécrose hémorragique brutale de la totalité de l'adénome peut conduire à une selle turcique partiellement vide et un hypopituitarisme (Duron 1999 ; Brassier 2008).

L'apoplexie hypophysaire est une urgence neurochirurgicale. L'imagerie faite en urgence permet le diagnostic en montrant un adénome en voie de nécrose ou d'hémorragie (Chanson 2002 ; Fomekong et *al* 2006).

2.4. Syndrome d'insuffisance antéhypophysaire

Ce syndrome témoigne d'un déficit de sécrétion des hormones antéhypophysaires plus ou moins complet.

Trois mécanismes peuvent être en cause :

- Destruction organique des cellules hypophysaires saines avoisinantes due à un envahissement de la tumeur (adénomes hypophysaires sécrétants ou non sécrétants)
- Compression ou envahissement de la tige pituitaire, gênant les communications entre l'hypothalamus et l'hypophyse
- Fonctionnel : l'hypersécrétion de certaines hormones peut en freiner d'autres. L'hypersécrétion de PRL induit une insuffisance gonadotrope (Duron 1999).

L'insuffisance antéhypophysaire est une complication des macroadénomes, elle peut survenir, par effet de masse intra-sellaire. Le diagnostic est rendu difficile par le fait que son début est souvent insidieux (Schlienger 1991 ; Gfmer 2008).

Toute insuffisance hypophysaire impose une imagerie de l'hypophyse (Duron 1999).

Toutes les lignées hypophysaires peuvent être atteintes (panhypopituitarisme), de manière isolée ou associée. Cependant, l'atteinte la plus précoce et la plus fréquente est celle de la fonction gonadotrope.

La forme complète avec atteinte de l'ensemble des fonctions hypophysaires (panhypopituitarisme) est rare et associe une atteinte des caractères sexuels primaires (signes « sexuels ») et des caractères sexuels secondaires (signes cutanés). Les manifestations cliniques d'un panhypopituitarisme regroupent la symptomatologie des cinq axes décrits ci-dessous. C'est un syndrome grave dont l'évolution spontanée est compliquée d'accidents hypoglycémiques ou de collapsus cardiovasculaire et se terminerait en l'absence de traitement par un coma hypopituitaire. C'est la raison pour laquelle un diagnostic et un traitement précoces sont indispensables (Duron 1999 ; Nguenan 2003).

Une atteinte isolée ou combinée de chaque axe hypothalamo-hypophysaire peut s'observer, apparition dans l'ordre chronologique suivant :

- Déficit gonadotrope
- Déficit somatotrope
- Déficit corticotrope
- Déficit thyrotrope
- Déficit en PRL

2.4.1. Déficit gonadotrope

Les signes cutanés sont communs dans les 2 sexes : atrophie cutané-phanérienne (peau fine, sèche, plissée), rides fines ; pâleur cutané-muqueuse (d'albâtre), notamment sur des régions normalement pigmentées (aréoles des seins, scrotum) ; dépilation axillo-pubienne, cheveux fins et secs.

Signes sexuels communs aux deux sexes : diminution de la libido, stérilité.

Une asthénie et une apathie ont été également rapportées (Endocrino 2002 ; Nguenan 2003).

Chez la femme :

- troubles des règles (spanioménorrhée, aménorrhée secondaire sans bouffée de chaleur)
- absence de retour de couches en post-partum
- signes de carence estrogénique (involution mammaire, atrophie de la muqueuse vulvaire et vaginale, hypoplasie utérine, dyspareunie)
- frigidité
- déminéralisation osseuse

Chez l'homme :

- impuissance
- atrophie testiculaire
- disparition de la pilosité du visage
- diminution de la force musculaire
- déminéralisation osseuse (Chanson 2002 ; Kuhn et al 2005).

2.4.2. Déficit somatotrope

Chez l'adulte, il est responsable d'un déséquilibre de répartition entre masse maigre et masse grasse :

- diminution de la masse maigre surtout musculaire
- augmentation de la masse grasse surtout abdominale
- réduction de la densité minérale osseuse

Chez l'enfant, il est surtout responsable d'un retard de croissance staturo-pondéral dit harmonieux :

- retard d'apparition des points d'ossification
- ralentissement de la courbe de croissance
- déséquilibre masse grasse/masse maigre identique à l'adulte
- hypoglycémies en cas de jeun (rares) (Duron 1999 ; Kuhn et *al* 2005).

2.4.3. Déficit corticotrope

Les manifestations cliniques sont presque exclusivement la traduction du déficit en cortisol. Elles correspondent au tableau d'insuffisance surrénalienne :

- asthénie
- hypotension artérielle (pouvant entraîner un collapsus cardiovasculaire dans les cas les plus graves)
- troubles digestifs (anorexie, nausées, vomissements, douleurs abdominales, diarrhées ou constipation)
- hypoglycémies du à un déficit de la néoglucogénèse hépatique
- amaigrissement, perte pondérale modérée
- crampes musculaires, opsiurie (retard de la miction)
- dépigmentation de la peau (mélanodermie)
- aménorrhée

Le déficit corticotrope peut entraîner une insuffisance surrénalienne aiguë et doit donc être systématiquement recherché et substitué (en particulier en pré-opératoire) (Chanson 2002 ; Kuhn et *al* 2005).

2.4.4. Déficit thyroïdienne

Il correspond au tableau d'hypothyroïdie souvent modéré sans myxœdème, la symptomatologie est exclusivement liée au déficit en thyroxine :

- frilosité, apathie
- constipation
- bradycardie
- ralentissement psychomoteur, bradypsychie
- peau sèche, dépilation plus ou moins importante (aisselles, pubis et sourcils)
- absence d'infiltration tégumentaire (ou alors présente mais modérée)

Il faut évoquer un adénome hypophysaire devant tout syndrome d'insuffisance thyroïdienne sans signe d'infiltration myxœdémateuse (Kuhn et *al* 2005 ; Leroy et *al* 2005).

2.4.5. Déficit en prolactine

Le déficit lactotrope est très rare, il correspond à la destruction complète de l'hypophyse. Il est asymptomatique sauf dans le post-partum où il se traduit par une absence de montée laiteuse après l'accouchement, impossibilité d'allaiter (syndrome de Sheehan : nécrose hypophysaire hémorragique du *post-partum* entraînant un hypopituitarisme complet ou partiel) (Perlemuter et *al* 2003 ; Kuhn et *al* 2005).

Ainsi, qu'ils soient sécrétants ou non sécrétants, les adénomes hypophysaires peuvent, lorsqu'ils sont volumineux, entraîner un hypopituitarisme : il s'agit de déficits antéhypophysaires, mais n'entraînent pas en général de déficit posthypophysaire (diabète insipide). Il faut souligner que cet hypopituitarisme est le plus souvent incomplet, atteignant d'abord la sécrétion gonadotrope et de ce fait fréquemment ignoré puis, somatotrope ; l'insuffisance corticotrope puis thyroïdienne sont tardives dans l'évolution des adénomes hypophysaires, témoignant d'un volume tumoral déjà important et se traduisant par une asthénie, méconnue ou négligée.

Des traitements substitutifs (hormonothérapie substitutive) sont alors administrés pour palier les déficits des hormones antéhypophysaires. Une insuffisance anté-hypophysaire doit être recherchée chez tout patient porteur d'un adénome hypophysaire (Chanson 2002 ; Leroy et *al* 2005).

SCHEMA DE SYNTHESE

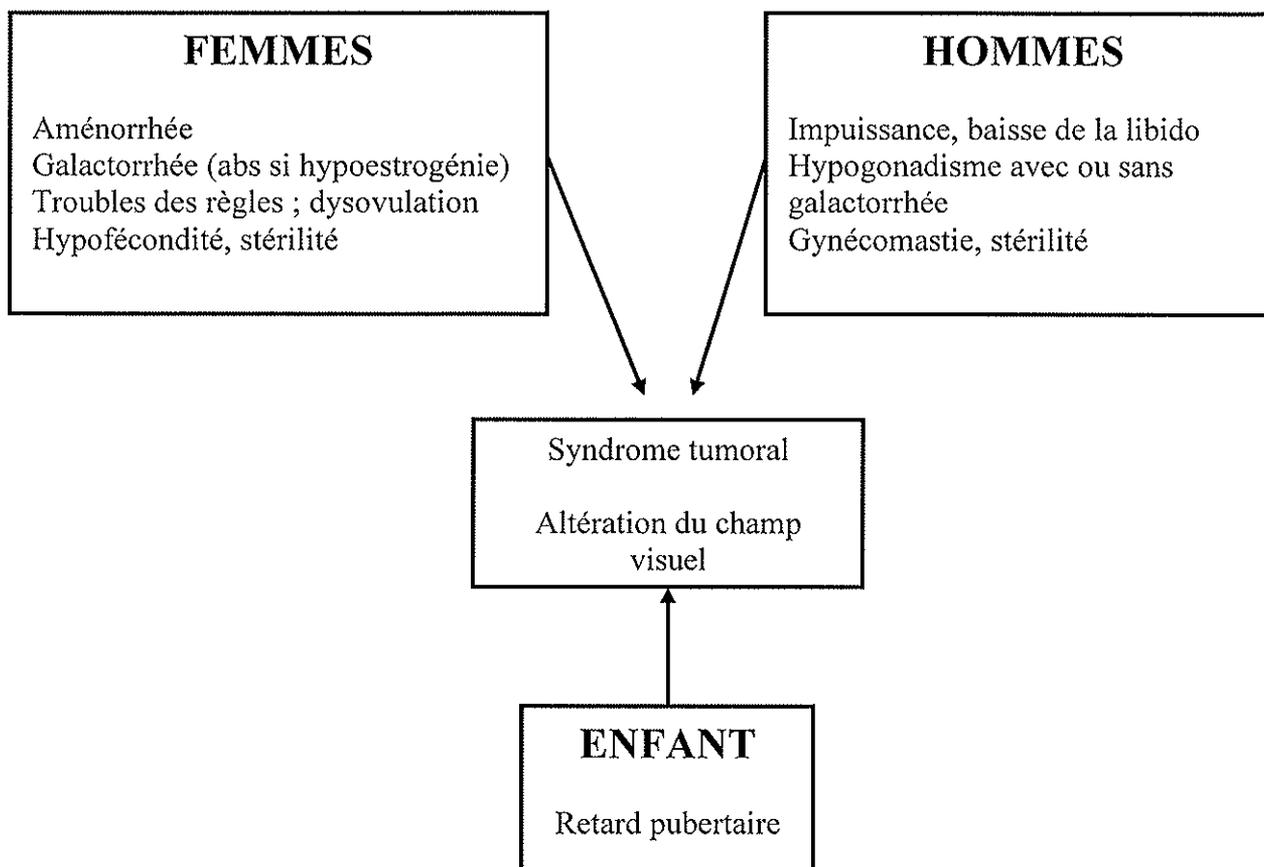


Fig. 25. Signes fonctionnels et signes cliniques (Thabalard et al 1998).

	Prévalence
Population générale	1-1,5 %
Aménorrhée ou spanioménorrhée	20%
Insuffisance lutéale	22%
Galactorrhée ou stérilité	30 %
Syndrome aménorrhée-galactorrhée	75 %

Fig. 26. Prévalence de l'hyperprolactinémie (Gfmer 2008).

3. DIAGNOSTIC

En règle générale, le diagnostic est aisé grâce à la concordance des signes cliniques, biologiques et radiologiques.

3.1. Anamnèse et examen clinique

L'hyperprolactinémie est un motif fréquent de consultation en Endocrinologie. Dans la liste des diagnostics, il s'agit de la 3^{ème} cause d'anovulation chronique et d'aménorrhée secondaire (Heffner 2003).

Chez une femme en période d'activité génitale, les circonstances de découverte de l'hyperprolactinémie sont généralement en rapport avec son influence sur l'axe gonadotrope, à l'origine de troubles du cycle menstruel associés ou non à une galactorrhée ou à une infertilité (Touraine 2007).

Il faut suspecter l'hyperprolactinémie devant le syndrome aménorrhée-galactorrhée en éliminant la cause principale d'aménorrhée secondaire, en particulier la grossesse qui est une cause physiologique : test de grossesse indispensable (dosage de l'HCG pour *Human Chorionic Gonadotrophin*, hormone spécifique à la grossesse, présente dans les urines et sécrétée par l'œuf puis par le placenta).

Parfois, la galactorrhée est spontanée, notée par la femme qui la signale à son médecin. Le plus souvent (80 % des cas), elle est uniquement provoquée, découverte fortuitement par la patiente ou, systématiquement, à l'occasion d'un examen clinique. Lorsqu'elle existe, elle n'est significative que si elle est faite de liquide lactescent contenant de la caséine et qu'elle survient à distance du *post-partum*. La découverte d'une galactorrhée n'est pas synonyme d'hyperprolactinémie : la grande majorité des femmes consultant pour une galactorrhée ont même une prolactinémie normale. Toutefois, toute galactorrhée impose un dosage de PRL (plus de 10 % de femmes hyperprolactinémiques ont une galactorrhée isolée sans troubles des règles) (Chanson 2002).

De même, un dosage de TSH devrait être systématique en cas d'hyperprolactinémie. Il s'agit d'un piège diagnostique redoutable d'autant plus que l'hypothyroïdie sévère s'accompagne d'une aménorrhée, parfois de galactorrhée et d'un élargissement de la selle turcique par hyperplasie hypophysaire (Schlienger et *al* 2005).

Le diagnostic repose sur le dosage de PRL qui doit être demandé devant chacun des signes cliniques évoqués. Si l'hyperprolactinémie est modérée (< 50 ng/ml), il faut répéter les dosages de PRL, voire rechercher la présence d'une big-big PRL en l'absence de tableau clinique évocateur (fruit probable d'une liaison entre la PRL glycosylée et des immunoglobulines, à l'origine de « fausses » hyperprolactinémies. De même, un interrogatoire soigneux doit permettre de s'assurer de l'absence de prise médicamenteuse interférant avec le dosage de la PRL, de l'existence d'une grossesse, d'une hypothyroïdie ou d'une insuffisance rénale. Cela est fondamental afin d'éviter des bilans et des mises en route de traitements intempestifs chez les femmes. L'élévation du taux de PRL est habituellement en rapport avec la taille du prolactinome. En cas de macroprolactinome, les taux de PRL sont en général supérieurs à 200 ng/ml (Touraine 2007 ; Prabhakar 2008 ; Delemer 2009).

Le diagnostic de l'hyperprolactinémie est simple chez la femme, mais très difficile et souvent tardif chez l'homme, car l'impuissance et la baisse de la libido sont des symptômes peu spécifiques, les patients peuvent ne pas se plaindre spontanément auprès du médecin. Chez les femmes, la constatation d'une aménorrhée conduit à une découverte souvent précoce des prolactinomes. En l'absence de ce signe d'alerte, le diagnostic est plus tardif chez les hommes expliquant que la symptomatologie associe souvent un syndrome tumoral et un déficit des autres axes (Le Berre et *al* 2005).

L'hyperprolactinémie est une cause très fréquente de stérilité transitoire. Elle doit être recherchée systématiquement en cas de troubles des règles et de stérilité. La contraception masque souvent les signes d'hyperprolactinémie et sa découverte est décelée à l'arrêt de la contraception orale.

Le médecin posera également des questions sur l'éventuelle apparition de céphalées et sur une baisse de l'acuité visuelle. Selon l'orientation, un bilan hépatique, un bilan rénal (créatinine), un bilan thyroïdien (TSH), un dosage des hormones sexuelles (FSH, LH, testostérone et estradiol) et un test de grossesse (HCG) seront effectués.

Ainsi, la prolactinémie est prescrite dans le cadre de bilans systématiques d'infertilité (homme/femme), d'aménorrhée, de signes mammaires (galactorrhée, gynécomasties), de retard pubertaire chez un adolescent, et en cas de suspicion d'adénome, en particulier le prolactinome (troubles oculaires, hypertension intracrânienne, hypopituitarisme) (Fig. 27).

Le dosage de la PRL est très prescrit : 350 000 actes en 2008. Il est devenu, après celui des hormones thyroïdiennes le plus prescrit en endocrinologie/gynécologie. Rappelons que 1 à 1,5 % de la population générale présenteraient une hyperprolactinémie qui, dans un à deux-tiers des cas, serait d'origine médicamenteuse ; dans 15 % des cas, elle serait liée à un micro-adénome hypophysaire et, dans 20 % des cas, il s'agirait d'une grossesse débutante. La découverte d'un macroprolactinome ou encore d'une hyperprolactinémie en rapport avec une déconnection hypothalamo-hypophysaire est beaucoup plus rare (Afssaps 2008).

Après avoir vérifié la prolactinémie et/ou macroprolactinémie du patient, un bilan hormonal complémentaire sera à effectuer. Si confirmation de l'hyperprolactinémie, des explorations complémentaires sont effectuées : radiographie, IRM, scanner (Chanson 2000).

Indication du dosage de Prolactine	
<ul style="list-style-type: none"> • Toute tumeur de la base du crâne • Syndrome tumoral • Galactorrhée • Tout élément suggérant une dysfonction gonadique 	
<p>Femme :</p> <ul style="list-style-type: none"> - aménorrhée ou spanioménorrhée - insuffisance lutéale - infertilité - diminution de la libido - retard pubertaire 	<p>Homme :</p> <ul style="list-style-type: none"> - diminution de la libido - dysfonction érectile - hypogonadisme - gynécomastie - retard pubertaire

Fig. 27. Indication du dosage de la PRL (Delgrange 2006).

3.2. Exploration endocrinienne

L'objectif est de s'assurer s'il y a présence ou non d'hyperprolactinémie. Les valeurs usuelles varient en fonction du sexe et de l'âge (Cerba 2007) :

- enfants impubères < 10 ng/ml (< 300 mU/l)
- femmes en activité génitale < 20 - 25 ng/ml (< 600 - 750 mU/l)
- femmes ménopausées < 15 ng/ml (< 450 mU/l)
- hommes adultes < 15 ng/ml (< 450 mU/l)

On parle d'hyperprolactinémie chez les femmes lorsque le taux de PRL est supérieur à 30 ng/ml et chez les hommes lorsqu'il est supérieur à 17 ng/ml.

3.2.1. Prolactinémie

La confirmation de l'hyperprolactinémie se fait par un dosage de la PRL sérique.

Il semble que le stress agisse sur la production de PRL : il peut entraîner une élévation modérée mais significative de la PRL plasmatique lorsque cette ponction est suivie d'une réaction vagale. Comme la plupart des hormones, elle est sécrétée par pulses, à un rythme donné. Il en résulte des conditions particulières pour le prélèvement. Cependant, la prolactinémie ne dépasse habituellement pas 40 ng/ml. Idéalement, on prélèvera deux échantillons à 20 minutes d'intervalles, afin d'éviter une hyperprolactinémie factice secondaire au stress et/ou à l'exercice (Todd 2005 ; Gfmer 2008).

Pour éviter l'influence du stress de la piqûre, la prise de sang (en général au pli du coude) sera effectuée après 20 minutes de repos en position allongée après la pose d'un cathéter. Le prélèvement se fera de préférence entre 8h et 12h chez un patient sevré de tout médicament et au moins 1h après la dernière consommation de nourriture (les repas riches en protéines augmentent les taux de PRL). L'âge de la patiente et la date des dernières règles seront demandés et notés : le dosage doit être effectué de préférence en début de phase folliculaire : entre J2 et J5. Il faut signaler d'éventuels traitements en cours (Décanter et *al* 2002 ; Houde 2008).

Il faut insister sur la prudence nécessaire à l'interprétation d'un taux de base de PRL, du fait de nombreuses causes d'erreurs possibles : degrés d'hydratation (une surcharge hydrique entraîne une baisse de l'osmolarité sérique, diminuant la sécrétion de PRL), état nutritionnel du sujet, stress de la ponction veineuse, exercice physique, heure de prélèvement. C'est pourquoi, tout dosage élevé de PRL devra être systématiquement répété dans des conditions rigoureusement contrôlées, avant de conclure à une hyperprolactinémie (Feinstein et al 1991 ; Coussieu 2000).

Entre 30 et 200 ng/ml, le diagnostic différentiel existe entre un prolactinome, une hyperprolactinémie de déshinibition résultant d'une compression locale au niveau de la tige pituitaire ou une hyperprolactinémie d'origine médicamenteuse, physiologique ou idiopathique. Lorsque l'hyperprolactinémie dépasse 200 ng/ml, le diagnostic de prolactinome est pratiquement acquis. Il existe d'autre part une excellente corrélation entre le taux de PRL circulante et la taille du prolactinome. Ainsi la découverte d'un macroadénome en présence d'une hyperprolactinémie inférieure à 200 ng/ml fera surtout évoquer une tumeur hypophysaire non sécrétante (chromophobe), un méningiome, un craniopharyngiome ou d'autres lésions ne sécrétant pas de PRL mais interférant avec la régulation négative des cellules à PRL et induisant une hyperprolactinémie de déshinibition (déconnexion hypothalamo-hypophysaire) (Fig. 28).

Dans l'acromégalie, comme dans tout adénome hypophysaire, il est tout particulièrement nécessaire de rechercher une sécrétion mixte (Brue et al 2007 ; Gfmer 2008).

Dans les cas douteux, un test de stimulation dynamique par la TRH peut aider à distinguer un prolactinome d'une tumeur non sécrétante, 85 % des prolactinomes ne répondant pas à la stimulation par TRH. Si l'hyperprolactinémie est confirmée, il faudra écarter les hyperprolactinémies de cause générale ou d'origine médicamenteuse. Une hyperprolactinémie sans signe clinique doit être confirmée par un 2^{ème} prélèvement réalisé dans des conditions optimales (Gfmer 2008).

Prolactinémie	Etiologies
30 - 100 ng/ml	Hyperprolactinémie physiologique Hyperprolactinémie iatrogène Hyperprolactinémie idiopathique Hyperprolactinémie d'accompagnement (< 60 ng/ml) Adénome ou tumeur non prolactinique Pico- et microprolactinome Macroprolactinome nécrosé ou kystique
100 - 200 ng/ml	Hyperprolactinémie physiologique (grossesse) Hyperprolactinémie de déconnexion (< 150 ng/ml) Adénome ou tumeur non prolactinique Microprolactinome (< 150 ng/ml)
> 200 ng/ml	Macroprolactinome

Fig. 28. Valeurs de la prolactinémie en fonction de l'étiologie de l'hyperprolactinémie.

a) Dosage la prolactine native, monomérique et non glycosylée

La PRL monomérique, forme prédominante ayant une activité biologique est recherchée soit par dosage radio-immunologique (RIA) utilisant de la PRL marquée à l'iode 125 (isotope radioactif), soit par dosage immuno-radiométrique (IRMA) basé sur l'emploi de deux anticorps monoclonaux, réagissant avec deux sites antigéniques différents de la molécule de PRL (méthode dite « sandwich ») (Maiter 2003 ; Perlemuter et al 2003).

b) Dosage de la macroprolactine (« big-big » PRL)

La présence de formes de haut poids moléculaire de PRL est de plus en plus reconnue comme une cause fréquente d'hyperprolactinémie, en particulier chez la femme ne présentant pas la combinaison classique de symptômes d'hyperprolactinémie, à savoir une galactorrhée et des troubles du cycle menstruel. Cette macroprolactinémie ou « fausse hyperprolactinémie » constitue un piège important dans l'interprétation des résultats du dosage de la PRL et est une cause d'erreur de diagnostic, conduisant à la prescription de

nombreux examens (en particulier par IRM) ainsi qu'à la mise en route de traitements médicamenteux (contraignants et non dépourvus d'effets secondaires) voire chirurgicaux, inutiles et coûteux. (Marteil et al 2000 ; Monceau et al 2005).

La plupart des auteurs contournent le problème en recommandant un dépistage systématique de la présence de macroPRL dans tous les sérums hyperprolactiniques, principalement par la méthode de précipitation par le polyéthylène glycol (PEG) : elle consiste à ajouter du PEG au sérum dans des conditions expérimentales précises et, après centrifugation, à redoser la PRL dans le surnageant. Brièvement, si la prolactinémie évaluée dans le surnageant est identique à celle évaluée sur le sérum : il n'y a pas de macroPRL, le test est rendu négatif. Si la PRL est indétectable dans le surnageant, toute la PRL a été précipitée par le PEG : la PRL dosée dans le sérum intact était donc constituée pour tout ou en partie de macroPRL : le test est rendu positif. Ce type de dosage ne permet pas de quantifier le taux de macroPRL (Agin et al 2004 ; Afssaps 2008).

La chromatographie de gel de filtration est actuellement la seule méthode disponible permettant de déceler la présence de la « big-big PRL » et d'en quantifier le pourcentage présent dans le sérum. Elle constitue la méthode de référence ; elle est malheureusement trop coûteuse et trop longue pour être utilisée en routine. Elle consiste à séparer les formes moléculaires lors du passage dans une colonne de séphadex en fonction de leur taille (Marteil et al 2000).

Par ailleurs, une proportion, même très importante, de macroPRL n'exclut pas la présence concomitante d'une concentration élevée de PRL monomérique bioactive circulante (Delgrange 2006).

3.2.2. Dosage de GH et de la somatomédine C (IGF-1)

Dosage demandé en cas de suspicion d'un adénome mixte (PRL + GH).

La mise en évidence d'une sécrétion importante de GH fait appel au test d'hyperglycémie provoquée par voie orale de 75 à 100 g de glucose (HGPO) : impossibilité de freiner GH en deçà de 1 ng/ml si le test est positif. L'HGPO peut être complété par un dosage de IGF-1 (*Insulin-like growth factor-1* : principal facteur de croissance stimulé par GH.). L'IGF-1 est

responsable de la croissance osseuse chez l'enfant avec une action sur les cartilages de conjugaison ; ses valeurs normales de référence sont : 4 – 11,5 UI/ml.

Un résultat négatif au test de HGPO et une valeur normale à l'IGF-1 sont en faveur d'un adénome monosécrétant de PRL (Christin et *al* 2005 ; Brue et *al* 2007).

3.2.3. Bilan fonctionnel

En cas de mise en évidence d'une atteinte hypophysaire y compris d'un syndrome de selle vide : diagnostic complet des fonctions hypophysaires (Reinwein et *al* 1996).

Une atteinte pathologique de l'appareil hypothalamo-hypophysaire peut porter sur une ou plusieurs fonctions. L'exploration devra donc être faite, fonction par fonction. Les taux des différentes hormones hypophysaires ne peuvent pas être interprétés correctement sans la mesure conjointe des hormones produites par la glande stimulée. Ainsi, un bilan hormonal complet est nécessaire en cas de macroadénome pour détecter un éventuel hypopituitarisme partiel ou total (Girard et *al* 2005).

Des dosages supplémentaires s'imposent :

- dosage des thyroxines T3 et T4 : axe thyroïdienne
- dosage des gonadotrophines (FSH et LH) : axe gonadotrope
- dosage du cortisol : axe corticotrope
- hormone de croissance (GH) : axe somatotrope

Le bilan fonctionnel vise à préciser la nature de l'adénome et à apprécier ses répercussions sur l'ensemble des sécrétions hypophysaires. Il doit être effectué systématiquement lors du diagnostic d'un adénome et comporte de préférence une exploration fonctionnelle dynamique faisant appel à des tests de stimulation (Schlienger et *al* 2005).

3.2.4. Explorations fonctionnelles dynamiques

La mesure du taux basal de PRL est le test le plus simple et le plus utilisé. Il permet dans certains cas d'apporter un élément de diagnostic étiologique. Mais ce sont les tests dynamiques qui sont les plus utiles pour distinguer les différents types d'hyperprolactinémies : ils évaluent la réponse de la PRL. On distingue les tests de stimulation à la TRH seule et/ou TRH + antidopaminergique (métoclopramide MCP) : ce sont

les tests les plus performants pour différencier les hyperprolactinémies primaires des autres causes (Perlemuter et al 2003).

Dans les cas douteux, un test de stimulation dynamique par la TRH peut aider à distinguer un prolactinome d'une tumeur non sécrétante (Gfmer 2008).

Initialement proposé par Kaupila et al en 1986, le test séquentiel TRH-MCP est utile dans l'exploration de certaines hyperprolactinémies, de manière à tenter de différencier les hyperprolactinémies fonctionnelles de celles d'origine tumorale : la stimulation par le TRH appréciant les réserves en PRL, celle par le MCP appréciant le tonus dopaminergique.

La TRH (thyroliberine) est un tripeptide cyclique sécrété par l'hypothalamus. Elle agit directement au niveau hypophysaire et augmente les réserves en PRL. C'est la principale neurohormone hypothalamique stimulante. Son sécrétagogue nécessite la présence de récepteurs spécifiques, l'existence d'un stock de PRL et enfin l'absence de blocage dopaminergique sur la libération de PRL.

Le MCP est un antagoniste dopaminergique. En inhibant le freinage de la PRL par la dopamine, il augmente la sécrétion de PRL. Le test au MCP permet donc d'évaluer la sensibilité de l'hyperprolactinémie à la suppression de l'influence frénatrice de la dopamine (Cerba 2007).

Protocole :

- Produits administrés

- TRH : protireline **Stimu-STH*** (ampoule de 2 ml à 250 µg) en pharmacie hospitalière
- MCP : **Primpéran*** (ampoule de 2 ml de 10 mg pour IV) en pharmacie

- Analyse pouvant être effectuée : PRL

- Condition initiale du patient

- le matin, sujet à jeun depuis 12 heures
- au repos depuis 30 minutes
- en début de cycle pour les femmes cyclées
- sans traitement anxiolytique, antidépresseur, de la motricité digestive, depuis 48 heures si possible, plus généralement sans traitement connu pouvant présenter un effet hyperprolactinémiant

Déroulement du test :

- Pose d'un cathéter
- Prélèvements sanguins à T - 5 min, T0 pour avoir le taux de base de la PRL
- Injections IV lente (1 à 2 min) de TRH 250 µg
- Prélèvements sanguins à T + 15, T + 30, T + 60
- A T + 60, injecter le MCP, puis prélever à T + 75, T + 90, T + 120 min (Fig. 29).

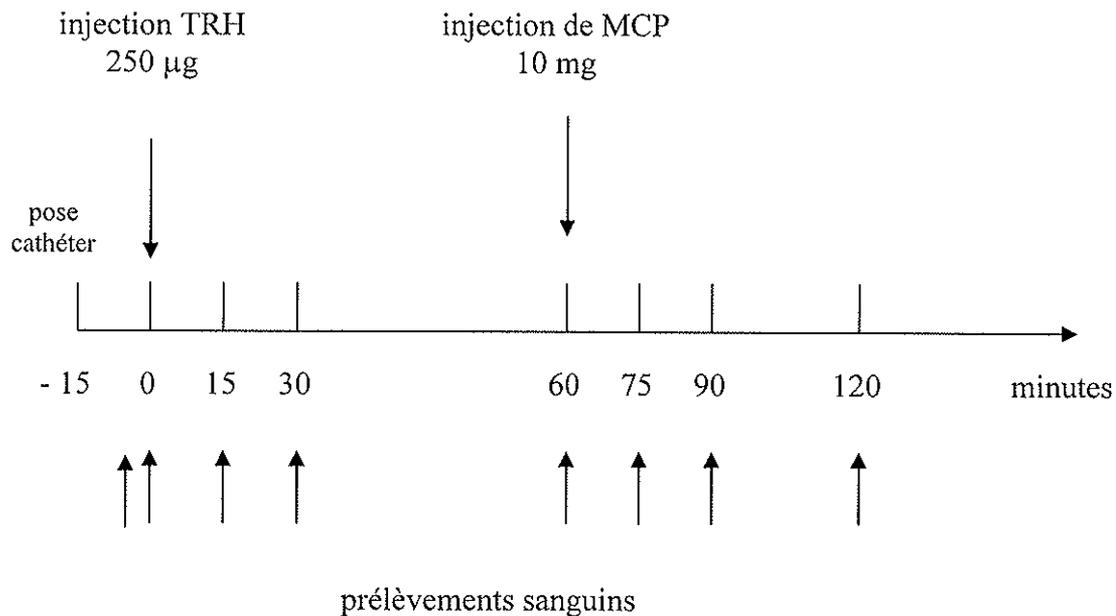


Fig. 29. Prélèvements pour le dosage de la prolactinémie.

