

UNIVERSITE DU DROIT ET DE LA SANTE - LILLE 2  
**FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG**

Année 2012

**THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN MEDECINE**

*Hyperprolactinémie secondaire à un  
microadénome, à un macroadénome enclos ou idiopathique  
traitée par agonistes dopaminergiques :  
devenir des patients après la première fenêtre thérapeutique*

**Présentée et soutenue publiquement le 19 octobre 2012  
Par Mademoiselle Anne Claire LE GUILLOU**

**Jury**

**Président : Monsieur le Professeur WEMEAU**  
**Assesseurs : Monsieur le Professeur FONTAINE**  
**Monsieur le Professeur CHANSON**  
**Madame le Docteur VERIER-MINE**  
**Directrice de Thèse : Madame le Docteur CORTET-RUDELLI**

# TABLE DES MATIERES

<b>INTRODUCTION</b>	<b>13</b>
<b>Epidémiologie</b>	<b>13</b>
<b>Physiopathologie</b>	<b>15</b>
<i>Evolution des prolactinomes sans traitement</i>	<b>16</b>
<i>Evolution des prolactinomes après la grossesse</i>	<b>17</b>
<i>Evolution des prolactinomes après la ménopause</i>	<b>18</b>
<b>Présentation clinique</b>	<b>18</b>
<b>Diagnostic des microadénomes à prolactine</b>	<b>19</b>
<i>Elimination des diagnostics différentiels</i>	<b>19</b>
<i>Recherche d'une macroprolactinémie</i>	<b>20</b>
<i>Les tests dynamiques</i>	<b>20</b>
<i>L'IRM</i>	<b>21</b>
<i>L'hyperprolactinémie primaire idiopathique</i>	<b>22</b>
<b>Prise en charge thérapeutique des microprolactinomes</b>	<b>23</b>
<i>Indications du traitement des prolactinomes</i>	<b>23</b>
<i>Les outils thérapeutiques</i>	<b>24</b>
<b>Le traitement médical</b>	<b>24</b>
La bromocriptine PARLODEL ®	<b>25</b>
La cabergoline DOSTINEX ®	<b>27</b>
Le quinagolide NORPROLAC ®	<b>28</b>
Les autres agonistes dopaminergiques	<b>29</b>
<b>Le traitement chirurgical</b>	<b>29</b>
<b>Surveillance simple des microprolactinomes</b>	<b>31</b>
<i>Stratégies thérapeutiques</i>	<b>31</b>
<b>Limites du traitement médical</b>	<b>32</b>
<i>Le coût du traitement médical</i>	<b>32</b>
<i>Agonistes dopaminergiques et valvulopathies</i>	<b>33</b>
<b>Fenêtre thérapeutique et agonistes dopaminergiques</b>	<b>38</b>
<i>Les premières études...</i>	<b>38</b>
<i>Etude de Colao et coll. en 2003</i>	<b>41</b>
<i>Recommandations de la Pituitary Society</i>	<b>43</b>
<i>Depuis les recommandations...</i>	<b>43</b>
<i>Mécanismes qui pourraient expliquer le succès de la fenêtre thérapeutique après un traitement prolongé par agonistes dopaminergiques</i>	<b>47</b>

<b>OBJECTIFS</b>	<b>48</b>
<b>MATERIELS ET METHODES</b>	<b>51</b>
<b>Patients</b>	<b>51</b>
<b>Dosage de la prolactinémie</b>	<b>54</b>
<b>Imagerie</b>	<b>54</b>
<b>Analyse statistique</b>	<b>55</b>
<b>RESULTATS</b>	<b>56</b>
<b>Patients qui n'ont pas eu de fenêtre thérapeutique</b>	<b>56</b>
<b>Première fenêtre thérapeutique</b>	<b>59</b>
<i>Caractéristiques des patients ayant bénéficié d'une 1<sup>ère</sup> fenêtre thérapeutique</i>	<b>59</b>
<i>Etude des patients en rémission après la 1<sup>ère</sup> fenêtre thérapeutique</i>	<b>61</b>
<i>Etude des patients qui ont récidivé</i>	<b>64</b>
<i>Facteurs prédictifs de rémission</i>	<b>68</b>
<b>Grossesse</b>	<b>70</b>
<b>Ménopause</b>	<b>70</b>
<i>Etude des patients traités par cabergoline seule</i>	<b>71</b>
<b>Etude des patients ayant eu plusieurs fenêtres thérapeutiques</b>	<b>74</b>
<i>Analyse après la 2<sup>ème</sup> fenêtre thérapeutique</i>	<b>74</b>
<i>Analyse après la 3<sup>ème</sup> et la 4<sup>ème</sup> fenêtre thérapeutique</i>	<b>75</b>
<i>Au total ...</i>	<b>77</b>

<b>DISCUSSION</b>	<b>80</b>
<b>Taux de rémission après deux ans de traitement</b>	<b>80</b>
<b>Facteurs prédictifs de bonne réponse à l'arrêt du traitement</b>	<b>82</b>
<i>Influence du taux de prolactine au diagnostic</i>	<b>82</b>
<i>Influence du nadir de prolactine à l'arrêt du traitement</i>	<b>83</b>
<i>Influence de la durée totale de traitement</i>	<b>84</b>
<i>Influence des doses de cabergoline utilisées</i>	<b>85</b>
<b>Question de l'influence du volume de l'adénome sur la rémission après l'arrêt du traitement</b>	<b>87</b>
<b>Délai de suivi avant l'observation d'une récurrence</b>	<b>88</b>
<b>Mécanismes histologiques pouvant expliquer la persistance de taux normaux de prolactine à l'arrêt des agonistes dopaminergiques</b>	<b>90</b>
<b>Echec d'une 1<sup>ère</sup> fenêtre thérapeutique... et après?</b>	<b>91</b>
<i>Quand reprendre le traitement par agonistes dopaminergiques ?</i>	<b>92</b>
<b>Les limites de notre étude</b>	<b>94</b>
<b>CONCLUSION</b>	<b>96</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE</b>	<b>99</b>

## INTRODUCTION

Les prolactinomes sont des tumeurs, dans la grande majorité, bénignes développées aux dépens des cellules lactotropes de l'antéhypophyse et responsables d'une hypersécrétion de prolactine.

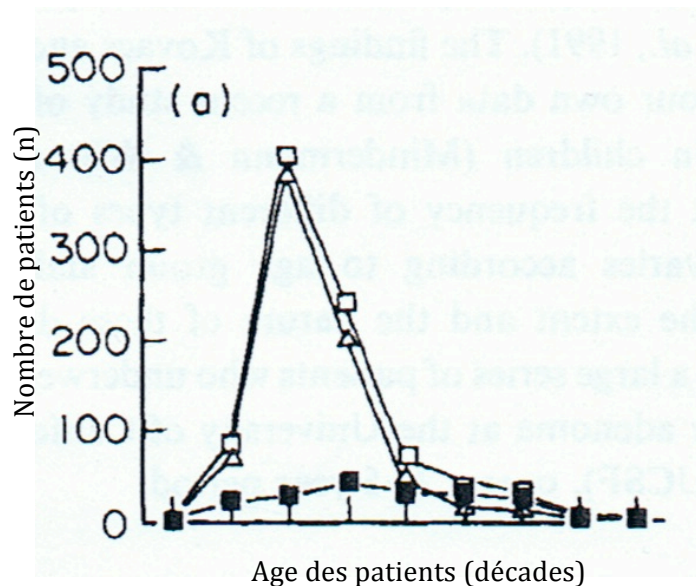
On distingue les prolactinomes en fonction de leur taille. Les microprolactinomes mesurent moins de 10 mm tandis que les macroprolactinomes ont une taille supérieure à 10 mm. Parmi les macroprolactinomes, on différencie les macroprolactinomes enclos mesurant plus de 10 mm mais dont l'extension ne dépasse pas la selle turcique et dont le comportement est proche de celui des microprolactinomes et les prolactinomes géants dont la taille est supérieure à 40 mm.

### **Epidémiologie**

Ce sont les tumeurs hypophysaires les plus fréquentes avec une prévalence estimée dans la population adulte à 100 par million d'habitants (1,2). Elles représentent environ 50 à 66% des adénomes hypophysaires symptomatiques (3-5).

Alors que dans les séries autopsiques, la prévalence des prolactinomes est la même dans les deux sexes (6), dans la pratique clinique, on constate une variation de l'incidence en fonction de l'âge et du sexe. En effet, les microprolactinomes sont des tumeurs touchant

plus fréquemment les femmes entre 20 et 50 ans avec un ratio entre les deux sexes estimé à 10:1 (7,8). Cette différence s'estompe avec l'âge et au delà de 60 ans, la fréquence est la même dans les deux sexes (4,9).



**Figure 1 : Distribution des prolactinomes selon le genre en fonction de l'âge**  
 □, tous les patients ; △, femmes ; ■, hommes  
 selon Mindermann et coll. (4)

Les microprolactinomes sont quatre à cinq fois plus fréquents que les macroprolactinomes (5). Les macroprolactinomes sont plus fréquemment rencontrés chez l'homme et les microprolactinomes, chez la femme (5).

Ces différences de présentation et d'incidence entre les deux sexes restent mal comprises. Jusqu'à ce jour, l'hypothèse était celle d'un retard de diagnostic chez l'homme du fait de signes fonctionnels souvent minimisés. En fait, des marqueurs de prolifération cellulaire, tels que le Ki67 ou PCNA (Prolifering Cell Nuclear Antigen), ont été retrouvés de façon plus importante chez les hommes, suggérant que les

prolactinomes pourraient être plus agressifs chez les hommes que chez les femmes (10,11).

## **Physiopathologie**

La prolactine est une hormone synthétisée et sécrétée par les cellules lactotropes de l'antéhypophyse. A la différence des stimulines hypophysaires, la prolactine agit directement sur les tissus cibles effecteurs. Son rôle physiologique est l'initiation et le maintien de la lactation.

Contrairement aux autres hormones hypophysaires, sa sécrétion est régulée par un tonus inhibiteur exercé par la dopamine. La stimulation par la TRH n'exerce qu'un rôle mineur. La dopamine provient des noyaux arqués de l'hypothalamus et agit sur les récepteurs membranaires dopaminergiques de type D2 des cellules lactotropes hypophysaires (12).

Les mécanismes à l'origine de la transformation néoplasique des cellules lactotropes, conduisant à l'hyperproduction de prolactine et à la formation d'un adénome ne sont pas encore complètement élucidés. Même si une dysrégulation du tonus inhibiteur dopaminergique hypothalamique a été évoqué, il existe plusieurs arguments contre cette hypothèse. Tout d'abord, la diminution de la sécrétion de dopamine due à la prise au long cours de neuroleptiques ou à un traumatisme de la tige pituitaire ne conduit pas à la formation d'un adénome. Par ailleurs, la plupart des adénomes sont limités à une partie de la glande hypophysaire plutôt que caractérisés par une hyperplasie généralisée

des cellules produisant de la prolactine. Enfin, le taux de récurrence après une exérèse chirurgicale complète est très faible (13). L'hypothèse actuellement privilégiée est donc plutôt celle d'une prolifération monoclonale d'une cellule lactotrope (14).

### *Evolution des prolactinomes sans traitement*

Du fait de la coïncidence chronologique entre la mise en place du dosage immunologique de la prolactine et l'introduction du premier médicament indiqué dans l'hyperprolactinémie dans les années 1970, nous disposons de peu d'études sur l'histoire naturelle du prolactinome (15-19).

La découverte fréquente d'un prolactinome de façon fortuite sur des séries autopsiques (6), suggère que la plupart des prolactinomes de petite taille restent au stade de microadénomes sans évolution au cours de la vie.

D'autre part, les études observationnelles vont à l'encontre d'une évolution linéaire microadénome – macroadénome. Selon les données de 6 séries qui ont observé l'histoire naturelle de microprolactinomes non traités sur une longue période, le risque de progression vers un macroprolactinome est de seulement 6,9% (15-18,20,21).



### *Evolution des prolactinomes après la grossesse*

L'augmentation du taux d'oestrogènes pendant la grossesse est responsable d'une augmentation de la prolactinémie et d'une hyperplasie des cellules lactotropes (22). Lorsqu'une IRM hypophysaire est réalisée entre la 24 et la 32<sup>ème</sup> semaine d'aménorrhée, on observe une augmentation non symptomatique de la taille des microprolactinomes dans environ 40% (23).

Cependant, moins de 3% des microprolactinomes ont une augmentation symptomatique de taille durant la grossesse (3). Selon les résultats de quatre études (8), seulement 5 des 363 femmes présentant un microadénome ont présenté des signes de compression tumorale (céphalées et/ou troubles visuels). Dans aucun des cas, une intervention chirurgicale n'a été nécessaire.

Chez la plupart des femmes, l'hyperprolactinémie persiste après l'accouchement mais le taux est souvent plus bas que le taux initial, avec une baisse de l'ordre de 30 à 50% dans 80% des cas (24). Une rémission complète du prolactinome a été rapportée chez 17 à 37% des femmes après une grossesse (25–27) sans qu'il soit possible d'isoler un facteur prédictif de guérison. Une nécrose pituitaire secondaire à une modification de la vascularisation intra-tumorale, des microinfarctus ou des phénomènes hémorragiques ont été évoqués comme des mécanismes potentiels pour expliquer dans quelle mesure la grossesse pouvait permettre la normalisation de la prolactinémie (28).

### *Evolution des prolactinomes après la ménopause*

Les effets de la ménopause sur les taux de prolactine sont controversés. Peu d'études ont rapporté l'effet de la ménopause sur l'évolution de l'hyperprolactinémie ; mais il semblerait que la ménopause soit un facteur de rémission des prolactinomes (29). Dans une analyse rétrospective, Karunakaran et coll. (29) a montré que 45% des patientes ménopausées, normalisaient leur taux de prolactinémie contre 7% dans le groupe contrôle.

### **Présentation clinique**

La présentation clinique diffère entre les deux sexes (9). Chez la femme, l'hyperprolactinémie est responsable d'une galactorrhée associée à des troubles des cycles (oligospanioménorrhée ou aménorrhée). Des troubles sexuels comme une baisse de la libido ou plus rarement une dyspareunie accompagnent l'hyperprolactinémie. Les femmes peuvent aussi présenter des signes modérés d'hyperandrogénie. Chez l'homme, en revanche, les principaux symptômes lors de la présentation, sont une diminution de la libido voire une dysfonction érectile, symptômes souvent négligés ou attribués à d'autres causes. Une prise de poids est également décrite chez l'homme (30) et chez la femme (9). En plus des symptômes secondaires à l'hypersécrétion de prolactine, les prolactinomes, surtout quand ils sont supérieurs à 10 mm, peuvent être responsables de céphalées, de troubles visuels ou d'hypopituitarisme. Enfin, la persistance d'une hyperprolactinémie, quelque soit la cause, peut conduire à une longue période d'hypogonadisme, par diminution de la pulsativité de la LHRH, à l'origine d'une déminéralisation osseuse et d'une ostéoporose quelque soit le sexe.