Interprétation :

L'interprétation du test prend en compte :

- le taux de base de la PRL (un taux > 150 ng/ml oriente plutôt vers un adénome hypophysaire)
- l'augmentation relative de la PRL entre le temps T0 et T60 entre chaque test
- l'amplitude de la réponse (Cerba 2007).

On considère que la réponse au TRH et/ou au MCP est positive lorsque l'augmentation de la prolactinémie est supérieure à 100% de la valeur basale (Perlemuter et al 2003).

Les critères d'interprétation des tests sont résumés dans la *figure 30*. La réponse normale de la PRL sous stimulation, qu'elle soit séquentielle ou non est : au moins $\times 2$ pour le TRH et au moins $\times 3$ pour le MCP (le plus souvent au temps 60 de la stimulation) ; la réponse de la PRL à la TRH est plus importante chez la femme que chez l'homme en fonction de l'imprégnation estrogénique. Quel que soit le sexe, la réponse au MCP est nettement supérieure à celle induite par la TRH (Décanter et *al* 2002 ; Girard et *al* 2005 ; Cerba 2007).

Quatre types de réponses ont été observées selon le pourcentage d'augmentation, qui est le suivant (*Fig. 30*):

$$\frac{(\text{valeur du pic} - \text{valeur en base}) \times 100}{\text{valeur en base}}$$

- sujets non répondeurs : réponses à la TRH et au MCP $< 100 \%$
- réponse à la TRH ($> 100 \%$) et non réponse au MCP ($< 100 \%$)
- réponse à la TRH et au MCP $> 100 \%$
- non réponse à la TRH ($< 100 \%$) et réponse au MCP ($> 100 \%$)

Réponses de PRL : T+15 minutes après injection de TRH et de MCP	Interprétation
$> 100 \%$ $> 100 \%$ ++ +++	PRL basale normale sujets témoins
$< 100 \%$ $< 100 \%$ « pas de réponse » ou $< 100 \%$ +-	hyperprolactinémie primaire : micro- et macroprolactinome hyperprolactinémies idiopathiques
$> 100 \%$ $< 100 \%$ réponse unique à la TRH	hyperprolactinémie hypothalamique tumorale ou non (HPRL de déconnection)
$> 100 \%$ $> 100 \%$ réponse type normal TRH et MCP	hyperprolactinémie fonctionnelle iatrogène endocrinologique-métabolique : hypothyroïdie, synd des ovaires polykystiques
$< 100 \%$ $> 100 \%$ réponse unique à MCP	hyperprolactinémie asymptomatique macroprolactinémie

Fig. 30. Classification des hyperprolactinémies selon la réponse aux tests TRH et MCP (Décanter et al 2002).

Les sujets présentant un taux de base élevé et non répondeurs à la TRH et au MCP sont à 95 % des porteurs de micro- ou de macroadénome à la PRL (sécrétion autonome de PRL). Néanmoins, des réponses paradoxales peuvent s'observer dans quelques cas : 15 % des prolactinomes répondent au test à la TRH. Seule la négativité conjointe de ces deux tests présente une valeur diagnostique en faveur d'un adénome à PRL. L'absence de réponse à ces deux tests est la conséquence d'une insensibilité de l'hypophyse saine et de la formation adénomateuse aux stimuli telle que la dopamine libérée par rétroaction de l'hyperprolactinémie. .

Les sujets répondeurs à la TRH mais non répondeurs au MCP présentent le plus souvent une tumeur intra- ou supra-sellaire (craniopharyngiome, méningiome, adénome hypophysaire « non prolactinique »...) : il existe une anomalie de la régulation au niveau hypothalamique.

Dans ces deux cas de figure, le patient doit être adressé pour une imagerie médicale (IRM hypophysaire ou scanner).

Les sujets répondeurs aux deux tests (TRH et MCP > 100 %) présentent probablement une hyperprolactinémie fonctionnelle. L'hyperprolactinémie réagit normalement aux stimuli : cause iatrogène, endocrinienne périphérique (hypothyroïdie, syndrome des ovaires polykystiques...). Cette hyperprolactinémie d'accompagnement modérée et, qui plus est fluctuante, n'est pas en cause dans les troubles de la mécanique ovulatoire de ce syndrome.

Les sujets hyperprolactinémiques avec macroprolactinémie sont peu sensibles à la TRH et au MCP lors de prolactinomes, alors que les patients atteints d'une macroprolactinémie « essentielle » (prédominance de la forme « big-big ») sont peu sensibles à la TRH et normalement sensibles au MCP (Vexiau et *al* 2004 ; Cerba 2007).

Ainsi, quand il s'agit d'explorer spécifiquement une hyperprolactinémie, ce sont essentiellement les tests de stimulation qui sont utilisés. En effet, les tests de freinage ont peu d'intérêt car l'inhibition exercée par les agonistes de la dopamine (bromocriptine) est efficace, quelque soit l'étiologie de l'hyperprolactinémie. Lorsqu'elle est défectueuse, il faut évoquer l'existence d'un trouble de la réceptivité que l'on observe dans certains adénomes à PRL résistants à la bromocriptine (Schlienger et *al* 2005).

3.3. Exploration neuroradiologique

Révolutionné par l'apport du scanner (examen tomodensitométrique) puis de l'imagerie par résonance magnétique (IRM), le bilan neuroradiologique est fondamental. L'objectif est de rechercher une tumeur de la région hypothalamo-hypophysaire.

Une fois le diagnostic biochimique d'hyperprolactinémie posé et sans étiologie évidente (médicaments, hypothyroïdie, insuffisance rénale...), une exploration neuroradiologique est indiquée. L'examen de choix est sans contexte l'IRM hypophysaire : examen le plus sensible et le plus spécifique à effectuer lorsqu'un trouble des règles, une galactorrhée ou une anovulation font évoquer le diagnostic d'un adénome hypophysaire (environ 2 mm de sensibilité). Cette exploration est également indiquée lorsqu'une épreuve diagnostique telle que l'arrêt d'un médicament potentiellement hyperprolactinémiant n'est pas possible (exemple des neuroleptiques chez un patient psychiatrique), ceci afin de ne pas manquer un processus expansif intra- ou supra-sellaire concomitant (Touraine 2007).

Ces deux examens neurologiques renseignent sur le type de tumeur en cause, sa masse tumorale et ses expansions. Ils permettent de découvrir des lésions tumorales de taille très variable. Ils peuvent aussi révéler une volumineuse tumeur de la région hypophysaire (macroprolactinome ou tumeur non prolactinique comme un craniopharyngiome, tumeurs infiltrantes ... responsables d'une hyperprolactinémie de déconnection), comprimant parfois le chiasma optique et, imposant alors la réalisation d'un examen du champ visuel et la mesure de l'acuité visuelle (Chanson 2000).

Une situation de plus en plus fréquente est représentée par la découverte fortuite d'une lésion hypophysaire sur une imagerie cérébrale (scanner ou IRM), réalisée pour une raison indépendante de toute pathologie hypophysaire (par exemple un traumatisme crânien, céphalées, sinusite, difficultés visuelles, accidents ischémiques cérébraux...). Devant ces lésions dénommées « incidentalomes hypophysaires », le dosage de PRL doit être systématique car les microadénomes à PRL représentent le plus fréquent des adénomes sécrétants hypophysaires. Toutefois, ce type d'image peut être observé chez près de 10 % de sujets témoins et ne doit donc être interprété qu'en fonction du contexte clinique et biologique (Brue et al 2009).

3.3.1. L'IRM

L'IRM devient l'examen de référence qui tend à remplacer le scanner. En effet, c'est l'examen le plus sensible (pour les microadénomes) et le plus précis pour l'extension des macroadénomes. Elle est irremplaçable pour préciser l'extension tumorale par rapport aux structures de voisinage (chiasma optique, artère carotide interne, sinus sphénoïdal...), elle permet d'avoir, sans bouger le patient, des coupes dans les trois dimensions : coronales, axiales et sagittales, tous les 2 mm (Bonneville et *al* 2009).

L'IRM est basée sur le principe de la résonance magnétique nucléaire. En appliquant une combinaison d'ondes électromagnétiques à haute fréquence sur une partie du corps (ici le cerveau) et en mesurant le signal réémis par certains atomes (comme l'hydrogène présent dans l'eau qui compose les tissus), il est possible de déterminer la composition chimique et donc la nature des tissus biologiques (en particulier les tissus mous) en chaque point du volume imagé. Ce procédé n'a pas les inconvénients des rayons X.

Ainsi, l'IRM permet de mettre directement en évidence l'adénome hypophysaire avec son éventuelle extension vers le chiasma optique, vers les sinus caverneux ou le sinus sphénoïdal. L'injection d'un produit de contraste paramagnétique, le chélate de gadolinium (**Dotarem***, **Magnevist*** ...) permet de distinguer l'adénome hypophysaire (hypo-intense ou hypo-dense) de l'hypophyse saine (hyper-intense ou hyper-dense). Dans 70 % des cas, il s'agit d'un microprolactinome. Les picroadénomes inférieurs à 2 mm sont difficilement décelables sur les clichés d'IRM (Perlemuter et *al* 2003 ; Thériaque 2009).

En cas de macro-adénome, il est aisé avec l'IRM d'établir les « relations » de la tumeur avec le chiasma optique d'une part, et avec les sinus caverneux d'autre part. (Schlienger et *al* 2005 ; Fomekong et *al* 2006).

Une pré-médication systématique est faite pour les sujets allergiques. Elle est moins importante, plus courte (24 heures avant l'examen) que pour le scanner qui utilise un produit iodé. Le gadolinium est associé à un chélateur qui inhibe ses propriétés toxiques. Il est administré en très petite quantité et ne provoque que très peu d'effets secondaires, il ne présente pas de toxicité rénale et n'entraîne pas de réaction anaphylactique. L'injection de gadolinium doit cependant être évitée chez la femme enceinte car on ne dispose pas encore d'un recul suffisant pour éliminer toute conséquence délétère pour le fœtus. En outre, dans le contexte de suivi de l'évolution d'un adénome, il est recommandé d'obtenir un consentement écrit avant de proposer l'injection de gadolinium chez une femme enceinte et l'on attendra le

début du deuxième trimestre pour sa réalisation bien qu'aucun effet tératogène n'ait été à ce jour enregistré (Bonneville et *al* 2009).

Les contre-indications à l'IRM sont les pacemakers, certaines valves cardiaques métalliques non compatibles avec l'IRM, certains clips vasculaires chirurgicaux, l'allergie au gadolinium (nécrose des tissus), la claustrophobie (contre-indication relative) (Tielmans et *al* 1996).

3.3.2. Le scanner ou examen de tomodensitométrie (TDM)

Un scanner osseux peut compléter l'IRM lorsqu'on souhaite visualiser les structures osseuses ou rechercher des calcifications (cranyopharyngiome) pour des raisons d'accessibilité.

Si l'IRM est contre-indiquée (pacemakers par exemple) ou inappropriée, une TDM avec un produit de contraste iodé intraveineux est la meilleure option, même si les doses de rayonnement sont importantes (Prabhakar 2008).

Le principe du scanner repose sur l'absorption des rayons X par le corps humain. Le contraste des images est la conséquence des différences de densité des tissus. L'os très dense, apparaît ainsi très blanc car il arrête la plupart des rayonnements ionisants.

La TDM ne permet de déceler les microadénomes qu'à l'aide des appareils les plus performants. Le diagnostic des macro-adénomes est évidemment plus facile en raison des destructions osseuses, de la disparition des citernes chiasmiques, de la compression même du chiasma ou du 3^{ème} ventricule, des extensions sphénoïdales, des compressions carotidiennes ou du sinus caverneux, voire de son infiltration (Schlienger et *al* 2005).

La TDM ne doit pas être pratiquée chez la femme enceinte en raison des dangers que représentent les rayons X pour le fœtus.

Le scanner ou tomodensitométrie est aujourd'hui un examen dépassé ; non dénué de dangers, certes très rares, il est potentiellement susceptible d'entraîner une insuffisance rénale ou une réaction anaphylactique (réaction allergique à l'iode : prendre un antiallergique pendant trois jours en pré-médication). De plus il est fortement irradiant d'autant qu'il est nettement moins informatif que l'imagerie par résonance magnétique (Bonneville et *al* 2009).

3.3.3. La radiographie

La radiographie de la selle turcique de face et de profil permet parfois de constater s'il y a lieu, une augmentation du volume de la selle et une déformation de ses parois dues au développement d'un volumineux adénome.

Néanmoins, la radiographie apporte des renseignements très insuffisants par rapport aux moyens neurologiques actuels donc il faut lui préférer la réalisation d'une IRM voire d'un scanner si l'IRM est contre-indiquée. Irradiantes et coûteuses, les radiographies ne sauraient que renseigner grossièrement sur l'aspect de l'enveloppe osseuse : la selle turcique qui renferme l'hypophyse, mais aucune information sur la morphologie et les caractéristiques tissulaires de la glande hypophysaires elle-même. Ces radiographies sont de plus fréquemment à l'origine d'interprétations erronées (« double-fond ») conduisant alors par excès à une demande de nouveaux examens complémentaires (Schlienger et *al* 2005 ; Bonneville et *al* 2009).

Ainsi, la radiographie simple du crâne, même centrée sur la selle turcique ne possède pas une sensibilité suffisante et n'a guère d'intérêt : elle est donc désuète et ne doit donc pas être demandée à titre diagnostique (Endocrino 2002).

3.4. Exploration ophtalmologique

La recherche d'anomalies oculaires doit être systématique. Seuls les adénomes les plus volumineux à expansion supra-sellaire peuvent comprimer le chiasma optique entraînant une amputation du champ visuel au campimètre de Goldman (Schlienger et *al* 2005).

3.4.1. Le périmètre de Goldman

La méthode de Goldman est une méthode de référence dans l'exploration de la fonction chiasmatique (Tielmans et *al* 1996).

L'examen de l'acuité visuelle et du champ visuel à l'appareil de Goldman est indispensable devant tout macroadénome, des amputations minimales pouvant ne pas avoir de traduction clinique (Duron 1999 ; Perlemuter et *al* 2003).

Le périmètre de Goldman est donc utilisé et nécessaire chez les patients dont les tumeurs sont à côté de ou s'appuyant sur le chiasma optique (visualisé à l'IRM) (Kulvinder et *al* 2003).

Le périmètre de Goldman est utilisé pour le diagnostic des déficits oculaires de type neurologiques, qui atteignent surtout le champ visuel périphérique, comme les hémianopsies.

Examen du champ visuel :

Utilisation d'un test lumineux blanc dont on peut faire varier la surface et la brillance. Le test est alors perçu à la périphérie du champ d'autant plus loin qu'il est plus grand et plus brillant. On peut ainsi inscrire sur un graphique représentatif en déplaçant le test sur tous les méridiens, l'isoptère qui est la ligne du champ visuel réunissant les points possédant la même sensibilité. Il existe plusieurs isoptères concentriques, correspondant chacun à une combinaison déterminée entre la surface et la brillance du test.

Les isoptères les plus précocement atteints sont les isoptères centraux et de moyenne périphérie : II₁-III₁. Lorsque le champ maculaire est touché, l'acuité visuelle diminue (Tielmans et *al* 1996).

3.4.2. Bilan ophtalmique

Il s'agit tout simplement d'un examen ophtalmique complet bilatéral et comparatif. Il comporte une mesure de l'acuité visuelle, du champ visuel (Goldman) et un examen du fond d'œil est souhaitable à titre systématique mais n'est réellement nécessaire qu'en cas de macroadénome (Endocrino 2002 ; Schlienger et *al* 2005).

L'examen du fond d'œil peut montrer une stase papillaire (œdème), une pâleur papillaire voire une atrophie optique qui signe l'ancienneté de la compression. Or, la chance de récupération est d'autant plus grande que la compression est récente (Tielmans et *al* 1996).

La reconnaissance d'une expansion supra-sellaire peut être difficile par l'ophtalmologiste chez un patient âgé, souvent atteint également d'une cataracte ; l'existence de troubles visuels est un élément prépondérant dans une décision thérapeutique rapide (Perlemuter et *al* 2003 ; Le Berre et *al* 2005).

Ainsi, l'intensité de l'atteinte ophtalmique est croissante avec le degré de la compression : exclusion de la tâche aveugle, aplatissement des isoptères, quadranopsie temporale supérieure, puis la typique hémianopsie bitemporale, jusqu'à la cécité (Endocrino 2002).

Les troubles du champ visuels impliquent donc une prise en charge rapidement efficace, médicale ou chirurgicale (Brue et al 2007).

En **conclusion**, l'hyperprolactinémie ou l'excès de sécrétion hypophysaire de PRL est un état commun à de multiples étiologies. Elle résulte habituellement d'un adénome sécrétoire lactotrope ou d'une variété d'états hypothalamo-hypophysaires qui réduisent l'inhibition tonique de la libération de PRL par la dopamine. Chez les adultes comme chez les adolescents, on note une nette prédominance féminine pour l'hyperprolactinémie. L'hypogonadisme est la caractéristique quasi-universelle de l'hyperprolactinémie, résultant d'une inhibition de la sécrétion de GnRH par la PRL (hypogonadisme hypogonadotrope), conjuguée à un effet direct au niveau gonadique soit, à une insuffisance de sécrétion des ovaires ou des testicules, réversibles sous traitement. Ainsi l'excès de PRL est une cause fréquente de perturbations du cycle menstruel, d'aménorrhée, de stérilité et de galactorrhée et à long terme de symptômes de la post ménopause (ostéopénie et effets adverses vasculaires dus à la déficience estrogénique). Cependant, l'axe gonadotrope de la femme paraît plus sensible à l'hyperprolactinémie que celui de l'homme : en effet, il est plus souvent atteint chez la femme même pour des élévations modérées du taux de PRL alors qu'une dysfonction gonadique est parfois absente chez l'homme en dépit de taux de PRL très élevés. L'hyperprolactinémie peut s'accompagner de symptômes et de signes dus au volume d'une éventuelle tumeur hypophysaire (céphalées, compression des nerfs optiques). Chez les hommes, les manifestations cliniques de l'hyperprolactinémie sont plus en relation avec la taille de la tumeur plutôt qu'à l'impuissance, la perte de libido et l'infertilité.

Du fait de la présence de signes cliniques révélateurs, de l'existence de dosages performants de la PRL, de tests de stimulation, de l'existence d'une imagerie cérébrale très précise, d'une exploration ophtalmique dans le cadre du diagnostic et de traitements médicaux efficaces, les hyperprolactinémies devraient être facilement diagnostiquées, prises en charges, et traitées de façon appropriées.

HYPERPROLACTINEMIE

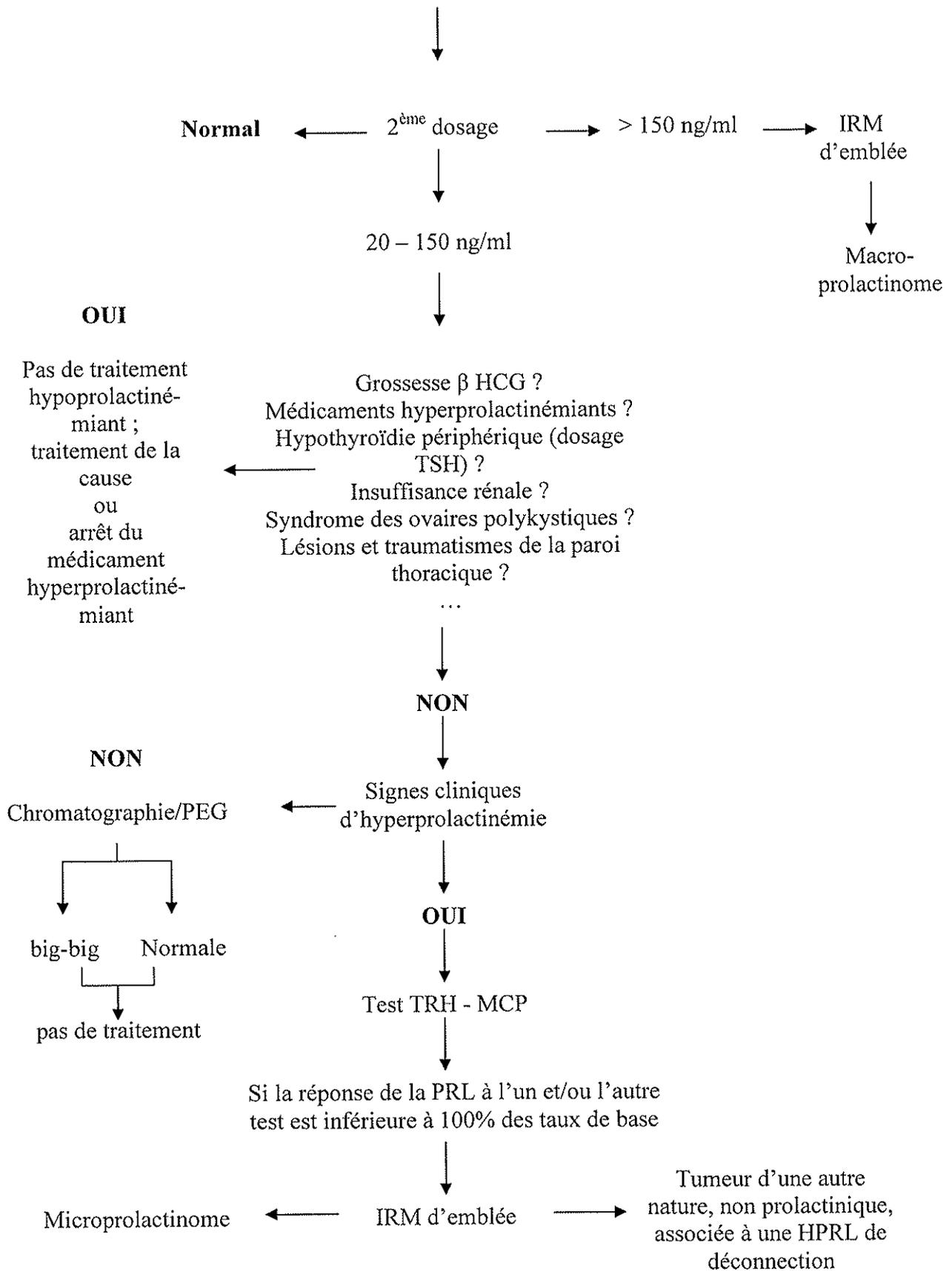


Fig. 31. Arbre décisionnel lors d'une hyperprolactinémie.

TROISIEME PARTIE :

Traitement de l'hyperprolactinémie

A.TRAITEMENT MEDICAL : LES MOLECULES ANTIPROLACTINIQUES

Le traitement médical repose sur la stimulation dopaminergique qui inhibe la sécrétion de PRL. En effet, ce sont les agonistes dopaminergiques qui sont proposés en première intention : bromocriptine (**Parlodel***), cabergoline (**Dostinex***), lisuride (**Dopergine***) et quinagolide (**Norprolac***). Ce traitement permet de diminuer ou de normaliser les taux de PRL, de réduire la taille de la tumeur, ainsi que de traiter l'hypogonadisme avec retour de cycles normaux, restauration de la fonction sexuelle et de la reproductivité chez 80 à 90 % des patients sans toutefois entraîner la disparition complète des cellules adénomateuses. Il s'agit de traitement de longue durée (Brue et *al* 2007).

La tolérance des agonistes dopaminergiques est parfois médiocre : troubles digestifs, hypotension orthostatique, malaises, fatigue générale, somnolence, céphalées, syndrome de Raynaud ... Elle est meilleure avec les nouveaux agonistes dopaminergiques comme le quinagolide et la cabergoline (Delemer 2009).

Le médicament le plus ancien est la bromocriptine, dérivé semi-synthétique de l'ergot de seigle, introduit sur le marché en 1975. Depuis, une meilleure connaissance des récepteurs dopaminergiques a conduit à développer de nouveaux agonistes dotés d'une plus grande sélectivité vis à vis du récepteur D₂. Plus récemment a été commercialisée la cabergoline. Les agonistes dopaminergiques traitant l'hyperprolactinémie sont des molécules à effet central dominant, c'est à dire qu'ils pénètrent bien dans le cerveau, ils traversent la barrière hémato-encéphalique (Allain 2004).

1. LES ANTIPROLACTINIQUES DERIVES DE L'ERGOT DE SEIGLE

1. GENERALITES

L'ergot de seigle (*Claviceps purpurea* Tul.) est un Champignon qui parasite l'épi du seigle et qui synthétise divers alcaloïdes. Autrefois, des récoltes de seigle contaminées étaient à l'origine d'épidémies et d'intoxications alimentaires graves, sa toxicité est connue depuis l'Antiquité (Roux et *al* 2004).

Il fut autrefois responsable d'une maladie, l'ergotisme, appelé au Moyen-Âge, mal des Ardents ou *Feu de Saint-Antoine*, lié à la présence d'ergot dans le seigle utilisé pour fabriquer le pain. Cette maladie, qui dura jusqu'au XVII^e siècle, se manifestait par des avortements, des troubles nerveux et psychiques (hallucinations, convulsions, dépressions) et des troubles vasculaires telle qu'une vasoconstriction artériolaire intense, suivie de la perte de sensibilité des extrémités des différents membres, comme les bouts des doigts, pouvant entraîner une gangrène. À cette époque, il était communément admis que ces personnes étaient des victimes de sorcellerie ou de démons (Larcan et *al* 1977 ; Bruneton 1999).

Aujourd'hui, les différentes substances fabriquées par ce champignon sont connues et utilisées pour traiter la maladie de Parkinson ou la migraine et pour freiner la sécrétion de PRL dans l'hyperprolactinémie ou pour stopper la lactation.

Actuellement, pour les besoins de la thérapeutique, l'ergot est produit soit par infestation artificielle de seigle soit par culture sur milieu synthétique. On extrait ensuite les alcaloïdes, leurs dérivés hémisynthétiques sont utilisés en thérapeutique (Bruneton 1999 ; Roux et *al* 2004).

1.1. Structure des alcaloïdes

Les chimistes appellent « alcaloïdes » des composés d'origine végétale, possédant généralement des noyaux hétérocycliques et comportant un ou plusieurs atomes d'azote basiques. Les alcaloïdes de l'ergot de seigle appartiennent à la classe des alcaloïdes indoliques. La structure commune de base est le noyau ergolène ou ergoline, composé de quatre cycles. A partir de ce noyau tétracyclique ergolène, trois grands types structuraux se dégagent (*Fig. 32*) (Bruneton 1999) :

- les clavines
- les dérivés de l'acide lysergique
- les 8-amino-ergolines

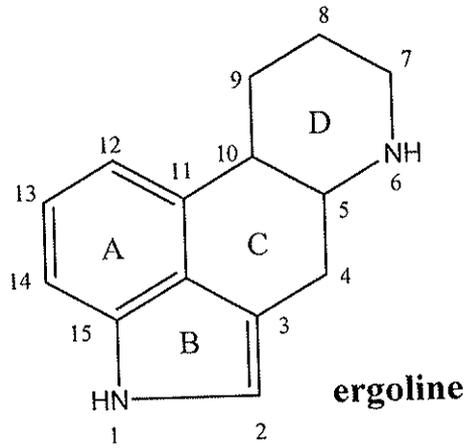
Les clavines sont des noyaux ergolènes substitués en position 6 et 8 par un groupement alkyle. Le pergolide appartient à ce groupe, c'est un agoniste dopaminergique des récepteurs D₁, D₂ et D₃. C'est un anti-parkinsonien, il agit en stimulant directement les récepteurs dopaminergiques post-synaptiques du système nigrostriatal. C'est aussi un inhibiteur de la sécrétion de PRL, mais ne possède pas d'AMM pour cette indication (Allain 2004 ; Vidal 2008).

Les dérivés de l'acide lysergique sont divisés en deux groupes selon leur constitution et leur solubilité dans l'eau (Saute 1992 ; Ganong 2005) :

- les dérivés amidiques
- les dérivés peptidiques

Les dérivés amidiques de l'acide lysergique sont solubles dans l'eau, de poids moléculaire faible, ils représentent 20 % des alcaloïdes totaux. De structure simple, ils sont caractérisés par un radical amide en position 8 du noyau lysergique. La cabergoline fait partie de ces dérivés.

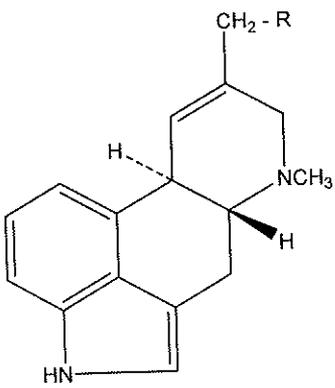
Les dérivés peptidiques de l'acide lysergique sont insolubles dans l'eau, de poids moléculaire élevé, ils représentent 80 % des alcaloïdes totaux. Les ergopeptines sont formés d'un groupement peptidique tricyclique relié par une fonction amide en position 8 du noyau lysergique. La bromocriptine fait partie de ces dérivés (Larcan et *al* 1977 ; Bruneton 1999).



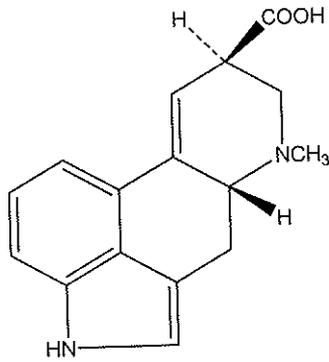
Groupe des clavines

Groupe des acides lysergiques

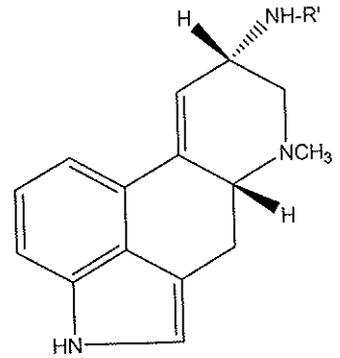
Groupe des 8-amino-ergolines



(ex : pergolide)



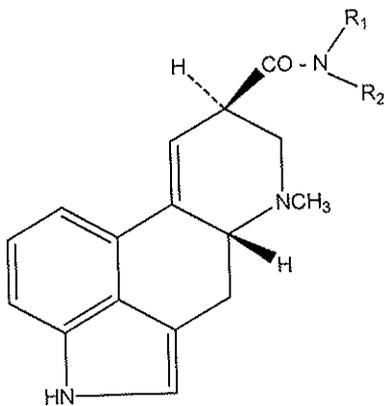
acide lysergique



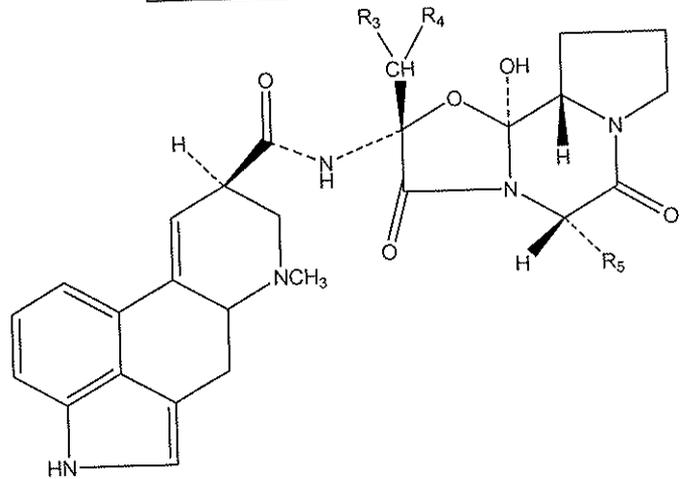
(ex : lisuride)

Dérivés amidiques

Dérivés peptidiques



(ex : cabergoline)



(ex : bromocriptine)

Fig. 32. Structures de base des dérivés de l'ergot de seigle.

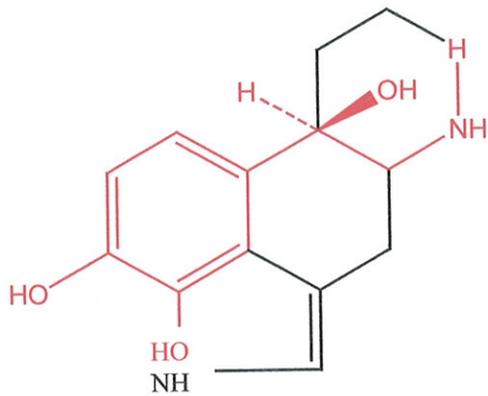
1.2. Relation structure-activité

L'action pharmacologique des alcaloïdes de l'ergot de seigle, particulièrement complexe, trouve son origine dans l'analogie structurale qu'ils présentent avec les amines biogènes : noradrénaline, dopamine, sérotonine, à l'exclusion de l'acétylcholine. On retrouve la structure phényléthylamine des catécholamines dans le noyau tétracyclique ergoline. Néanmoins, le noyau ergoline ne possède pas leur groupement phénolique (*Fig. 33*).

Cette parenté structurale explique l'affinité des alcaloïdes et de leurs dérivés pour les récepteurs à ces ligands et leur capacité à y exercer des effets agonistes et/ou antagonistes partiels. Elle explique également que si ces alcaloïdes développent une activité préférentielle au niveau d'un type précis de récepteur (α -adrénergique, dopaminergique ou sérotoninergique) ils agissent aussi, au moins partiellement, sur les autres types de récepteurs : on comprend ainsi la complexité de leur action. Les substances dont la chaîne latérale comprend un ou trois atomes de carbone au lieu de deux, comme c'est le cas des amines biogènes, ne présentent aucune activité catécholaminergique. Des composés dont la chaîne latérale est contenue dans un deuxième cycle sont des agonistes dopaminergiques (Breteau et *al* 1981 ; Bruneton 1999 ; Roux et *al* 2004).

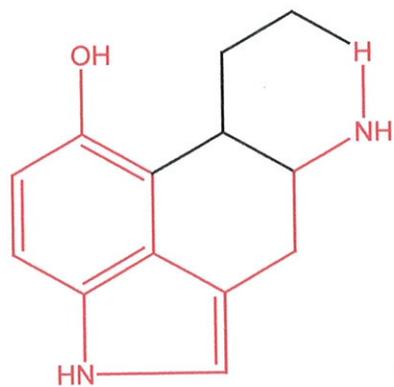
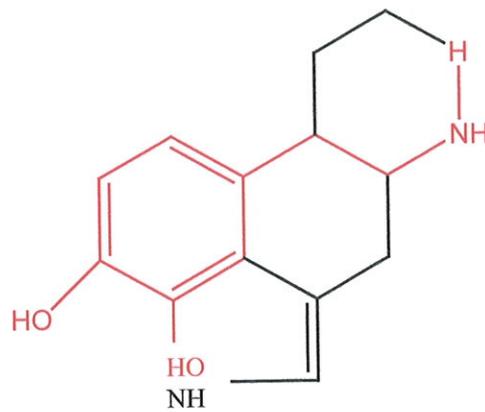
Les alcaloïdes de l'ergot de seigle, que ce soit un noyau ergoline simplement méthylé en position 6, une clavine ou un dérivé de l'acide lysergique, sont tous des agonistes dopaminergiques, potentiellement capables d'inhiber la sécrétion de PRL. Ce sont quelques modifications structurales appropriées, appliquées à ces substances, qui leur confèrent une propriété pharmacologique particulière : un changement infime dans la structure d'une molécule peut avoir une grande influence sur son activité biologique. Des substitutions en position 1 du noyau ergoline réduisent l'effet inhibiteur sur la sécrétion de PRL. L'effet de modifications en position 6 n'est pas connu. L'addition d'un atome de brome en position C₂ sur la partie acide lysergique de l' α -ergocryptine réduit le pouvoir utérotonique et vasoconstricteur de la molécule (obtention de la bromocriptine).

L'action inhibitrice maximale sur la sécrétion prolactinique est obtenue avec l' α -ergocryptine. La bromation permet d'allier inhibition intense sur la prolactinémie et effets secondaires utérotoniques et vasoconstricteurs réduits (Breteau et *al* 1981).



Ergoline et noradrénaline

Ergoline et dopamine



Ergoline et sérotonine

Fig. 33. Relation structurale entre le noyau ergoline et les amines biogènes (Breteau et al 1981).

2. LA BROMOCRIPTINE

La bromocriptine, alcaloïde de l'ergot de seigle, est la dénomination commune internationale (DCI) de la 2-bromo- α -ergocryptine.

Elle se présente sous forme de sel de méthanesulfonate, plus connu sous le terme de mésilate ($\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$). Comme tous les alcaloïdes de l'ergot de seigle, la bromocriptine est une base faible, pratiquement insoluble dans l'eau, facilement soluble dans l'alcool (méthanol).

Elle appartient au groupe des dérivés peptidiques de l'acide lysergique. Ses groupements méthyles en R_1 et R_2 et isobutyle en R_3 sur la partie peptidique cyclique, lui confèrent la dénomination α -ergocryptine. De l' α -ergocryptine, l'addition d'un radical bromure en position 2 sur l'acide lysergique permet l'obtention de la molécule de bromocriptine : la 2-bromo- α -ergocryptine (*Fig. 34*).

Elle est obtenue par hémisynthèse (Bruneton 1999).

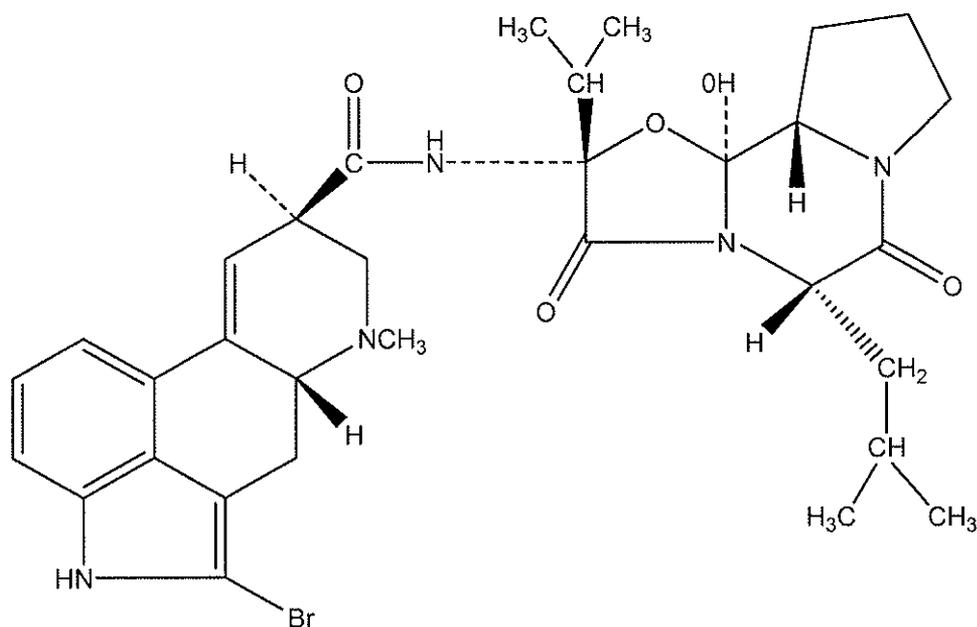


Fig. 34. Formule développée de la bromocriptine : Parlodel.*

2.1. Relation structure-activité

On retrouve la formule 4-(2-aminoéthyl) benzène commune à la dopamine et à la bromocriptine : cette dernière se comporte comme un agoniste dopaminergique (*Fig. 35*).

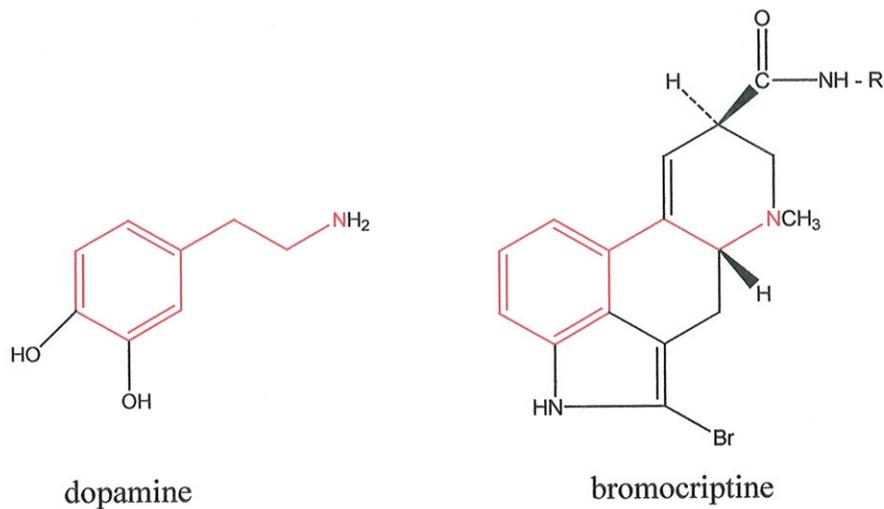


Fig. 35. La bromocriptine : un agoniste dopaminergique.

2.2. Formes galéniques

- Parlodel* liste 1 :

- Endocrinologie, comprimés à 2,5 mg,
- Inhibition de la lactation, comprimés à 2,5 mg,
- Neurologie, comprimés à 2,5 mg ; gélules à 5 et 10 mg.

- Bromo-kin* (générique) liste 1 :

- Endocrinologie, comprimés à 2,5 mg,
- Inhibition de la lactation, comprimés à 2,5 mg,
- Neurologie, comprimés à 2,5 mg ; gélules à 5 et 10 mg.

Ces présentations galéniques destinées à la voie orale sont bioéquivalentes (Vidal 2008).

2.3. Propriétés pharmacodynamiques

La bromocriptine est un puissant agoniste dopaminergique induisant des effets inhibiteurs importants au niveau de l'antéhypophyse : elle diminue la sécrétion prolactinique. Elle possède également des propriétés α -adrénoLytiques et une légère action stimulante sur les récepteurs sérotoninergiques.

Le champ d'action de ce dérivé de l'ergot de seigle ne se limite pas à la glande pituitaire, il agit également au niveau du *corpus striatum* dans le SNC (maladie de Parkinson) (Le Cavorzin 1999 ; Ganong 2005).

2.3.1. Récepteurs dopaminergiques

Pour exercer une action dopaminomimétique, trois possibilités se présentent :

- augmenter la libération de dopamine par les neurones dopaminergiques (amphétamines)
- inhiber le catabolisme de la dopamine (inhibiteurs de la monoamine oxydase)
- stimuler directement le récepteur dopaminergique

Seule cette dernière possibilité s'est révélée exploitable pour diminuer la sécrétion de PRL au niveau hypophysaire.

Deux types de récepteurs dopaminergiques ont été décrits et identifiés, récepteurs sur lesquels, les agonistes dopaminergiques vont agir :

- les récepteurs D₁, localisés dans le corps strié, qui augmentent l'activité de l'adénylatecyclase ;
- les récepteurs D₂, localisés dans l'hypophyse, à la surface des cellules lactotropes, qui inhibent l'activité de l'adénylatecyclase.

Ainsi, parmi les inhibiteurs de la sécrétion de PRL, la bromocriptine a été la première molécule isolée, reconnue comme étant un agoniste dopaminergique direct des récepteurs D₂ au niveau hypophysaire mais aussi un antagoniste partiel des récepteurs D₁ (Desvilles 1982 ; Durelle 1993 ; Le Cavorzin 1999 ; Moulin et al 2002).

2.3.2. Actions sur la production des hormones hypophysaire

a) Réduction de l'excès d'excrétion de prolactine

La bromocriptine agit directement sur la cellule lactotrope, au niveau des récepteurs D₂. De cette liaison résulte une diminution réversible de la sécrétion de PRL.

Cette action essentielle s'observe :

- y compris lorsque la production de PRL est stimulée par certains facteurs exogènes (notamment médicamenteux : neuroleptiques, anti-émétiques ...) ou endogènes ;
- lors de la présence de micro- ou macroprolactinome ;
- lorsque l'axe hypothalamo-hypophysaire est « chimiquement ou anatomiquement » interrompu, ou intact.

Cette action s'exerce par stimulation de récepteurs dopaminergiques présents à la surface des cellules η sécrétantes à PRL. Elle est inhibée de manière dose-dépendante par des agents bloquants ces récepteurs : les antagonistes dopaminergiques tels que les phénothiazines, l'halopéridol ... (Idelman 1990 ; Breteau et al 1981).

Sur les cellules lactotropes se lie de façon réversible la dopamine (PIF majoritaire), inhibiteur physiologique de la sécrétion de PRL. La bromocriptine entre en compétition avec la dopamine pour la liaison aux récepteurs D₂.

Une fois la molécule fixée au récepteur, le mécanisme de transduction aboutissant à l'inhibition de la sécrétion de l'hormone est similaire à celui de la dopamine : inhibition de l'adénylatecyclase avec diminution de la concentration cellulaire de l'AMPc et inhibition du métabolisme des phosphoinositides avec diminution du Ca²⁺ intracellulaire (Crosignani 2006).

Ainsi l'effet de la bromocriptine au niveau de la cellule lactotrope est le même que celui de la dopamine (*Fig. 36*) : la migration des vésicules de stockage de la PRL et leur exocytose sont inhibés, se traduisant par une accumulation de ces granules protéiques de sécrétion. Ces derniers sont dégradés par des enzymes lysosomiales.

La bromocriptine entraîne donc une inhibition réversible de l'excrétion cellulaire de l'hormone, sans destruction de ces cellules, ni suppression de la synthèse de PRL. Par contre, au-delà d'une semaine de traitement antiprolactinique par la molécule, la synthèse de l'hormone est à son tour inhibée par diminution de la transcription du gène de la PRL, suivie d'une chute des concentrations en ARNm correspondants. Cet effet cytotoxique est capital : il permet de comprendre l'arrêt de la croissance d'un adénome prolactinique (Esais et al 2002).

La bromocriptine agit également au niveau hypothalamique en ralentissant la vitesse de renouvellement de la dopamine dans les neurones tubéro-infundibulaires du noyau arqué, par stimulation directe d'auto-récepteurs dopaminergiques : activation des mécanismes dopaminergiques (Durelle 1993 ; Ganong 2005).

Une dose unique de bromocriptine réduit la prolactinémie pour une durée supérieure à 12 heures.

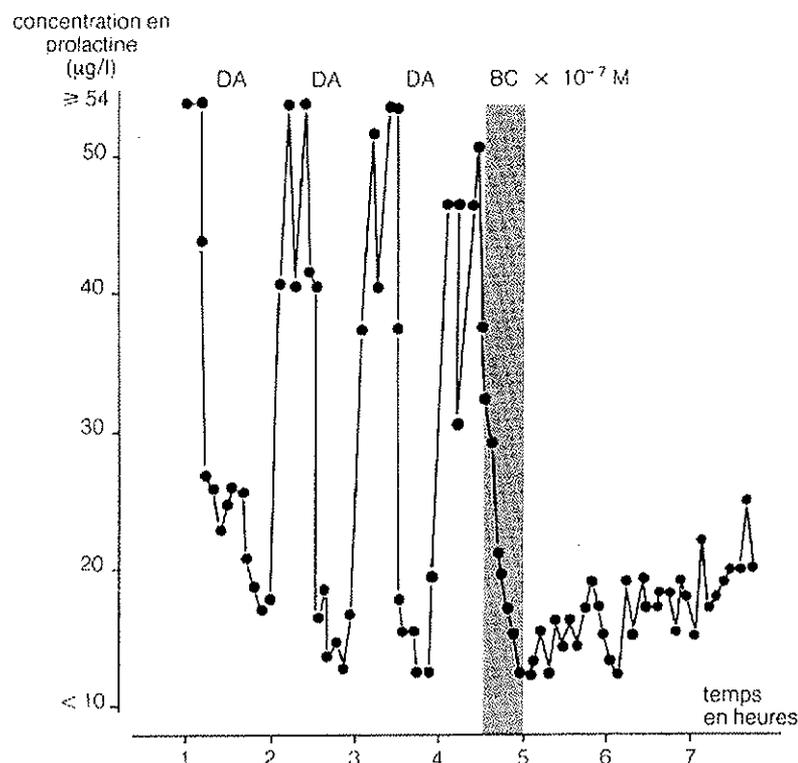


Fig. 36. Mise en évidence de l'action directe, de type dopaminergique, de la bromocriptine (BC) sur la sécrétion de PRL par les cellules de l'anté-hypophyse (Breteau et al 1981).

La base de la concentration de PRL dans la préparation, sous l'influence du dérivé de l'ergot de seigle, est comparée à celle qui est provoquée par la dopamine (DA), médiateur naturel (Breteau et *al* 1981).

b) Action sur les gonadotrophines (FSH et LH)

L'action de la bromocriptine sur la restauration de cycles ovulatoires normaux, base de la principale indication thérapeutique de ce dérivé de l'ergot, est indiscutable.

Chez les femmes hyperprolactinémiques, un déficit du rétrocontrôle positif des estrogènes sur la LH-RH explique l'anovulation très souvent observée chez ces patientes, par absence du pic de LH : la fonction lutéale est altérée et la production de progestérone est déprimée. De plus, l'insuffisance de sécrétion de FSH entraîne un défaut de développement du follicule.

A l'état normal, la bromocriptine ne modifie pas la sécrétion cyclique des gonadotrophines. Dans le cas d'hyperprolactinémie, elle élève la concentration des gonadotrophines et normalise le rétrocontrôle positif des estrogènes, permettant la survenue du pic de LH, responsable de l'ovulation.

Quelque soit le mode d'action, il est évident que sous bromocriptine, les taux de PRL plasmatiques s'abaissent, que la sensibilité des gonades aux gonadotrophines revient rapidement à la normale et que les fonctions ovariennes ou testiculaires perturbées par une hyperprolactinémie se normalisent, permettant ainsi de traiter les troubles du cycle et la stérilité (Breteau et *al* 1981 ; Ganong 2005 ; Brue et *al* 2007).

c) Action sur l'hormone de croissance (GH)

Les effets de la bromocriptine sur GH sont complexes. Chez les personnes ne souffrant pas de trouble de la sécrétion de GH, la bromocriptine ne modifie pas sa libération. En revanche, chez les sujets acromégales, qui sécrètent l'hormone somatotrope en excès, l'administration de bromocriptine inhibe la libération hormonale.

Cette action « paradoxale » s'expliquerait chez ces malades, par une sensibilisation particulière des cellules somatotropes productrices de l'hormone aux agents dopaminergiques, c'est à dire, la cellule somatotrope adénomateuse aurait des récepteurs dopaminergiques inhibiteurs. La bromocriptine à la dose de 10 à 15 mg permet de freiner la sécrétion de GH dans près de 50 % des cas, mais ne la normalise que rarement (Ganong 2005).

La mise au point d'un analogue de la somatostatine, hormone hypothalamique qui freine physiologiquement la synthèse et la sécrétion de GH est plus constamment efficace : **Sandostatine***.

La bromocriptine ne possède pas d'AMM vis-à-vis de son effet inhibiteur sur la sécrétion excessive de GH (acromégalie) (Schlienger 1991).

2.3.3. Action sur le système nerveux central

L'action dopaminergique centrale ne se limite pas à l'hypophyse. Au niveau nigro-strié, par stimulation directe et prolongée des récepteurs dopaminergiques post-synaptiques, la bromocriptine pallie la déplétion en dopamine endogène qui caractérise la maladie de Parkinson. Cette affection neurologique dégénérative du SNC résulte de la destruction des cellules de la substance noire, or ces cellules produisent de la dopamine. Ce neuromédiateur est essentiel dans le contrôle des mouvements du corps (en particulier, les mouvements automatiques tels que le clignement des yeux, la marche, certains gestes associés à la parole...) et dans la fonction musculaire.

La dégénérescence de la voie nerveuse nigro-striée est responsable de troubles dyskinétiques et toniques, observés dans la maladie de Parkinson.

La stimulation par la bromocriptine du corps strié explique son utilisation en tant qu'antiparkinsonien. Elle posséderait une activité neuroprotectrice liée à un effet antioxydant mis en jeu par la stimulation des récepteurs D₂ : effet bénéfique sur la maladie de Parkinson (Le Cavorzin 1999).

2.3.4. Actions secondaires (actions périphériques)

La bromocriptine induit une réduction de l'activité sympathique par activation d'auto-récepteurs conduisant à une diminution de la noradrénaline.

Elle réduit la pression intraoculaire chez les sujets sains après administration par voie orale ou sous forme de collyre. Diminution de la pression intraoculaire par un effet agoniste dopaminergique.

Elle aurait aussi une action anti-hypertensive.

2.4. Indications

Les indications de la bromocriptine dérivent logiquement de ses propriétés pharmacologiques :

- En endocrinologie, l'inhibition de la sécrétion de prolactine a conduit
 - au traitement des hyperprolactinémies de l'homme (gynécomastie, impuissance), de la femme (syndrome aménorrhée-galactorrhée et stérilité) ;
 - au traitement médical des prolactinomes :
 - traitement de fond des prolactinomes : micro- ou macroadénomes ;
 - en particulier préparation à l'acte chirurgical en cas de macroadénome où le **Parlodel*** peut favoriser l'intervention en réduisant le volume tumoral, notamment en cas d'extension extra-sellaire ;
 - en cas d'échec précoce ou tardif de la chirurgie : réapparition d'une hyperprolactinémie.
 - à la prévention et l'inhibition de la lactation physiologique : la suppression de l'hyperprolactinémie du *post-partum* (immédiat : ablactation ; tardif : sevrage) ou du post-avortement pour prévenir ou supprimer la lactation physiologique lorsque l'allaitement n'est pas désiré.
- En neurologie, dans la maladie de Parkinson
 - traitement de 1^{ère} intention en monothérapie ;
 - traitement de 1^{ère} intention associé à la lévodopa, afin de diminuer leurs doses respectives et de retarder l'apparition des fluctuations d'efficacité et des mouvements anormaux ;
 - association, en cours d'évolution de la maladie, en cas de : diminution de l'effet de la lévodopa, fluctuations de l'effet thérapeutique de la dopathérapie (« effets on-off ») et apparitions après plusieurs années sous lévodopa de dyskinésies, dystonies douloureuses (Haute Autorité de Santé 2007 ; Vidal 2008).

Ces indications en neurologie exigent toutefois des doses supérieures à celles nécessaires en endocrinologie :

- 5 à 10 mg/j en endocrinologie ;
- 10 à 40 mg/j voire jusqu'à 60 mg/j en neurologie (Vidal 2008 ; Thériaque 2009).

2.5. Posologies

Le traitement doit être commencé à doses progressives afin d'éviter les intolérances médicamenteuses. Le médicament doit être pris avec des aliments pour minimiser l'intolérance digestive.

L'adaptation de la posologie individuelle sera aussi fonction de la tolérance.

- Inhibition de la montée laiteuse et arrêt de la lactation : comprimés à 2,5 mg

14 jours {
1,25 mg soit 1/2 cpr en une prise unique le 1^{er} jour,
+ 1,25 mg x 2 fois/jour soit 1 cpr (2,5 mg/jour) le 2^{ème} jour,
+ 2,5 mg x 2 fois/jour soit 2 cpr (5 mg/jour) les jours suivants.

Traitement de 14 jours, à débiter dans les 24 heures suivant l'accouchement pour l'inhibition de la montée laiteuse, ou à arrêter 4 jours après le tarissement de la sécrétion lactée lors de l'arrêt de la lactation (le traitement sera à reprendre pendant une semaine supplémentaire en cas d'effet rebond à l'arrêt).

- Hyperprolactinémie (normalisation de la prolactinémie dans 60 à 100 % des cas selon l'étiologie)

on obtient la dose d'entretien en 4 à 6 jours {
1,25 mg soit 1/2 cpr en une prise unique le 1^{er} jour,
+ 1,25 mg x 2 fois/jour soit 1 cpr (2,5 mg/jour) le 2^{ème} jour,
+ 5 mg/j en 2 prises soit 2 cpr (5 mg/jour) les jours suivants.

Le traitement sera poursuivi jusqu'à cessation de l'écoulement lacté en cas de galactorrhée ou jusqu'à l'apparition de cycles normaux en cas d'aménorrhée, soit généralement plusieurs mois, en augmentant si besoin la posologie selon la prolactinémie mais en respectant un intervalle de 3 à 4 jours entre chaque augmentation de posologie, qui pourra atteindre très progressivement jusqu'à 15 mg/jour en 3 à 4 prises aux repas, une résistance à la bromocriptine devant être envisagée au-delà (5 % des cas).

Lors de l'apparition d'effets secondaires intolérables, on peut revenir à la dose précédente avec une bonne amélioration des symptômes, sans nécessairement discontinuer le traitement ou changer de dopaminergique. Les phénomènes d'intolérance sont le plus souvent transitoires avec le temps et moindres (Vidal 2008).

2.6. La bromocriptine, une molécule particulièrement soumise aux effets secondaires

Les effets secondaires observés résultent de la stimulation par la bromocriptine des récepteurs dopaminergiques aussi bien centraux que périphériques.

Des nausées, des vomissements et des hypotensions orthostatiques accompagnées de vertiges sont les effets indésirables les plus fréquemment rapportés. Plus rarement, ont été observés des céphalées, une somnolence, des vasospasmes digitaux induits par le froid, des crampes dans les jambes, une constipation ou une diarrhée, une sécheresse buccale, un œdème des membres inférieurs. A titre exceptionnel, un collapsus peut se produire.

La survenue de ces effets secondaires varie selon les conditions du traitement. En effet, ils sont doses-dépendants, c'est pourquoi ils s'observent fréquemment à doses élevées. Néanmoins, la moitié des patients recevant de la bromocriptine souffre de nausées en début de traitement (Biam 2001 ; Ganong 2005).

Généralement, les effets indésirables sont de courte durée et régressent spontanément. De plus, une tolérance de l'organisme vis-à-vis de ces effets induits par la bromocriptine s'installe au fur et à mesure de la poursuite du traitement. Cependant, 5 à 10 % des patients abandonnent le traitement en raison de l'inconfort et de la persistance des symptômes.

2.6.1. Troubles digestifs

Les nausées sont très fréquentes, elles peuvent s'accompagner ou non de vomissements. Elles se ressentent plus particulièrement en début de traitement. La bromocriptine stimulerait la trigger-zone au niveau du IV^{ème} ventricule, centre des nausées (Chassagnol-Clausade 2008).

Une constipation (chez 10 à 20 % des patients recevant quotidiennement une dose >10mg) ou une diarrhée peuvent s'installer par modification du péristaltisme intestinal par la bromocriptine.

Des saignements gastro-intestinaux ont été décrits au cours de traitements à doses élevées de bromocriptine. Elle provoquerait une augmentation de la sécrétion d'acide gastrique par stimulation de la gastrine. C'est pourquoi, la bromocriptine, à fortes doses, est administrée avec précaution chez les personnes ayant des antécédents d'ulcères gastro-duodénaux (Biam 2001 ; Ganong 2005).

2.6.2. Hypotension orthostatique

La plupart des patients recevant de la bromocriptine présente une hypotension orthostatique, se traduisant par une pâleur, des vertiges, des nausées voire un évanouissement. Dans le cas extrême, un collapsus peut survenir, dont l'origine est l'hypotension posturale plutôt qu'une véritable réaction anaphylactique à la bromocriptine.

Cette chute tensionnelle posturale est très fréquente en début de traitement et apparaît même à de faibles doses de bromocriptine. Rapidement, une tolérance vis-à-vis de cette hypotension s'installe. Suite à ses éventuelles pertes de connaissances, le retour à soi est rapide et spontané (Durelle 1993 ; Vidal 2008).

2.6.3. Vasospasmes digitaux

En réponse au froid, des vasospasmes au niveau digital se produisent : ils se traduisent par un blanchissement des extrémités pouvant parfois être douloureux. Ce phénomène est rare et s'observe, le cas échéant, à des doses thérapeutiques élevées (> 10 mg/jour).

Dans le même ordre de symptômes que les vasospasmes digitaux, des crampes dans les jambes peuvent se faire ressentir (Cacoub 2005 ; Ganong 2007).

2.6.4. Effets secondaires sur le système nerveux central

Des céphalées et des migraines surviennent avec de faibles doses. Des réactions psychiatriques touchent beaucoup de patients : environ 10 % de ces personnes abandonnent le traitement en raison de ces effets néfastes. Les symptômes vont de l'anxiété, l'euphorie, la confusion aux hallucinations, aux délires, à la paranoïa, à la baisse de la vigilance. Des

insomnies, des cauchemars et des paresthésies apparaissent plus rarement. Ces perturbations mentales s'observent à fortes doses et à faibles doses chez des personnes ayant des antécédents psychiatriques.

La diminution de la posologie voire l'arrêt de la bromocriptine éliminent ces effets secondaires. Parfois les symptômes persistent 2 à 3 semaines avant de disparaître complètement (Durelle 1993 ; Vidal 2008).

2.6.5. Autres effets secondaires rapportés

La période du *post-partum* est particulièrement sujette aux complications vasculaires : des crises convulsives révélant une angiopathie cérébrale aiguë bénigne, des infarctus du myocarde, des cas d'hypertension artérielle pouvant être à l'origine d'accidents vasculaires cérébraux ont été rapportés chez des patientes suite à l'administration de bromocriptine pour inhiber la montée laiteuse du *post-partum*. Ces effets peuvent survenir dans un délai variable après l'accouchement, allant de quelques heures à un mois, mais ils sont relativement rares (Burckard et al 2003 ; Mekinian et al 2008).

Pour l'indication « inhibition de la lactation après l'accouchement » et suite à divers incidents survenus aux Etats-Unis (accidents cérébro-vasculaires, hypertension artérielle puerpérale, crises convulsives), la bromocriptine, mise en cause, a été retirée du marché par la FDA (*Food and Drug Administration*). Dans cette indication, elle a été supprimée du marché dans 19 pays. En Europe (Italie exceptée), cette mesure n'a pas été suivie, la relation de cause à effet n'apparaissant pas clairement (Healthfacts 1994 ; Ganong 2005).

De même des complications pleuropulmonaires (épaississement pleural, fibrose pleuropulmonaire) et rénales (fibrose rétropéritonéale) ont été rencontrées sous bromocriptine après un à deux ans de traitement avec de fortes doses (> 40 – 60 mg/jour) dans le traitement de la maladie de Parkinson (Garcia-Ricart et al 1999 ; Messiaen et al 1996).

Certains effets observés sous bromocriptine sont en relation avec l'étroite apparentée de l'agoniste avec certains alcaloïdes vasoconstricteurs dérivés de l'ergot de seigle.

La bromocriptine possède des propriétés vasodilatatrices par stimulation des récepteurs D₂ périphériques. Cependant, la bromocriptine, dérivée semi-synthétique des alcaloïdes de l'ergot de seigle, présente une faible activité pour les récepteurs

sérotoninergiques et est donc une substance potentiellement vasoconstrictrice. De ces propriétés pharmacologiques découlent deux mécanismes possibles, responsables de complications cardio-vasculaires. Le premier se base sur la tolérance de l'organisme vis-à-vis de la stimulation des récepteurs D₂ périphériques à la bromocriptine ; cette dernière irait se lier aux récepteurs sérotoninergiques et α -adrénergiques. Le deuxième mécanisme repose sur le métabolisme des dérivés de l'ergot de seigle. En effet, la bromocriptine est un dérivé hydrogéné de l'ergot de seigle, ce qui lui confère des propriétés vasodilatatrices. Il semblerait que chez certains individus, il y aurait une erreur génétiquement déterminée dans la biotransformation qui serait à l'origine de la conversion de la substance vasodilatatrice en une molécule vasoconstrictrice (Mekinian et al 2008).

C'est pourquoi, la bromocriptine doit être employée avec précaution dans les conditions suivantes : céphalées/migraines ; atteinte psychique grave; hypertension artérielle ; tabagisme ; angine de poitrine et syndrome de Raynaud.

2.7. Pharmacocinétique

L'absorption est rapide et complète. Après administration, la bromocriptine est rapidement absorbée par le tractus gastro-intestinal : son taux d'absorption est compris entre 75 et 95 % environ. Le maximum de la concentration plasmatique est atteint en 1 heure 30. La bromocriptine se lie à 96 % aux protéines plasmatiques (principalement l'albumine) puis elle atteint le foie où elle subit un important effet de premier passage : 90 à 95 % du principe actif absorbé est métabolisé. A cause de ce fort coefficient d'extraction hépatique, seuls 5 à 10% de la dose ingérée se retrouvent dans la circulation systémique sous forme inchangée. Compte tenu des coefficients d'absorption et d'extraction hépatique, la biodisponibilité absolue *per os* est de 3 %.