## **Diagnostic des microadénomes à prolactine**

Devant tout hyperprolactinémie, il convient tout d'abord de contrôler le résultat par un second prélèvement, surtout si l'hyperprolactinémie est modérée (inférieure à cinq fois la normale).

Les thérapeutiques hyperprolactinémiantes seront interrompues avant la réalisation de ce second dosage, selon une durée dépendant de leur demi-vie. Il n'est pas justifié d'interrompre les contraceptifs ou un traitement hormonal substitutif : les doses d'éthinyl-estradiol actuellement utilisées ont peu d'influence sur les concentrations de prolactine. Lorsque l'arrêt du médicament hyperprolactinémiant n'est pas jugé souhaitable, notamment en cas de prise de neuroleptiques, la réalisation d'une IRM hypophysaire sera la seule alternative pour ne pas méconnaître une pathologie tumorale.

Le prélèvement sera réalisé par une ponction directe au repos. Les anciennes recommandations de prélèvements (pose préalable d'un cathéter, réalisation de 2 voire 3 prélèvements à 15 minutes d'intervalle) sont inutiles.

### *Elimination des diagnostics différentiels*

Avant la réalisation d'une IRM, il faut éliminer les causes d'hyperprolactinémie secondaire, à commencer par la grossesse. Un dosage des  $\beta$ -hCG devra systématiquement être réalisé chez les femmes en période d'activité génitale. Un contrôle de la fonction rénale et de la fonction hépatique est classiquement demandé pour éliminer une insuffisance rénale chronique ou une insuffisance hépatocellulaire,

responsables d'une hyperprolactinémie par diminution de la clairance de la prolactine.

Le dosage de la TSH n'est recommandé qu'en cas de signes cliniques d'hypothyroïdie ou de goitre (31). En effet, même si l'hypothyroïdie périphérique est une étiologie classique d'hyperprolactinémie, l'hyperprolactinémie est rarement le mode de révélation d'une hypothyroïdie.

### *Recherche d'une macroprolactinémie*

La macroprolactinémie correspond à l'agrégation de molécules de prolactine monomériques complexées à un anticorps anti-prolactine de type IgG. Les agrégats de prolactine dont la demi-vie est augmentée par diminution de leur clairance métabolique sont reconnus par la plupart des kits de dosage actuels mais avec une sensibilité variable.

La recherche de macroprolactinémie pourra être réalisée 1) chez les patients asymptomatiques, 2) lorsque la présentation clinique n'est pas typique notamment en cas d'absence de retentissement de l'hyperprolactinémie sur la fonction gonadique, 3) devant l'absence de normalisation de la prolactine par un traitement par agonistes dopaminergiques.

La méthode de référence est la chromatographie. Cependant, il s'agit d'une méthode longue et coûteuse. Dans la pratique courante, elle est remplacée par la précipitation au polyéthylène glycol (PEG).

### *Les tests dynamiques*

Les principaux tests utilisés sont les tests de stimulation au TRH et aux

antidopaminergiques comme le métoclopramide (PRIMPERAN®).

Le test au TRH est considéré comme normal lorsque l'augmentation de la prolactine est supérieure à 100% après injection IV de 200 µg de TRH.

A Lille, le test au métoclopramide est considéré comme normal lorsque l'augmentation de la prolactine est supérieure à 200% après injection IV de 10 mg de métoclopramide.

L'intérêt de ces tests est controversé et leur recours n'est pas nécessaire en première intention. Dans une étude conjointe entre Lille et Marseille (32), les sensibilités de ces deux tests étaient respectivement de 87 et 88%, ce qui est insuffisant pour permettre de décider de l'indication ou non d'une IRM. Néanmoins ces tests peuvent être utiles dans certains cas, notamment lorsque l'IRM est douteuse.

### *L'IRM*

Les coupes coronales réalisées en séquence spin écho T1 et spin écho T2 sont souvent suffisantes pour le diagnostic d'un microprolactinome. Ils sont le plus souvent hypointenses en T1 et hyperintenses en T2 (80%). En cas de remaniement hémorragique, ils peuvent apparaître hyperintenses en T1.

L'intérêt d'une imagerie dynamique après injection de gadolinium est controversé. En effet, l'injection peut permettre de révéler des adénomes iso-intenses au tissu hypophysaire en rehaussant le signal de l'hypophyse saine mais pas celui de l'adénome. Les séquences retardées (30-40 minutes) peuvent aussi montrer un rehaussement tardif de l'adénome lui-même. L'injection de gadolinium est susceptible d'induire de faux-positifs, l'opacification de la glande par le produit de contraste n'étant pas strictement homogène (32).

Il existe une bonne corrélation entre le volume du prolactinome et les taux plasmatiques de prolactine. Une hyperprolactinémie inférieure à 150 ng/ml alors que l'IRM montre une volumineuse lésion est en faveur d'une lésion non lactotrope responsable d'une hyperprolactinémie de déconnexion. Plus rarement, le diagnostic de macroprolactinome reste possible en cas de remaniements nécrotico-hémorragiques importants ou de prolactinome peu sécrétant. Toutefois, il ne faut pas méconnaître un éventuel "effet crochet". Cet artéfact de dosage conduit à trouver une valeur modérément augmentée alors que les concentrations sont au contraire extrêmement élevées. Il faudra alors demander un contrôle de la prolactinémie après réalisation de dilutions.

### *L'hyperprolactinémie primaire idiopathique*

Parfois l'IRM ne met pas en évidence de lésion hypophysaire malgré une hyperprolactinémie symptomatique. Après avoir éliminé les causes d'hyperprolactinémie secondaire et une macroprolactinémie, certaines hyperprolactinémies restent d'étiologie inconnue et sont désignées sous le nom d'hyperprolactinémie primaire idiopathique. Elles pourraient correspondre à des microprolactinomes dont la taille est inférieure à 3 mm.

## **Prise en charge thérapeutique des microprolactinomes**

### *Indications du traitement des prolactinomes*

L'indication d'un traitement de l'hyperprolactinémie dépend principalement de l'hypogonadisme fonctionnel qu'elle induit et de ses conséquences (infertilité, dysfonction gonadique et ostéoporose), parfois d'une galactorrhée gênante et, en cas de macroprolactinome, des conséquences de la progression tumorale (hypopituitarisme et troubles neuro-ophtalmologiques) (33,34).

Les objectifs du traitement sont de supprimer la sécrétion excessive de prolactine et ses conséquences cliniques, de restaurer la fertilité, de préserver les fonctions hypophysaires résiduelles et de prévenir la récurrence ou la progression. Les objectifs du traitement sont les mêmes pour les micro et les macroprolactinomes, bien que dans le cas des macroprolactinomes, l'objectif du traitement soit également focalisé sur le contrôle du volume tumoral.

Le traitement médical ou chirurgical sont les principales options dans la prise en charge thérapeutique des prolactinomes. Dans certains cas, une simple surveillance peut être proposée. Les indications de la radiothérapie dans le cas des microprolactinomes sont exceptionnelles.

Le choix de la thérapeutique dépend de plusieurs facteurs tels que la taille d'adénome, le taux de prolactine, le choix du patient, la tolérance et la compliance au traitement médical et le désir de grossesse.

## *Les outils thérapeutiques*

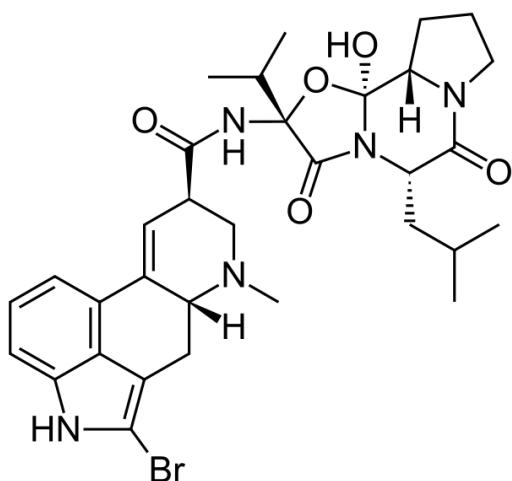
Le **traitement médical** fait appel aux agonistes dopaminergiques et offre le meilleur rapport bénéfice/risque.

La dopamine est un neurotransmetteur sécrété par l'hypothalamus, qui parvient aux cellules antéhypophysaires *via* le système porte hypothalamo-hypophysaire. Elle agit sur les cellules qui possèdent un récepteur spécifique à sept domaines transmembranaires, dont cinq sous-types (D1 à D5) ont été identifiés à ce jour. Les agonistes dopaminergiques, comme la cabergoline ou la bromocriptine, agissent sur la cellule lactotrope par l'intermédiaire du récepteur D2.

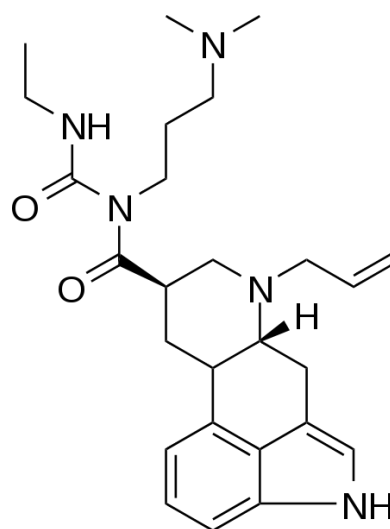
Il existe deux variants principaux du récepteur D2 (D2 long : D2<sub>L</sub> et D2 court : D2<sub>C</sub>), obtenus par épissage alternatif. Le récepteur D2 est couplé à une protéine G. La transduction du signal dans la cellule se fait par l'intermédiaire des voies de l'adénylate cyclase et de la phospholipase C. On observe également une réduction du calcium intracellulaire. Enfin, il a également été démontré, dans des lignées transfectées, l'existence d'un contrôle dopaminergique sur l'expression du gène de la prolactine, *via* Pit-1 (35). La résistance à la bromocriptine s'expliquerait par la diminution de la densité des récepteurs, alors que l'efficacité supérieure de la cabergoline s'expliquerait par une plus longue occupation des récepteurs après administration orale du composé isotopique de la cabergoline (35).

Les agonistes dopaminergiques peuvent être divisés en deux classes : les dérivés de l'ergot de seigle, qui incluent la bromocriptine, la cabergoline et le pergolide, et ceux qui ne sont pas dérivés de l'ergot de seigle comme le quinagolide.

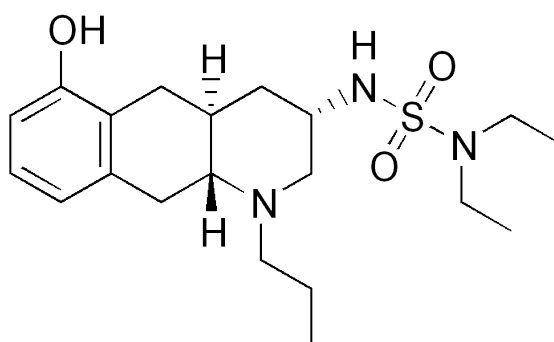




Bromocriptine PARLODEL®



Cabergoline DOSTINEX®



Quinagolide NORPROLAC®

**Figure 2 : Structure biochimique des agonistes dopaminergiques**

La bromocriptine (PARLODEL®) a été introduite dans la pratique clinique comme le premier traitement médical des prolactinomes il y a plus de 30 ans. Il s'agit d'un dérivé de l'ergot de seigle qui a des propriétés agonistes sur les récepteurs dopaminergiques D2 et antagonistes sur les récepteurs D1. Du fait d'une demi-vie relativement courte, la bromocriptine doit être administrée en 2 à 3 prises quotidiennes. Les doses thérapeutiques généralement utilisées sont de 2,5 à 15 mg, la plupart des patients reçoivent 7,5 mg ou moins.

Dans le cas des microprolactinomes, la bromocriptine normalise l'hyperprolactinémie, restaure la fonction gonadique et induit une réduction du volume tumoral chez 60 à 80% des patients (8,36,37).

Les effets secondaires les plus fréquents sont d'ordre digestif (nausées et vomissements). L'initiation à une dose plus faible et la prise au cours du repas, permettent d'améliorer la tolérance. Les effets secondaires sont la plupart du temps transitoires mais peuvent nécessiter une réduction de la dose. Webster et coll. (38) a démontré que 12% des patients interrompaient leur traitement à cause d'une intolérance. L'hypotension orthostatique se rencontre à l'initiation du traitement et plus rarement lors de l'augmentation des doses. A hautes doses, des vasospasmes induits par le froid au niveau des extrémités ont été rapportés. Les effets psychotiques sont décrits chez environ 1% des patients (8) et les symptômes s'estompent 72 heures après l'arrêt du traitement.

Dans 25% des cas environ, l'adénome n'est pas sensible à la bromocriptine (39). Cette réponse insuffisante semblerait être liée à une expression plus faible des récepteurs sensibles aux agonistes dopaminergiques sur la membrane des cellules lactotropes adénomateuses.

L'arrêt de la bromocriptine se traduit généralement par une récurrence de l'hyperprolactinémie et une réexpansion de la tumeur. Cependant, plusieurs études (40–46) ont montré un maintien de taux normaux de prolactine après interruption d'un traitement prolongé par bromocriptine.

La bromocriptine est l'agoniste dopaminergique pour lequel on dispose du plus grand recul quant à son utilisation durant la grossesse. Ce traitement n'entraîne pas de risque foetal ou maternel connu (31,33).

La cabergoline (DOSTINEX®) est différente des autres drogues du fait de sa très longue demi-vie : la durée d'action d'un comprimé de 0,5 mg est de 14 jours, ce qui permet une prise une à deux fois par semaine. Cette propriété découle de son élimination lente du tissu hypophysaire, de sa haute affinité de liaison avec les récepteurs à la dopamine et de son recyclage entéro-hépatique (8). Contrairement à la bromocriptine, la cabergoline est un agoniste sélectif des récepteurs dopaminergiques D2. Le traitement est débuté à de faibles doses (0,5 mg/sem) puis progressivement augmenté pour obtenir un contrôle de l'hyperprolactinémie. Dans le cas des microprolactinomes, la dose moyenne utilisée est de 0,5 à 1 mg/sem.

De nombreuses études (38,47-49) ont montré l'efficacité de la cabergoline sur la normalisation des concentrations de prolactine et l'induction d'une réduction du volume tumoral, tout particulièrement dans le cas des microprolactinomes. En effet, une normalisation des concentrations de prolactine est rapportée dans 75 à 90% des cas et une réduction du volume tumoral dans 72 à 92% des cas.

La cabergoline est beaucoup mieux tolérée que les autres agonistes dopaminergiques. La plupart des effets secondaires s'estompent avec le temps, et il est rarement nécessaire d'interrompre le traitement. Dans une large étude multicentrique, seulement 3% des

patientes traitées par cabergoline interrompaient leur traitement en raison d'effets secondaires contre 12% dans le groupe des patientes traitées par bromocriptine (38).

En comparaison avec la bromocriptine, la cabergoline semble plus efficace pour normaliser les taux de prolactine, restaurer la fonction gonadique et réduire le volume tumoral (34,37) ; même chez les patients résistants aux autres agonistes dopaminergiques.

Des données récentes confirment que la cabergoline ne présente pas de danger au cours de la grossesse. Cependant, le recul est nettement plus faible qu'avec la bromocriptine. Il est donc recommandé de la remplacer par de la bromocriptine chez les femmes jeunes avec un désir de grossesse (5,31).

Le quinagolide (NORPROLAC ®) est un agoniste dopaminergique non dérivé de l'ergot de seigle qui possède une activité sélective sur les récepteurs D2. Grâce à sa longue demi-vie, il est donné en une seule prise quotidienne.

Il a la même efficacité et la même tolérance que la bromocriptine. Toutefois environ 50% des patients intolérants à la bromocriptine, sont sensibles au quinagolide (50). Comparé à la cabergoline, le quinagolide est moins efficace (51) et a plus d'effets secondaires (52).

Devant l'efficacité de ces agents, les autres agonistes dopaminergiques comme le lisuride (DOPERGINE®) sont rarement utilisés. Le pergolide a été retiré du marché suite à ses effets secondaires sur les valves cardiaques.

Exceptionnellement, en cas d'intolérance majeure aux agonistes dopaminergiques ou lorsque ce traitement est contre-indiqué (en cas de maladies psychotiques par exemple), le traitement par estrogènes peut être une alternative aux agonistes dopaminergiques dans le traitement des microprolactinomes. Il ne s'agira que d'un traitement de l'hypoestrogénie lié à l'hyperprolactinémie et ne pourra être proposé qu'à des patientes qui n'ont pas de souhait de grossesse (34). Cependant, il n'existe pas d'études randomisées comparant les deux options thérapeutiques. Des études comme celle de Corenblum et coll. réalisée sur de petits effectifs n'ont pas mis en évidence d'augmentation du volume tumoral au cours des quatre années de suivi (53).

### **Traitement chirurgical**

Si l'indication chirurgicale est retenue, la résection transsphénoïdale par voie endonasale est la technique de choix. Elle réduit le temps opératoire et la durée d'hospitalisation. Il s'agit d'une adénectomie élargie visant à réduire le risque de récurrence.

Le succès du traitement chirurgical est hautement dépendant de l'expérience du neurochirurgien, de la taille et de la localisation de l'adénome. Son efficacité est jugée

sur le taux de rémission immédiate, définie par une prolactine normale dans les douze premières semaines qui suivent la chirurgie, et sur le taux de récurrence à long terme.

Certaines séries rapportent des taux de rémission immédiate très élevés, proches de 90% (54,55). Mais dans les faits ces taux sont peut être surestimés, si les chirurgiens les moins expérimentés ne publient pas leurs séries. Dans deux revues, publiées en 2002 (8) puis 2006 (20), regroupant les résultats de plusieurs dizaines de séries chirurgicales sur plusieurs milliers de microprolactinomes, les auteurs retrouvent un taux de rémission immédiate proche de 74%.

Le taux de récurrence à long terme fait débat. Les taux rapportés dans les séries chirurgicales sont très variables, allant de 0 à 50% (5,20). Un taux de 15 à 20% est couramment admis (31). Elle est expliquée par l'infiltration du parenchyme antéhypophysaire ou de la dure-mère par des ilots tumoraux (56). La récurrence post-chirurgicale survient souvent dans la première année suivant la chirurgie.

La concentration de prolactine mesurée le lendemain de la chirurgie est prédictive de la rémission à long terme (54) : une prolactinémie inférieure à 20 ng/ml serait prédictif d'un taux de réussite de 100% en cas de microprolactinome. Si la taille de l'adénome est un facteur prédictif important de récurrence, il semblerait qu'un taux de prolactine supérieur à 200 ng/ml soit également un paramètre indépendant de récurrence sans que l'explication en soit clairement établie (20).

Malgré une amélioration des techniques chirurgicales, les taux de rémission ne semblent pas être très différents de ceux publiés il y a 20 ans. Cependant, les études sont difficilement comparables puisque qu'actuellement ce sont principalement les

adénomes résistants au traitement médical qui sont opérés.

Il n'est pas démontré que le traitement dopaminergique puisse influencer la qualité d'un geste chirurgical ultérieur. Cependant, la réduction ou la nécrose d'un adénome sous traitement médical peut rendre la visualisation de l'adénome et de ses limites par l'imagerie moins précise (31).

Quand la chirurgie est réalisée par un neurochirurgien expérimenté, le taux de mortalité et de morbidité (diabète insipide, insuffisance hypophysaire postopératoire, brèche duremérienne avec fuite de LCR) sont extrêmement bas (0,2%) (57).

### **Surveillance simple des microprolactinomes**

Une surveillance sans aucun traitement peut-être proposée aux patientes asymptomatiques en période de péri- ou post-ménopause (34).

### *Stratégies thérapeutiques*

Historiquement, il y a 30 ans, lors de la mise sur le marché de la bromocriptine, le traitement par agonistes dopaminergiques devient le traitement de référence dans la prise en charge des adénomes à prolactine. Par la suite, le développement de techniques de chirurgie microinvasive avec un taux de succès comparable voire meilleur, a concurrencé un traitement au long cours, en plusieurs prises quotidiennes et qui n'était pas toujours bien toléré. Il y a une dizaine d'années, le développement de nouvelles molécules comme le quinagolide et surtout la cabergoline, plus efficaces, mieux tolérées

et surtout dont la demi-vie permettait une seule prise hebdomadaire (dans le cas de la cabergoline) a réduit les indications de la chirurgie.

Aujourd'hui, le traitement chirurgical est réservé aux échecs du traitement médical, définis par l'absence de normalisation de la prolactinémie malgré de fortes doses d'agonistes dopaminergiques ou en cas d'intolérance médicamenteuse. Depuis quelques années, le taux de succès de la chirurgie dans le cas des microprolactinomes (55) a fait émerger une nouvelle indication du traitement chirurgical. En effet, les jeunes patients avec une forte probabilité de résection complète de l'adénome, qui ne désirent pas prendre un traitement prolongé sont de bons candidats pour le traitement chirurgical.

## **Limites du traitement médical**

### *Le coût du traitement médical*

Il existe peu de données dans la littérature sur le coût comparatif de la prise en charge médicale *versus* la prise en charge chirurgicale.

Un article rédigé par deux neurochirurgiens Couldwell & Weiss (58), rapporte le coût de la prise en charge d'un prolactinome aux Etats-Unis. Le coût total de la prise en charge médicale pendant quatre ans, incluant le traitement par cabergoline, la surveillance biologique et morphologique est estimé à 15 000 \$. En comparaison, ils estiment le coût de la prise en charge chirurgicale à 9900 \$.

Cependant, un autre article (59) rapporte que le coût de la prise en charge à 10 ans est similaire entre un traitement chirurgical et un traitement médical par agonistes dopaminergiques.



## *Agonistes dopaminergiques et valvulopathies*

Comme nous l'avons vu, les agonistes dopaminergiques sont le traitement de première intention dans la prise en charge des prolactinomes. Certains agonistes dopaminergiques, dérivés de l'ergot de seigle, comme la cabergoline, sont aussi indiqués dans le traitement de la maladie de Parkinson.

Récemment, la sûreté du traitement par cabergoline a été remise en question par deux études (60,61), publiées en 2007, montrant un risque accru de fibrose valvulaire après un traitement par pergolide ou cabergoline chez les patients traités pour une maladie de Parkinson.

Sur une large population de 11417 patients, Schade et coll. (62) a rapporté un risque 4,9 fois plus élevé avec la cabergoline et 7,1 fois plus élevé avec le pergolide de développer une régurgitation valvulaire alors que le risque n'était pas majoré avec l'utilisation des autres traitements de la maladie de Parkinson (levodopa, selegeline, bromocriptine, lisuride, pramipexole et ropinirole).

Ces données ont été confirmées par une étude échographique réalisée par Zanetti et coll. (61) comparant 155 patients traités par des agonistes dopaminergiques pour une maladie de Parkinson à 90 sujets contrôles. Le risque relatif de valvulopathie aortique ou mitrale modérée à sévère est significativement plus élevé dans le groupe de patients traités par pergolide ou cabergoline que dans le groupe contrôle. Cette différence n'est pas retrouvée pour les valvulopathies tricuspides.

Le risque de valvulopathie était corrélé avec la dose cumulative de cabergoline. Les valvulopathies cliniquement significatives étaient constatées avec une dose cumulative moyenne de cabergoline supérieure à 4000 mg (61,62).

Une seule étude a rapporté la présence de valvulopathie après utilisation de bromocriptine (63). Cette relation n'a pas été confirmée par les études suivantes.

Ces lésions valvulaires, induites par les agonistes dopaminergiques sont médiées par le système sérotoninergique. En effet, les agonistes dopaminergiques dérivés de l'ergot de seigle possèdent une haute affinité pour le sous-type 2 des récepteurs de la sérotonine (5-HT<sub>2B</sub>). Ceci explique pourquoi les lésions histologiques observées sur les valves cardiaques ressemblent à celles retrouvées dans la cardiopathie qui complique le syndrome carcinoïde. La stimulation excessive des récepteurs 5-HT<sub>2B</sub> conduit à une augmentation de l'activité des fibroblastes valvulaires, responsable d'une production en excès de collagène et de dépôts de glycosaminoglycanes sur la surface valvulaire. Cet excès de collagène et ces dépôts conduisent à un épaissement, une rigidification et une rétraction des valves, responsables d'une fermeture incomplète et d'une régurgitation valvulaire (62). Si le pergolide et la cabergoline sont des agonistes des récepteurs 5-HT<sub>2B</sub>, la bromocriptine et le lisuride ont plutôt des propriétés antagonistes (64), ce qui pourrait expliquer pourquoi les lésions valvulaires sont rarement observées chez les patients traités par bromocriptine.

Suite à ces résultats chez les patients atteints de maladie de Parkinson, des études ont été réalisées chez les patients pris en charge pour une hyperprolactinémie. Cependant, d'importantes différences existent entre les deux groupes en terme d'âge, de genre et surtout vis à vis de la dose cumulée de cabergoline et de la durée de traitement. Alors que les prolactinomes sont plus souvent rencontrés chez des femmes jeunes, la maladie de Parkinson atteint des patients souvent plus âgés (65 *versus* 45 ans en moyenne) sans prépondérance du sexe. Or les résultats de la Framingham Heart Study montrent que la

prévalence des lésions valvulaires augmente avec l'âge (65), par conséquent, les patients âgés pourraient être plus susceptibles aux valvulopathies induites par un médicament. Les résultats de cette étude suggèrent également que les régurgitations tricuspidiennes modérées sont plus fréquemment rencontrées chez les femmes (65). D'autre part, la dose cumulée d'agonistes dopaminergiques utilisée chez les patients parkinsoniens est nettement plus importante que dans la prise en charge de l'hyperprolactinémie (3 mg/jour contre 0,5 à 1 mg/semaine).

Onze études (66–76) reprises dans les méta-analyses de Bogazzi et coll. en 2008 (77), puis de Droogmans et coll. (61) en 2010 et plus récemment de Chanson et coll. (78) en 2011 ont évalué l'association entre valvulopathie et traitement par cabergoline chez les patients atteints d'un prolactinome.

La plupart des études n'ont pas mis en évidence de risque accru de valvulopathie dans les groupes traités en comparaison aux groupes contrôles.

Trois études (67,69,70) ont toutefois observé une prévalence de régurgitation tricuspidiennne de grade 2 à 3, significativement plus élevée chez les patients traités.

D'autre part, Colao et coll. (67) a comparé des patients traités par cabergoline depuis 74 mois en moyenne à un groupe de patients nouvellement diagnostiqués. La prévalence de régurgitation tricuspide de grade 3 est significativement plus importante dans le groupe traité que dans le groupe *de novo* (respectivement 72 et 36%,  $p = 0,036$ ).

Une seule étude (71) a mesuré la surface de la valve mitrale. Une augmentation de cette surface peut être un signe précoce d'altération valvulaire conduisant à une surveillance accrue.

Notons toutefois que l'interprétation de ces études doit tenir compte de leurs faibles effectifs et de la reproductibilité de l'échographie cardiaque diagnostique qui reste opérateur-dépendante. De plus, la prévalence de la valvulopathie chez les sujets traités par agonistes dopaminergiques rapportée dans les études est comparable à celle établie dans la population générale par la Framingham Study (65). Enfin, les lésions valvulaires éventuellement pré-existantes au traitement ne sont pas connues.

Les études (comme celle de Herring et coll. (73)) ayant inclus des groupes de patients recevant des doses plus importantes de cabergoline (environ 443 mg) n'ont pas mis en évidence de différence significative.

De même, dans les études (75) où l'évaluation a été faite à l'aveugle par deux cardiologues distincts qui n'avaient pas connaissance du traitement, il n'a pas été observé de différence significative entre 100 patients traités à des doses cumulatives d'environ 254 mg par rapport au groupe témoin.

Au final, le risque de développer une valvulopathie chez les patients traités par cabergoline pour une hyperprolactinémie semble faible. Néanmoins, une question importante reste sans réponse : l'exposition à de faibles doses de cabergoline pendant une longue durée (ce qui correspondrait aux doses cumulatives utilisées dans la maladie de Parkinson) augmenterait-elle le risque de valvulopathie? Pour répondre à cette question une grande étude longitudinale en aveugle est nécessaire. Dans l'attente de cette étude, une attitude prudente est requise. Il est d'ailleurs actuellement recommandé de contrôler l'échographie cardiaque chez les patients traités par cabergoline après six mois de traitement puis en fonction des signes cliniques. Dans le contexte actuel

d'évaluation de la sécurité des médicaments, l'utilisation des agonistes dopaminergiques aux plus faibles doses efficaces et pour des périodes limitées doit être privilégiée.