Grâce à son caractère hydrophobe, la bromocriptine traverse la barrière hémato-encéphalique et pénètre dans le SNC, riche en lipides, ce qui lui permet de stimuler les récepteurs dopaminergiques centraux, plus particulièrement ceux situés dans l'antéhypophyse où elle s'y accumule volontiers. Les concentrations en bromocriptine, au niveau du SNC, sont significativement plus élevées que les concentrations plasmatiques.

Le volume de distribution est de 3,4 l/kg, ce qui témoigne d'une fixation tissulaire importante. Suite à l'ingestion de 5 mg de bromocriptine, la molécule est encore décelable dans les tissus 5 jours après (Allain 2004).

La bromocriptine est dégradée dans le foie en une trentaine de métabolites différents. L'élimination a lieu essentiellement par voies biliaire et fécale (90 %). Un faible pourcentage est retrouvé dans les urines. La clairance plasmatique est de 15 ml/min/kg.

L'élimination plasmatique est biphasique : une phase α courte et une phase β longue. La demi-vie plasmatique α est de 6 heures et la demi-vie plasmatique β est de 15 heures par voie orale (Biam 2001 ; Vidal 2008).

2.8. Interactions médicamenteuses

• Contre indications

- hypersensibilité à la bromocriptine ou à l'un de ses excipients (lactose = excipients à effet notoire) ou à d'autres alcaloïdes de l'ergot de seigle ;
- neuroleptiques antiémétiques par antagonisme des effets. Les substances en présence agissent sur le même effecteur, sur le même récepteur par un mécanisme compétitif. C'est le cas avec **Primpéran***, **Vogalène*** et **Plitican*** qui passent la barrière hémato-méningée et provoquent des nausées, vomissements. Il vaut mieux prendre du **Motilium*** ou du **Péridys*** qui eux passent moins la barrière hémato-méningée.

• Associations déconseillées

- bromocriptine + neuroleptiques antipsychotiques (sauf clozapine) chez les patients parkinsoniens : antagonisme réciproque de l'agoniste dopaminergique et des neuroleptiques. L'agoniste dopaminergique peut provoquer ou aggraver les troubles psychotiques. En cas de nécessité d'un traitement par neuroleptiques chez les parkinsoniens traités par agonistes dopaminergiques, ces derniers doivent être diminués progressivement jusqu'à l'arrêt.
- bromocriptine + dérivés de l'ergot de seigle vasoconstricteur comme l'ergotamine et le dihydroergotamine. Risque de vasoconstriction et d'hypertension artérielle (poussées hypertensives).

- bromocriptine + macrolides (sauf spiramycine) : les macrolides sont des inhibiteurs enzymatiques ce qui entraîne une diminution du métabolisme de la bromocriptine et donc une augmentation de sa concentration plasmatique avec accroissement possible de son activité ou apparition de signes de surdosage : hypotension.
- bromocriptine + flunarizine (**Sibélium***) : cet antimigraineux est doué d'une activité antidopaminergique avec antagonisme des effets.

• Mises en garde et précautions d'emploi

- bromocriptine + griséofulvine : cet antifongique est un inducteur enzymatique qui inhibe potentiellement l'action de la bromocriptine par augmentation de son catabolisme.

2.9. Effet sur la descendance

Non tératogène chez l'animal, pas d'effet signalé chez l'homme. Toutefois, la bromocriptine traverse la barrière hémato-placentaire. A ce jour, aucun effet tératogène du produit n'a pu être observé chez l'animal et chez l'homme. En cas d'interruption du traitement 3 à 4 semaines après la conception, il a été démontré qu'il n'existe pas d'augmentation du taux de fausses-couches ou de malformations congénitales : aucune anomalie chez les enfants issus de mère sous bromocriptine pendant le 1^{er} mois de grossesse. La pharmacovigilance est très rassurante concernant ce produit. En cas de développement tumoral en cours de grossesse, la bromocriptine a été utilisée avec succès. En conséquence, la bromocriptine peut être prescrite pendant la grossesse si reprise de l'activité tumorale.

2.10. Réponse thérapeutique de la bromocriptine dans les hyperprolactinémies

Avec la bromocriptine, stabilisation ou diminution du niveau de PRL au bout d'un certain nombre de mois de traitement avec complète réduction de la tumeur ou diminution significative de sa taille sous traitement (pas de développement).

La bromocriptine est connue pour normaliser les niveaux de PRL dans 80 - 90 % des patients atteints de microprolactinomes et près de 70 % de ceux atteints de macroprolactinomes, avec le rétrécissement des tumeurs. Toutefois, 50 à 60 % des patients développent des effets secondaires, principalement gastro-intestinaux (nausées, dyspepsie, douleurs abdominales). De même, une hypotension orthostatique, des vertiges et des maux de tête sont fréquents sous bromocriptine (Prabhakar et al 2008).

Le **Parlodel*** possède de surcroît un effet antitumoral qui fait régresser ou même disparaître le prolactinome. Ces effets bénéfiques quasi constants peuvent être utilisés en cas de syndrome tumoral compressif en phase pré-opératoire d'une chirurgie future (Schlienger et al 2005).

2.11. Remarques

L'inconvénient, pour la bromocriptine administrée par voie orale, est sa mauvaise biodisponibilité absolue résultante de ses coefficients d'absorption et d'extraction hépatique lors du premier passage. De plus l'effet de la bromocriptine sur la sécrétion de PRL est de courte durée, environ 8 à 12 heures, ce qui nécessite 2 voire 3 prises quotidiennes. Or, dans tout traitement au long cours, une prise orale pluriquotidienne ne facilite pas l'observance (Crosignani 2006).

C'est pour ces raisons qu'une nouvelle forme galénique avait été mise au point et mise sur le marché en 1995 : une préparation à libération prolongée injectable par voie intramusculaire : **Parlodel LP*** 50 mg et **Parlodel LP*** 100 mg.

La forme à libération prolongée permet une dispersion progressive du principe actif introduit dans une matrice protectrice, inerte et biodégradable. La matrice est un polymère d'acide lactique et d'acide glycolique.

La $\frac{1}{2}$ vie plasmatique est d'environ 16 jours pour la phase longue β . Le principe actif est libéré de façon constante pendant une période d'un mois. Le polymère est complètement dégradé en 2 mois.

Cette forme LP a été retirée du marché en 1997 suite à des problèmes galéniques : mauvaise solubilité du mélange bromocriptine/solvant et absence de stabilité au cours du temps. Formation de « grumeaux » ou de « précipités » dans la seringue avec pour conséquence une obstruction de l'aiguille : le produit ne pouvait être alors injecté.

Par rapport à la voie orale, administrée quotidiennement, la forme LP, injectée mensuellement (toutes les 4 semaines), simplifiait le traitement et favorisait l'observance. Elle était surtout utilisée dans le traitement des microadénomes hypophysaires non curables chirurgicalement.

3. CABERGOLINE

La cabergoline, agoniste dopaminergique est aussi un dérivé du noyau ergoline, elle a été mise sur le marché en 1998. Outre une forte sélectivité pour les récepteurs dopaminergiques D₂, elle se caractérise par une très longue durée d'action, inhibant ainsi la sécrétion prolactinique pendant plusieurs jours.

3.1. Structure

La cabergoline est un dérivé synthétique de l'ergot de seigle. Elle appartient aux dérivés amidiques des alcaloïdes de l'ergot de seigle. Le noyau tétracyclique ergolène est relié par la liaison amide à une structure urée. C'est à partir de ce noyau urée qu'a été déterminée la dénomination chimique de la cabergoline (Fig. 37) :

1-[(6-allylergoline-8β-yl)carbonyl]-1-[3-(diméthylamine)propyl]-3-éthylurée

La cabergoline se présente sous forme de sel diphosphaté (2 H₃PO₄).

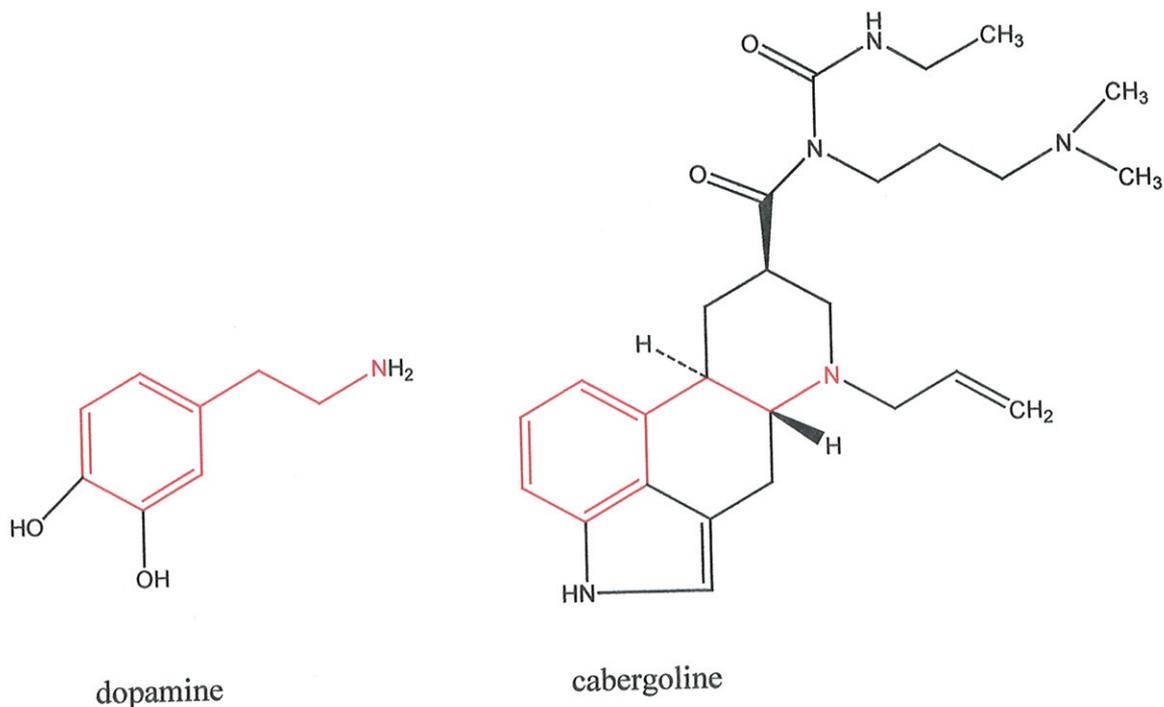


Fig. 37. Relation structure-activité de la cabergoline et de la dopamine

3.2. Forme galénique

Dostinex* liste 1 : 1 flacon de 8 comprimés à 0,5 mg

3.3. Propriétés pharmacodynamiques

La cabergoline est un dérivé de l'ergot de seigle possédant des propriétés dopaminergiques. Sa caractéristique majeure est sa durée d'action extrêmement longue, qui s'explique par la vaste distribution tissulaire de la cabergoline, particulièrement au niveau de l'hypophyse et son élimination très lente de la glande pituitaire.

Les doses à administrer ainsi que les durées d'action de la cabergoline varient selon le type d'hyperprolactinémie (physiologique ou non). Cependant, quelle que soit l'étiologie de l'hyperprolactinémie, l'inhibition de la sécrétion de PRL est dose-dépendante en ce qui concerne l'intensité et la durée de son action (Afssaps 2004).

3.3.1. Mécanisme d'action

La cabergoline est un agoniste dopaminergique qui se fixe sélectivement sur les récepteurs de type D₂. Elle est dotée d'une activité inhibitrice puissante et prolongée de la sécrétion de PRL. Elle agit par stimulation directe des récepteurs D₂ dopaminergiques au niveau des cellules lactotropes de l'hypophyse (Thériaque 2009).

L'affinité de la cabergoline pour les récepteurs D₂ est plus importante que celle de la bromocriptine. Les concentrations en substances médicamenteuses requises pour diminuer de moitié la sécrétion prolactinique sont de 0,1 nmol/L pour la cabergoline et de 3,4 nmol/L pour la bromocriptine.

Après liaison de la cabergoline au récepteur, les réactions intracellulaires déclenchées aboutissent à l'inhibition de la sécrétion de PRL selon un mécanisme similaire à celui de la bromocriptine, mettant en jeu une inhibition de l'adénylatecyclase et une diminution des concentrations intracellulaires en calcium et en phosphatidylinositol (Crosignani 2006).

La cabergoline inhibe, d'une part, l'exocytose des granules de stockage de PRL et, d'autre part, la transcription du gène de l'hormone lactogène (Perlemuter et al 2003).

3.3.2. Comparaison effets bromocriptine/cabergoline

a) Effets chez les patients hyperprolactinémiques

Le traitement par agonistes dopaminergiques permet généralement le contrôle du taux de PRL 4 à 6 semaines après son début (*Fig. 38*).

Après administration de 0,5 mg de cabergoline par semaine, en une prise, sur plusieurs semaines, la prolactinémie se maintient à un plateau dès la 4^{ème} semaine. En respectant une prise hebdomadaire de cabergoline sur plusieurs semaines, la diminution de la prolactinémie se situe aux alentours de 80 à 90 %. Quant à la bromocriptine, elle reste au-dessus de la valeur limite du dosage (Bachelot et al 2005).

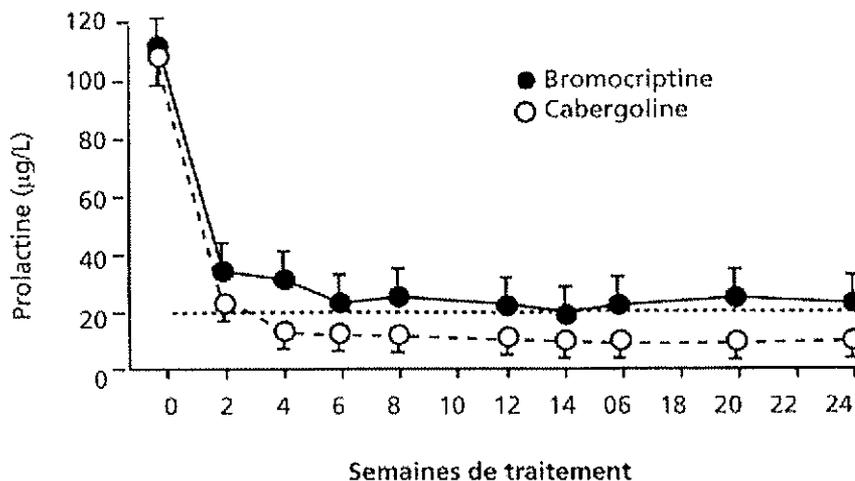


Fig 38. Evolution des taux de PRL (moyenne +/- erreur standard) chez des patientes traitées par bromocriptine ou cabergoline (Bachelot et al 2005).

b) Effets sur les autres hormones

Chez les patients souffrant d'aménorrhée hyperprolactinémique, un traitement par la cabergoline permet la restauration du pic de LH, ce qui peut entraîner la survenue d'une grossesse. Une contraception orale ou mécanique doit être associée aux médicaments antiprolactiniques si une grossesse n'est pas désirée.

La cabergoline, comme la bromocriptine, affecte la sécrétion de GH chez les acromégales, en la réduisant (Afssaps 2004 ; Touraine 2007).

3.4. Indications

• En endocrinologie

- les hyperprolactinémies idiopathiques ou liées à la présence d'un microadénome ou d'un macroadénome hypophysaire et leurs conséquences cliniques (galactorrhée, oligo- ou aménorrhée et infertilité chez la femme, gynécomastie et impuissance chez l'homme) (Vidal 2008).

3.5. Posologies

Pour améliorer la tolérance, l'administration du médicament doit se faire au milieu du repas, de préférence le soir, ou au coucher avec une légère collation.

• En endocrinologie pour tous désordres hyperprolactinémies

Posologie initiale : 0,5 mg/semaine en 1 prise unique soit 1 cpr/semaine pendant 4 semaines puis, elle sera adaptée en fonction de la prolactinémie dont le dosage sera pratiqué la veille de la prise d'un comprimé. La posologie est soit maintenue soit, augmentée par paliers de 0,5 mg en fonction de la prolactinémie mesurée au maximum toutes les 4 semaines jusqu'à l'obtention d'une réponse optimale au traitement. Après équilibration de la posologie, un dosage trimestriel de la prolactinémie s'avère suffisant.

La plupart des patients sont contrôlés par une dose inférieure ou égale à 1 mg/semaine. Dans ce cas, une prise unique hebdomadaire est suffisante.

La posologie peut varier de 0,25 à 2 mg, voire jusqu'à 4,5 mg/semaine. Lorsque la posologie dépasse 1 mg, il est recommandé de fractionner la dose hebdomadaire en 2 prises ou plus selon la tolérance du patient (Touraine 2007 ; Vidal 2008).

3.6. Effets secondaires

Les effets secondaires les plus fréquemment rapportés lors d'un traitement médicamenteux par la cabergoline sont caractéristiques des agonistes dopaminergiques :

- nausées, vomissements (40 %),
- céphalées, migraines (30 %),
- sensations vertigineuses (25 %),
- douleurs abdominales (15 %),
- fatigue (13%)
- constipation (10 %)

D'autres effets divers ont également été associés à la prise de cabergoline : diarrhée, somnolence, épistaxis, dyspnée, sensation de suffocation, bouche sèche, anorexie. Des hypotensions orthostatiques modérées (avec exceptionnellement syncope) ont été rapportées dans 1 % des cas. Observations de cas isolés, de syndromes psychotiques aigus suite à la réduction de la posologie ou à l'arrêt du traitement (Chanson et *al* 2007 ; Thériaque 2009).

Ces effets indésirables se manifestent, pour les deux tiers des patients dans les deux 1^{ères} semaines suivant l'instauration du traitement sous cabergoline. Ils sont transitoires et régressent avec le temps pour se stabiliser vers la 8^{ème} semaine. Une réduction de posologie n'est généralement pas nécessaire pour voir disparaître ou se stabiliser ces effets désagréables

Les patients hyperprolactinémiques ressentent des effets secondaires dans 68 % des cas sous cabergoline et dans 78 % des cas sous bromocriptine. Néanmoins, la survenue des nausées et des vomissements est beaucoup plus fréquente, plus sévère et dure plus longtemps avec la bromocriptine (*Fig. 39*).

Récemment la sécurité du traitement sous cabergoline a été remise en question après la description de valvulopathies cardiaques chez les patients parkinsoniens traités à fortes doses. Le risque de fuite valvulaire est multiplié par 4 à 7. La cabergoline a une affinité pour les récepteurs sérotoninergiques 2B qui sont situés sur les valves cardiaques. La stimulation de

ces récepteurs a un effet mitogène sur les fibroblastes, ce qui peut conduire à une transformation fibreuse de la valve, et donc à une modification hémodynamique que l'on retrouve à l'échocardiographie. Un contrôle cardiaque par échographie est maintenant conseillé au cours de ce traitement (Merle 2007 ; Delemer 2009)

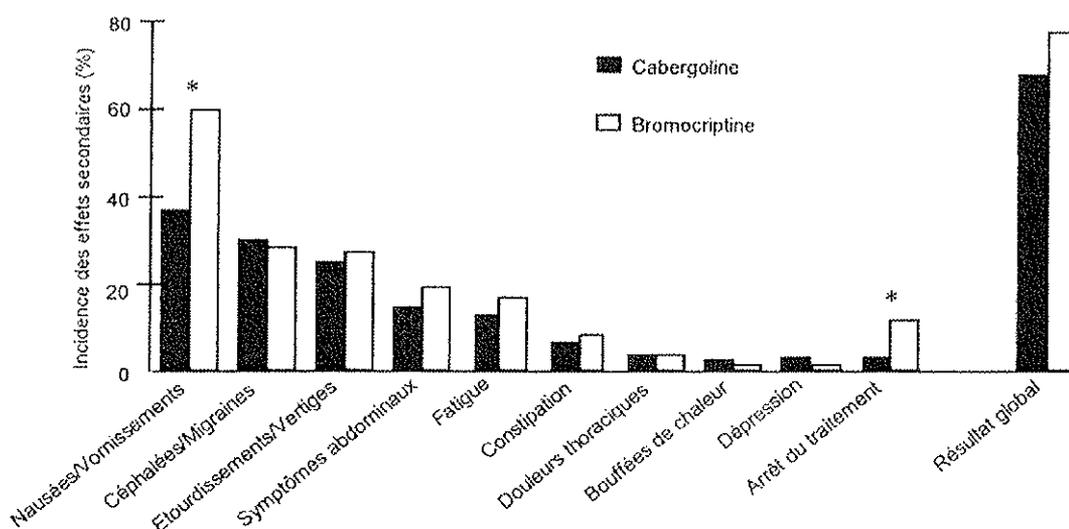


Fig 39. Incidence des effets secondaires chez des patients hyperprolactinémiques traités par la cabergoline ou par la bromocriptine (Rains et al 1995).

(* différence statistiquement significative)

3.7. Tolérance

La cabergoline semble être mieux tolérée que la bromocriptine. Le nombre de patients arrêtant le traitement pour intolérance à la cabergoline est de 3 - 4 %. Pour la bromocriptine, le pourcentage d'intolérance atteint les 10 %. Cependant, la tolérance à un agoniste dopaminergique est propre à chaque patient. Des patients intolérants à la bromocriptine se révèlent être tolérants à la cabergoline, mais l'inverse est également observé : des patients qui tolèrent correctement la bromocriptine peuvent être tolérants à la cabergoline (Rains et al 1995 ; Maiter 2003).

3.8. Pharmacocinétique

La cabergoline est absorbée au niveau du tractus gastro-intestinal. La molécule mère subit vraisemblablement une forte dégradation pré-systémique (possible 1^{er} passage hépatique). Son absorption est non modifiée par la prise alimentaire. Le pic plasmatique est atteint en 2 heures. L'état d'équilibre est atteint après 4 semaines. La liaison aux protéines plasmatiques est de l'ordre de 42 % dans une gamme de concentration de 0,1 à 10 mg/ml.

La cabergoline est fortement liposoluble. Elle présente une forte affinité tissulaire, elle est capable de traverser la barrière hémato-encéphalique, ce qui lui permet d'atteindre l'hypophyse d'où elle est lentement éliminée.

La durée d'action de la cabergoline est extrêmement longue. Après une prise orale unique de 0,5 mg, l'effet antiprolactinique exercé par cette substance couvre plus de 168 heures, soit plus de 7 jours. La demi-vie d'élimination est en moyenne de 65 heures chez les volontaires sains pour la phase β d'élimination plasmatique et de 79-115 heures chez les patients hyperprolactinémiques. Elle est non modifiée en cas d'insuffisance rénale ou hépatique (Chatteley 2005).

La cabergoline subit un important catabolisme hépatique donnant naissance à de nombreux métabolites. Moins de 14 % de la dose ingérée ne sont pas biotransformées. La principale voie d'élimination est fécale à plus de 70 %. Par voie rénale, on retrouve moins de 15 % de la dose ingérée qui sont éliminées dans les urines.

L'importance de l'excrétion fécale témoigne d'une élimination essentiellement biliaire avec possibilité d'un cycle entérohépatique. Des traces de cabergoline sous forme inchangée et ses métabolites sont encore décelables dans les fécès et dans les urines 240 heures après l'ingestion d'une dose unique de cabergoline, soit 10 jours (Biam 2001 ; Allain 2004 ; Vidal 2008).

3.9. Interactions médicamenteuses

• Contre indications

- hypersensibilité à la cabergoline ou à l'un de ses constituants (lactose) ;
- allaitement maternel impossible en raison de l'effet inhibiteur de la cabergoline sur la sécrétion de PRL ;

- insuffisance hépatique : augmentation des concentrations plasmatiques de la cabergoline et de ses dérivés ;
- médicaments à forte composante dopaminergique comme les neuroleptiques antiémétiques et les antipsychotiques (sauf la clozapine) : antagonisme réciproque. Il faut utiliser un antiémétique dénué d'effets extrapyramidaux. En cas de syndrome extrapyramidal induit par le neuroleptique, ne pas traiter par un agoniste dopaminergique mais par un anticholinergique.

- Associations déconseillées

- dérivés de l'ergot de seigle (ergotamine, dihydroergotamine) : poussées hypertensives ;
- macrolides (sauf spiramycine) : risque de surdosage de la cabergoline ;
- sympathomimétiques indirects : risque de vasoconstriction et/ou de poussées hypertensives.

3.10. Tératogénicité

Chez l'animal, la cabergoline traverse la barrière placentaire sans qu'aucun effet tératogène, directement imputable à cette substance, ne soit mis en évidence. Chez l'homme, le passage transplacentaire de la cabergoline n'est pas connu.

En raison de sa $\frac{1}{2}$ vie (65 heures), la cabergoline n'a pas encore été approuvée pour le traitement des hyperprolactinémies lors de la grossesse, malgré le fait que cet agoniste a montré un bon dossier de sécurité dans le petit nombre (environ 300 femmes) de cas dans lesquels il a été pris au début de la grossesse (Crosignani 2006).

Des anomalies congénitales ont été rapportées après exposition à la cabergoline au cours des 4 premiers mois de grossesse. 5 % de malformations ont été observées : 1,5 % reconnus comme malformations majeures (hydrocéphalie, dysfonctionnement placentaire et anomalies ombilicales) ont conduit à un avortement médical ; 3,5 % jugés comme malformations mineures (hernie inguinale et ombilicale) ont conduit à la poursuite de la grossesse.

Malgré le petit nombre de grossesse exposées à la cabergoline, il semble néanmoins que l'incidence de ces malformations ne diffère pas de celle rencontrée dans la population générale, de même pour les avortements spontanés dont l'incidence est respectivement de 11,6 % et 11 % (Rains et *al* 1995).

L'expérience clinique est encore limitée pour recommander l'utilisation de la cabergoline en cours de grossesse. Toutefois, l'interruption médicale de grossesse ne paraît pas justifiée en cas de prise de cabergoline en début de grossesse. Avant l'administration de la cabergoline, il conviendra d'exclure une grossesse. Chez les femmes souhaitant une grossesse, il est souhaitable d'interrompre le traitement par la cabergoline au moins 1 mois avant le début de celle-ci sauf indication contraire précise à la poursuite du traitement (Vidal 2008).

3.11. Réponse thérapeutique de la cabergoline dans les hyperprolactinémies

La cabergoline a été un progrès majeur dans le traitement des prolactinome. La tolérance est excellente ce qui facilite l'observance et une acceptation à long terme. De plus, l'efficacité sur les objectifs thérapeutiques est encore améliorée par rapport à la bromocriptine qu'il s'agisse du contrôle hormonal (90 % des patients) ou du contrôle tumoral notamment dans les macroprolactinomes avec diminution de la taille tumorale dans 80 % des cas et disparition de la masse dans 1/3 des cas (Delemer 2009).

Dostinex* permet généralement le contrôle du taux de PRL 4 à 6 semaines après le début du traitement. Il reconstitue l'ovulation et la fertilité chez les femmes avec l'hypogonadisme hyperprolactinique ; puisque la grossesse pourrait se produire avant la reinitialisation des menstruations, un test de grossesse est recommandé au moins toutes les 4 semaines pendant la période aménorrhéique et une fois que les règles sont reinitiées puis chaque fois qu'une période menstruelle est retardée de plus de 3 jours.

Si la grossesse se produit pendant le traitement, **Dostinex*** doit être cessé. Si les femmes sont enceintes, mise en place d'une surveillance pour détecter des signes d'agrandissement pituitaire puisque l'expansion des tumeurs pituitaires préexistantes peut se produire pendant la gestation (Afssaps 2004).

4. LISURIDE

Le lisuride, dérivé semi-synthétique de l'ergot de seigle, est un agoniste dopaminergique des récepteurs D₂. Il a une efficacité comparable à celle de la bromocriptine mais avec des doses beaucoup plus faibles, il abaisse la prolactinémie et inhibe les fonctions PRL-dépendantes avec un bon profil de tolérance.

4.1. Structure

Il appartient au groupe des 8-amino-ergolines. Le noyau ergoline est relié à une structure urée disubstituée en position N' par deux groupements éthyles.

Le lisuride se présente sous forme d'hydrogénomaléate (COOH-CH = CH-COOH) (Fig. 40).

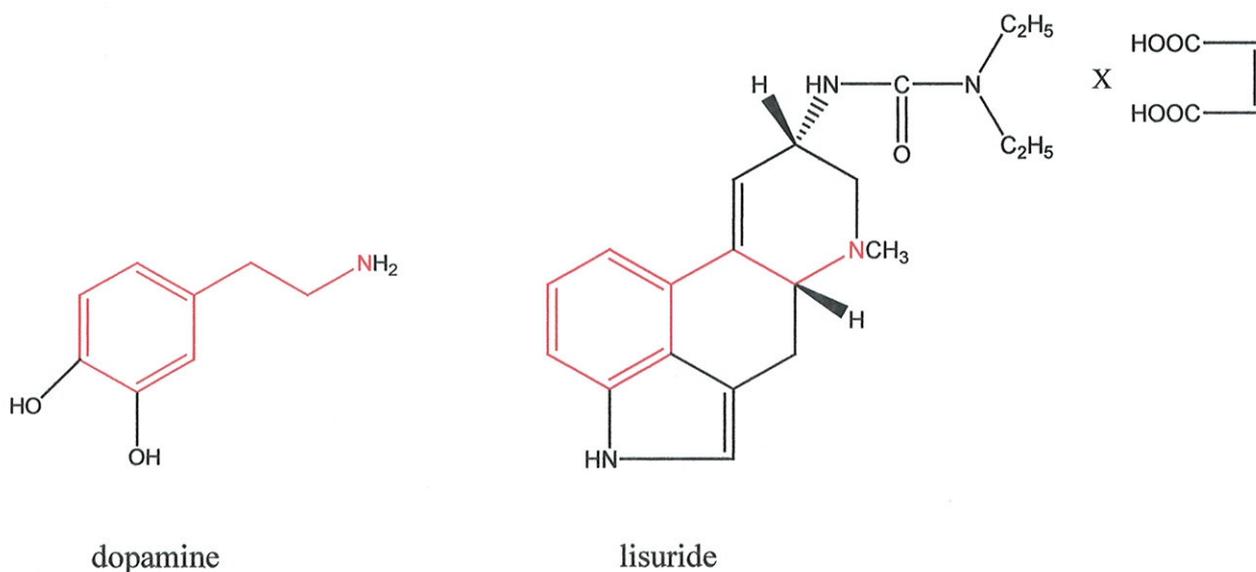


Fig. 40. Relation structure-activité du lisuride et de la dopamine.

4.2. Formes galéniques

- En endocrinologie

- **Arolac*** 0,2 mg, 20 cpr sécables : inhibition de la lactation et traitement de l'hyperprolactinémie
- **Dopergine*** 0,2 mg, 30 cpr sécables : traitement de l'hyperprolactinémie

- En neurologie

- **Dopergine*** 0,2 mg, 30 cpr sécables
 - **Dopergine*** 0,5 mg, 30 cpr sécables
- } maladie de Parkinson

4.3. Propriétés pharmacodynamiques

Le lisuride est un agoniste dopaminergique des récepteurs D₂ préférentiel à action centrale prédominante. Il se lie également aux récepteurs dopaminergiques D₁ (antagoniste D₁ partiel), sérotoninergiques et noradrénergiques (Allain 2004).

Au niveau hypothalamo-hypophysaire : il freine la sécrétion de la PRL et réduit l'hyperprolactinémie (qu'elle soit d'origine physiologique : grossesse, post-partum) ou pathologique, selon un mécanisme similaire à celui de la bromocriptine.

Le lisuride abaisse le taux de GH dans les tumeurs hypophysaires responsables d'acromégalie et améliore la symptomatologie clinique.

L'effet hypoprolactinémiant du lisuride est comparable à celui de la bromocriptine mais il serait moins efficace pour normaliser des taux élevés de PRL (Mauvais-Jarvis 2004).

Au niveau nigro-strié, par stimulation directe et prolongée des récepteurs dopaminergiques D₂ post-synaptiques, le lisuride pallie la déplétion en dopamine qui caractérise la maladie de Parkinson. Son association avec la lévodopa renforce la fonctionnalité synaptique (Le Cavorzin 1999 ; Vidal 2008).