**Tableau 1 : Principales études sur la prévalence des valvulopathies chez les patients traités par cabergoline pour hyperprolactinémie (d'après Chanson et coll. (78))**

Auteur	Nombre de cas	Dose cumulative	Durée de traitement	Résultats
Bogazzi, 2008 (77)	100	279 ± 301	67 ± 39	Fuites non significatives par rapport aux témoins
Colao, 2008 (67)	50	414 ± 390	74	Prévalence supérieure de régurgitation tricuspidaire modérée chez les malades
Devin, 2008 (68)	45	146 ± 220	39 ± 29	Fuites non significatives par rapport aux témoins
Wakil, 2008 (69)	44	311	44,8	Régurgitations tricuspidaire et pulmonaire légèrement plus fréquentes chez les malades
Kars, 2008 (70)	47	363 ± 55	62 ± 5	Régurgitation tricuspidaire légèrement plus fréquente chez les malades
Lancellotti, 2008 (71)	102	204	79	Fuites non significatives par rapport aux témoins. Légère augmentation de la surface de la tente mitrale chez les malades
Nachtigall, 2009 (75)	100	253 ± 52	48 ± 4	Fuites non significatives par rapport aux témoins
Vallette, 2009 (72)	70	282 ± 271	55 ± 22	Fuites non significatives par rapport aux témoins
Herring, 2009 (73)	50	443 ± 53	79 ± 6	Fuites, épaissement et augmentation de la surface de la tente mitrale non significatifs par rapport aux témoins
Lafeber, 2010 (74)	119	277	115	Fuites et augmentation de la surface de la tente mitrale non significative par rapport aux témoins. Pas de fibrose pulmonaire ni rétro-péritonéale
Tan, 2010 (76)	72	126	53	Fuites non significatives par rapport aux témoins

A l'heure actuelle, le traitement médical pourrait être remis en question du fait du coût élevé d'un traitement prolongé. D'autre part, même si la tolérance semble s'améliorer avec les nouvelles molécules, les effets secondaires des agonistes dopaminergiques diminuent l'observance thérapeutique et donc leur efficacité. De plus, même si le risque accru de valvulopathie après un traitement par agonistes dopaminergiques dans la prise en charge des microprolactinomes n'a pas été démontré, il faut rester prudent, d'autant plus que le traitement est pris pendant plusieurs dizaines d'années. Pour toutes ces

raisons, il est intéressant d'étudier le taux de rémission de l'hyperprolactinémie après plusieurs années de traitement.

### **Fenêtre thérapeutique des agonistes dopaminergiques**

Depuis la démonstration de leur efficacité sur le contrôle de la prolactinémie et la réduction du volume tumoral, les agonistes dopaminergiques sont devenus le traitement de première intention. En revanche, la durée du traitement est encore sujette à débat.

Suite à la démonstration d'une récurrence précoce de l'hyperprolactinémie et de l'augmentation du volume tumoral dans le cas des macroprolactinomes, à l'arrêt du traitement (79), pendant de nombreuses années, le traitement médical a été poursuivi au long cours.

Mais ce sont des traitements coûteux, responsables d'effets secondaires entravant leur bonne observance ; si bien que dès leur introduction dans les années 1980, des études ont évalué le taux de rémission à l'arrêt du traitement.

#### *Les premières études...*

Dans la première étude rapportant le taux de rémission de l'hyperprolactinémie après arrêt de la bromocriptine, Johnston et coll. (80) a démontré que le taux de prolactine lors de la récurrence était significativement plus bas qu'avant l'initiation du traitement,

mais que seuls 2 des 37 patients (5,4%) maintenaient un taux de prolactine normal après l'arrêt du traitement.

Entre 1983 et 2006, 13 études, résumées dans l'article de Schlechte et coll. (28) ont montré des taux de rémission soit très faibles (0 à 8%) (42,81), soit des taux variant du simple au double (21 à 44%) (40,43,44,82,83) après interruption de la bromocriptine. Certaines études ont été réalisées sur de faibles cohortes (42,81,82). De plus, le design des études est très différent ; il est donc difficile d'établir des conclusions uniformes : très peu d'études ont été réalisées de façon prospective, certaines incluent indifféremment des micro et des macroprolactinomes (40,44,52,82,84), parfois les patients ont reçu un traitement néo-adjuvant comme une chirurgie (85) ou une radiothérapie (40). A noter également, que dans certaines études (80,81,83), le recul est faible après l'arrêt du traitement. Il est alors difficile de conclure si la normalisation de la prolactinémie est due à une rémission de l'adénome ou à un effet prolongé des agonistes dopaminergiques.

Selon l'hypothèse que la cabergoline est plus efficace que la bromocriptine (38) de nouvelles études ont été réalisées en supposant que les taux de rémission seraient meilleurs. Quatre études ont été réalisées avec de la cabergoline. Les taux de rémission dans ces études varient de 10 à 31%, ce qui semble comparable à ceux rapportés dans les études réalisées avec la bromocriptine. Toutefois, parmi ces quatre études, les taux les plus faibles sont rapportés par les études qui incluaient une grande proportion de macroprolactinome (52,86). Les taux sont meilleurs quand on prend en compte le sous-groupe de microadénomes. Dans l'étude de Di Sarno et coll. (52) le taux de prolactine reste normal 12 mois après arrêt du traitement chez 17% des 23 patients traités depuis

12 mois par cabergoline pour un microprolactinome. Cannavò et coll. (86) rapporte 22% de rémission parmi les 18 microprolactinomes, 12 mois après arrêt de la cabergoline. Sur un effectif de 26 microprolactinomes, Muratori et coll. (85) rapporte un taux de rémission de 23% après 12 mois de traitement. Dans l'étude de Ferrari et coll. (84) 31,2% des patients maintiennent un taux de prolactine normal après 1 an.

Dans toutes ces études, les durées de traitement sont très différentes, variant de 12 à 47 mois. Il en est de même pour le suivi qui varie de 1 à 60 mois. La limite majeure de ces études est le manque de critères précis pour sélectionner les patients éligibles à la réalisation d'une fenêtre thérapeutique. Dans certaines études le taux de prolactine n'est pas contrôlé (43,82) avant l'arrêt des agonistes dopaminergiques. D'autres ne contrôlent pas la régression du volume de l'adénome avant d'interrompre le traitement.



**Tableau 2 : Etudes des taux de rémission de l'hyperprolactinémie après fenêtrage thérapeutique des agonistes dopaminergiques précédant les recommandations**

Référence	Nombre de patients				Traitement	Durée du traitement (mois)	Normalisation de la prolactine (%)	Durée de suivi sans traitement (mois)
	Total	Micro	Macro	NTH				
Johnston, 1983 (80)	37	NC	NC	19	BRC	12-72	5,4	0,5
Zarate, 1983 (82)	16	6	10	0	BRC	Moyenne : 24	37,5 (6/16) 2/6 micro	24
Maxson, 1984 (81)	7	7	0	0	BRC	> 12	0	2
Johnston, 1984 (42)	13	5	6	2	BRC	Moyenne : 44	7,7	1 - 12,5
Moriondo, 1985 (43)	36	36	0	0	BRC	Moyenne : 12	22 (8/36)	> 30
Wang, 1987 (44)	24	15	4	5	BRC	Moyenne : 24	21	12 - 48
Winkelmann, 1985	40	5	35	0	BRC	NC	17,5 (7/40) 4/5 micro	5-25
Rasmussen, 1991 (83)	75	NC	NC	NC	BRC	Moyenne : 24	44	> 6
Ferrari, 1992 (84)	65	42	7	15	CAB	Médiane : 14	31,3 après 1 an 66,7 après 2 ans	3-24
Muratori, 1997 (85)	26	26	0	0	CAB	12	23 (6/26)	38-60
Cannavò, 1999 (86)	37	26	11	0	CAB	24	13,5 (micro : 22)	12
Di Sarno, 2000 (52)	39	23	16	0	CAB	12	10,2 (micro : 17)	12
Passos, 2002 (40)	131	62	69	0	BRC	Moyenne : 47	20,6	Moyenne 44

(abréviations : micro, microprolactinomes ; macro, macroprolactinomes ; NPH, hyperprolactinémies idiopathiques ; BRC, bromocriptine ; CAB, cabergoline)

### *Etude de Colao et coll. en 2003*

La première grande étude prospective montrant une efficacité supérieure de la cabergoline par rapport à la bromocriptine, est l'étude de Colao en 2003. (60) Cette étude inclut 200 patients dont 105 microprolactinomes soigneusement choisis selon des critères très stricts (normalisation du taux de prolactine sous agonistes dopaminergiques, absence de lésion mise en évidence sur IRM ou réduction de plus de 50% du diamètre de l'adénome et absence d'invasion des sinus caverneux). Seulement 31% des patients avec un microprolactinome présentaient une récurrence avec un recul de suivi de 2 à 5 ans.

Cette étude a été un tournant important dans la prise en charge des prolactinomes puisque ses résultats supportent le concept qu'un traitement par cabergoline pendant une durée déterminée, spécialement chez les patients ne présentant plus de lésion adénomateuse et/ou dont le taux de prolactine est effondré, permet un contrôle satisfaisant de l'hyperprolactinémie.

D'autres études ont montré des taux moins optimistes. Biswas et coll. (41) en 2005 publie les résultats d'une étude rétrospective évaluant le taux de rémission chez des patients traités depuis trois ans par cabergoline ou bromocriptine dans le cadre d'un microprolactinome. 50% des 22 patients traités par bromocriptine sont en rémission prolongée avec un recul d'au moins un an. En comparaison, 31,3% des 67 patients traités par cabergoline sont en rémission avec le même recul de suivi. La différence entre les deux groupes n'est pas significative.

Dekkers et coll. (87) reprend dans une méta-analyse, les résultats de 17 anciennes études, ainsi que ceux des études plus récentes de Colao et coll. et de Biswas et coll. Cette étude inclut 743 patients dont 353 microprolactinomes. Le taux de rémission retrouvé est de 21%. Les résultats étaient toutefois meilleurs chez les patients avec un microprolactinome (25%) que chez les patients avec un macroprolactinome (16%), chez les patients traités depuis au moins 2 ans (34%) et chez ceux traités par cabergoline (35%) plutôt que bromocriptine (20%). Les deux facteurs prédictifs majeurs de bonne réponse étaient la durée du traitement (surtout au delà de deux ans) et la disparition de l'adénome sur l'IRM.

Néanmoins, l'étude de Colao et coll. (60) a servi de référence aux recommandations pour la prise en charge des prolactinomes rédigées par la Pituitary Society en 2006, qui suggèrent la possibilité d'interrompre le traitement par agonistes dopaminergiques après une durée d'au moins trois ans chez des patients sélectionnés.

### *Recommandations de la Pituitary Society*

En 2006, la Pituitary Society recommande que chez les patients dont le taux de prolactine est normal après un traitement par agonistes dopaminergiques pendant au moins trois ans et dont le volume de l'adénome a significativement diminué, une tentative de décroissance puis d'interruption du traitement soit envisagée. Ces patients devront être suivis de façon attentive afin de détecter toute récurrence de l'hyperprolactinémie ou une réaugmentation du volume de l'adénome, auquel cas, le traitement devra être repris.

Depuis la publication de ces recommandations, des études plus récentes ont évalué, dans la pratique quotidienne, le nombre de patients répondant aux critères définis par la Pituitary Society et le taux de rémission observé dans cette population sélectionnée.

### *Depuis les recommandations ...*

L'extension de l'étude de Colao et coll. publiée en 2007 (88) portant sur 221 patients sélectionnés confirme un taux de récurrence faible de 39,8% à 8 ans. Le taux de récurrence

est encore plus faible quand on s'intéresse uniquement aux microprolactinomes (34%). Les critères d'inclusion restent très stricts 1) normalisation du taux de prolactine, 2) absence de reliquat tumoral ou diminution de plus de 50%, 3) absence d'envahissement des sinus caverneux, 4) exclusion des patientes ayant fait une fenêtre thérapeutique pour cause de grossesse (n = 57/293). Au final sur 381 patients nouvellement diagnostiqués seulement 221 ont été inclus. De plus, avant la réalisation de la fenêtre thérapeutique, la posologie de la cabergoline est réduite à 0,5 mg/sem et les patients éligibles à l'interruption du traitement poursuivent la cabergoline encore 1 an avant l'arrêt si bien que la durée totale du traitement est de 43 mois +/- 15. Colao et coll. démontre que les meilleurs facteurs prédictifs de bonne réponse sont un nadir de prolactine < 5,4 ng/ml et un reliquat adénomateux mesurant dans sa plus grande dimension moins de 3,1 mm au moment de la fenêtre thérapeutique. La durée de rémission est significativement plus importante chez les patients rassemblant les deux critères par rapport à ceux présentant un des deux critères ou ceux n'en présentant aucun.

En 2009, Kharlip et coll. (89) publie la première étude réalisée selon les recommandations de la Pituitary Society. Cette étude, prospective, est menée chez 200 patients traités pendant au moins 23 mois par de la cabergoline (médiane 4,3 ans). Seulement 46 patients répondent aux critères des recommandations et peuvent bénéficier d'une interruption du traitement. Le taux de récurrence est de 54% : 52% des 31 microprolactinomes et 75% des quatre hyperprolactinémies idiopathiques ont présenté une récurrence 2 à 48 mois après l'arrêt des agonistes dopaminergiques. La plupart des récurrences sont survenues dans la première année. Cette étude confirme que la taille du reliquat de l'adénome avant l'arrêt des agonistes dopaminergiques est

prédictif de la récurrence : chaque millimètre de réduction de la taille par rapport à la taille avant l'initiation du traitement est associé à une baisse de 18% du risque de récurrence. En revanche, la fréquence de la récurrence n'est pas significativement différente, quand on compare les patients avec ou sans reliquat visible. Par ailleurs, il existe une relation entre le nadir de prolactine au moment de l'arrêt des agonistes dopaminergiques et le risque de récurrence : chaque ng/ml de prolactine est associé à un risque de récurrence de 8% sans que cette relation soit statistiquement significative ( $p = 0,062$ ). Enfin, 28% des patients qui récidivent se plaignent de signes d'hypogonadisme. Une des limites de l'étude est la durée de suivi très brève, puisque 50% des patients ont été suivis pendant moins de 15 mois.