4.4. Indications

- Inhibition primaire ou secondaire de la lactation
- Hyperprolactinémies responsables de troubles de la fonction gonadique chez la femme (troubles du cycle menstruel : insuffisance lutéale, aménorrhée, galactorrhée) et chez l'homme (gynécomastie, impuissance).
- La maladie de Parkinson :
 - En association précoce de la dopathérapie afin de diminuer la dose de chacun des produits actifs et de retarder l'apparition des fluctuations d'efficacité et des mouvements anormaux.
 - En association en cours d'évolution de la maladie lorsque l'effet de la dopathérapie s'épuise ou devient inconstant et qu'apparaissent des fluctuations de l'effet thérapeutique (fluctuations de type « fin de dose » ou « on-off »).

L'association avec la lévodopa doit s'effectuer progressivement avec possibilité de réduction des doses de lévodopa (Vidal 2008).

Remarque : le lisuride ne possède pas d'AMM dans le traitement des prolactinomes.

4.5. Posologies - mode d'administration

Pour améliorer la tolérance digestive, l'administration du médicament doit toujours se faire au cours des repas.

• En endocrinologie

→ Traitement des hyperprolactinémies (**Arolac*** 0,2 mg ; **Dopergine*** 0,2 mg)

Dans le traitement des hyperprolactinémies responsables des irrégularités du cycles menstruel, insuffisances lutéales, aménorrhées, galactorrhées, infertilités chez la femme, impuissance chez l'homme, dans le traitement médical des tumeurs hypophysaires à PRL, le lisuride est administré à des doses progressivement constantes :

{ $\frac{1}{2}$ cpr le soir le 1^{er} jour
 $\frac{1}{2}$ cpr midi - soir le 2^{ème} jour
 $\frac{1}{2}$ cpr matin – midi – soir à partir du 3^{ème} jour

Les jours suivants, on adapte selon le rapport bénéfice/risque. Poursuivre le traitement jusqu'à cessation de l'écoulement lacté en cas de galactorrhée, ou jusqu'à l'apparition de cycles normaux avec des menstruations régulières en cas d'aménorrhée (généralement plusieurs mois). Selon les valeurs de la prolactinémie, possibilité d'augmenter la posologie quotidienne, mais en respectant un délai de 3-4 jours entre chaque augmentation de posologie et en répartissant la dose en plusieurs prises.

→ Inhibition de la montée laiteuse (Arolac* 0,2 mg)

Le traitement est à commencer dans les 24 heures suivant l'accouchement : 2 cpr / jour pendant 14 jours.

Si un effet rebond se manifeste après l'interruption d'Arolac*, recommencer le traitement pendant 1 semaine à la même posologie.

→ Arrêt de la lactation (Arolac* 0,2 mg)

mettre fin au traitement 4 jours après l'arrêt de la sécrétion lactée	}	1 cpr le soir 1 ^{er} jour
		puis, 1 cpr midi – soir les jours suivants

4.6. Effets secondaires

Certains patients qui ne supportent pas la bromocriptine, supportent le lisuride à des doses efficaces et réciproquement.

Le lisuride est un médicament bien toléré, particulièrement dans le *post-partum*.

Ont été rarement observés : nausées, vomissements, céphalées, sensation de fatigue et d'étourdissement, états vertigineux, une hypotension orthostatique, exceptionnellement un collapsus tensionnel, sont attribués à un effet dopaminergique sur le tronc cérébral, comme pour la bromocriptine et d'autres agonistes dopaminergiques. Ces symptômes sont rapidement réversibles. Ils disparaissent en quelques jours avec la poursuite du traitement (même à doses croissantes) ce qui correspond au développement d'une tolérance complète vis-à-vis du produit. Des cas de valvulopathies cardiaques chez les patients parkinsoniens traités avec de fortes doses par le lisuride ont été rapportés (Delemer 2009).

Il est possible de diminuer considérablement la fréquence et l'importance de ces symptômes en commençant le traitement par des doses progressivement croissantes et en prenant les comprimés au moment des repas. Possibilité d'utiliser de la dompéridone pour diminuer les troubles digestifs (maximum 4 semaines) (Pharmacorama 2008 ; Vidal 2008).

4.7. Pharmacocinétique

Le lisuride est rapidement et complètement absorbé par voie orale. Sa biodisponibilité absolue est faible (10 à 20 %) en raison d'un fort effet de 1^{er} passage hépatique avec de grandes variations interindividuelles qui imposent une adaptation progressive et personnalisée de la posologie. Le pic plasmatique est atteint en 60-80 minutes.

La liaison aux protéines plasmatiques est de 66 %, et elle est indépendante de la concentration. La diffusion tissulaire se révèle assez importante. Le lisuride traverse la barrière hémato-encéphalique. Le volume de distribution est de l'ordre de 2,5 L/kg.

Le lisuride est fortement métabolisé. La métabolisation est hépatique et touche principalement la partie urée. La biotransformation conduit à une quinzaine de métabolites qui sont inactifs. La demi-vie d'élimination est de 2 à 3 heures. Les métabolites inactifs sont éliminés à parts égales par les voies biliaires et rénales avec une demi-vie d'élimination de 10 heures. Le lisuride, sous forme inchangée, est excrétée dans les urines, à raison de 0,05 %. Sa clairance est de 0,8 L/min (Vidal 2008).

4.8. Interactions médicamenteuses

• Contre-indications

- hypersensibilité au lisuride et à ses excipients (lactose) et aux autres alcaloïdes de l'ergot de seigle ;
- lisuride + neuroleptiques antiémétiques : antagonisme réciproque de l'agoniste dopaminergique et des neuroleptiques (antagonistes dopaminergiques) ;
- insuffisance coronarienne, artériopathie périphérique sévère ;
- troubles psychiques sévères, troubles psychiatriques, démence, confusion mentale.

- Associations déconseillées

- lisuride + neuroleptiques antipsychotiques (sauf clozapine) : antagonisme réciproque de l'agoniste dopaminergique, ce qui peut provoquer ou aggraver les troubles psychotiques.
- lisuride + sympathomimétiques indirects : risques de vasoconstriction et/ou de poussées hypertensives.

- Précautions d'emploi

- lisuride + antiparkinsoniens anticholinergiques : risque d'apparition de confusion mentale
- lisuride + érythromycine : augmentation des concentrations plasmatiques de lisuride avec signes de surdosage (nausées, vomissements, somnolence, surdosage).

Surveillance hématologique : arrêt du traitement avant une intervention neurochirurgicale. Avant l'intervention, faire un bilan d'hémostase à la recherche d'une modification de l'agrégation plaquettaire. Arrêter le traitement au moins 1 semaine avant l'intervention.

Chez les patients souffrant d'insuffisance rénale chronique, réduire la posologie en particulier, les dialysés qui sont particulièrement sensibles aux agonistes dopaminergiques. Le traitement doit débuter avec les doses les plus faibles possibles.

Surveiller la tension artérielle en début de traitement (Vidal 2008 ; Thériaque 2009).

4.9. Effets sur la descendance

Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène ainsi, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En clinique, il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif ou foetotoxique du lisuride lorsqu'il est administré pendant la grossesse. En conséquence, l'utilisation du lisuride ne doit être envisagée au cours de la grossesse que si nécessaire. Si une grossesse n'est pas désirée, il est impératif de recourir à des méthodes contraceptives. Si une grossesse survient, il est conseillé d'interrompre le traitement dès que le diagnostic de grossesse est positif (Crosignani 2006 ; Vidal 2008).

2. LE QUINAGOLIDE : UN ANTIPROLACTINIQUE NON DERIVE DE L'ERGOT DE SEIGLE

Le quinagolide est un dérivé synthétique de la dopamine, cette molécule ne dérive pas de l'ergot de seigle, elle se fixe de manière plus spécifique aux récepteurs dopaminergiques que la bromocriptine. C'est une benzoquinoléine avec une longue durée d'action qui la rend appréciable par son administration quotidienne unique (Ganong 2005 ; Delemer 2009).

1. Structure

Depuis la découverte de la bromocriptine, la taille des molécules agonistes dopaminergiques dérivant de l'ergot de seigle a diminué tout en conservant une activité équivalente à celle de la substance de référence. A partir d'études structurales rassemblant la bromocriptine, le lisuride, le pergolide ..., un pharmacophore a été recherché. Le support de l'activité dopaminergique est attribué à la structure pyrroléthylamine.

Le quinagolide résulte d'un rapprochement entre la bromocriptine et l'apomorphine, agoniste des récepteurs D₁ et D₂ dopaminergiques, administrable uniquement par voie parentérale. Il provient donc de la fusion de la partie quinolinique des dérivés 8-substitués de l'ergoline avec le fragment benzoquinolinique de l'apomorphine. La substitution en position 8 du noyau quinoléine détermine le spectre pharmacodynamique des dérivés ergolines, c'est pourquoi elle a été conservée. L'atome d'azote pipéridinique est substitué par un groupement propyle, protégeant modérément la molécule d'une biotransformation trop intense (*Fig. 41*) (Vance et al 1989).

2. Présentation galénique

Norprolac* comprimés : 25µg (3 cpr), 50 µg (3 cpr), 75 µg (30 cpr) et 150µg (30 cpr) ;
liste 1

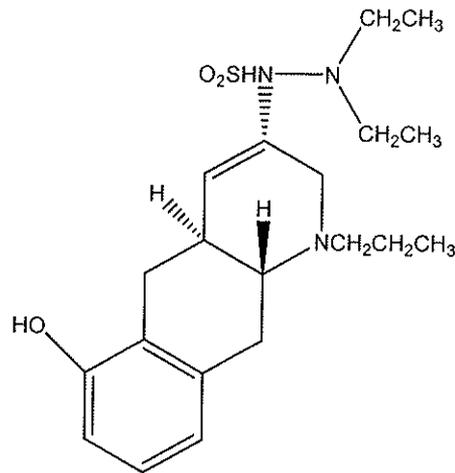


Figure 41. Structure du quinagolide.

3. Pharmacodynamie

Le quinagolide est un agoniste dopaminergique D_2 sélectif. C'est un puissant inhibiteur de la sécrétion de PRL, *in vivo* et *in vitro*.

Le mécanisme d'action est semblable à celui de la bromocriptine : le quinagolide inhibe la libération de PRL à partir des vésicules de stockage et diminue la transcription du gène de l'hormone lactogène.

Aux doses thérapeutiques, on observe une réduction significative des taux plasmatiques de PRL. L'effet apparaît au cours des 2 premières heures suivant l'administration orale, atteint un maximum entre la 4^{ème} et la 6^{ème} heure et persiste environ 24 à 36 heures. La prolactinémie est encore réduite de 58 %, 24 heures après la prise. Le retour à la valeur initiale n'est obtenu qu'après 48 heures. La longue durée de l'effet inhibiteur du quinagolide permet une administration quotidienne unique. Le quinagolide, en une prise unique par jour est efficace, vis-à-vis des manifestations de l'hyperprolactinémie. En traitement prolongé, il peut réduire la taille ou limiter l'expansion des adénomes à PRL (Sandoz 1996).

Excepté son effet inhibiteur sur la sécrétion de GH chez les acromégales, le quinagolide ne réduit pas la sécrétion des autres hormones antéhypophysaires (FSH, TSH et LH). Si la sécrétion de l'hormone lutéinisante est accrue, ce phénomène est lié à la suppression de l'hyperprolactinémie et non à une action directe de la molécule (Novartis Pharma 2003).

4. Indications

- Hyperprolactinémie idiopathique
- Hyperprolactinémie liée à la présence d'un micro ou macroadénome hypophysaire et leurs manifestations cliniques :
 - chez la femme : galactorrhée, oligo ou aménorrhée, infertilité
 - chez l'homme : gynécomastie, impuissance (CCCEM 2006 ; Vidal 2008).

5. Posologies

Le quinagolide doit être administré en une prise par jour, le soir au coucher, avec une légère collation afin de limiter les effets secondaires.

La posologie est la suivante :

- 25 µg les trois premiers jours
- 50 µg les trois jours suivants puis
- 75 µg jusqu'à la fin du premier mois de traitement.

En fonction de la prolactinémie, au terme du premier mois, la posologie doit être augmentée par paliers mensuels de 25 µg jusqu'à 150 µg par jour.

La plupart des patients sont contrôlés pour une dose inférieure ou égale à 150 µg par jour. Une posologie plus élevée, jusqu'à 300 µg et plus, peut être nécessaire. Dans de tels cas, la dose journalière peut être augmentée par paliers de 75 µg à 150 µg à intervalle de 4 semaines au moins jusqu'à une réponse thérapeutique satisfaisante ou atteinte de la dose maximale tolérée (Vidal 2008).

6. Effets secondaires

L'incidence des effets secondaires lors d'un traitement par le quinagolide est moindre que celle rencontrée avec la bromocriptine : 44 % pour le quinagolide contre 78 % pour la bromocriptine. De plus, 90 % des patients hyperprolactinémiques jugent acceptable, voire très acceptable, le traitement au quinagolide, versus 75 % seulement pour la bromocriptine.

Les effets secondaires sont modérés et transitoires, ils se manifestent surtout pendant les premiers jours ou, d'une manière passagère, à la suite d'une augmentation de la dose et tendent à disparaître lorsque l'on poursuit le traitement. Les effets secondaires les plus fréquemment observés sont des maux de tête (céphalées), nausées, vomissements, vertiges, douleurs abdominales, constipation et fatigue matinale. Des cas d'hypotension orthostatique ont été rapportés. L'instauration de paliers progressifs jusqu'à la posologie optimale permet de réduire le risque de survenue d'effets indésirables. Dans de rares cas, des troubles psychiques peuvent survenir (Molitch 2004).

7. Pharmacocinétique

Après administration par voie orale, l'absorption du quinagolide, racémique, est rapide et pratiquement complète. Il se lie aux protéines plasmatiques à environ 90 %. Il subit un important effet de premier passage hépatique et se distribue largement dans les tissus du fait de sa lipophilie, il se concentre principalement dans le foie, le rein et l'hypophyse. Bien que l'absorption *per os* du quinagolide atteigne les 95 % de la dose administrée, la biodisponibilité n'est que de l'ordre de 10 % à cause du fort coefficient d'extraction hépatique.

Le quinagolide est très fortement métabolisé. La biotransformation conduit majoritairement au dérivé N-déséthylé qui subit ensuite une deuxième déalkylation aboutissant au métabolite N,N-bidéséthylé. Dans le sang, la quinagolide et son analogue N-déséthylé sont les entités chimiques biologiquement actives mais minoritaires. Leurs dérivés sulfo et glucuroconjugués, inactifs, représentent les métabolites circulants majoritaires.

La voie biliaire et la voie urinaire participent à parts égales à l'élimination du quinagolide et de ses métabolites.

Après absorption d'une dose unique, la demi-vie d'élimination du médicament inchangé est de 12 heures. En revanche, elle atteint 17 heures environ, si les administrations sont répétées, témoignant d'un état d'équilibre et d'une accumulation de l'effet antiprolactinique.

8. Sécurité préclinique

8.1. Toxicité aiguë

La dose létale 50 du quinagolide a été déterminée chez plusieurs espèces animales après administration orale unique : souris 357 à 500 mg/kg ; rat > 500 mg/kg ; lapin > 150 mg/kg.

8.2. Toxicité chronique et cancérogénèse

Les anomalies observées lors des études de toxicité chronique et de cancérogénèse sont le reflet de l'action pharmacologique du quinagolide qui module non seulement la sécrétion de PRL mais aussi bien celle de l'hormone lutéinisante (surtout chez le rat mâle) et qui interfère sur le rapport progestérone/estrogène chez les rongeurs femelles. Ainsi, les organes endocrines et plus particulièrement les testicules et les ovaires mais aussi, à un moindre degré, le métabolisme du cholestérol, se sont révélés être les cibles potentielles des fortes doses de quinagolide.

Les études à long terme ont révélé des adénomes des cellules de Leydig chez le rat et des tumeurs du mésenchyme utérin chez la souris.

Cependant, il a été démontré que ces observations n'étaient pas transposables à l'homme à cause des différences fondamentales dans la régulation du système endocrinien entre les rongeurs et l'espèce humaine.

Par ailleurs, le quinagolide ne présente pas de potentiel mutagène ou clastogène, pas plus que tératogène ou embryotoxique. L'hypoprolactinémie induite par le quinagolide a inhibé la lactation des rats femelles, provoquant une augmentation de la mortalité des rats nouveaux-nés (Vidal 2008 ; Thériaque 2009).

9. Interactions médicamenteuses

• Contre-indications

- **Norprolac*** + neuroleptiques antipsychotiques (sauf clozapine) et antiémétiques : antagonisme réciproque
- Hypersensibilité à la substance active le quinagolide ou à l'un de ses excipients
- Atteinte rénale, insuffisance rénale chronique

10. Grossesse

Chez les femmes recevant du **Norprolac***, la capacité d'avoir des enfants peut revenir à la normale. Une méthode contraceptive sûre est recommandée dans le cas où une grossesse n'est pas désirée. D'après les données expérimentales, le quinagolide est dénué de potentiel embryotoxique ou tératogène mais en raison de l'information limitée publiée à ce jour concernant l'innocuité du médicament pendant la grossesse, il est préférable d'arrêter l'agoniste pendant la grossesse. Chez les femmes souhaitant une grossesse, il est recommandé d'interrompre le traitement par quinagolide sauf indication précise de poursuivre le traitement.

En cas d'adénome hypophysaire chez une femme enceinte, et si le traitement a été interrompu, une surveillance attentive de l'adénome tout au long de la grossesse est indispensable. L'interruption du traitement n'a pas entraîné d'augmentation de l'incidence des avortements. En cas de signes d'expansion tumorale (altération du champ visuel ou céphalées), le quinagolide peut être réadministré et un traitement chirurgical peut être envisagé.

En raison de son effet inhibiteur sur la sécrétion de PRL, le quinagolide rend l'allaitement maternel impossible.

11. Thérapeutique du quinagolide dans les hyperprolactinémies

Le quinagolide a une durée d'action de 24h ce qui permet d'avoir une seule prise par jour, avantage majeur sur les multiples doses quotidiennes de la bromocriptine. Il induit une amélioration des niveaux de PRL avec une bonne tolérance et une efficacité similaire à la bromocriptine dans la réduction de la taille des adénomes hypophysaires et le rétablissement de la fonction ovarienne et de la fécondité. Il est souvent donné chez des patients atteints de prolactinomes résistants à la bromocriptine ou à la cabergoline. Cependant, le quinagolide a une meilleure tolérance qu'avec la bromocriptine (Crosignani 2006 ; Delemer 2009).

Résumé du traitement médical des hyperprolactinémies (Fig. 42)

Caractéristiques	Bromocriptine (Parlodel*, Bromo-kin*)	Cabergoline (Dostinex*)	Lisuride (Dopergine*)	Quinagolide (Norprolac*)
Dose	2,5 et 10 mg	0,5 mg	0,1 mg	75 et 150 µg
Posologie	2 à 3 cp/jour	1 à 2 cp/semaine	3 prises/jour	1 cp/jour
Dose maximale	15 mg/jour	4,5 mg/semaine		300µg/jour
Efficacité	+++	+++	++	+++
Tolérance	Très moyenne	Bonne	Moyenne	Bonne
Prix	≈ 20 €/mois (2 cpr/jour)	≈ 43 €/mois (2 cpr/semaine)	≈ 15 €/mois (1,5 cp/jour)	≈ 31 €/mois (1cp à 75 µg/j)
Avantages	Recul Prix	Tolérance, observance, Acceptabilité	Prix	1 prise/jour
inconvénients	Mauvaise tolérance Contrainte	Prix	Prises Quotidiennes (3 fois/jour)	Prix

Fig 42. Traitement médical des hyperprolactinémies (Bachelot et al 2005).

Conseils du pharmacien dans le traitement des agonistes dopaminergiques

Afin de limiter l'incidence des effets secondaires des antiprolactiniques, plusieurs recommandations sont indispensables :

- débiter le traitement par le dosage le plus faible et augmenter progressivement les doses jusqu'à la posologie adéquate
- répartir les prises sur la journée, une fois le traitement en place
- prendre le dopaminergique au cours d'un repas si les effets sont d'ordre digestif (nausées, vomissements) voire en prévenir l'apparition par la prise de dompéridone (**Motilium***) 15 minutes avant : antagoniste dopaminergique périphérique ne passant pas la barrière hémato-encéphalique. La prescription de dompéridone 3 jours avant le début du traitement et pendant la progression posologique permet d'instaurer le traitement avec une bonne acceptabilité. Ne pas prolonger l'adjonction de dompéridone au-delà de 4 semaines. Si les symptômes persistent, il est souhaitable de réduire la posologie.
- prendre le médicament en milieu de repas pour une meilleure tolérance
- ingérer le médicament juste avant de se coucher si l'effet secondaire est d'ordre tensionnel (hypotension orthostatique)
- surveiller la tension artérielle en début de traitement

Accès soudains de sommeil diurne pendant les activités quotidiennes : prudence lors de la conduite automobile et l'utilisation de machines pendant le traitement sous agonistes dopaminergiques.

Si les effets indésirables persistent, il faut en parler au médecin : il diminuera la posologie pendant 4 à 5 jours puis réajustera prudemment le dosage pour atteindre à nouveau la dose thérapeutique, cela peut suffire pour provoquer la réversibilité de ces intolérances (Massé et *al* 2007 ; Vidal 2008).

B. TRAITEMENT CHIRURGICAL

L'intervention chirurgicale a pour objet l'exérèse aussi complète que possible de l'adénome, et la décompression des voies optiques lorsqu'elles sont refoulées par celui-ci. Dans certains cas, elle ne permettra que la réalisation d'un évidement partiel, en particulier lorsqu'il s'agit d'un macroadénome très fibreux. Les troubles visuels quant à eux peuvent être franchement améliorés, voire guéris par un évidement complet. Cette opération est rarement urgente, sauf dans les cas où l'adénome est responsable de troubles visuels importants.

Le choix de la procédure chirurgicale repose essentiellement sur l'analyse des images IRM (et éventuellement TDM) : volume de la tumeur, existence ou non d'une invasion ou d'une invagination intra-caverneuse, d'une compression des voies optiques, d'une rupture du diaphragme sellaire. Il existe deux voies pour atteindre la selle turcique, petite logette osseuse située dans la base du crâne, sous le cerveau où se trouve la glande hypophyse et l'adénome : les adénomes peuvent être abordés par voie trans-sphénoïdale ou intracrânienne.

L'hospitalisation est habituellement d'une semaine, mais dépend de plusieurs facteurs, comme : l'âge du patient, les antécédents médicaux, le type et les caractéristiques de l'adénome.

L'adénectomie peut être réalisée d'emblée ou après une préparation médicale par agoniste dopaminergique ayant un effet antitumoral (Schlienger et *al* 2005).

L'adénome hypophysaire est une tumeur non cancéreuse et généralement bénigne, il sera quand même analysé en laboratoire : l'analyse anatomo-pathologique avec marquage immunohistochimique permet de confirmer le diagnostic (Endocrino 2002 ; Roux et *al* 2002 ; Société française de neurochirurgie 2005).

1. VOIES BASSES RHINO-SEPTALES DITES TRANS-SPHENOÏDALES

La voie trans-sphénoïdale permet l'abord direct (sans craniotomie) à la selle turcique. Elle évite l'ouverture de la boîte crânienne. C'est la voie la plus utilisée des adénomes hypophysaires (Chanson 2000 ; Raftopoulos 2005).

Parmi les voies basses trans-sphénoïdales, on distingue la **voie trans-nasale** et la **voie trans-labiale** :

La **voie endo-nasale** est une voie passant par une narine, pour accéder à la selle turcique par le fond de la fosse nasale. Elle nécessite l'utilisation d'un spéculum nasal pour écarter et protéger la muqueuse nasale, ce qui permet d'éviter de la léser. Le patient étant installé en décubitus dorsal, tête en légère extension, le neurochirurgien introduit dans la fosse nasale un spéculum avancé jusqu'au rostre sphénoïdal dont l'ouverture donne accès au sinus sphénoïdal (*Fig. 43*). La face antérieure de la selle turcique est ensuite ouverte, la dure-mère est atteinte aux micro-ciseaux ou au bistouri puis, à l'aide de curettes spéciales, la loge hypophysaire est explorée et l'adénome disséqué du parenchyme hypophysaire sain. Toute la procédure de la voie trans-sphénoïdale se déroule sous guidage de la neuronavigation qui montre en permanence la ligne médiane et les éléments neurovasculaires à préserver absolument (Fomekong et *al* 2006).

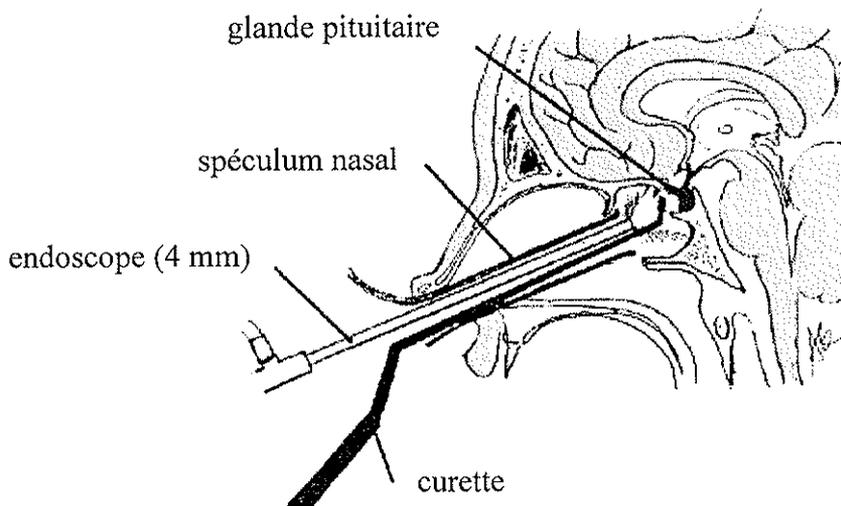


Fig 43. Approche endoscopique de la voie endo-nasale.

La voie « sous-labiale » consiste en une incision sous la lèvre supérieure, au-dessus de la gencive supérieure ; ensuite le neurochirurgien va atteindre la selle turcique en passant sous le nez (Société française de neurochirurgie 2005).

Après élargissement des sinus piriformes et résection de l'épine nasale antérieure, les muqueuses septales sont décollées ; la partie inférieure de la cloison nasale est réséquée ou refoulée. L'ablation du rostre du sphénoïde ouvre le sinus sphénoïdal. Le plancher sellaire est alors repéré et ouvert ; après incision de la dure-mère sellaire, l'adénome est ainsi abordé par son pôle inférieur et enlevé sélectivement sous microscope opératoire (Fig. 44) (Guiot et al 1981).

La voie sous-labiale ou trans-nasale rhino-septale trans-sphénoïdale est réalisée sous contrôle télévisé des instruments par amplificateur de brillance.

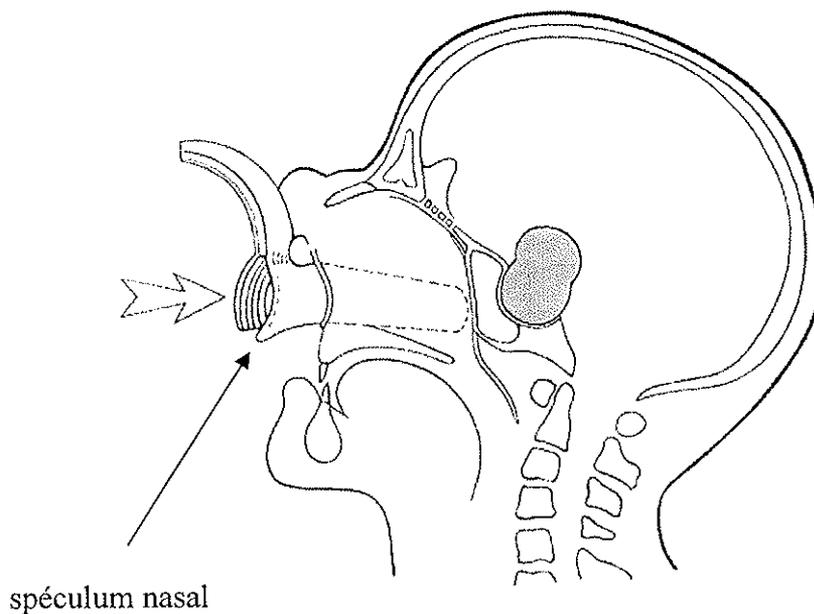


Fig. 44. Voie basse trans-sphénoïdale sous-labiale (Guiot et al 1981).

La voie trans-sphénoïdale peut être assistée par un endoscope (optique de 30°). Soit il est utilisé comme seul outil permettant de visionner le contenu de la selle, soit comme instrument complémentaire au microscope opératoire. Il permet une vision panoramique de la région sellaire. Il offre une large vue permettant de se passer de l'usage de la fluoroscopie

pour identifier ou confirmer la ligne médiane. Il est parfois utile pour l'exérèse de certains macro-adénomes dès lors qu'il est utilisé conjointement avec le microscope opératoire. Il permet la visualisation de zones qui ne sont pas bien dégagées par la vision linéaire du microscope, telles que les expansions supra- et parasellaires des macro-adénomes. Il peut permettre, également, grâce à sa vision macroscopique de mieux distinguer la limite entre le tissu sain et le tissu tumoral. L'usage de l'endoscope permet d'éviter le *packing* (tampon nasal humide) des fosses nasales en fin d'intervention et son utilisation induirait une hospitalisation de plus courte durée. Cette technique présente cependant quelques inconvénients : l'endoscope est dépourvu de vision 3D, ce qui peut entraîner des erreurs d'appréciation de profondeur de champs et conduire à la dissection dans le sinus caverneux, à la perforation accidentelle du diaphragme sellaire (fistule de LCR) et à la lésion de la tige pituitaire (diabète insipide). L'endoscope n'est pas utilisé systématiquement. (Roux et *al* 2002 ; Fomekong et *al* 2006).

Le microscope offre un champ de vision plus limité par rapport à l'endoscope. En effet, il permet de moins bien visualiser les reliefs de la carotide et des voies optiques. De même il est impossible de voir dans des coins ou dans la région supra-sellaire (Fomekong et *al* 2006).

En exposant la selle turcique sous microscope ou par endoscopie, le neurochirurgien peut voir la glande hypophyse et l'adénome. Le principe de l'intervention réside dans l'ablation de l'adénome en respectant l'hypophyse. Ceci est possible grâce à la différence habituelle d'aspect, de coloration et de consistance entre l'hypophyse et l'adénome, ce qui heureusement est observé dans 95 % des cas. Parfois l'adénome est mal visible ou mal limité par rapport à la glande hypophyse, ce qui a pour corollaire le risque de léser la glande saine ou ne pas ôter totalement l'adénome (Société française de neurochirurgie 2005).

Depuis peu, une nouvelle technologie de la chirurgie des adénomes hypophysaires est apparue, il s'agit de la neuronavigation.

La neuronavigation est le « GPS du neurochirurgien », il s'agit d'un outil informatique qui permet de visualiser en 3D le cerveau du patient. Ainsi, le chirurgien peut localiser une lésion et connaître exactement, via l'écran d'ordinateur, la position de ses instruments et déterminer très précisément le chemin vers la cible choisi, en l'occurrence l'adénome hypophysaire. Elle

oriente ainsi le neurochirurgien dans ses déplacements : elle l'avertit de la proximité d'une zone éloquente ou d'une structure à protéger. Elle est utilisée essentiellement pour les interventions nécessitant une précision millimétrique telles que les interventions sur des tumeurs cérébrales, des anomalies circulatoires du LCR, certaines interventions sur la colonne vertébrale ; elle permet des mouvements extrêmement fins et précis. L'ordinateur accompagne ces derniers en suivant le point focal du microscope (oculaires du microscope). Le confort du patient est nettement amélioré. La neuronavigation est très précise. Elle permet de mieux cibler la zone d'intervention et de pratiquer des ouvertures plus petites. Les risques sont donc limités, le réveil est plus rapide et la durée d'hospitalisation moins longue (Landolt 2003 ; Raftopoulos 2005).