En 2010, Huda et coll. (90) retrouve un taux de récurrence plus élevé que celui initialement rapporté par l'équipe de Colao. L'étude est menée sur 40 patients pris en charge pour un microprolactinome. Les patients devaient être traités en continu pendant au minimum douze mois par un agoniste dopaminergique puis avoir un taux de prolactine dans les normes pendant encore au moins douze mois. Dans cette série, 77,5% des patients ont présenté une récurrence, dont 79,4% dans les 3 premiers mois et 100% dans les 6 mois suivant l'arrêt des agonistes dopaminergiques. Selon cette étude, la persistance d'anomalies à l'IRM et la durée du traitement sont deux facteurs prédictifs forts de récurrence. En revanche, le taux de prolactine avant traitement, le nadir de prolactine pendant le traitement ou le type d'agonistes dopaminergiques utilisé ne sont pas des facteurs prédictifs significatifs de récurrence dans cette étude.

Enfin, Barber et coll. (91) en 2011 a réalisé une étude rétrospective portant sur 60 patients dont 45 avaient un microprolactinome. Parmi ces 45 patients, 29 (64%) ont

récidivé dans l'année qui a suivi l'arrêt des agonistes dopaminergiques. Une grande majorité des patients a récidivé en dépit d'un traitement conduit pendant au moins trois ans, interrompu après une diminution progressive des posologies et une normalisation du taux de prolactine avant la fenêtre thérapeutique. L'influence d'une modification du volume des microadénomes n'a pas été évaluée dans cette étude. Le facteur prédictif principal de récurrence mis en évidence est le taux de prolactine avant traitement. Les taux de récurrence trouvés sont les mêmes que les patients aient été traités par cabergoline (39/45) ou bromocriptine (6/45), respectivement 64 et 67%.

**Tableau 3 : Etudes des taux de rémission de l'hyperprolactinémie après fenêtre thérapeutique des agonistes dopaminergiques depuis les recommandations et l'étude de Colao et coll. en 2003**

Référence	Nombre de patients				Traitement	Durée du traitement (mois)	Normalisation de la prolactine (%)	Durée de suivi sans traitement (mois)
	Total	Micro	Macro	NTH				
Biswas, 2005 (41)	22 67	22 67	0 0	0 0	BRC CAB	Médiane : 36 Médiane : 36	50 31,3	> 12 > 12
Colao, 2007 (88)	227	115	79	27	CAB	> 24	58,6 (64 : micro)	24-96
Kharlip, 2009 (89)	46	31	11	4	CAB	52	46	2-48
Huda, 2010 (90)	40	40	0	0	AD	Moyenne : 108	22,5	> 12
Barber, 2011 (91)	60	45	15	0	CAB et BRC	Moyenne : 49	28 (36 : micro)	NC

(abréviations : micro, microprolactinomes ; macro, macroprolactinomes ; NPH, hyperprolactinémies idiopathiques ; BRC, bromocriptine ; CAB, cabergoline ; AD, agonistes dopaminergiques)

Ces résultats illustrent le dilemme clinique : il est apparemment possible d'interrompre les agonistes dopaminergiques avec succès chez des patients sélectionnés mais la probabilité de succès n'est pas facile à prédire de façon individuelle.

En 2011, dans ses recommandations sur la prise en charge des prolactinomes, l'Endocrine Society, confirme que, sous couvert d'une surveillance clinique et biologique attentive, le traitement par agonistes dopaminergiques peut être diminué voire

interrompu chez les patients maintenant un taux normal de prolactine après au moins deux ans de traitement et n'ayant plus de reliquat adénomateux visible à l'IRM.

*Mécanismes qui pourraient expliquer le succès de la fenêtre thérapeutique après un traitement prolongé par agonistes dopaminergiques*

Les mécanismes par lesquels les agonistes dopaminergiques induisent une rémission ont été étudiés.

A court terme, l'activation des récepteurs dopaminergiques D2 par les agonistes dopaminergiques conduit à une inhibition de la synthèse d'ARNm responsable d'un blocage de la transcription du gène de la prolactine (92).

D'autre part, le traitement à court terme semble induire un effet cytostatique : Tindall et coll. (93) et Bassetti et coll. (94) suggèrent que le traitement par bromocriptine pris sur une courte période (4 à 6 semaines) est associé à une réduction réversible des organites (Réticulum Endoplasmique Granuleux, appareil de Golgi) impliqués dans la synthèse de la prolactine, conduisant à une réduction de la synthèse et de la libération de prolactine ainsi qu'à une réduction du volume cellulaire et donc de la masse tumorale (95,96).

A long terme, la bromocriptine aurait un effet cytotoxique (97), qui pourrait expliquer l'efficacité d'un traitement prolongé sur le maintien de taux normaux de prolactine après interruption du traitement. En effet, Landolt et coll. (98) ont observé le développement d'une fibrose périvasculaire après un traitement au long cours. Van't Verlaat et coll. (99) a observé une réduction des ilots tumoraux et l'apparition d'espaces acellulaires.

## OBJECTIFS

Ce travail de thèse a consisté en une étude rétrospective monocentrique du devenir des patients pris en charge pour une hyperprolactinémie après au moins deux ans de traitement par agonistes dopaminergiques.

Les objectifs de cette étude étaient les suivants :

En se mettant dans les conditions des recommandations, nous avons souhaité évaluer le taux de rémission prolongée après la réalisation d'une première fenêtre thérapeutique chez les patients pris en charge pour un microadénome à prolactine, un macroprolactinome enclos ou une hyperprolactinémie primaire idiopathique.

En effet, les taux de rémission rapportés dans les séries récentes sont variables et dépendent de la population étudiée. Afin de pouvoir donner des perspectives plus concrètes à nos patients, nous souhaitons établir, dans notre cohorte du CHRU de Lille, le taux de rémission après une première fenêtre thérapeutique et le comparer à ceux des études internationales.

Une des difficultés de la réalisation d'une fenêtre thérapeutique est l'absence de critère unanime prédisant la bonne réponse après l'arrêt du traitement. Certaines études mettent en avant le taux de prolactine avant l'introduction du traitement, d'autres le



volume de l'adénome, d'autres encore ont rapporté l'importance de la diminution de la prolactinémie sous traitement. En comparant le groupe de patients ayant récidivé au groupe de patients en rémission après une première fenêtre thérapeutique, nous avons cherché à établir si certains paramètres biochimiques étaient plus significatifs dans la prédiction d'une bonne réponse à l'arrêt du traitement.

Il est recommandé une surveillance attentive de la prolactinémie dans les trois premiers mois qui suivent l'interruption du traitement. En étudiant le délai de récurrence après l'arrêt des agonistes dopaminergiques, nous souhaitons savoir si ce protocole était adapté à la surveillance des prolactinomes lors de la réalisation d'une première fenêtre thérapeutique.

Enfin, si le devenir des patients après la première fenêtre thérapeutique a bien été étudié, peu d'études ont porté leur attention sur les patients en échec après une première interruption de traitement.

Parmi notre cohorte de patients, certains étaient suivis depuis plusieurs dizaines d'années et avaient bénéficié de plusieurs fenêtres thérapeutiques. Dans la dernière partie de ce travail nous sommes attachées à étudier quelle était la proportion de patients qui ont bénéficié d'une ou plusieurs autres fenêtres thérapeutiques après trois ans de traitement ininterrompu. Ces nouvelles interruptions permettent-elles un meilleur taux de rémission? Le taux de prolactine reste-t-il dans les normes pendant un délai plus long? En somme, existe-t-il un intérêt à réaliser de nouvelles fenêtres thérapeutiques si la première a échoué? On constate, dans certains cas, une rémission

après trois, voire quatre séquences de traitement. Peut-on individualiser des facteurs qui pourraient identifier ce type de patient?

# MATERIEL ET METHODES

## Patients

Ce travail de thèse rapporte une analyse rétrospective réalisée dans le service d'endocrinologie du CHRU de Lille.

A partir des registres du Département d'Information Médicale, nous avons répertorié les patients hospitalisés pour la prise en charge d'une hyperprolactinémie secondaire à un microadénome à prolactine, à une hyperprolactinémie primaire idiopathique ou à un macroprolactinome enclos (diamètre inférieur à 12 mm) entre 1992 (année de mise sur le marché de la cabergoline) et 2009.

Parmi ces patients, nous avons sélectionné les 87 patients traités par agonistes dopaminergiques, suivis régulièrement par un seul praticien afin d'avoir une uniformité dans la prise en charge des prolactinomes notamment vis-à-vis de la réalisation de la fenêtre thérapeutique.

Le diagnostic de prolactinome a été confirmé par un dosage de prolactine au delà de la normale couplé à une lésion hypophysaire compatible avec un adénome. Pour certains, des tests dynamiques (test au PRIMPERAN) ont renforcé le diagnostic.

Quatre patients maintiennent un taux élevé de prolactine après échec d'une chirurgie. Le taux de prolactine de base retenu est celui après échec de la chirurgie. Deux patientes étaient traitées par agonistes dopaminergiques avant la chirurgie. La dose cumulée de cabergoline prend en compte le traitement avant et après la chirurgie.

Selon les recommandations de la Pituitary Society de 2006 reprises par l'Endocrine Society en 2011, le traitement par agonistes dopaminergiques peut être réduit voire interrompu chez les patients pour lesquels le taux de prolactine reste dans les normes après un traitement prolongé d'au moins deux ans et dont le volume de l'adénome a significativement régressé.

31 patients n'étaient pas dans les conditions optimales pour l'interruption du traitement.

Pour 56 patients, les agonistes dopaminergiques ont pu être interrompu après une période continue de traitement d'au moins 24 mois. A partir de 1992, nous avons utilisé la cabergoline comme traitement de choix sauf en cas de désir de grossesse où la bromocriptine a été préférée. Trente-quatre patients ont été traités par cabergoline uniquement, 6 par un autre agoniste dopaminergique (bromocriptine ou quinagolide) et 16 patients ont été traités par au moins deux agonistes dopaminergiques différents.

Les doses ont été progressivement réduites jusqu'à la posologie minimale puis suspendues chez les patients gardant des taux de prolactine normaux.

Après l'arrêt des agonistes dopaminergiques, un dosage de prolactine a été réalisé mensuellement pendant les trois premiers mois, puis à 6 mois et 1 an puis tous les ans. En raison d'une compliance variable, toutes les valeurs de prolactine ne sont pas disponibles pour chaque patient. Quand les données sont manquantes, le délai de récurrence prend en compte le premier dosage élevé de prolactine disponible.

Chez les patients ayant eu une première fenêtre thérapeutique, nous avons distingué un groupe de patients en rémission et un groupe de patients pour lesquels la première fenêtre thérapeutique a échoué.

L'échec de la fenêtre thérapeutique est définie comme une réascension du taux de prolactine au delà des normes définies par le laboratoire dans lequel le prélèvement a été réalisé. Les patients sont considérés en rémission si le taux de prolactine reste dans les valeurs normales pour le laboratoire.

Afin de rechercher des facteurs prédictifs de bonne réponse après une première fenêtre thérapeutique, ces deux groupes de patients ont été comparés en fonction du type d'adénome, de l'âge lors du diagnostic et lors de l'interruption du traitement, du genre, de la prolactinémie au moment du diagnostic, de la dose totale de cabergoline (pour les patients traités par cabergoline seule), de la durée du traitement, de la survenue d'une grossesse ou de la ménopause au cours du traitement.

Après l'échec de la première fenêtre thérapeutique, un traitement par agonistes dopaminergiques a été repris dès la mise en évidence d'un taux de prolactine au-delà de la normale. Au bout de trois années ininterrompues de traitement, si les patients répondaient aux critères des recommandations, le traitement a de nouveau été arrêté. En cas de récurrence de l'hyperprolactinémie, le traitement était repris pour une période de trois ans. Cette séquence a été reconduite jusqu'à l'obtention d'une rémission prolongée.

### **Dosage de la prolactinémie**

Le dosage de la prolactinémie au moment du diagnostic a systématiquement été contrôlé dans le service d'Endocrinologie avec le kit de dosage 335 988 E du laboratoire Abbott. Pour ce kit, la norme supérieure est 25 ng/ml.

Au cours du suivi, si la plupart des dosages de prolactine ont été contrôlés lors de consultations dans le service avec le même kit, le suivi de certains patients (n = 20) a été effectué dans d'autres laboratoires utilisant des kits de dosages différents. Pour ces kits, les normes supérieures variaient entre 23,3 et 36 ng/ml.

### **Imagerie**

Une imagerie par IRM a été réalisée chez tous les patients avant l'initiation du traitement, en revanche, la taille des adénomes n'est pas systématiquement détaillée

dans les comptes-rendus. En raison d'une analyse rétrospective, l'étude de l'imagerie après traitement par agonistes dopaminergiques n'a pas été possible chez tous les patients.

## **Analyse statistique**

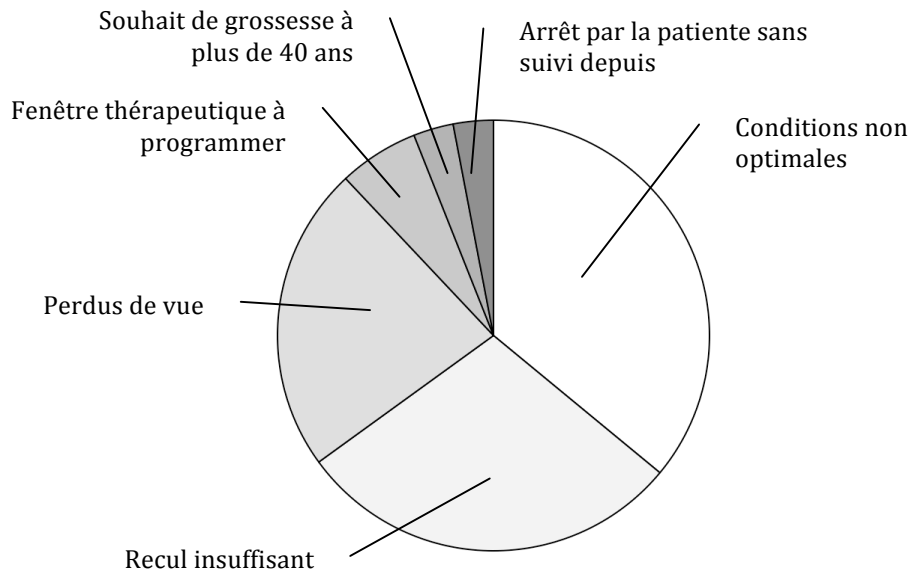
L'analyse statistique a été réalisée en utilisant le logiciel SAS software version 9.2 (SAS Institute Inc., Cary, NC 25513). La comparaison entre le groupe de patients en rémission et le groupe de patients en échec après la première fenêtre thérapeutique a été effectuée grâce à des courbes de Kaplan-Meier, qui ont été comparées en utilisant le test du log rang. Les variables numériques ont été comparées entre les patients en rémission et ceux en récurrence à l'aide d'un modèle de Cox. Le seuil de significativité retenu est 5%.

## RESULTATS

### **Patients qui n'ont pas eu de fenêtre thérapeutique**

Parmi les patients suivis par le Docteur CORTET depuis 1992, le traitement n'a pas été interrompu chez 31 patients. 11 patients ne remplissaient pas les conditions optimales pour l'interruption du traitement, 7 patients ont été perdus de vue. Pour 9 patients, le traitement n'a pas été interrompu car la durée de traitement continu par agonistes dopaminergiques était inférieure à deux ans, soit en raison de grossesses intercurrentes soit en raison d'une interruption trop précoce du traitement par le patient lui-même avec récurrence immédiate de l'hyperprolactinémie. 1 patiente a arrêté d'elle-même le traitement, sans suivi depuis. Le traitement a été poursuivi chez une femme de plus de 40 ans dans l'attente d'une grossesse souhaitée. Enfin, pour deux patientes, le traitement aurait pu être interrompu. La première est désormais suivie dans une autre ville, elle garde une prolactinémie effondrée sous la plus petite dose de cabergoline après plus de dix de traitement. La seconde est une patiente ménopausée, suivie également pour un cancer thyroïdien, pour laquelle la prise en charge de l'hyperprolactinémie est passée au second plan.





**Figure 3 : Répartition des patients n'ayant pas bénéficié d'une fenêtre thérapeutique**

La suite de notre étude s'intéresse à la cohorte de 56 patients qui ont pu bénéficier d'au minimum une fenêtre thérapeutique.

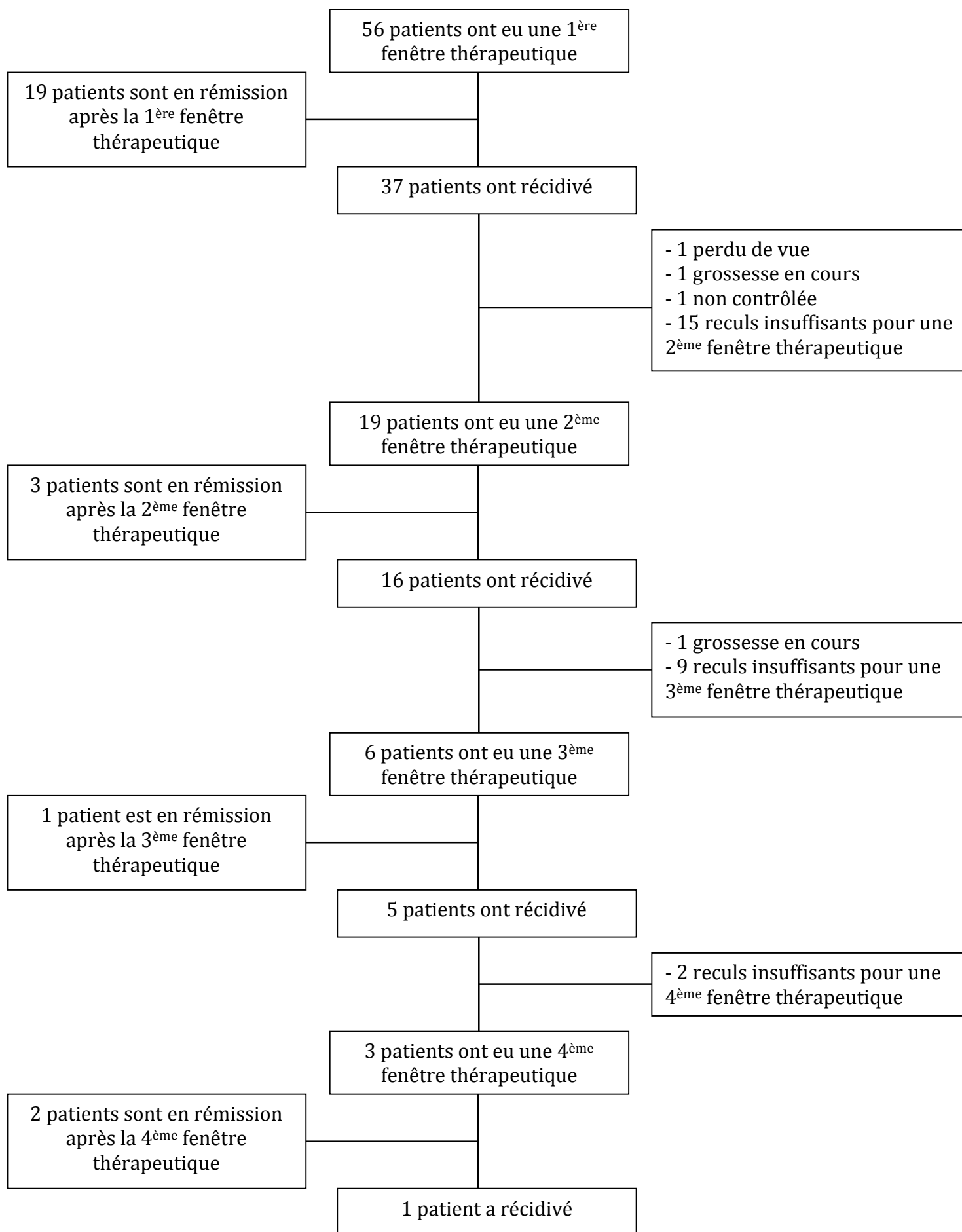


Figure 4 : Suivi des 56 patients qui ont eu au moins une fenêtre thérapeutique

## Première fenêtre thérapeutique

### *Caractéristiques des patients ayant bénéficié d'une première fenêtre thérapeutique*

Les caractéristiques des patients ayant bénéficié d'une première fenêtre thérapeutique sont détaillées dans le tableau 4

**Tableau 4 : Caractéristiques des 56 patients éligibles à une 1<sup>ère</sup> fenêtre thérapeutique**

Caractéristiques	
Nombre - n (%)	56
Microprolactinome	38 (68)
Macroprolactinome enclos	10 (18)
Hyperprolactinémie idiopathique	8 (14)
Sexe - n (%)	
Femmes	52 (93)
Hommes	4 (7)
Âge au diagnostic - années	
Moyenne ± SD	31±9,66
Médiane	29
Ecart	16-51
Prolactinémie moyenne ± SD - ng/ml	
Au diagnostic	114,23±90,7 (DM : 3)
Nadir pendant le traitement	3,87±4,1 (DM : 2)
Nadir sous la plus faible dose d'agoniste dopaminergique	7,23±8,9 (DM : 3)
Réduction moyenne de la prolactinémie ± SD - %	89,38±17,6 (DM : 6)
Diamètre maximal de l'adénome (moyenne ± SD) - mm	7,2±3,4 (DM : 29)
Chirurgie préalable - n	4
Durée de traitement par agonistes dopaminergiques - mois	
Moyenne ± SD	66±51,5
Médiane	45,25
Ecart	30,5-264

(abréviations : SD, dérivation standard ; DM, nombre de données manquantes)

Le traitement par agonistes dopaminergiques a été interrompu chez 56 patients soit dans 64% des cas (56/87). La cohorte est composée d'une majorité de femmes (52 pour 4 hommes).

Parmi ces 56 patients, 38 (68%) étaient pris en charge pour un microadénome à prolactine, 10 (18%) pour un macroprolactinome enclos et 8 (14%) pour une hyperprolactinémie primaire idiopathique. Quatre patients ont été traités préalablement par chirurgie avec persistance de l'hyperprolactinémie.

Tous les patients avaient une hyperprolactinémie symptomatique lors du diagnostic avec un taux de prolactine moyen de 114,23 ng/ml (27 - 450 ; médiane = 90 ng/ml). Au moment du diagnostic, le taux moyen de prolactine est significativement plus élevé dans le groupe des macroprolactinomes que dans le groupe des microadénomes à prolactine ou dans le groupe des hyperprolactinémies idiopathiques (respectivement  $p < 0,0004$  et  $p < 0,001$ ). En revanche, il n'y a pas de différence significative entre le groupe microprolactinome et hyperprolactinémie idiopathique (cf. tableau 8).

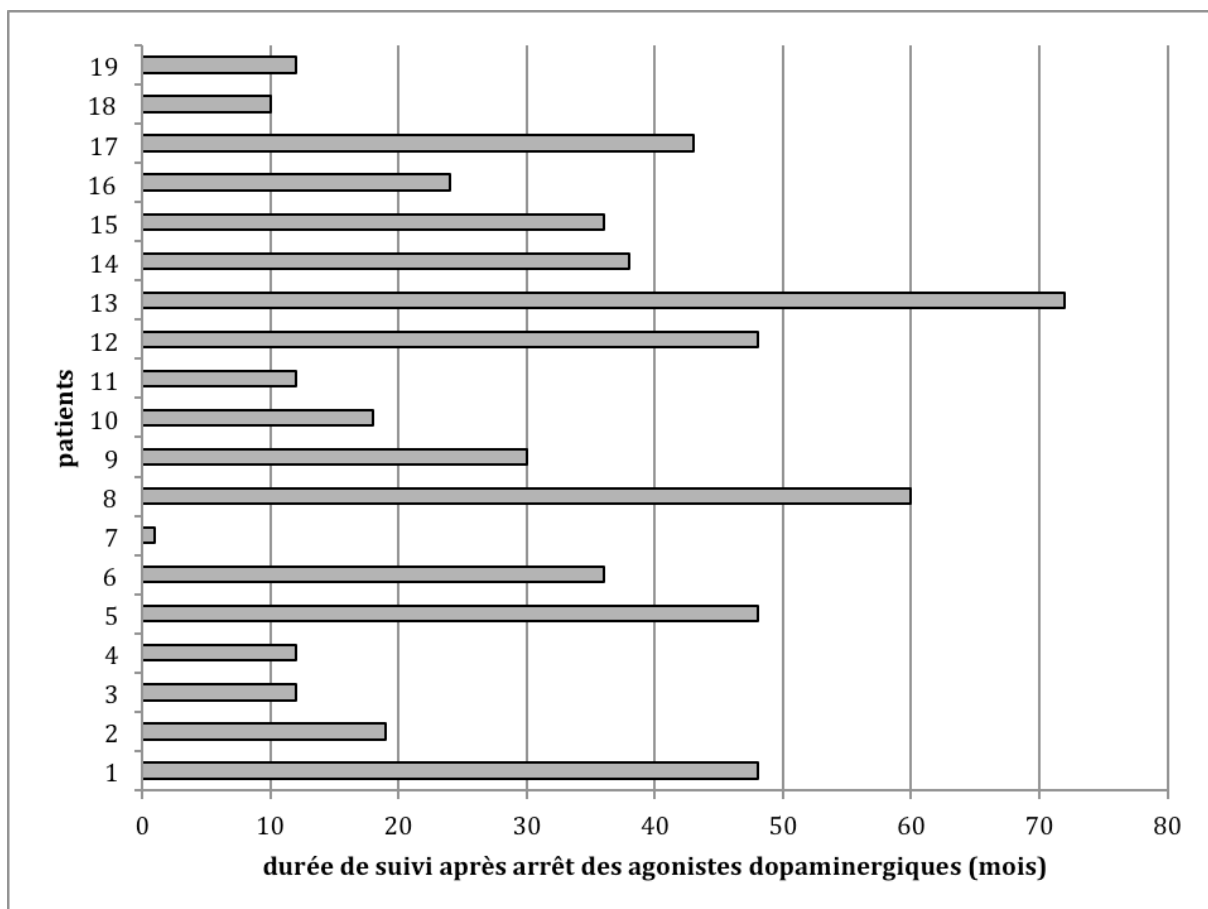
Une imagerie hypophysaire (scanner :  $n = 5$  ; IRM :  $n = 51$ ) a été réalisée chez chaque patient avant l'initiation du traitement. Les patients qui ont bénéficié d'un scanner au diagnostic sont les patients pris en charge avant la diffusion de l'IRM. Au diagnostic, les adénomes étaient mesurés entre 2 et 15 mm de plus grand axe (médiane = 7 mm).

Dans le cas de 11 patients, la 1<sup>ère</sup> fenêtre thérapeutique a été réalisée avant la publication des recommandations de la Pituitary Society en 2006. Parmi ces patients deux seulement ont eu moins de trois ans de traitement (respectivement 2 ans et 9 mois et 2 ans et 11 mois). Deux patientes avaient arrêté d'elles-mêmes leur traitement avant trois ans. En tout, 7 patients ont eu moins de trois ans de traitement. La durée minimale de traitement dans notre cohorte est de 2 ans et 6 mois. Tous les patients ont été traités plus de 30,5 mois soit 2 ans et 6 mois (moyenne = 66 mois, médiane = 45,25 mois, 30,5 -

264) avant l'arrêt des agonistes dopaminergiques. 25 patients ont été traités pendant au moins 4 ans et 4 patients plus de 10 ans (cf. tableau 6). Au moment de la première fenêtre thérapeutique, 44 patients étaient traités par cabergoline, 8 par bromocriptine et 4 par quinagolide. Parmi les patients traités par cabergoline à l'arrêt du traitement (44/56), 20% recevaient 0,5 mg/sem et 80% 0,25 mg/sem.

### *Etude des patients en rémission après une 1<sup>ère</sup> fenêtre thérapeutique*

19 patients maintiennent un taux de prolactine normal après l'arrêt des agonistes dopaminergiques.



**Figure 5 : Délai de suivi des patients en rémission après la première fenêtre thérapeutique**

Parmi ces 19 patients, une patiente prise en charge pour une hyperprolactinémie primaire idiopathique est actuellement perdue de vue, le recul de la surveillance des taux de prolactine après l'arrêt du traitement est seulement de un mois. Pour un second patient, suivi pour un microprolactinome, la fenêtre thérapeutique a été faite plus récemment et le suivi actuel n'est que de dix mois. Comme nous le verrons ultérieurement, l'hyperprolactinémie récidive au cours de la première année dans 97,3 % des cas. Pour ces deux patients, le recul pour affirmer une rémission est donc insuffisant. Nous avons donc décidé de les exclure des analyses statistiques ultérieures. Au total, parmi les 54 patients restant, 17 patients maintiennent un taux de prolactine normal avec un recul suffisant à l'arrêt du traitement, soit un taux de rémission après la première fenêtre thérapeutique égale à 31,5%.