Récemment, un nouvel appareil à résonance magnétique a fait son apparition dans le quartier opératoire. C'est un appareil à très haut champ magnétique (3.0 Tesla) qui offre des images d'une très grande précision. Il est couplé à une salle d'opération neurochirurgicale. Il s'agit d'un complexe opérationnel et radiologique unique. A la fin de l'intervention, la table sur laquelle le patient est installé glisse sur deux rails vers une salle contiguë où se trouve l'appareil de RMN. Le patient y subit un examen toujours sous anesthésie et dans un environnement parfaitement stérile. Le neurochirurgien peut visualiser directement l'impact de ses gestes en cours de chirurgie. Ceci lui permet de confirmer la précision de son geste ou de le parfaire, par exemple lors d'une résection de tumeur cérébrale (Raftopoulos 2005).

En cas d'écoulement peropératoire de LCR, un drain lombaire est mis en place dans les espaces sous-arachnoïdiens pendant quatre jours pour éviter les rhinorrhées de LCR. De même, un drain lombaire est posé dans les cas des macroadénomes, le but étant de faciliter la vision et l'abord de l'adénome en descendant le diaphragme qui entoure l'hypophyse : meilleur accès au processus tumoral (Scholtes et al 2002).

L'intervention chirurgicale se déroule sous anesthésie générale. Le temps opératoire moyen varie entre 45 minutes et 1 heure 15. En fin d'intervention, un tampon est habituellement placé dans chaque fosse nasale pendant 2 à 3 jours, afin d'éviter une épistaxis (saignement nasal) et permettre une cicatrisation rapide (Société française de neurochirurgie 2005).

Dans la plupart des cas la chirurgie trans-sphénoïdale permet d'optimiser une exérèse tumorale avec succès. Le taux de succès varie en fonction de la taille et le caractère invasif de l'adénome. Les suites opératoires sont souvent simples et la durée d'hospitalisation est inférieure à une semaine (Fomekong et *al* 2006).

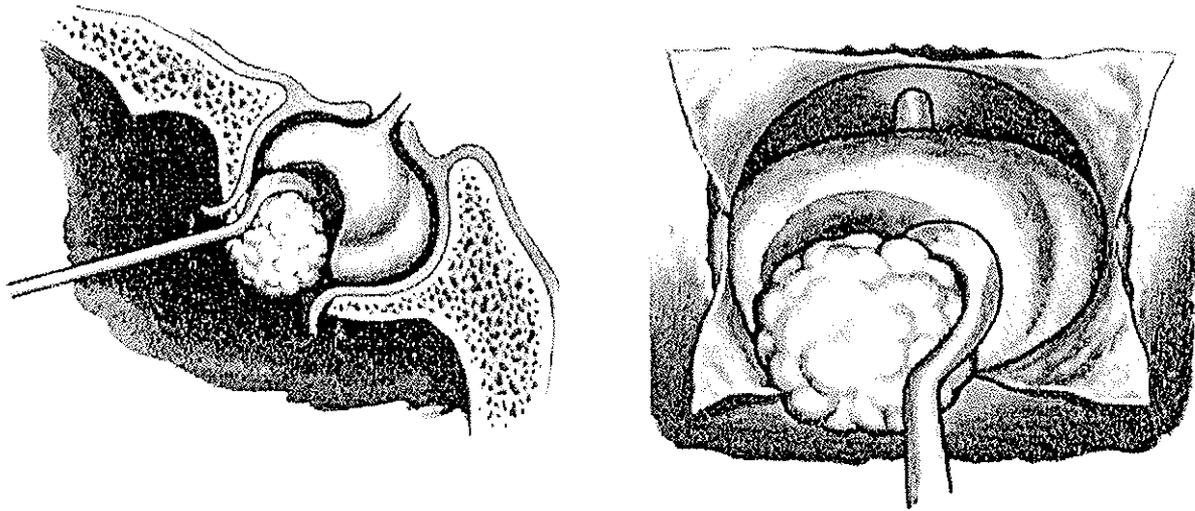


Fig 45. Abord trans-sphénoïdal pour l'exérèse microchirurgicale d'un adénome intrahypophysaire hypersécrétant localisé dans l'aileron latéral de l'hypophyse (Hardy 1971).

1.1. Mortalité

Le pourcentage de décès liés à l'intervention par voie trans-sphénoïdale, endo-nasale ou sous-labiale varie de 0 à 1,7 % selon les publications, avec une moyenne de 0,2 %. Cette mortalité est essentiellement en rapport avec une méningite ou une hémorragie post-opératoire (blessure de la carotide interne intra-caverneuse) (Roux et *al* 2002).

1.2.Morbidité

Les séquelles sont de quatre ordres :

- un diabète insipide (5 à 15 % des cas), généralement transitoire et de courte durée (12 à 24 heures), il peut parfois persister quelques jours à quelques semaines. Il répond parfaitement à la desmopressine (**Minirin***). Un diabète insipide peut être définitif (1 à 2 %) chez les patients porteurs d'un volumineux prolactinome
- les troubles rhinologiques, essentiellement par voie sous-labiale. Ils sont marqués par une perforation septale (3 à 5 %), des algies gingivales et dentaires (30 %) et une anosmie qui est presque toujours transitoire (20 %)
- une rhinorrhée (5 %). Elle est habituellement contrôlée et tarie en 3 ou 4 jours par la prescription de diurétiques (acétazolamide : **Diamox*** ou furosémide : **Lasilix***) et/ou d'une ponction lombaire quotidienne ou d'un drainage lombaire externe. Dans des cas exceptionnels, il peut être nécessaire de proposer une intervention pour pose d'une dérivation ventriculaire interne ou obturation de la zone de fistule par voie endo-nasale. En réalité, s'il apparaît une fuite liquidienne durant l'intervention, il faut immédiatement obturer l'ouverture durale (généralement de petite taille, voire punctiforme) avec un fragment de *fascia lata*, de muscle et/ou de graisse, prélevé sur la cuisse du patient
- une aggravation des troubles visuels peut survenir chez des patients porteurs d'un macroadénome à extension suprasellaire. Selon les séries publiées, les chiffres d'aggravation visuelle varie de 1 à 10 %, avec une moyenne de 2 % (Roux et al 2002).

Les complications d'une telle voie sont exceptionnelles et doivent être systématiquement prévenues. La fuite du LCR ou rhinorrhée n'est à craindre que dans les adénomes invasifs, les autres adénomes restant « enclos » et le diaphragme sellaire distendu assurent une séparation étanche de la cavité tumorale d'avec les espaces sous-arachnoïdiens sus-jacents ; à fortiori, cette complication n'est pas à craindre. Sur les adénomes opérés par voie trans-sphénoïdale, une intervention secondaire de fermeture a été nécessaire dans 1 % des cas. Un syndrome de « selle vide secondaire » n'est à craindre que dans les adénomes à expansion supérieure volumineuse responsables également d'une énorme ballonnisation de la

selle turcique ; le diaphragme sellaire en s'effondrant peut attirer le système opto-chiasmatique, éventuellement adhérent, au fond de la selle évidée. Un comblement systématique de la partie inférieure de la selle turcique permet d'éviter une telle complication (Guiot et *al* 1981).

La voie trans-nasale ou endo-nasale est largement préférée à la voie trans-labiale, par ses avantages et sa simplicité. En effet, elle est plus simple à réaliser, plus rapide, moins hémorragique que la voie sous-labiale. Elle permet ainsi d'éviter nombre des inconvénients de la voie sous-labiale telles que les douleurs gingivales ou dentaires et les séquelles rhinologiques (rhinite croûteuse, déformations et perforations du septum nasal). La voie trans-sphénoïdale est réalisable et préférable même en cas d'extension supra-sellaire importante ou de développement vers les sinus caverneux. Ceci est liée au fait qu'une infiltration ou qu'une invasion d'un sinus caverneux est rare. En outre, l'envahissement d'un sinus caverneux s'il est confirmé restera, malgré tous les progrès techniques, une limitation à la résection radicale y compris par voie intracrânienne.

La voie trans-sphénoïdale permet donc l'exérèse totale des adénomes intrasellaires et de nombreux macro-adénomes (50 à 70 %), en particulier lorsqu'ils sont de consistance molle. Lorsque l'évidement tumoral des volumineux adénomes, comportant une extension supra-sellaire, ne peut être complété d'emblée (50 à 60 % des cas), une deuxième opération, le plus souvent par voie basse également (parfois par voie haute), sera envisagée quelques semaines plus tard. Ces exérèses en deux temps sont souvent proposées lorsqu'il s'agit de macro-adénomes en « bouchon de champagne » ou « tumeur en bissac » comportant un collet relativement serré au niveau de la tente de l'hypophyse (situé entre le sinus coronaire antérieur et postérieur). La décompression des voies optiques peut être obtenue dans 80 à 90% des cas par cette voie (Roux et *al* 2002).

Néanmoins, les limites de la voie trans-sphénoïdale sont liées à certaines extensions supra- et latérosellaires trop importantes qui empêchent l'évidement complet de la tumeur au contact des organes de voisinage (voies optiques, sinus caverneux ...) (Tielmans et *al* 1996).

2. VOIE HAUTE, INTRACRANIENNE

Du fait des risques qu'elle entraîne, la chirurgie intracrânienne n'a que très peu de place dans l'arsenal thérapeutique actuel des adénomes hypophysaires ; ceci d'autant plus qu'elle ne permet pas toujours d'obtenir une exérèse complète de la tumeur. Ce n'est qu'en cas d'extension intracrânienne certaine ou d'échec de la chirurgie trans-sphénoïdale qu'il faut envisager un abord par voie haute. Même en cas de très volumineux adénome, il est préférable de pratiquer dans un premier temps un évidement aussi large que possible par voie trans-sphénoïdale. Celui-ci facilite le geste intracrânien si tant est que son indication soit maintenue. Si la voie intracrânienne est utilisée en première intention, un deuxième temps par voie endonasale ou un traitement complémentaire médical et/ou radiothérapeutique lui seront le plus souvent préférés.

Dans ces cas exceptionnels d'adénomes géants, le traitement consiste en une chirurgie trans-frontale (Roux et *al* 2002).

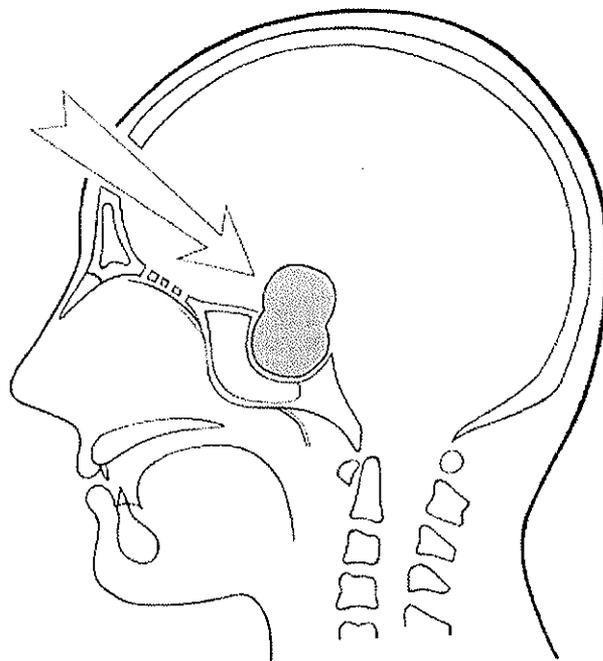


Fig 46. Voie haute, intracrânienne (Guiot et *al* 1981).

La voie haute nécessite une craniotomie : la taille d'un volet crânien de trépanation, suivi d'un soulèvement du lobe frontal après ouverture de la scissure de Sylvius. La région opto-chiasmatique est alors découverte et l'adénome est abordé suite à l'ouverture de la dure-mère, par son pôle supérieur entre les deux nerfs optiques latéralement et le chiasma optique en arrière (Guiot et *al* 1981).

Deux voies principales sont possibles, dépendant de la topographie et du volume tumoral :

- la voie fronto-ptériale s'adresse avant tout à des adénomes à développement supra-sellaire, « débordant » dans une vallée sylvienne, avec un éventuel envahissement caverneux associé. Il est important d'apprécier sur IRM pré-opératoire la position pré ou post fixée du chiasma qui conditionne les possibilités d'exérèse par cette approche
- la voie sous-frontale inter-hémisphérique ou la voie sous-fronto-orbito-nasale (SFON) s'adressent avant tout aux adénomes à développement supra-sellaire qui remontent vers, voire refoule le 3^{ème} ventricule ; elle offre, alors, un bon abord du 3^{ème} ventricule par la lame terminale, en particulier en cas de chiasma pré-fixé (nerfs optiques courts). Elle donne, également, un bon accès à la selle turcique et à son contenu, ainsi qu'au *dorsum sellae* (Passagia et *al* 1998 ; Roux et *al* 2002).

Malgré la lourdeur de ces interventions, l'exérèse partielle reste le cas le plus fréquent (50-75 %), surtout lorsque existe une extension intra-caverneuse. C'est dans ce type d'intervention que la navigation interventionnelle qui est devenue une technologie d'utilisation quotidienne dans nombre de blocs opératoires de neurochirurgie, a son intérêt.

La neuronavigation est aussi utilisée dans la voie haute, elle est d'abord appliquée à la planification préopératoire. A ce stade, il s'agit d'optimiser la stratégie neurochirurgicale: localisation d'une lésion, définition de ses limites, voie d'approche, éviter des zones éloquentes, protection de structures telles que les artères nourricières ou les veines. Elle sert ensuite à définir avec précision les limites d'une craniotomie ce qui permet d'en réduire la taille (cicatrice de la peau, volet osseux). Enfin, une fois le crâne ouvert, elle oriente le neurochirurgien (c'est la **neuronavigation** proprement dite) dans ses déplacements (Roux et *al* 2002 ; Raftopoulos 2005).

Actuellement, la voie haute est utilisée que dans de rares cas d'adénome présentant des expansions extra-sellaires inaccessibles à la voie trans-sphénoïdale (latérale vers le lobe temporal ou en arrière vers le clivus) ou dont l'expansion supra-sellaire est séparée de la portion intra-sellaire par un collet rétréci (« tumeur en bissac »). Cette voie est aussi indiquée pour les adénomes présumés fibreux ou certains macro-adénomes à développement essentiellement supra-sellaire. La voie haute permet un abord optochiasmatique des macroadénomes et l'évidemment aussi complet que possible des portions supra- et latérosellaires et juxtaoptiques sous contrôle visuel direct. Mais son utilisation est quand même rare en raison de la craniotomie, toujours traumatisante pour les patients (Tielmans et *al* 1996 ; Raftopoulos 2005).

2.1. Mortalité et morbidité

La mortalité opératoire des voies hautes est de l'ordre de 5 à 6 %.

Une aggravation visuelle est provoquée dans 6 à 10 % des cas. Les fonctions visuelles ne sont améliorées après une intervention par voie haute que dans 60 % des cas en moyenne. Une fistule liquidienne est constatée dans 8 à 10 % des cas. Plus rarement, des hématomes, des œdèmes post-opératoires ou ischémies des lobes frontaux sont rapportés. Les fonctions endocriniennes sont quasiment toujours perturbées (insuffisance partielle thyroïdienne ou surrénalienne). Cependant, compte-tenu de la qualité de vie des patients sous traitement substitutif, il vaut mieux privilégier la qualité de l'exérèse tumorale par rapport à la fonction endocrinienne (Roux et *al* 2002).

3. APRES L'OPERATION

3.1. Réveil et gênes occasionnées après l'intervention

Le réveil se fait en salle de soins intensifs, afin d'être surveillé sur différents paramètres : local (cicatrice), vision, mobilité des yeux et signes hormonaux. La sonde d'intubation sera retirée dès le réveil. Il est possible d'avoir l'impression d'un goût de sang dans la bouche au réveil.

Après l'opération, la douleur est modérée, des antalgiques peuvent être administrés. Les douleurs se limitent le plus souvent à une céphalée, siégeant au-dessus des yeux (région des sinus), favorisée par la présence des tampons dans le nez. Cette gêne disparaîtra dès que les tampons seront ôtés, au 2^{ème} ou 3^{ème} jour. Puis les jours suivants, le patient ressentira une sécheresse des muqueuses nasales, ainsi qu'une éventuelle perte du goût et de l'odorat, qui régresseront les jours suivants. Durant cette période, la lèvre supérieure et le nez pourront être sensibles, et il sera déconseillé de se moucher. Des bains de bouche seront nécessaires, ainsi que des aérosols (inhalations) et des instillations nasales au sérum physiologique.

Les modifications du visage (œdème, ecchymoses sous les yeux et/ou de la lèvre supérieure) sont rarement importantes et, si elles existent, elles disparaissent en quelques jours. Elles sont favorisées par une éventuelle fragilité capillaire (vaisseaux microscopiques situés sous la peau). Le risque de séquelle esthétique (déformation du nez) est exceptionnel (Société française de neurochirurgie 2005).

3.2. Risques infectieux

Ils sont de deux ordres :

- sinusite : 0,6 à 9,6 % des cas, selon les études, qui nécessite, si elle survient, un traitement approprié (antibiotiques)
- méningites : infection du LCR, qui entoure et baigne le cerveau, dans 0,3 à 1,9 % des cas selon les études. Ce risque existe essentiellement lorsque que le développement de l'adénome a altéré la fine membrane (méninge) qui sépare

l'hypophyse et l'adénome lui-même, des espaces situés au-dessus, correspondant à la base du cerveau et du crâne : fragilisation de la méninge située au dessus de l'hypophyse.

Lors de l'intervention, si le neurochirurgien constate cette altération, il réalisera un « comblement » à ce niveau, en prélevant un petit fragment de graisse ou muscle sous la peau du ventre le plus souvent, afin de prévenir ce risque. C'est l'absence d'étanchéité qui comporte un danger de méningite au décours de l'intervention. En outre, ce fragment de graisse ou de muscle est bien mieux adhérent et mieux supporté qu'un matériel synthétique. Cependant, une perte d'adhérence de cette greffe à distance, ou même en son absence peut aboutir (4 à 5 % des cas) à un défaut d'étanchéité et à un écoulement intermittent de LCR par le nez (rhinorrhée) ou dans la gorge (sensation d'eau sucrée) qui peut être source de méningite. Ce risque doit être parfaitement connu : si cette fistule se produisait, même plusieurs mois ou années après l'intervention, il faudra reconsulter immédiatement. De même, en cas d'effraction au niveau du diaphragme sellaire, un colmatage par de l'autograsse est souvent nécessaire. La survenue d'une méningite impose bien sûr un traitement antibiotique (Société française de neurochirurgie 2005).

3.3. Autres complications

Certaines complications sont inhérentes à tout acte chirurgical : hématome au niveau du site de l'opération, thrombophlébites des membres inférieurs liées à l'alitement et nécessitant un traitement préventif par héparine (anticoagulant) pour éviter une embolie pulmonaire (Société française de neurochirurgie 2005).

3.4. Consignes post-opératoires

3.4.1. Conseils d'ordre général

Il n'est pas recommandé de se baigner en piscine durant les mois suivant l'opération, du fait du risque d'irritation des muqueuses nasales par le chlore. La plongée est déconseillée

si durant l'intervention, le neurochirurgien a dû faire un « comblement » pour assurer l'étanchéité des méninges. En revanche, il n'y a pas de contre-indication aux voyages en avion et à la pratique d'une activité sportive. Un arrêt de travail est habituellement prescrit pendant un mois.

3.4.2. Conseils propres au type d'adénome hypophysaire

a) Pour les adénomes sécrétant de la PRL et responsables de stérilité

Si l'opération est un succès, une ovulation peut survenir le mois suivant. Avant de débiter une grossesse, il est préférable d'attendre un peu afin d'être au meilleur de sa forme physique.

b) Pour les adénomes mixtes (sécrétant GH et de la PRL)

La régression des troubles liés à l'acromégalie va commencer au bout de 5 à 6 mois, hormis les céphalées et les sueurs qui diminuent beaucoup plus rapidement

c) Pour la maladie de Cushing (hypersécrétion de cortisone)

Les symptômes s'atténuent à partir du 2^{ème} ou 3^{ème} mois.

d) Si l'adénome est responsable de troubles visuels

Une amélioration de la vision se produit dans les $\frac{3}{4}$ des cas, la récupération étant d'autant plus à espérer et rapide que l'opération aura été précoce. En effet, si les malades sont vus suffisamment tôt, la totalité de la symptomatologie visuelle disparaît dans les jours ou les semaines qui suivent l'intervention ; il est fréquent d'obtenir une récupération du champ visuel et la disparition de l'hémianopsie temporale dès le réveil du patient ; l'acuité visuelle mettra plus de temps à récupérer. Les améliorations incomplètes sont surtout le fait d'adénomes géants dans lesquels une exérèse complète est illusoire ou d'un diagnostic trop tardif à un stade où il existe déjà une atrophie optique au fond d'œil, témoin de l'ancienneté de la compression des voies opto-chiasmatiques (Guiot et *al* 1981 ; Société française de neurochirurgie 2005).

3.5. Le suivi médical post-opératoire

Un rendez vous est prévu avec l'endocrinologue, un mois après l'intervention, voire plutôt si cela est nécessaire. Ce bilan hormonal est indispensable afin de juger du fonctionnement complet de l'hypophyse au décours de l'opération. Les résultats de ce bilan permettront à l'endocrinologue de préciser les modalités et le rythme des examens ultérieurs (examens hormonaux, IRM, voire examens ophtalmologiques) (Société française de neurochirurgie 2005).

3.6. Risque de non guérison ou de récurrence de l'adénome

Effectivement, un adénome hypophysaire peut ne pas être totalement guéri par l'opération ou récidiver. Ceci dépend de plusieurs paramètres : le type d'adénome, sa taille, ses caractéristiques de développement, l'importance du taux sanguin de l'hormone sécrétée en excès, l'âge et le sexe. Lorsque les paramètres les plus favorables sur le plan pronostique sont réunis, les chances de succès de l'opération peuvent atteindre 90 %. A l'inverse, ce pourcentage ne peut guère dépasser 20 % si plusieurs caractéristiques défavorables s'associent. Par ailleurs, une nouvelle opération peut, le cas échéant être discutée, bien que la première ait été un échec. Parfois, un traitement médical peut être efficace pour empêcher un adénome de se développer à nouveau. Enfin, une radiothérapie pourra le cas échéant être envisagée (Société française de neurochirurgie 2005).

La persistance d'une hyperprolactinémie modérée après l'exérèse d'une tumeur de la région hypothalamo-hypophysaire non prolactinique ne signe pas forcément une récurrence ou un traitement incomplet. Elle peut traduire une lésion hypothalamique définitive qui ne nécessite pas la recherche d'une stricte normoprolactinémie (Schlienger 1991).

3.7. Résultats endocrinologiques après chirurgie

Le taux de succès chirurgical dépend de nombreux facteurs dont le siège de l'adénome, son volume et son caractère invasif.

Le syndrome de masse : la décompression de structures opto-chiasmatiques est obtenue dans tous les cas sauf de rares exceptions, il en résulte une résolution plus ou moins complète des troubles visuels.

Le syndrome hormonal : hypersécrétion de PRL associé ou non à GH (adénome mixte) : il en résulte une diminution de sécrétion des hormones.

L'évaluation à long terme de la chirurgie (hommes et femmes inclus) pour les microprolactinomes révèle un taux de réussite d'environ 75 - 90 % selon les équipes chirurgicales, de 33 % pour les macro-adénomes non invasif, tandis que le taux de réussite pour l'élimination des adénomes envahissants est beaucoup plus faible (environ 5 % à long terme). Le succès est limité à la fréquence de récurrence (Crosignani 2006. Delemer 2009).

Chez la femme (essentiellement concernées par les microprolactinomes), les résultats sont très favorables. Globalement, la prolactinémie et la symptomatologie clinique se normalisent dans 65 à 70 % des cas ; les résultats varient selon le volume du prolactinome, la proximité du sinus caverneux et le taux de la prolactinémie pré-opératoire : les résultats sont mauvais au-delà de 200 ng/ml.

Dans 15 - 18 % des cas, l'hyperprolactinémie récidive dans les semaines ou les mois suivants. Il est intéressant de noter qu'un taux de prolactinémie > 5 ng/ml en post-opératoire immédiat est un facteur de récurrence de l'hyperprolactinémie (12 à 48 % des cas) (Tielmans et al 1996 ; Delemer 2009).

A 10 ans de l'intervention, 75 % des femmes conservent une prolactinémie normale et/ou des cycles ovulatoires normaux et réguliers ; par contre, 25 % d'entre elles présentent une récurrence tant de leur symptomatologie clinique que biologique. Lors de récurrence, il est possible de réopérer ou de contrôler le taux de prolactinémie par le traitement médical (Roux et al 2002).

L'efficacité du traitement médical dans la restauration d'un état normoprolactinémique sans le risque d'insuffisance hypophysaire a limité les indications de la résection chirurgicale des prolactinomes (surtout les microprolactinomes).

Dans les microprolactinomes, la chirurgie est habituellement réservée aux cas d'intolérance/résistance à la thérapie médicale, à la persistance de l'effet de masse d'une tumeur malgré les traitements d'agonistes dopaminergiques, et chez les patients qui sont dépendants d'une médication antipsychotique. Chez les jeunes patients ayant un microprolactinome désireux d'éviter à long terme un traitement médical, la chirurgie curative peut être une option. Dans les macroprolactinomes, la chirurgie ne peut être que rarement curatrice du fait du caractère fréquemment envahissant de la tumeur. Une exérèse trans-sphénoïdale ou plus rarement trans-frontale peut être indiquée chez des patients résistants ou intolérants au traitement médical, et dans de rares cas tels que les apoplexies hypophysaires ou les rhinorrhées par fuite de LCR (Jan et al 2007 ; Prabhakar et al 2008).

Si une hyperprolactinémie persiste en post-opératoire, on peut toujours avoir recours au traitement médical (Chanson 2000).

En **Conclusion**, la chirurgie est un traitement de 2^{ème} intention dans l'indication des prolactinomes. La finalité du geste chirurgical hypophysaire est de guérir définitivement le patient ou à défaut de décompresser les voies optiques. Les microadénomes intrasellaires ont les meilleurs chances d'exérèse complète. La chirurgie des macroadénomes permet de réduire leur volume et s'accompagne souvent d'une diminution de leur sécrétion éventuelle.

Le traitement chirurgical est indiqué pour les macroprolactinomes avec des signes d'expansion, qui ne sont pas contrôlables médicalement (syndrome du chiasma). Ce n'est pas le cas des microprolactinomes, qui sont facilement traitables médicalement, ce d'autant que des récurrences peuvent survenir lorsqu'une adénomectomie trans-sphénoïdale a été effectuée avec succès.

L'exérèse complète d'un adénome à PRL permet la guérison du patient. Son exérèse incomplète entraîne la persistance d'une sécrétion pathologique de PRL. L'envahissement du sinus caverneux rend impossible l'exérèse neurochirurgicale complète de la tumeur.

Pour le traitement chirurgical des adénomes hypophysaires, la voie rhino-septale trans-sphénoïdale est très largement utilisée dans 98 à 99 % des cas. Si elle est satisfaisante et suffisante pour les micro-adénomes et la majorité des macro-adénomes, certains présentent

des extensions importantes dans les fosses nasales, la fosse crânienne postérieure, la région suprasellaire, ou dans les sinus caverneux, et vont nécessiter l'utilisation de la voie intracrânienne. La voie haute permet un bon contrôle de la région suprasellaire, de l'étage antérieur, et de l'étage moyen de la base du crâne, la dissection tumorale s'effectue dans la concavité du chiasma et l'espace inter-optico-carotidien essentiellement.

Le génie évolutif de certains adénomes avec des extensions multiples, peut nécessiter des abords en 2 temps : voie trans-sphénoïdale dans un premier temps pour réaliser l'exérèse de la portion sellaïre puis voie intracrânienne dans un second temps pour réaliser l'exérèse de la portion « cérébrale ».

L'ablation d'un macroadénome permet rarement, à la glande hypophyse de retrouver ses fonctions antérieures car les mécanismes de sécrétions hormonales sont complexes et donc fragiles. Ceci a deux conséquences : d'une part, il est toujours préférable d'ôter chirurgicalement l'adénome avant que ces troubles n'apparaissent ; d'autre part, si le bilan hormonal initial montre un déficit hormonal, il sera peut être nécessaire, même après l'opération, de prendre un traitement médical comportant des hormones de synthèse, afin de remplacer et de substituer les hormones manquantes.

Selon l'histologie qui permet de repérer les formes à potentiel de croissance rapide et selon la qualité de l'exérèse, il peut être nécessaire de compléter le geste chirurgical par un agoniste dopaminergique ou par radiothérapie de la région hypophysaire

C. RADIOTHERAPIE - RADIOCHIRURGIE

La radiothérapie conventionnelle, conformationnelle ou stéréotaxique (radiochirurgie) peut être un appoint, en particulier en cas de contre-indication chirurgicale et d'échec du traitement médical (Roux et *al* 2002).

1. RADIOTHERAPIE

La radiothérapie conventionnelle, fractionnée, est fondée sur la sélectivité biologique : les cellules tumorales, plus actives d'un point de vue métabolique, sont plus radiosensibles par rapport aux tissus environnants. Elle est basée sur le fractionnement des irradiations permettant la régénération des tissus sains périphériques à la lésion pendant l'intervalle entre les doses reçues.

Elle est efficace dans le contrôle à long terme des adénomes hypophysaires. En raison de son efficacité différée, elle n'est jamais proposée comme traitement de première intention, sauf en cas de contre-indication à la chirurgie. Elle est souvent utilisée en complément de la chirurgie. La dose totale recommandée est de 50 Gy avec un fractionnement inférieur à 200 cGy. La radiothérapie ne peut s'appliquer qu'à certaines conditions : distance entre adénome et chiasma d'au moins 5 mm, cible à irradier mesurant moins de 20 mm. La radiothérapie conventionnelle a une efficacité antisécrétoire dans 60 à 80 % des cas, mais elle n'est pas immédiate, le délai peut varier de 5 à 10 ans, ce qui impose l'instauration d'un traitement antisécrétoire, en attendant la rémission (Castinetti et *al* 2009).

Le contrôle tumoral des macroadénomes hypophysaires extensifs est de 86 % à 10 ans pour l'association chirurgie-radiothérapie, de 14 % après chirurgie exclusive et de 77 % après radiothérapie seule. Ce contrôle dépend de la dose délivrée, mais la plupart des auteurs estiment qu'une dose supérieure à 50 Gy n'améliore pas l'efficacité et majore le risque de complications (Tielmans et *al* 1996).

Les effets indésirables sont dominés en fréquence par l'insuffisance antéhypophysaire (50 % des cas) dont l'apparition est retardée, en gravité par les radionécroses optiques et

cérébrales et par la survenue tardive de tumeur radio-induite le plus souvent maligne. Ces complications sont difficilement prévisibles, pouvant survenir indépendamment du terrain ou de tout surdosage. Enfin des troubles cognitifs et mnésiques, plus difficiles à évaluer, sont également rapportés.

La radiothérapie ne doit être envisagée qu'en cas de non-contrôle chirurgical et médicamenteux des adénomes sécrétants, d'échec chirurgical ou de récurrence avérée des adénomes hypophysaires, en restant en deçà de 200 cGy par séance et de 50 Gy d'irradiation totale (Tielmans et *al* 1996).

Ainsi la radiothérapie est utilisée très rarement car elle induit beaucoup d'effets secondaires au niveau hypothalamo-hypophysaire avec un risque d'hypopituitarisme antérieur, des dommages du nerf optique et un risque accru de maladies cardio-vasculaires cérébrales. Elle peut avoir un rôle dans les macroprolactinomes qui ne sont pas sensibles à d'autres modes de traitement ou quand les thérapies médicale et chirurgicale sont contre-indiquées ou inappropriées (Prabhakar et *al* 2008).

Les contre-indications classiques de la radiothérapie sont un âge supérieur à 65 ans et un mauvais terrain vasculaire. (Perlemuter et *al* 2003).

L'irradiation doit être réservée en tant que thérapie adjuvante pour le contrôle postopératoire de persistance ou de re-croissance de tumeurs et de la réduction de grande tumeurs qui ne répondent pas au traitement médical. Globalement, la fonction hormonale d'un petit nombre de femmes irradiées se retrouve à la normale (Kulvinder et *al* 2003).