Parmi les patients en rémission, 12 ont un microadénome à prolactine (soit 32% des microprolactinomes), 5 ont un macroprolactinome enclos (soit 50% des macroprolactinomes enclos). Aucun patient suivi pour une hyperprolactémie idiopathique n'est en rémission prolongée après une première fenêtre thérapeutique.

Le suivi des patients en rémission est de 33,4 mois en moyenne (12 - 72, médiane = 36).

Parmi les patients en rémission après la première fenêtre thérapeutique, 13 étaient traités par cabergoline à l'arrêt du traitement, 2 par bromocriptine et 2 par quinagolide. (cf. tableau 5)

**Tableau 5 : Taux de rémission en fonction du traitement lors de la 1<sup>ère</sup> fenêtre thérapeutique**

1 <sup>ère</sup> fenêtre thérapeutique						
	Cabergoline DOSTINEX®		Bromocriptine PARLODEL®		Quinagolide NORPROLAC®	
	Nombre de patients (n)	Nombre de patients en rémission (n)	Nombre de patients (n)	Nombre de patients en rémission (n)	Nombre de patients (n)	Nombre de patients en rémission (n)
		42	13	8	2	4
Taux de rémission (%)	13/42 30,9%		4/12 33%			

**Tableau 6 : Taux de rémission en fonction de la durée de traitement par agonistes dopaminergiques avant la 1<sup>ère</sup> fenêtre thérapeutique**

Durée de traitement	Nombre de patient (n)	Taux de rémission n (%)
≥ 10 ans	4	2 (50)
≥ 5 ans	18	5 (28)
≥ 4 ans	25	9 (36)
≥ 3 ans	43	14 (33)
≥ 2 ans	54	17 (31,5)

Parmi les patients en rémission, 9 ont été traités au moins pendant 4 ans et 5 pendant au moins 5 ans. Les taux de rémission sont comparables que le traitement ait été poursuivi pendant au minimum 2 ans, 3 ans, 4 ans ou 5 ans. (cf. tableau 6)

Pour 6 patients, le volume de l'adénome avait régressé de plus de 50% au moment de l'arrêt du traitement, dont 2 pour qui l'adénome avait complètement disparu sous traitement. Pour 4 patients, le volume de l'adénome avait régressé de moins de 50% et nous ne possédons pas l'information pour 7 patients.

### *Etude des patients qui ont récidivé*

37 patients (68,5%) ont présenté une récurrence de l'hyperprolactinémie au cours de suivi.

Parmi ces patients, 25 sont pris en charge pour un microadénome à prolactine (soit 67,6% des microprolactinomes), 5 pour un macroprolactinome enclos (soit 50% des macroprolactinomes enclos) et 7 pour une hyperprolactinémie idiopathique (soit 100% des hyperprolactinémies idiopathiques).

Dans ce groupe de patients, les agonistes dopaminergiques ont été interrompus après une durée moyenne de 62,6 mois (30,5 – 264, médiane = 43,7).

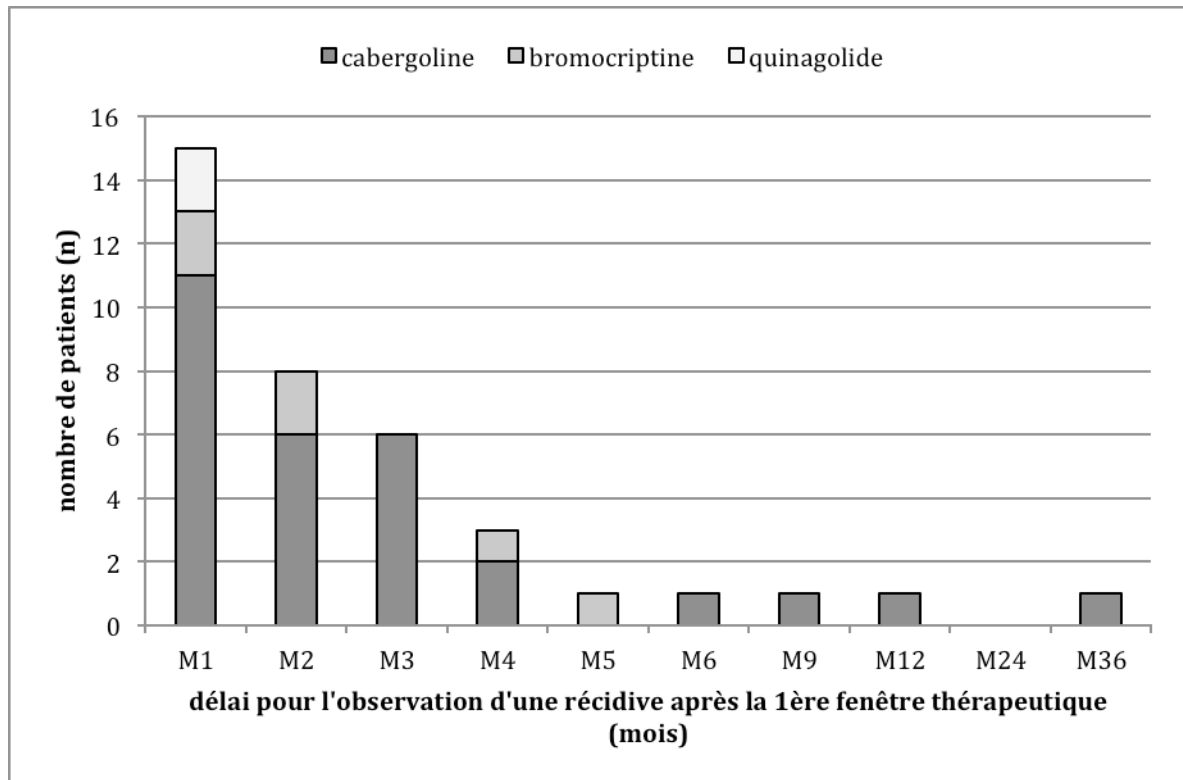
Parmi les 42 patients traités par cabergoline, 29 ont récidivé. En comparaison, 2 des 4 patients traités par quinagolide et 6 des 8 patients traités par bromocriptine ont récidivé (cf. tableau 7).

**Tableau 7 : Taux de récurrence en fonction du traitement lors de la 1<sup>ère</sup> fenêtre thérapeutique**

1 <sup>ère</sup> fenêtre thérapeutique						
	Cabergoline DOSTINEX ®		Bromocriptine PARLODEL ®		Quinagolide NORPROLAC ®	
	Nombre de patients (n)	Nombre de patients en récurrence (n)	Nombre de patients (n)	Nombre de patients en récurrence (n)	Nombre de patients (n)	Nombre de patients en récurrence (n)
	42	29	8	6	4	2
Taux de récurrence (%)	29/42 69%		8/12 67%			



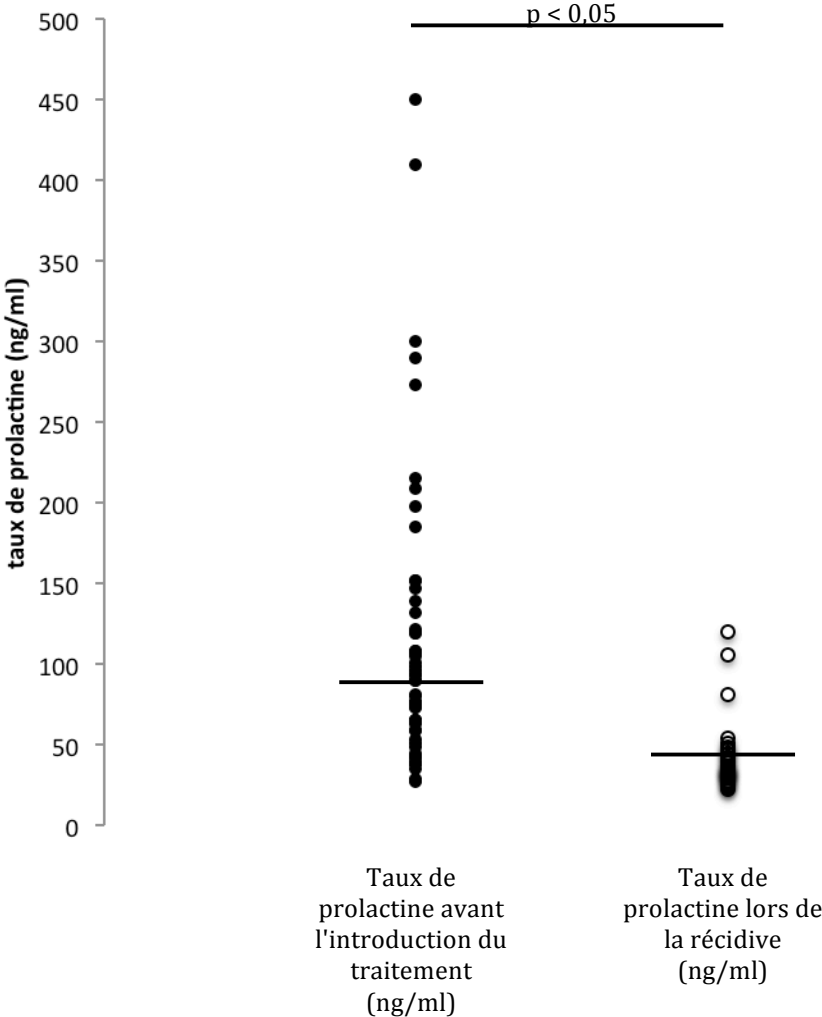
78,4% ont présenté une récurrence dans les trois premiers mois et 97,3% dans la première année. 1 patient a récidivé après trois ans d'arrêt de traitement. La médiane de la période avant la récurrence est de 2 mois (cf. figure 6).



**Figure 6 : délai pour l'observation d'une récurrence après la 1<sup>ère</sup> fenêtre thérapeutique en fonction du traitement lors de l'arrêt du traitement**

Le suivi après réalisation de la première fenêtre thérapeutique se faisant en ambulatoire, les signes fonctionnels contemporains de la récurrence ne sont pas systématiquement recueillis. Parmi les 16 patients (16/37), pour lesquels nous possédons l'information, 7 rapportent des signes en rapport avec une réascension du taux de prolactine.

Après la première fenêtre thérapeutique, le taux de prolactine lors de la récurrence est significativement plus bas qu'avant l'introduction du traitement par agonistes dopaminergiques (cf. figure 7). Ces résultats sont toutefois à interpréter avec prudence du fait de la durée d'action prolongée de la cabergoline.



**Figure 7 : Comparaison des taux de prolactine avant l'introduction du traitement et à la récurrence après la première fenêtre thérapeutique**

Trait = médiane

Cette différence est retrouvée dans les sous-groupes des microadénome à prolactine et des macroprolactinomes enclos. En revanche, au sein du sous-groupe des hyperprolactinémies primaires idiopathiques, la diminution du taux moyen de prolactine entre le diagnostic et la première récurrence n'est pas significative (cf. tableau 8).

Lors de la récurrence, le taux moyen de prolactine est plus élevé dans le groupe des hyperprolactinémies primaires idiopathiques que dans le groupe des microprolactinomes ou des macroprolactinomes (respectivement  $p < 0,049$  et  $p < 0,03$ ). En revanche, il n'y a pas de différence significative entre le groupe des microprolactinomes et des macroprolactinomes enclos. (cf. tableau 8)

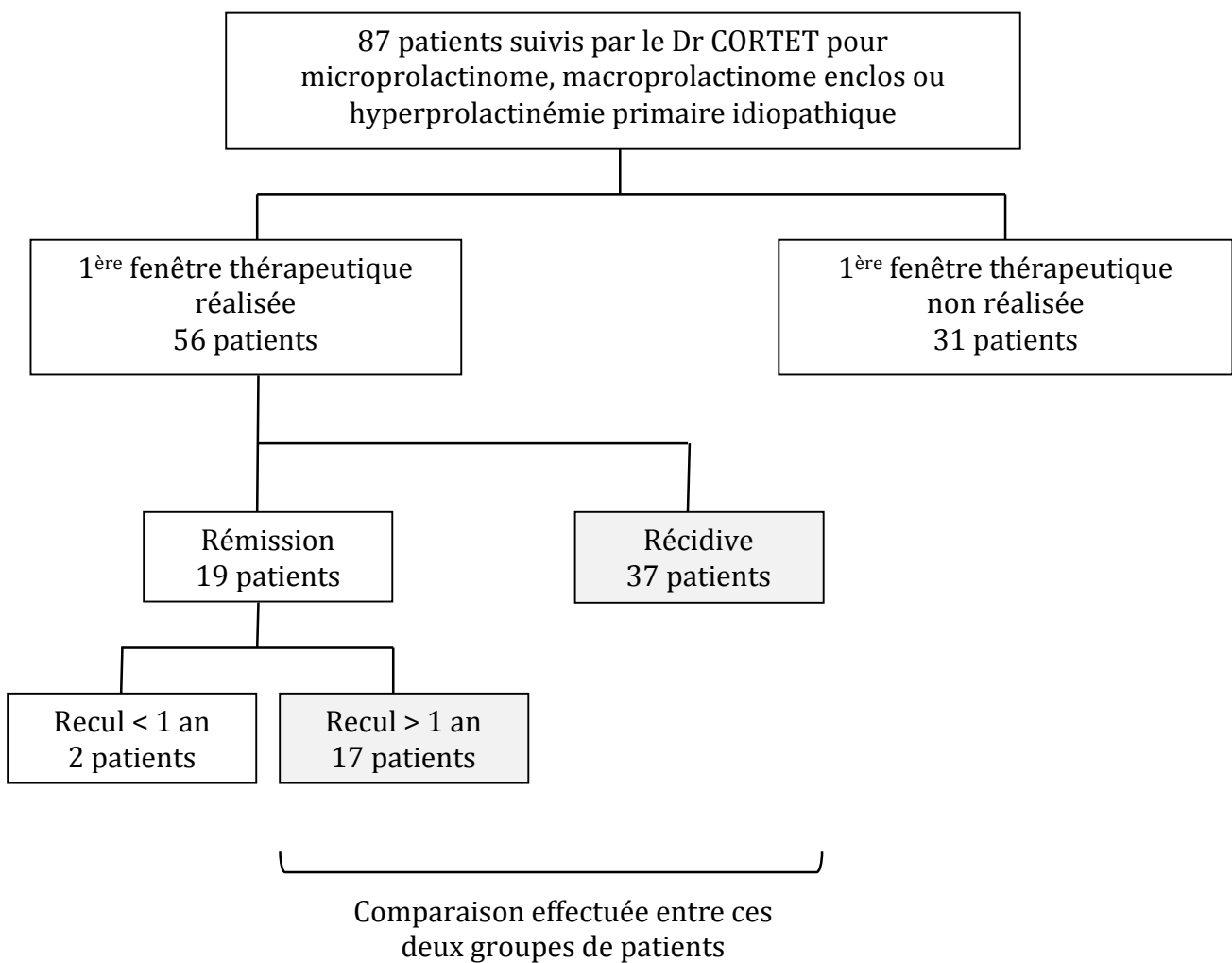
**Tableau 8 : Comparaison des taux de prolactine au diagnostic et à la récurrence en fonction des causes d'hyperprolactinémie**