Les résultats de la radiothérapie sont moins satisfaisants que dans la chirurgie à long terme. En outre, la réponse est très lente, la concentration de PRL peut prendre plusieurs années à diminuer.

2. LA RADIOCHIRURGIE

La radiochirurgie, délivrée en une seule dose, est fondée sur la sélectivité anatomique, elle est indiquée préférentiellement dans les tumeurs de faible volume, à distance suffisante du chiasma.

La radiochirurgie ou *Gamma knife* est une procédure neurochirurgicale où des faisceaux étroits de rayonnements ionisants, délivrés en une seule séance, sont utilisés pour détruire ou modifier l'activité biologique d'une cible prédéfinie (le prolactinome), avec une précision stéréotaxique, sans craniotomie, et avec un risque minimisé de dommage pour les structures nerveuses saines adjacentes à la tumeurs. Ce procédé est prometteur car il permet d'améliorer, en théorie, l'efficacité et réduirait les effets secondaires. Le *gamma knife* comporte 201 sources convergentes de Cobalt radioactif, ce sont des énergies qui s'ajoutent. Tout comme la lumière, le rayonnement gamma est un rayonnement électromagnétique, mais d'énergie plus importante.

Le principe de la radiochirurgie est fondé sur la sélectivité anatomique : la cible tumorale se retrouve avec une précision stéréotaxique au point de croisement de multiples faisceaux de rayons ionisants (isocentre) ; une énergie totale très élevée atteint ainsi la tumeur en épargnant théoriquement les régions adjacentes. L'irradiation « multi-isocentrique » permet de délimiter au mieux le volume cible en épargnant les stuctures saines avoisinantes. La dose délivrée est déterminée en fonction de l'effet antisécrétoire ou antitumoral recherché (dose classiquement plus élevée en cas d'effet antisécrétoire), du volume cible et de la nature de la lésion (Castinetti et *al* 2009 ; Perlemuter et *al* 2003).

Déroulement d'une séance de radiochirurgie :

Basé sur un repérage stéréotactique tridimensionnel de la lésion, la tête du patient est maintenue dans un cadre de stéréotaxie fixé fermement sous anesthésie locale, de telle sorte que seul le tissu tumoral à traiter soit situé au niveau de l'isocentre. Puis, un casque en demi-sphère en acier est ajusté sur ce cadre. La demi-sphère est percée d'autant de canaux que de sources soit 201, de façon à ce que tous les faisceaux convergent au foyer. Le repérage s'effectue au millimètre près. Une fois le casque posé, une IRM est effectuée avec des coupes dans les trois plans de l'espace, sans puis avec injection du produit de contraste, ainsi qu'un scanner pour éliminer les effets de distorsion de l'IRM. L'efficacité de la radiochirurgie est directement dépendante de la qualité de cette définition préalable de la cible tumorale. Des repères posés au niveau du casque (fiduciaires) aident à la localisation radiologique. Le patient est solidarisé à l'appareil par l'intermédiaire du cadre qui se fixe entre les deux parties

du robot de déplacement, qui assure le positionnement de la tête du patient permettant la précision des tirs de la radiochirurgie.

La radiochirurgie a une efficacité antisécrétoire dans 40 à 50 % des cas.

Il faut noter, comme toute radiothérapie, que les résultats ne sont pas immédiats, et apparaissent dans les mois, voire les années qui suivent la séance de radiochirurgie : l'efficacité antisécrétoire apparaît en 2 à 3 ans.

Les lésions traitées, après une période où elles peuvent légèrement augmenter de volume, se stabilisent, diminuent, voire disparaissent. Cela est particulièrement démonstratif pour les petites tumeurs qui disparaissent complètement en 6 mois à un an (Perlemeuter et *al* 2003).

On retrouve dans 20 % des cas un hypopituitarisme ; des neuropathies optiques (ce risque est minime si la distance entre cible et chiasma (supérieure 5 mm) et la dose au chiasma sont respectées. Des cas de névrites optiques et de névrites crâniennes (oculomoteur, trochléaire, trijumeau...) ont été rapportés dans 1 % des cas.

De par sa sélectivité anatomique, la radiochirurgie se démarque de la radiothérapie conventionnelle, moins précise en terme de définition de cible, mais fondée sur la sélectivité biologique. De plus, elle permet d'utiliser une dose théoriquement inférieure à celle utilisée dans la radiotérapie conventionnelle (Castinetti et *al* 2009).

D. STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Les objectifs du traitement de l'hyperprolactinémie sont de normaliser les niveaux de PRL dans le but de restaurer la fonction ovarienne, d'arrêter une éventuelle galactorrhée et, dans le cas des prolactinomes, de réduire la masse tumorale, de préserver la fonction résiduelle de l'hypophyse (prévenir un hypopituitarisme) et de prévenir la progression de la maladie (Prabhakar et al 2008).

Le traitement de l'adénome hypophysaire à PRL ou prolactinome tient une place particulière et devra toujours être recherché. Son traitement peut être médical, neurochirurgical ou radiologique et nous en verrons les principales indications (Maiter 2003).

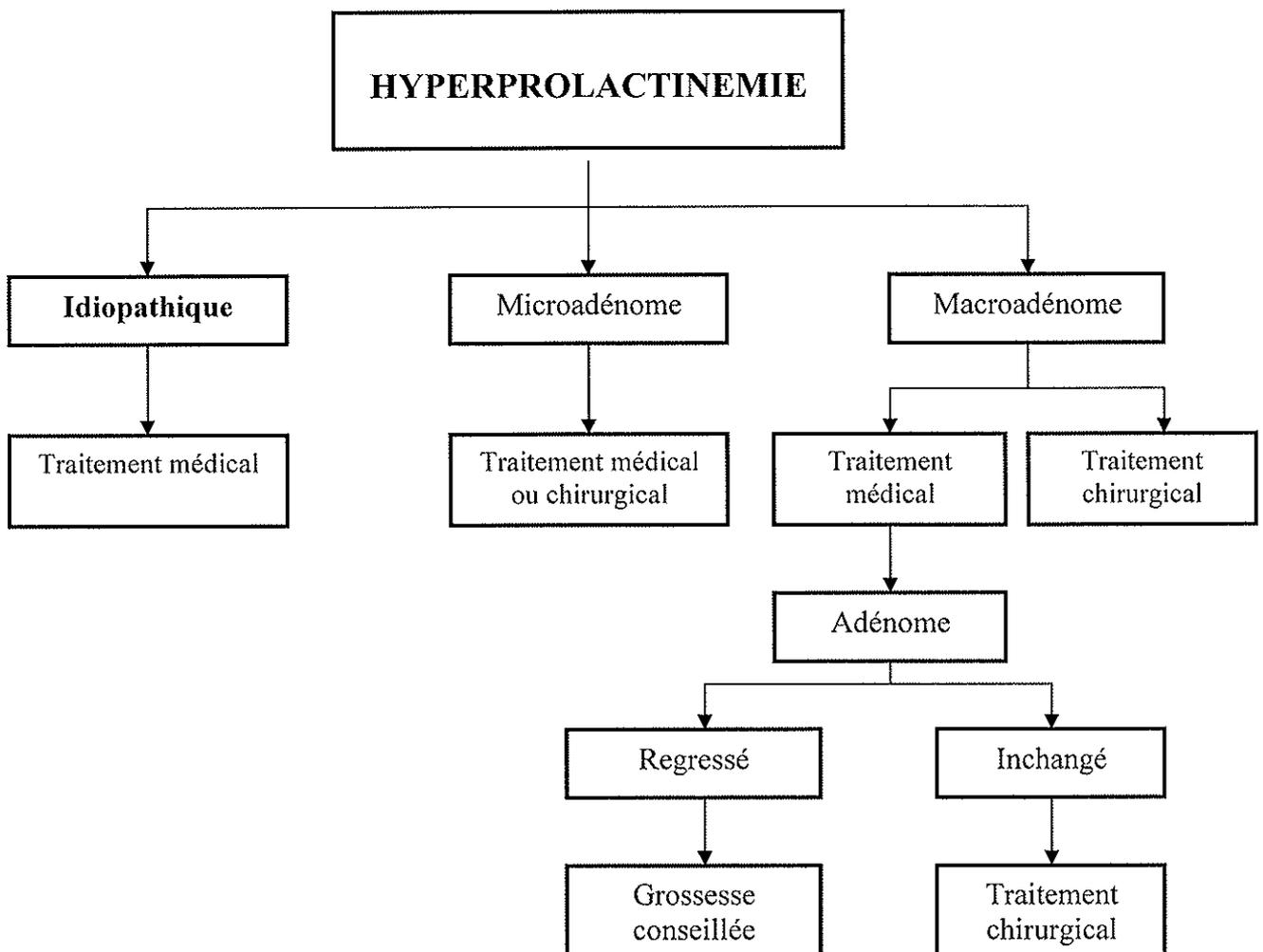


Fig. 47. Stratégie thérapeutique face à une hyperprolactinémie (Gfmer 2008).

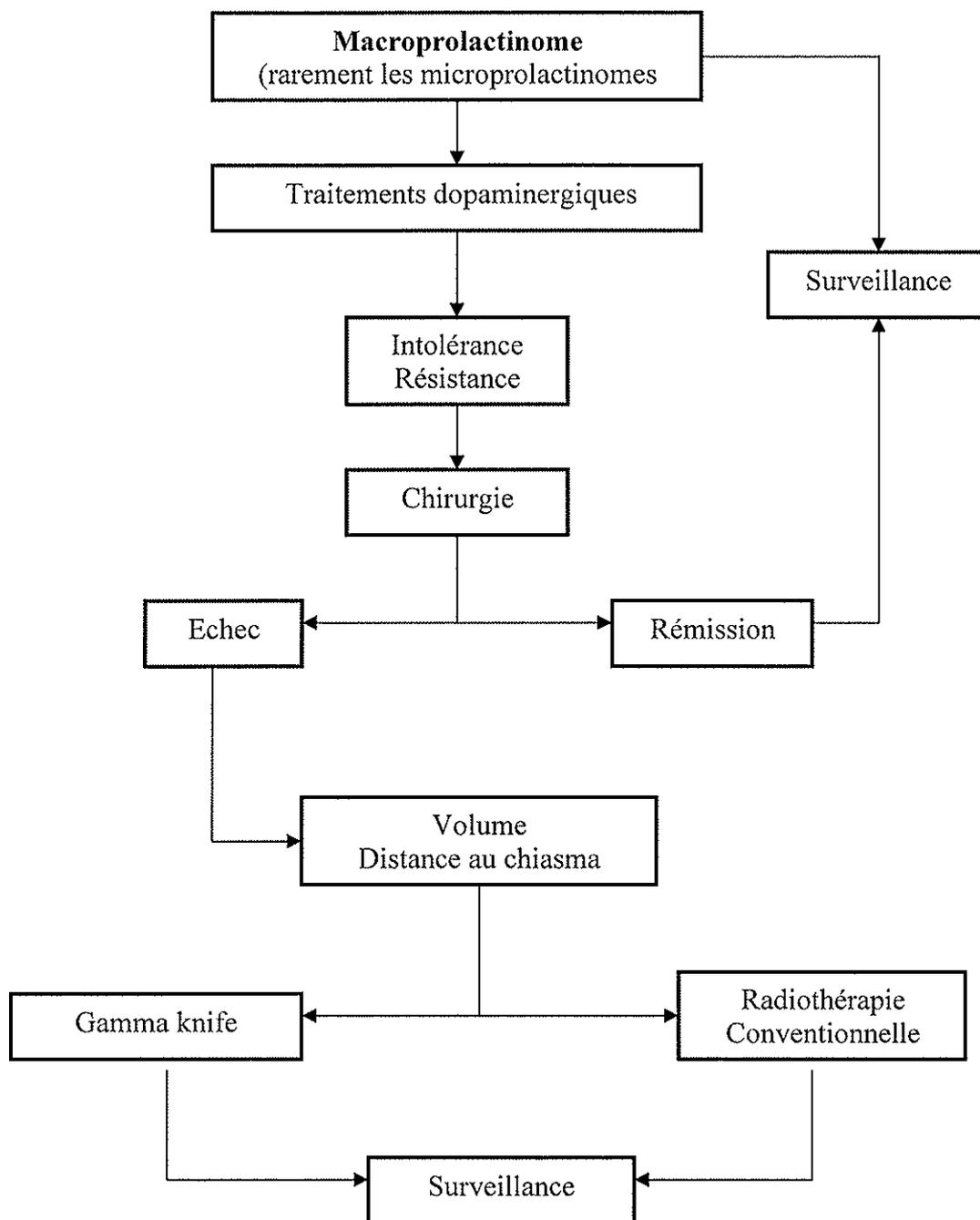


Fig. 48. Algorithme thérapeutique (Castinetti et al 2009).

La thérapeutique des prolactinomes est fonction de différents paramètres :

- la taille de la tumeur, son retentissement sur la fonction gonadotrope
- le motif de consultation (aménorrhée, infertilité, syndrome tumoral)
- les possibilités thérapeutiques : médicales ou neurochirurgicales, dont on connaît l'efficacité à court et à long terme
- les habitudes d'une équipe multidisciplinaire
- le désir de la patiente, son âge, son souhait de procréation
- la présence ou non de complications liées à l'hypogonadisme (ostéoporose) et à un syndrome tumoral

Le traitement de première intention des hyperprolactinémies tumorales repose sur l'utilisation des agonistes dopaminergiques (bromocriptine **Parlodel***, cabergoline **Dostinex*** et quinagolide **Norprolac***), du fait de leur très bonne efficacité et des risques de récurrence après chirurgie. Ce sont des inhibiteurs puissants de la sécrétion de PRL par l'intermédiaire d'une inhibition de la production d'AMPc intracellulaire. Ils sont également capables de réduire la taille des prolactinomes en agissant sur le volume cellulaire et en provoquant une fibrose et une nécrose cellulaire : diminution de l'activité mitotique des cellules. Leur effet antitumoral est souvent spectaculaire (Delemer 2009).

Conduite à tenir en cas de micro- ou de macroadénome : *figures 47 et 48*

Le traitement médical n'est pas un traitement curatif mais un traitement à vie.

Dans le cas des adénomes, l'agoniste dopaminergique devra être administré de manière prolongée, car l'hyperprolactinémie récidive assez souvent à l'arrêt du médicament, même après plusieurs années (Maiter 2003).

1. MICROPROLACTINOME

L'histoire naturelle des microprolactinomes est maintenant bien connue. Ils ont le plus souvent une évolution très lente, avec dans moins de 5 % des cas une croissance et un développement supra-sellaire. Ils sont donc bénins et peu évolutif, et posent dans la majorité des cas des problèmes purement endocriniens avec induction d'une insuffisance gonadotrope et ses conséquences délétères sur la fertilité

Le but du traitement n'est donc pas d'obtenir une action sur la croissance tumorale, mais sur les symptômes en rapport avec l'hyperprolactinémie. Les agonistes dopaminergiques sont le traitement de première intention et sont d'une efficacité remarquable. Ce traitement peut être chronique, parfois seulement séquentiel avec possibilité de fenêtre thérapeutique mais doit permettre une vie en tout point normale. La bromocriptine, molécule la plus ancienne, est remarquablement efficace, elle normalise le taux plasmatique de la PRL chez environ 80 % des patientes présentant un microprolactinome, et rétablit des cycles réguliers ovulatoires ainsi que la fertilité dans 90 % des cas. La dose habituelle est de 5 mg/jour, que l'on atteindra progressivement en quelques jours en la fractionnant au moment des repas. La tolérance des agonistes dopaminergiques, et surtout de la bromocriptine, est dans l'ensemble médiocre en début de traitement, avec la présence de nausées, voire de vomissements et d'hypotension orthostatique (Delemer 2009).

Une des alternatives à la bromocriptine (**Parlodel***) est le quinagolide (**Norprolac***, comprimés à 75 et 150 µg) qui présente l'avantage de n'être pris qu'en une seule prise quotidienne et qui est parfois mieux toléré que le **Parlodel***, avec une efficacité anti-tumorale identique (Touraine 2007).

Le dernier agoniste dopaminergique est la cabergoline (**Dostinex***, comprimés à 0,5 mg) qui présente une demi-vie longue permettant une prise hebdomadaire voire bi-hebdomadaire. Son efficacité sur le contrôle des taux de PRL (de 80 à 90 %) et la restauration de la fonction gonadotrope est identique, voire supérieure, à celle de la bromocriptine, mais elle présente une bien meilleure tolérance. La cabergoline normalise la prolactinémie chez des patients intolérants et résistants à la bromocriptine. Elle tend donc actuellement à devenir le traitement de première intention des microprolactinomes, il s'agit d'un traitement médical de choix de l'hyperprolactinémie. Il est ainsi institué à la dose d'1 comprimé/semaine, éventuellement augmenté à 2 comprimés/semaine si le taux de PRL n'est pas contrôlé après 4 semaines. Selon les résultats, il est possible de réduire la dose d'entretien à un ½ comprimé par semaine ou par 15 jours, ce qui rend la compliance très acceptable (Maiter 2003).

Le traitement par agoniste dopaminergique permet généralement le contrôle du taux de PRL 4 à 6 semaines après le début du traitement. Il doit être vérifié au 3^{ème}, 6^{ème} et 12^{ème} mois, et enfin annuellement. L'IRM sera répétée au bout d'un an, afin de vérifier la réduction tumorale.

En l'absence d'efficacité clinique et/ou biologique, il est possible d'augmenter la dose du traitement médical. En dernier ressort, en cas d'échec des thérapeutiques médicamenteuses, on est autorisé à proposer une sanction chirurgicale consistant en une adénomectomie par voie trans-sphénoïdale de préférence. Elle est indiquée lorsque le traitement médical est mal toléré ou insuffisamment efficace (après essai d'au moins deux agonistes dopaminergiques). Elle doit également être envisagée chez des patientes jeunes, réticentes à prendre un traitement médical de manière prolongée, à fortiori si elles envisagent une grossesse : la chirurgie offre une possibilité de guérir définitivement .

Son efficacité est d'environ 75 %, corrélée aux taux de PRL en pré-opératoire, à la taille de la tumeur et à son caractère intrasellaire. Le taux de récurrence de l'hyperprolactinémie varie entre 15 à 40 % pour un suivi allant de 3 à 15 ans.

Cependant, certaines équipes proposent d'emblée la chirurgie aux patients, du fait de l'efficacité de cette approche (Bachelot et *al* 2005 ; Touraine 2007).

2. MACROPROLACTINOME

Du fait des risques liés à la croissance tumorale (compression chiasmatique, atteinte des autres fonctions antéhypophysaires), il existe une indication indiscutable à un traitement qui doit être institué et surveillé par un médecin spécialiste.

Même en cas d'atteinte visuelle, le traitement de 1^{ère} intention doit être médical par les agonistes dopaminergiques avec au départ des doses élevées : les résultats sont le plus souvent excellents dès le début du traitement. Leurs effets antisécrétoire et antitumoral sont nets alors que les risques de récurrence post-opératoire sont importants. La **bromocriptine** permet une normalisation des taux de PRL dans 70 % des cas et une réduction tumorale de plus de 50 % dans 40 % des macroadénomes. Le **quinagolide** semble avoir la même efficacité que la bromocriptine, avec l'avantage d'une prise unique quotidienne, et parfois d'une meilleure tolérance. La **cabergoline** pourrait être plus efficace sur la réduction du taux de PRL, la réduction tumorale (réduction de 80 % de la taille d'un macroprolactinome) et la disparition des troubles du champ visuel. Il n'existe néanmoins actuellement pas d'étude comparant l'effet de la bromocriptine et de la cabergoline sur les macroadénomes ; néanmoins, cette dernière a montré son efficacité chez des patients présentant des macroadénomes résistants à la bromocriptine. Elle a récemment obtenu l'AMM dans cette indication et tend donc

actuellement à devenir le traitement de 1^{ère} intention des macroprolactinomes, du fait de la simplicité de la prise et de sa meilleure tolérance. La dose habituelle utilisée de bromocriptine est de 7,5 à 10 mg/jour, celle de la cabergoline de 0,5 à 1,5 mg, deux fois/semaine si la dose est supérieure à 1 mg/semaine (Todd 2005 ; Delemer 2009).

La diminution des taux de PRL survient 2 à 3 semaines après le début du traitement (voire *Fig. 38*) et précède la réduction du volume tumoral, la normalisation du champ visuel et la restauration des autres fonctions hypophysaires. Il est important de savoir qu'il peut exister une dissociation entre la réduction des taux de PRL et la réduction tumorale. Le taux de PRL sera vérifié 4 semaines après le début du traitement dont la posologie peut être adaptée si besoin, puis aux 3^{ème}, 6^{ème} et 12^{ème} mois, et enfin annuellement. S'il existe une altération du champ visuel, celui-ci sera contrôlé 1 mois après le début du traitement, puis au même rythme que le taux de PRL. Si les troubles du champ visuel persistent à 3 mois, une IRM sera réalisée, une décompression chirurgicale du chiasma en cas de compression persistante de celui-ci pouvant être envisagée. Si le champ visuel est initialement normal, l'IRM sera répétée au bout d'un an, afin de vérifier la réduction tumorale. En cas de guérison complète, contrôle au moins annuel, en élargissant la surveillance au bout de 5 ans en l'absence de récurrence. Les récurrences sont possibles au delà de ce délai (Chanson 2007 ; Touraine 2007).

La **durée de traitement** nécessaire à une réduction tumorale complète varie en fonction des patients, de plusieurs semaines à plusieurs années. Deux ans après le retour à la normale du taux de PRL, et en cas de réduction de plus de 50 % du volume tumoral, la posologie de l'agoniste dopaminergique peut être diminuée progressivement, sous contrôle strict et régulier de la masse tumorale par IRM.

L'absence de contrôle de la masse tumorale sous agoniste dopaminergique peut faire reconsidérer le diagnostic : tumeur hypophysaire associée à une hyperprolactinémie de déconnexion si l'hyperprolactinémie était initialement modérée, ou adénome mixte somatotrope et lactotrope (Bachelot et *al* 2005).

Le **traitement chirurgical** ne sera proposé que dans un 2^{ème} temps, en cas d'aggravation du champ visuel sous traitement ou d'absence de contrôle de la masse tumorale ou de l'hyperprolactinémie. Son efficacité est d'environ 35 %, avec un taux de récurrence d'environ 20 % après chirurgie (Touraine 2007).

Une **radiothérapie** externe complémentaire, conventionnelle ou stéréotaxique, en cas de macroadénome invasif mal contrôlé par les traitements précédents peut être proposé, mais cette voie est à éviter en raison des risques de radionécrose des voies optiques ou cérébrales et d'insuffisance antéhypophysaire. De plus, ses effets bénéfiques ne se font ressentir que 10 ans après la radiothérapie (Tielmans et *al* 1996).

En cas de macroprolactinome envahissant à la base du crâne, il ne faut pas méconnaître le risque de rhinorrhée sous traitement, liée à une réduction tumorale majeure désobstruant les brèches duremériennes auparavant colmatées par la tumeur (Brue et *al* 2007).

Résistance à l'agoniste dopaminergique

La résistance des prolactinomes aux agonistes dopaminergiques est défini comme un échec à la normalisation des niveaux de PRL et à la réduction de la taille des tumeurs : cette résistance serait due à une faible densité en récepteurs D2 de la membrane des tumeurs lactotropes. Les prolactinomes seraient plus résistants à la bromocriptine qu'à la cabergoline (Prabhakar et *al* 2008).

Durée du traitement

Il existe actuellement peu de données sur les conséquences de l'arrêt du traitement médical par agonistes dopaminergiques en cas de prolactinomes. Des études réalisées chez des patients traités pour un micro- ou un macroprolactinome par bromocriptine pendant 3 à 4 ans ont montré une stabilisation des taux de PRL chez 80 à 90 % de ces patients, mais une augmentation du volume tumoral chez 10 à 20 % d'entre eux dans la 1^{ère} année suivant l'arrêt du traitement. Une étude récente portant sur des patients présentant une hyperprolactinémie non tumorale, un micro- ou un macroadénome traité par cabergoline retrouvait un taux de récurrence 2 à 5 ans après l'arrêt du traitement de 24 %, 31 % et 36 % respectivement. Il n'existait pas de récurrence à l'IRM. Les résultats semblent d'autant meilleurs que l'IRM ne retrouvait plus d'adénome au moment de l'arrêt du traitement.

Une des explications possibles de la persistance de taux normaux de PRL à distance de l'arrêt du traitement pourrait être l'effet cytotoxique des agonistes dopaminergiques sur les cellules adénomateuses, ou être en rapport avec l'évolution naturelle des prolactinomes. Il est

important de souligner qu'en cas de macroadénome, le traitement n'était arrêté que si la masse tumorale avait diminué d'au moins 50 % sous traitement et qu'elle se situait à plus de 5 mm du chiasma. Du fait du faible effectif de l'étude et de la durée de suivi limitée, il ne semble pas actuellement licite d'arrêter le traitement par agoniste dopaminergique en cas de macroadénome (Touraine 2007).

Remarques

- L'abstention thérapeutique, aussi bien médicale que chirurgicale, est possible notamment en cas de microprolactinome chez un sujet âgé, homme, ou femme recevant plus de thérapeutique estrogénique après la ménopause. S'il s'agit d'un macroadénome, le traitement médical est conseillé quelque soit l'âge, afin de contrôler les risques d'une évolution tumorale.
- L'effet de la thérapeutique médicale dopaminergique dans le micro et le macroprolactinome sera envisagé à court terme (moins de 1 an) et à long terme (le plus souvent en séquences successives de 1 à 3 ans avec fenêtre thérapeutique).
- Il n'existe pas de traitement médical permettant de faire disparaître complètement un adénome hypophysaire. Cependant certains médicaments sont efficaces, permettant de diminuer, voire de bloquer la sécrétion excessive et anormale d'une hormone (en l'occurrence la PRL dans les hyperprolactinémies). Parfois ces médicaments peuvent aussi préparer l'organisme à l'opération et améliorer les chances de succès.

3. HYPERPROLACTINEMIES D'ORIGINE SECONDAIRE

- Si l'hyperprolactinémie est d'origine idiopathique, on fait appel au traitement médical. Le principe en est de ramener le taux de prolactinémie à la normale pour permettre une récupération des fonctions génitales. Une surveillance périodique de la région hypophysaire doit être installée pour déceler la croissance d'un éventuel adénome ; dont l'exérese règlera le problème à long terme.

- Dans le cas des ovaires polykystiques : en première intention le citrate de clomifène, la persistance ou l'amplification de l'hyperprolactinémie lors des stimulations peut conduire à l'association de la bromocriptine à des antiestrogéniques (citrate de clomifène, tamoxifène).

- En ce qui concerne l'hypothyroïdie, l'administration d'hormones thyroïdiennes normalise rapidement les taux de PRL et restaure les cycles ovulatoires : il s'agit donc de traiter la cause, le traitement hypoprolactinémiant est sans fondement (Lemaire 1991 ; Perlemuter et al 2003).

- Si l'hyperprolactinémie est d'origine médicamenteuse, il est recommandé d'arrêter les médicaments incriminés. Cela doit entraîner une normalisation de la situation.

4. HYPERPROLACTINEMIE ET STERILITE/AMENORRHEE

S'il n'y a pas de désir de grossesse, la thérapeutique est poursuivie par séquence de 2 à 3 ans. Une fenêtre thérapeutique avec évaluation clinique, hormonale (après 6 semaines de sevrage) et éventuellement morphologique, doit être réalisée. Le traitement est ensuite repris avec une nouvelle séquence thérapeutique de 2 à 3 ans si réapparition de la symptomatologie et ascension de la PRL.

S'il y a un désir de grossesse, poursuivre la thérapeutique jusqu'à obtention d'une grossesse et arrêter l'agoniste dopaminergique dès le diagnostic biologique de grossesse avec surveillance clinique et hormonale trimestrielle pendant la grossesse et le *post-partum*, en l'absence de toute thérapeutique. L'allaitement est autorisé s'il s'agit d'un microadénome, sans risque hypophysaire.

Le comportement de la PRL est différent de celui observé lors d'une grossesse normale. Après arrêt thérapeutique, la PRL est supérieure à celle des femmes normales lors du premier trimestre puis, reste à des taux stables et comparables à ceux des femmes normales au voisinage du terme. La bromocriptine peut être reprise pendant la grossesse en cas d'élévation anormale de la PRL. Après accouchement, ne rien prescrire : le retour aux couches peut être spontané. La PRL est habituellement plus basse que la PRL initiale et peut se normaliser dans

le *post-partum* immédiat. Ne prescrire qu'en cas de réapparition de la symptomatologie clinique et/ou ré-ascension de la PRL (Sadoul 2004).

Si la bromocriptine est prise dans le cadre d'une aménorrhée, il faut habituellement attendre 6-8 semaines pour que les cycles menstruels réapparaissent.

5. HYPERPROLACTINEMIE ET GROSSESSE

Bien qu'aucun effet tératogène et/ou embryotoxique de ces médicaments ne soit connu, le traitement par les dopaminergiques doit être interrompu aussitôt que la grossesse est confirmée, pour autant qu'il n'y ait aucune raison médicale à la poursuivre. Le suivi de la grossesse chez ces patientes implique des contrôles réguliers du champ visuel, à la fréquence de tous les 3 mois (microprolactinomes) ou tous les mois (macroprolactinomes)

Les complications éventuelles du prolactinome durant la grossesse sont liées à l'augmentation du volume de la tumeur. Une large expérience basée sur plus de 1000 grossesses suggère que l'incidence de ces complications est faible (environ 15 %), particulièrement dans les cas de microadénomes où ce taux est inférieur à 5 %. Si une complication apparaît durant la grossesse, possibilité de reprendre la bromocriptine : aucune incidence sur le devenir des enfants de femmes traitées par cet agoniste dopaminergique. La bromocriptine est l'agoniste dopaminergique pour lequel on dispose du plus grand recul quant à l'utilisation pendant la grossesse. Par rapport à la population générale, il n'y a pas d'augmentation des avortements spontanés, de grossesse multiples, ni de malformations congénitales. Il semble que cela soit aussi le cas pour les patientes traitées par le quinagolide ou la cabergoline, mais l'expérience est plus restreinte pour ces 2 médicaments plus récents.

La présence d'un microprolactinome (*fig 49*) ne constitue pas une contre indication à l'allaitement pour autant que la masse tumorale n'ait pas augmenté au cours de la grossesse. Dans ce cas, le taux de PRL n'augmente habituellement pas durant l'allaitement comme il le fait chez les personnes normales.

Environ 5 % des patientes présentant un prolactinome et ayant eu une grossesse, retrouvent spontanément des cycles réguliers après celle-ci, par un mécanisme mal compris (certains microadénomes peuvent guérir au cours de la grossesse car ils se nécrosent. Il ne

faut donc pas reprendre automatiquement un traitement dopaminergique après l'accouchement.

Dans le cas du macroadénome (Fig. 50), la contraception par estroprogestatif même faiblement dosé doit être évitée. En ce qui concerne la grossesse, elle n'est autorisée qu'après réduction médicale ou chirurgicale de l'adénome. Lorsque la chirurgie a été évitée, une grossesse en présence d'un macroadénome nécessite une surveillance serrée (tous les mois) avec reprise du traitement par la bromocriptine dès le moindre signe de reprise évolutive.

Dans le *post-partum*, l'allaitement est contre-indiqué en cas de macroadénome supra-sellaire et inféro-sellaire. Reprendre immédiatement de traitement médicamenteux (Chanson 2000 ; Sadoul et al 2004).

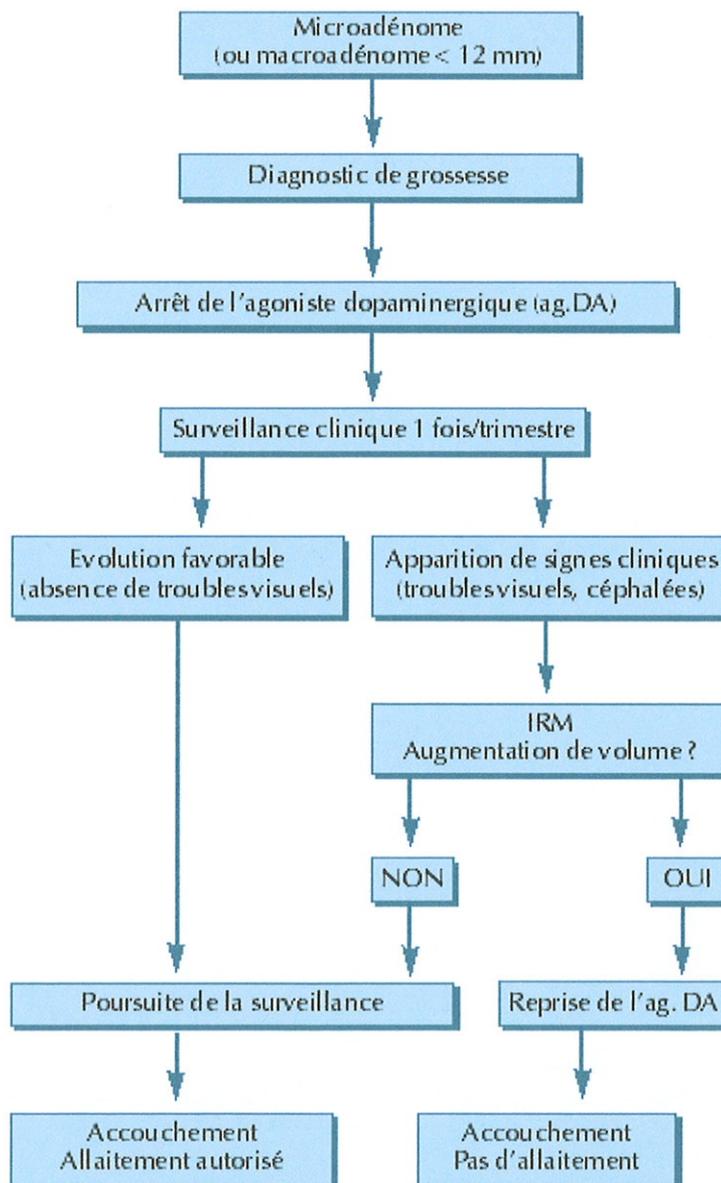


Fig. 49. Stratégie de prise charge des microadénomes à PRL, pendant la grossesse (Chanson 2000).

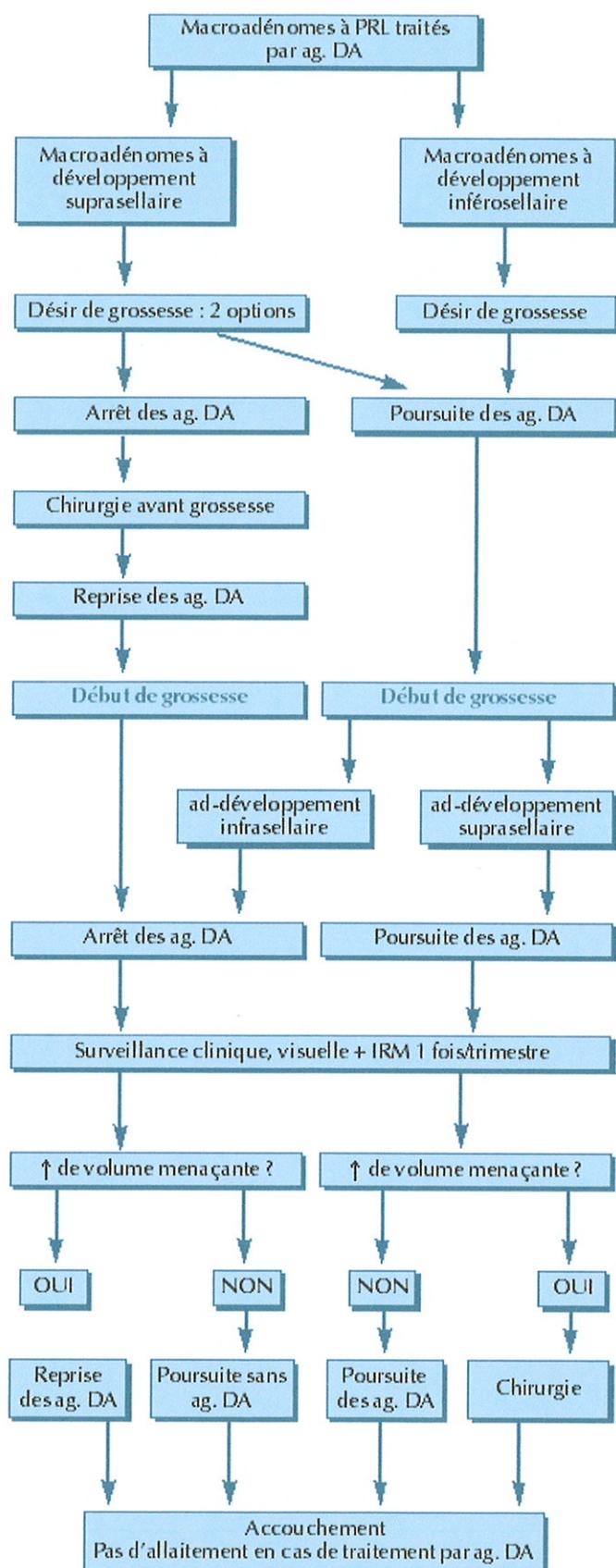


Fig. 50. Stratégie de prise en charge des macroadénomes à PRL (> 12 mm), pendant la grossesse (Chanson 2000).

CONCLUSION

L'hyperprolactinémie correspond à une sécrétion supra physiologique de PRL. L'hyperprolactinémie est une pathologie fréquente : elle touche 1 à 1,5 % de la population générale. Elle est à l'origine d'un retentissement sur l'axe gonadotrope. Ses manifestations cliniques sont principalement l'aménorrhée, les troubles du cycle et la galactorrhée chez la femme, tandis que chez l'homme, du fait de la fréquence des macroadénomes, les troubles de la libido ou en rapport avec le volume tumoral sont souvent au premier plan.

Le traitement de première intention de l'hyperprolactinémie repose sur le traitement médical avec les agonistes dopaminergiques capables de stimuler les récepteurs D₂, couplé à une cascade inhibitrice dans la cellule lactotrope. Quatre molécules sont utilisées : la bromocriptine, la cabergoline, le lisuride et le quinagolide. Le lisuride est le seul agoniste ne possédant pas d'AMM pour la prise en charge des prolactinomes. La bromocriptine a longtemps été le traitement de référence des hyperprolactinémies malgré ses effets secondaires. La cabergoline, dernier agoniste dopaminergique arrivé sur le marché, tend actuellement à devenir le traitement de première intention grâce à sa tolérance et à son observance. De plus elle normalise la prolactinémie chez des patients intolérants et résistants à la bromocriptine. Le traitement chirurgical est proposé en deuxième intention, les résultats sont excellents à court terme pour les microprolactinomes mais il existe un risque de récurrence, tandis que pour les macroprolactinomes, l'exérèse est rarement complète.

La radiothérapie, longue à agir, responsable d'une insuffisance antéhypophysaire, doit être réservée aux tumeurs résistantes aux agonistes dopaminergiques et inopérables.

La prise en charge d'un adénome chez une patiente présentant un désir de grossesse est maintenant bien codifiée, avec poursuite de l'agoniste dopaminergique pendant la grossesse en cas de macroadénome et son arrêt en cas de microadénome.

BIBLIOGRAPHIE

Ader JL., Carré F., Dinh-Xuan AT., Duclos M. et al

Physiologie générale

Issy-les-Moulineaux : Masson, 2003, 273-278

Agin A., Gasser F., Fischbach E., Schlienger JL., Sapin R.

Estimation de la prolactine monomérique après précipitation du sérum au polyéthylène glycol

Immuno-analyse et Biologie Spécialisée, 19, 5, 2004, 301-305

Afssaps

Unité de transparence

Avis de la commission de la transparence sur le Dostinex* du 28 avril 2004, 1-10

Afssaps

Rapport du contrôle de marche des dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* de dosage de prolactine. Version du 18/03/08, 11 pages

Allain P.

Les médicaments, 3^{ème} édition

Paris : cdM, 2004, 89-90

Annunziato L.

Neurophysiologie et neuropharmacologie de la sécrétion de prolactine

Médecine et Hygiène, 41, 1983, 784-792

Arey BJ., Freeman ME.

Hypothalamic factors involved in the endogenous stimulatory rhythm regulating prolactin secretion

Endocrinology, 124, 2, 1989, 878-883

Argy E.

Prolactinémie : dosage et interprétation

Thèse de doctorat en pharmacie. Limoges : Université de Limoges, 1996, 185 pages

Azzoug S., Chentli

Adénome hypophysaire du sujet âgé

Annales d'Endocrinologie, 66, 15, 2005, 461

Bachelot A., Courtillot C., Touraine P.

Quand et comment traiter une hyperprolactinémie ?

Presse médicale, , 34, 10, 2005, 731-736

Bonneville JF., Cattin F., Bonneville F.

Imagerie des adénomes hypophysaires

La Presse Médicale, 38, 1, 2009, 84-91

Boucher D., Ropert JF.

La prolactine : physiologie et pathologie

Cahiers Médicaux, 1981, 6, 17, 1107-1118

Breteau M. ; De La Tour Du Pin F.

Initiation à la pharmacologie des alcaloïdes de l'ergot de seigle

Rueil Malmaison : Sandoz; 1981 ; 57 pages

Bruneton J.

Pharmacognosie, phytochimie, plantes médicinales

Paris :médicales internationales :1999 ; pages 979-997

Bruc T. ; Delemer B. et les membres du groupe de travail de la Société Française d'Endocrinologie (SFE) pour le consensus sur les hyperprolactinémies.

Diagnostic et prise en charge des hyperprolactinémies

Annales d'Endocrinologie, 68, 1, 2007, 8-14

Brue T., Wémeau JL.

Adénome hypophysaire : un diagnostic plus précoce

La presse médicale, 38, 1, 2009, 74 – 75

Burckard E., Patrigeon RG., Felten D., Combourieu E., Escarmen J.

Crises convulsives révélant une angiopathie cérébrale du post-partum par prise de bromocriptine

Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation, 22, 1, 1, 2003, 46-49

Cacoub P., Limal N., Piette JC.

Artériopathies iatrogènes et toxiques

Cardiologie-Angéiologie, 2, 2, 2005, 168-176

Campino C., Ampueros S., Diaz S.

Prolactin bioactivity and the duration of lactational amenorrhea

Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 1994, 79, 4, 970-975

Caron P.

Pathologie hypophysaire et grossesse

Paris : Springer Verlag, 2006, 129-145

Caron P., Simonetta-Chateauneuf C.

Physiologie de la prolactine

Rueil Malmaison : Brochure Sandoz 1991, 39-52

Castinetti F.Brue T.

Radiothérapie et radiochirurgie des adénomes hypophysaires

Presse médicale. 38, 2009, 133-139

CCCEM

Recommandation finale et motifs de recommandation – quinagolide, 2006

Cerba : Laboratoire Pasteur Cerba

Guide des analyses spécialisées, 5^{ème} édition

Issy-les-Moulineaux : Masson, , 2007, 797-799 et 909-910

Chanson P.

Une aménorrhée amenant à découvrir un adénome à prolactine.

Médecine thérapeutique, 6, 6, 2000, 494-501,

Chanson P.

Adénomes hypophysaires

La revue du praticien; 52 ; 2002, 1261-1270

Chanson P, Borson-Chazot F., Chabre O., Estour B.

Drug treatment of hyperprolactinemia

Annales d'endocrinologie 68, 2007, 113-117

Chassagnol-Clausade P.

Les nausées et les vomissements

Actualités Pharmaceutiques, 47, 477, 2008, 8-12

Chatteley V.

Troubles de la prolactine : aspects physiopathologique, clinique et thérapeutique

Thèse de doctorat en pharmacie. Lille : Université de Lille 2, 2005, 112 pages

Chelaïfa K., Bouzaïdi K., Harzallah F., Menif E., Messaoud B., Turki I., Slim R.

Hypophysite lymphocytaire

Journal of Neuroradiology, 29, 1, 2002, 57-60

Cortet-Rudelli C., Sapin R. , Bonneville JF. , Brue T.

Diagnostic étiologique d'une hyperprolactinémie

Annales d'Endocrinologie, 68, 2-3, 2007, 15-22

Coussieu C.

Le dosage de la prolactine aujourd'hui

Immuno-analyse et biologie spécialisée, 15, 2000, 186-190

Crosignani G.

Current treatment issues in female hyperprolactinaemia

European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology, 125, 2, 2006,
152-164

Decanter C., Wainer R.

Vraies et fausses hyperprolactinémies: comment les distinguer, dans le cadre du bilan
d'infertilité ?

Gynécologie Obstétrique & Fertilité, 30, 4, 2002, 276-281

Delemer B.

Adénomes à prolactine : diagnostic et prise en charge

La Presse Médicale, 38, 1, 2009, 117-124

Delgrange E.

Macroprolactinémies: comment limiter l'actuelle épidémie ?

Louvain Médical, 2006 ; 123, 3, 2006; S57-62.

**De Rosa M., Zarrili S. Di Sarno A., Milano N., Gaccione M., Boggia B., Lombardi G.,
Colao A.**

Hyperprolactinemia in men ; clinical and biochemical features and response to treatment

Endocrine, 20, (1-2), 2003,75-82.

Desvilles P.

La dopamine et les récepteurs

Thèse de doctorat en pharmacie. Limoges : Université de Limoges, 1982, 44 pages

De Tourris H., Magnin G., Pierre F.

Gynécologie et obstétrique, 7ème édition

Issy-les-Moulineaux : Masson, 2000, 123-125

Durelle G.

Intérêt de la bromocriptine comme traitement adjuvant des neuroleptiques dans les troubles délirants

Thèse de doctorat en médecine. Limoges : Université de Limoges, 1993, 150 pages

Diaz S., Serron-Ferre M., Cardenas H. et al.

Circadian variation of basal plasma prolactin, prolactin response to suckling, and length of amenorrhea in nursing women.

Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 68, 5, 1989, 946-955

Ducornet B., Abiven G., Raffin-Sanson M-L.

Contrôle hypothalamique des sécrétions hormonales antéhypophysaires

Endocrinologie, 2, 4, 2005, 209-230

Dupouy JP.

Hormones et grandes fonctions, tome 2

Paris : Ellipses, 1993, 479-487

Esais O., Bouguerra R., HamZaoui J, Marrakkchi Z., Hadjri S., Chamakhi S., Zidi B., Ben Salma C.

Efficacy and safety of bromocriptine in the treatment of macroprolactinomas

Annals d'endocrinologie, 63, 6, 1, 2002, 524-531

Feinstein MC, Devillierre N.

Dosage de la prolactine

Brochure Sandoz 1991, 53 - 63

Flückiger E., Del Pozo E., Von Werder K.

Prolactin : Physiology, pharmacology and clinical findings

Berlin : Springer-Verlag, 1982, 1-205

Fomekong E., Docquier M.A., Maiter D., Raftopoulos C.

Traitement neurochirurgical moderne des adénomes hypophysaires : mise au point des différentes techniques.

Louvain Médical; 125, 3, 2006 ,S63-66.

Francks S.

Prolactin

Dans : *Hormones in blood*, 3^{ème} édition

Londres : Academic Press, 1983, 4, 109-136

Gaillard O.

Prolactine

Immunoanalyse et Biologie Spécialisée, 16, 3, 2001, 169-171

Ganong W.F.

Physiologie médicale

Bruxelles : De Boeck, 2005, 506-511

Garcia-Ricart F., Dhôte R., Foucault V., Christoforov B.

Fibrose rétropéritonéale et bromocriptine

La Revue de Médecine Interne, 20,1, 1999, s188

Greenwood F.G.

Chemical individuality of prolactin, immunological behavior and immunoassays, 43-47

Dans : Les adénomes hypophysaires sécrétants : endocrinopathies et immunologie : rapports de la XI^e Réunion des endocrinologistes de langue française. Liège, 27 et 28 septembre 1971

Paris : Masson, 1971, 365 pages

Gremmo-Féger G.

Lactation humaine : nouvelles données anatomophysiologiques et implications cliniques.

Médecine et enfance, 2006, 503-509

Guiot G. ; Ackerman M. ; Bamberger-Bozo Ch. ; Comoy C. ; Derome P. ; Diebler C. ; Drouet Y. ; Jedynak P. ; Kouadri M. ; Kujas M. ; Legentil P. ; Oproïu A. ; Peillon F. ; Racadot J. ; Rozier J. ; Rougerie J. ; Visot A.

Les adénomes hypophysaires à prolactine
Rueil Malmaison : Sandoz ; 1981 ; 127 pages

Haute Autorité de Santé

Comission de transparence, avis du 9 mai 2007, 3 pages

Heffner L.J.

Reproduction humaine 1^{ère} édition
Bruxelles ; Paris : De Boeck, 2003, 123 pages

Herlant M., Pasteels J.L.

Les cellules productrices de prolactine, la régulation de leur sécrétion et leur rôle dans les adénomes sécrétant la prolactine, 21-37

Dans : Les adénomes hypophysaires sécrétants : endocrinopathies et immunologie : Rapports de la XI^e Réunion des endocrinologistes de langue française. Liège, 27 et 28 septembre 1971
Paris : Masson, 1971 ; 365 pages

Houde G.

L'hyperprolactinémie: quand les hormones deviennent capricieuses
Le clinicien, 2008, 55-59

Idelman S.

Endocrinologie : fondements physiologiques
Grenoble : Presses universitaires de Grenoble, 1990, 318 pages

Jan M. ; Dufour H. ; Brue T. ; Jaquet P.

Prolactinoma surgery – Chirurgie des prolactinomes
Annales d'endocrinologie ; 68 ; 2007 ; 118-119

Kierszenbaum A L.

Histologie et biologie cellulaire : une introduction à l'anatomie pathologique
Bruxelles : De Boeck, 2006, 481-490

Kuhn JM., Lefebvre H., Folope V.

Insuffisance antéhypophysaire
Endocrinologie, 2, 3, 2005, 148-170

Kulvinder K., Mandeep S., Virk S.P.S.

Prolactinomas in infertility
Reviews in Gynaecological Practice, 3, 4, 2003, 180-187

Landolt H.

« Neurochirurgie : neuronavigation – must pour la neurochirurgie ? »
Highlights 2003. Forum Médical Suisse ; 51-52 : 1263-1265. 17 décembre 2003

Larcan A., Lambert H.

Les Intoxications par les dérivés de l'ergot de seigle
Paris : Masson, 1977 ; 194 pages

Leake A., Chrisholm G.D., Habib FK.

Characterization of the prolactin receptor in the human prostate
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 1983; 99: 321-328

Le Berre JP., Mayaudon H., Rousseau C., Dupuy O., Bordier L., Bauduceau B.

Les aspects particuliers des prolactinomes chez les sujets de sexe masculin
Annales d'Endocrinologie, 66, 5, 2005, 460

Léger J., Czernichow P.

Hypophyse
Pédiatrie, 1, 2, 2004, 232-257

Leroy-Martin B., Bouhdiba M., Saint-Pol P., Peyrat JP.

Effets périphériques de la prolactine dans la fonction de reproduction.

Journal de gynécologie, obstétrique et biologie de la reproduction 1989 ; 18, 288-294

L'Hermite M., Badawi M., Caufriez A., Delvoye P., Vekemans M., Robyn C.

Contrôle, physiopathologie et signification de la sécrétion de la prolactine humaine, 43-56

Dans : La bromocriptine

Colloque de Paris 5-6 Novembre 1976

Rueil Malmaison : Sandoz, 1976, 421 pages

Liu J., Lee D., Markoff E.

Differential release of prolactin variants in post-partum and early follicular phase women

Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 1990, 71, 3, 605-610

Maiter D.

Prise en charge d'une hyperprolactinémie en 2003.

Louvain Med 122, 2003, S232-240

Massé P., Mériot C.

La lactation, inhibition et rôle du pharmacien

Actualités pharmaceutiques, 469, 2007, 10 - 20

Markoff E. Lee D. Hollingsworth D.

Glycosylated and nonglycosylated prolactin in serum during pregnancy

Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 1988, 67, 3, 519-523

Marteil AM., Sapin R., Jeandidier N.

La macroprolactine : implications biologiques et cliniques

Immunoanalyse and Biologie Spécialisée, 15, 6, 2000, 96-401

Mauvais-Jarvis P.

Le lisuride en pratique clinique gynécologique

Synthèse des experts cliniques du dossier d'AMM 2004

Mekinian A., Kyndt X., Girard-Buttaz I., Quemeneur T., Demon A., Vanhille P.

Ischémie digitale sous bromocriptine

La Revue de Médecine Interne, 29,10, 2008, 805-807

MERLE L.

Bulletin d'information du Centre Régional de Pharmacovigilance de Limoges, N° 36, mars 2007 ; 2 pages

Messiaen T., Lefebvre C., Weynand B., Pieters T.

Epanchement pleural et importants œdèmes des membres inférieurs induits par la bromocriptine

La Revue de Médecine Interne, Volume 17, Issue 8, August 1996, Pages 680-683

Molitch ME.

Prolactinoma, Diagnosis

Encyclopedia of Endocrine Diseases, 2004, Pages 114-117

Monceau E., Rodriguez-Dahlhoff S., Muresan M., Dousset B., Moret C., Monnier-Barbarino P.

Intérêt de la recherche systématique de la macroprolactinémie devant toute hyperprolactinémie

Annales d'Endocrinologie, 66, 5,2005, 459

Moulin M. ; Coquerel A.

Pharmacologie, 2^{ème} édition

Paris : Masson 2002, 728 pages

Nguenan Monique

Pathologie hypophysaire dans le service de médecine interne de l'hôpital du point « G » de Bamako

Thèse de doctorat en pharmacie. Bamako, 2003, 135 pages

Orbach H., Shoenfeld Y.

Hyperprolactinemia and autoimmune diseases

Autoimmunity Reviews, 6, 8, 2007, 537-542

Passagia J-G ; Gaye ; Reyte ; Lebeau J. ; Favre J-J ; Chirossel J-P.

Adénomes Hypophysaires : Avancées Thérapeutiques et Controverses.

Neuro-chirurgie, 44, 5, 09-359 (31 ref.),1998, 316-326

Perlemuter L., Thomas J-L.

Endocrinologie , 5^{ème} édition

Paris : Masson, 2003 , 66-77

Pocock G.

Physiologie humaine : les fondements de la médecine

Paris : Masson, 2004, 397-399

Prabhakar V.K.B., Davis J.R.E.

Hyperprolactinemia

Best Practice and Research Clinical Obstetrics and Gynaecology, 22, 2, 2008, 341-353

Raftopoulos C.

Neuronavigation : le GPS du neurochirurgien.

Lettre d'information n° 62-février 2005

Rains CR., Bryson HM, Fitton A.

Cabergoline

Drugs, 1995, 49, 255-279

Raymond V., Beaulieu M., Labrie F., Boissier J.

Potent antidopaminergic activity of estradiol at the pituitary level on prolactin release

Science 1978; 200: 1173-1175

Reinwein D. ; Benker G.

Endocrinologie et métabolisme

Paris : Vigot 1996 ; 481 pages

Roques S., Raverot V., Sulmont V., Berlier P., Sassolas G., Claude Hecart A., Caron J., Borson-Chazot F., Delemer B.

Macroprolactinomes chez les enfants et les adolescents, description et devenir à long terme
Annales d'Endocrinologie, 66, 5, 2005, 460

Roux D., Catier O.

Botanique, pharmacognosie, phytothérapie, 2^{ème} édition

Rueil-Malmaison : Groupe Liaisons, 2004 ; 98-100

Roux FX., Nataf F., Page P., Devaux B. , Brami F.

Le point sur la place de la chirurgie dans le traitement des prolactinomes

Gynécologie Obstétrique & Fertilité, 30, 5, 2002, 367-373

Sadoul JL.

Adénomes à prolactine et grossesse

Médecine thérapeutique/Endocrinologie et Reproduction, 6, 5, 2004, 300-308

Saute F.

Le miracle des ardents : l'ergotisme en Limousin au 10^e siècle.

Thèse de doctorat en médecine. Limoges : Université de Limoges, 1992, 71 pages

Schaison G., Peillon F., Gilbert-Dreyfus

Adénomes à prolactine : aspects cliniques, histologiques, biologiques pages 51-69

Dans le livre « les adénomes hypophysaires sécrétants : endocrinopathies et immunologie : rapports de la XI^e Réunion des endocrinologistes de langue française. Liège, 27 et 28 septembre 1971 »

Paris : Masson, 1971 ; 365 pages

Schlienger J-L.

Endocrinologie et métabolisme pour le praticien

Paris : Expansion scientifique française, 1991 , 73-94 et 121-145.

Scholtes J-L. ; Van Boven M.; Docquier M-A.; Pirotte Th.; Raftopoulos C. ; Collard A. ; Goffrette P.

Bible neuroanesthésie

Bruxelles : Louvain Médecine, 2002, 21-23

Société française de neurochirurgie

Fiche d'information grand public : adénomes hypophysaires

Brochures pédagogiques 2005 ; 4 pages

Tata FZ., Fedala NS., Takbou K., Ahmed-Ali L., Chentli F.

P147 - Retentissement neuro-ophtalmologique et endocrinien du craniopharyngiome

Annales d'Endocrinologie, 66, 5, 2005, 462

Tielmans D., Assayag M., Virally-Monod M., Ajzenberg C., Gelbert F., Duet M., Warnet A.

Adénomes hypophysaires: bilan tumoral et fonctionnel et abords thérapeutiques.

Rev Méd Interne ; 17 ; 1996 ; 901-909.

Todd J.F.

Prolactin disorders

Medicine, 33, 11, 2005, 16-17

Touraine 2007

Prise en charge des adénomes à prolactine

Gynécologie – Obstétrique, 124, 2007 ; 1-4

Touraine P., Goffin V.

Physiologie de la prolactine

Endocrinologie, 2, 1, 2005, 50-76

Tourniaire J.

Endocrinologie - Diabète - Nutrition pour le praticien

Paris : Simep, 1994, 405 pages

Vance ML., Cragun JR, Reimnitz C.

CV 205-502: *treatment of hyperprolactinemia*

Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 68, 2, 1989, 336-339

Van Praagh E.

Physiologie du sport : enfant et adolescent

Bruxelles : De Boeck, 2007, 152

Vexiau P., Gorins A., Espic M.

Galactorrhée et hyperprolactinémie

Reproduction humaine et hormones 2004, 17, 35-43

VIDAL 2008

Malesherbes : Maury

Walker S.E.

Effectiveness of bromocriptine in the treatment of autoimmune diseases

NeuroImmune Biology, 2, 2002, 287-296

Yilmaz Z., Sözüer E., Banli O.

Effect of combinaison of cyclosporine A and bromocriptine on survival of renal allografts in dogs

Transplantation Proceedings, 30, 3, 1998, 839-841

Sites Internet :

Admed : 15/09/2008

http://www.admed-ne.ch/files/flhn/flhn-info/042_2008_09_12_AdmedInfo_SHBG.pdf

consulté le 11/12/08

André JM., Poirier J. « Le sein »

<http://www.chups.jussieu.fr/polys/histo/histoP2/histop2.pdf> consulté le 03/10/08

Brassier G. 2008 « Les adénomes hypophysaires » :

<http://medapod.univ-rennes1.fr/medcast4/wp-content/uploads/hypophyse.pdf> Consulté le

12/12/08

Biam 2001 : <http://www.biam2.org/www/Sub1490.html> consulté le 06/11/08

<http://medecine.univ-lille2.fr/pedagogie/contenu/mal-gd-syndr/item220/adenome.pdf>

<http://www.endocrino.net> consulté le 04/12/08

Christin S., Bruckert E. 2005: « Adénomes hypophysaires : adénomes à prolactine »

Girard F., Duron F., Jublanc C. 2005 : « Exploration de l'antéhypophyse »

<http://www.chups.jussieu.fr/polys/endocrino/poly/endocrino.pdf> consulté le 23/12/08

CNGOF : Campus National de Gynécologie Obstétrique, mis à jour le 25/08/2006.

<http://www.esculape.com/gynecologie/allaitement-complications.pdf>

Duron F.

Adénomes hypophysaires : diagnostic, complications 1999

Duron F., Bruckert E.

Adénomes hypophysaires : acromégalie 1999

<http://www.chups.jussieu.fr/polys/endocrino/poly/POLY.Chp.18.html> consulté le 02/01/09

Gfmer 2008 :

http://www.gfmer.ch/Cours/Images/Hyperprolactinemie_therapie.gif consulté le 15/11/08

Healthfacts , 1994 : Lactation suppressant drug finally withdrawn by Sandoz - Parlodel
<http://findarticles.com/p/articles/mi-m0815/is-n184-v19/ai-15769973> consulté le 15/01/09

Le Cavorzin P. 1999 : Pharmacologie de la maladie de Parkinson.
<http://www.med.univ-rennes1.fr/etud/pharmaco/parkinson.htm> consulté le 22/11/08

Leroy I., Jublanc C.
Induffisance antéhypophysaire, 2005
<http://www.chups.jussieu.fr/polys/endocrino/poly/endocrino.pdf> consulté le 18/12/08
Pharmacorama 2008 :
http://www.pharmacorama.com/Rubriques/Output/Hormones_antehypophysaires3_1.php
Consulté le 21/01/09

Schlienger J-L., Maitrot D. 2005 : « Adénomes hypophysaires »
http://www.wulpmed.ustrasbg.fr/medecine/cours_en_ligne/e_cours/module12A/ADENOMES_HYPOPHYSAIRES.pdf consulté le 18/12/08

Thabalard J-C., Cogez J-M. : Hormonologie en gynécologie 1998
<http://www.uvp5.univ-paris5.fr/UV-MED/AC/Amenu.asp?NSuj=94> consulté le 21/01/09

Touraine P. Kelly PA. : la prolactine : de multiples actions aux mécanismes peu connus
<http://www.gyneweb.fr/sources/revues/referenc/v1n3/prolactine.html> consulté le 06/11/08

Thériaque : <http://www.theriaque.org/journal/home.cfm> consulté le 06/02/09

SERMENT DE GALIEN

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.

BON A IMPRIMER N° 3307

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

Nom : DUMAZEAU Ophélie

TRAITEMENTS MEDICAL ET CHIRURGICAL DES HYPERPROLACTINEMIES

RESUME

L'hyperprolactinémie se caractérise par une présence anormalement élevée de taux de prolactine dans le sang. Elle représente une observation biologique fréquente en médecine générale. Elle peut traduire une atteinte hypophysaire ou hypothalamique ou être secondaire à une anomalie fonctionnelle métabolique, endocrinienne ou iatrogène. Elle est physiologique pendant la grossesse et le *post-partum*. Sa découverte justifie toujours un bilan étiologique. Quelqu'en soit la cause, toute hyperprolactinémie même modérée, peut induire des symptômes notamment en rapport avec l'hypogonadisme secondaire. C'est une cause fréquente d'infertilité chez la femme jeune. Chez l'homme, les symptômes sont insidieux et l'hyperprolactinémie est plus souvent révélatrice d'un macroprolactinome, éventuellement invasif. Diverses options thérapeutiques peuvent être proposées et sont discutées en fonction de l'étiologie. Le traitement médical par les agonistes dopaminergiques, généralement très efficaces, reste le traitement de premier choix devant la neurochirurgie.

MOTS CLE

Hyperprolactinémie, prolactine, agonistes dopaminergiques, neurochirurgie

MEDICAL AND SURGERY TREATMENTS OF HYPERPROLACTINEMIA

The hyperprolactinemia is characterized by the presence of unusually high levels of prolactin in the blood. It is a common observation in biological medicine. It may reflect a pituitary or hypothalamic disease or be secondary to a functional metabolic, endocrine or iatrogenic disorders. It is physiological during pregnancy and *post-partum*. His discovery always requires etiological evaluation. Whatever the cause, any moderate hyperprolactinemia may induce symptoms especially related to secondary hypogonadism. It is a common cause of infertility in young woman. In man, symptoms are insidious and hyperprolactinemia is often indicative of a possibly invasive macroprolactinome. Various treatment options may be proposed and are discussed according to etiology. Medical treatment by dopamine agonists, usually very effective, remains the first choice of treatment before neurosurgery.

KEY WORDS

Hyperprolactinemia, prolactin, dopamine agonists, neurosurgery