	Prolactine lors du diagnostic ng/ml	Prolactine lors de la récurrence ng/ml (délai de récurrence - mois)	p
Microprolactinomes	101,2±74,6	38,7±18,4 <sup>**</sup> (1-12)	$p < 0,0002$
Macroprolactinomes enclos	245±49,4 <sup>***</sup>	34,0±5,6 (1-36)	$p < 0,0001$
Hyperprolactinémies primaires idiopathiques	91,9±45,7 <sup>+++</sup>	57,1±27,6 <sup>++</sup> (1-5)	$p < 0,1$

\*\*\* comparaison de la prolactinémie lors du diagnostic entre macroprolactinomes enclos et microprolactinomes ( $p < 0,0004$ ). +++ comparaison de la prolactinémie lors du diagnostic entre macroprolactinomes enclos et hyperprolactinémie primaire idiopathique ( $p < 0,001$ ). Comparaison de la prolactinémie lors du diagnostic entre microprolactinomes et hyperprolactinémies primaires idiopathiques NS. ++ comparaison de la prolactinémie lors de la récurrence entre macroprolactinomes enclos et hyperprolactinémies primaires idiopathiques ( $p < 0,049$ ). \*\* comparaison de la prolactinémie lors de la récurrence entre microprolactinomes et hyperprolactinémies primaires idiopathiques ( $p < 0,03$ ). comparaison de la prolactinémie lors de la récurrence entre microprolactinomes et macroprolactinomes enclos NS. (abréviation : NS, non significatif) résultats exprimés en moyenne ± écart type

### *Facteurs prédictifs de rémission*

Les facteurs cliniques qui pourraient prédire la rémission ou la récurrence ont été examinés et comparés entre les groupes rémission et récurrence. Pour rappel, le groupe rémission inclut seulement les 17 patients pour lesquels le délai de suivi est supérieur ou égal à un an.



**Figure 8 : Répartition des patients en fonction de la rémission prolongée après la 1<sup>ère</sup> fenêtre thérapeutique**

Les facteurs prédictifs de rémission sont décrits dans le tableau 9

**Tableau 9 : Facteurs de rémission après la 1<sup>ère</sup> fenêtre thérapeutique**

Caractéristiques	Récidive	Rémission	p
	n = 37	n = 17	
Type d'adénome - n (%)			
Microprolactinome	25 (67,6)	12 (70,6)	NS
Macroprolactinome enclos	5 (13,5)	5 (29,4)	
Hyperprolactinémie idiopathique	7 (18,9)	0 (0)	
Sexe - n (%)			
Femmes	35	16	NS
Hommes	2	1	
Chirurgie - n	3	1	
Âge au diagnostic - années			
Moyenne ± SD	29,7±9,3	33,0±10,9	NS
Médiane	28	29	
Min - Max	16-49	17-51	
Âge lors de la 1 <sup>ère</sup> fenêtre thérapeutique - années			
Moyenne ± SD	35,6±11,0	39,6±12,6	NS
Médiane	35	36	
Min - Max	20-61	20-59	
Prolactinémie avant le traitement - ng/ml	DM = 2		
Moyenne ± SD	115,7±81,1	102,1±111,0	NS
Médiane	94	53	
Min - Max	28-410	27-450	
Prolactinémie à l'arrêt du traitement - ng/ml	DM = 3		
Moyenne ± SD	8,3±7,1	6,7±4,7	NS
Médiane	6,7	5,5	
Min - Max	i-26,3	i-15	
Nadir de prolactine - ng/ml	DM = 1	DM = 1	
Moyenne ± SD	3,8±4,2	4,3±4,1	NS
Médiane	2	3,4	
Min - Max	i-13	i-15	
Nadir de PRL sous la plus faible dose AD- ng/ml	DM = 2	DM = 1	
Moyenne ± SD	8,1±10,6	5,8±4,4	NS
Médiane	6,1	5	
Min - Max	i-59	0,7-15	
Réduction de la prolactinémie - %	DM = 5	DM = 1	
Moyenne ± SD	88,4±17,4	87,2±10,9	NS
Médiane	93,5	88,5	
Min - Max	6-100	68-99	
Durée de traitement par AD - mois			
Moyenne ± SD	62,6±48,0	74,6±61,8	NS
Médiane	43,7	50,5	
Min - Max	30,5-264	32-234,2	
Grossesse - n	6	4	NS
Ménopause - n	2	5	0,04

(abréviations : i, indétectable ; Min, minimum ; Max, maximum ; AD, agonistes dopaminergiques ; PRL, prolactine ; NS, non significatif SD, écart-type standard ; DM, nombre de données manquantes)

## Grossesse

Parmi les 10 patientes qui ont eu une ou plusieurs grossesses durant la durée du traitement, 4 (40%) ont normalisé leur de taux de prolactine tandis que 6 (60%) ont récidivé ( $p = 0,76$ ).

Aucun facteur prédictif de rémission ne ressort statistiquement significatif de cette comparaison entre les deux groupes à l'exception de la ménopause.

## Ménopause

Le traitement par agonistes dopaminergiques a été arrêté chez 7 patientes après la ménopause. 5 (71%) ont maintenu un taux de prolactine normal ( $p = 0,04$ ).

Parmi les 44 femmes non ménopausées, 11 sont en rémission. Le taux de rémission chez les femmes non ménopausées est donc plutôt de 25%.

**Tableau 10 : Répartition des patientes en fonction de la survenue de la ménopause avant la 1<sup>ère</sup> fenêtre thérapeutique**

	Femmes Ménopausées	Femmes Non ménopausées	Hommes	
Rémission	5	11	1	17
Récidive	2	33	2	37
	7	44	3	54

## Etude des patients traités par cabergoline seule

33 patients (61%), pour lesquels le recul est supérieur à un an, ont été traités exclusivement par cabergoline. Les caractéristiques de ce groupe sont détaillées dans le tableau 11.

**Tableau 11 : Caractéristiques des patients traités par cabergoline seule**

Caractéristiques	patients traités par cabergoline seule
	n = 33
Nombre de patient - n (%)	
Récidive	23 (70)
Rémission	10 (30)
Type d'adénome - n (%)	
Microprolactinome	23 (72)
Macroprolactinome enclos	6 (17)
Hyperprolactinémie idiopathique	4 (11)
Sexe - n (%)	
Femmes	31 (94)
Hommes	2 (6)
Chirurgie - n	3
Âge au diagnostic - années	
Moyenne $\pm$ SD	31,1 $\pm$ 11,3
Médiane	29
Min-Max	16-51
Âge lors de la 1 <sup>ère</sup> fenêtre thérapeutique - années	
Moyenne $\pm$ SD	34,7 $\pm$ 12,0
Médiane	32
Min-Max	20-57
Prolactinémie avant le traitement - ng/ml	DM = 0
Moyenne $\pm$ SD	107,4 $\pm$ 85,7
Médiane	90
Min-Max	27-410
Durée de traitement par AD - mois	
Moyenne $\pm$ SD	51,6 $\pm$ 29,9
Médiane	43,5
Min-Max	34-125,5
Grossesse - n	3
Ménopause - n	3

(abréviations : Min, minimum ; Max, maximum ; PRL, prolactine ; AD, agonistes dopaminergiques ; NS, non significatif ; SD, écart-type standard ; DM, nombre de données manquantes)

Dans le groupe des 33 patients traités par cabergoline seule, 10 patients maintiennent un taux de prolactine normal un an après l'arrêt de la cabergoline soit 30,3%.

Les patients maintenant un taux de prolactine normal ont été traités selon une médiane de 43,5 mois contre 44,75 mois dans le groupe de patients ayant récidivé ; ce qui n'est pas statistiquement différent ( $p = 0,67$ ). La posologie totale de cabergoline administrée ou la posologie maximale de cabergoline utilisée ne diffèrent pas non plus entre les deux groupes (respectivement  $p = 0,44$  et  $p = 0,66$ ) (cf. tableau 12).



**Tableau 12 : Facteurs prédictifs de rémission après la 1<sup>ère</sup> fenêtre thérapeutique chez les patients traités par cabergoline seule**

Caractéristiques	Récidive	Rémission	p
	n = 23	n = 10	
Type d'adénome - n (%)			
Microprolactinome	16	7	
Macroprolactinome enclos	3	3	
Hyperprolactinémie idiopathique	4	0	
Âge au diagnostic - années			
Moyenne ± SD	28,7±10,2	33,5±13,6	
Médiane	27	29	NS
Min - Max	16-47	17-51	
Âge lors de la 1 <sup>ère</sup> fenêtre thérapeutique - ans			
Moyenne ± SD	32,9±10,5	38,6±14,6	
Médiane	32	36	NS
Min - Max	20-51	20-57	
Prolactinémie au diagnostic - ng/ml			
Moyenne ± SD	118,8±87,7	81,4±79,1	
Médiane	96	50,5	NS
Min - Max	28-410	27-290	
Prolactinémie à l'arrêt de la cabergoline - ng/ml	DM = 2		
Moyenne ± SD	6,9±6,9	5,7±4,4	
Médiane	5	4,65	NS
Min - Max	i-26,3	0,7-15	
Nadir de prolactine - ng/ml	DM = 1		
Moyenne ± SD	3,04±3,6	5,18±4,8	
Médiane	1,75	4,4	NS
Min - Max	0-11	0-15	
Nadir de PRL sous la plus faible dose AD- ng/ml	DM = 1		
Moyenne ± SD	8,6±12,7	5,48±4,6	
Médiane	5	4,4	NS
Min - Max	i-59	0,7-15	
Réduction de la prolactinémie - %	DM = 2		
Moyenne ± SD	89,2±20,3	89,3±9	
Médiane	6-100	68-98	NS
Min - Max	95	91,5	
Durée totale de DOSTINEX - mois			
Moyenne ± SD	50,5±18,1	54±27,2	
Médiane	43,5	44,75	NS
Min - Max	34-104	36-125,5	
Posologie totale de DOSTINEX - mg			
Moyenne ± SD	72,9±35,0	96,0±134,3	
Médiane	66,5	54,4	NS
Min - Max	23,5-162,5	35,2-476,5	
Posologie maximale de DOSTINEX - mg/sem			
Moyenne ± SD	0,54±0,25	0,5±0,29	
Médiane	0,5	0,5	NS
Min - Max	0,25-1,5	0,25-1	
Grossesse - n	2	1	
Ménopause - n	0	3	

(abréviations : i, indétectable ; Min, minimum ; Max, maximum ; AD, agonistes dopaminergiques ; PRL, prolactine ; NS, non significatif SD, écart-type standard ; DM, nombre de données manquantes)

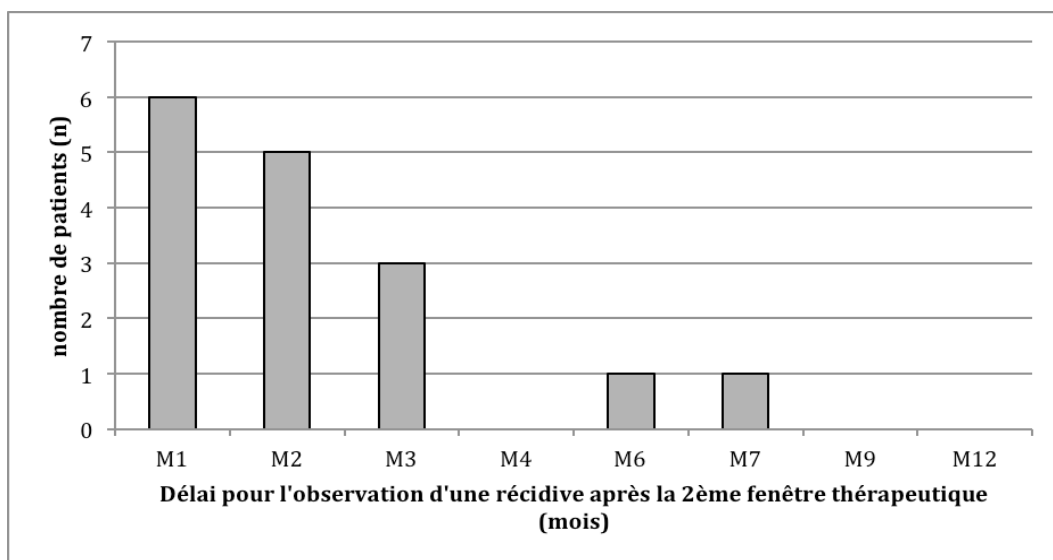
## Etude des patients ayant eu plusieurs fenêtres thérapeutiques

### *Analyse après la 2<sup>ème</sup> fenêtre thérapeutique*

37 patients ont récidivé après la 1<sup>ère</sup> fenêtre thérapeutique. Parmi ces patients, 18 n'ont pas eu de 2<sup>ème</sup> fenêtre thérapeutique : 15 d'entre eux ont débuté une nouvelle période de traitement par agonistes dopaminergiques depuis moins de 3 ans, 1 patiente est insuffisamment contrôlée pour être dans les meilleures conditions pour arrêter le traitement, 1 patiente est actuellement enceinte et 1 patiente est actuellement perdue de vue.

Parmi les 19 patients qui ont eu une 2<sup>ème</sup> fenêtre thérapeutique, 3 ont maintenu un taux de prolactine normal après la 2<sup>ème</sup> fenêtre thérapeutique, soit 17%. Une de ces patientes a été ménopausée au cours de la deuxième période de traitement.

Les 14 autres patients ont récidivé dans les trois premiers mois. (cf. figure 9) 2 patients ont un délai de récidence plus long (6 et 7 mois) mais nous manquons de données antérieure. Il se pourrait donc que le taux de prolactine se soit majoré auparavant.



**Figure 9 : Délai pour l'observation d'une récidence après la deuxième fenêtre thérapeutique**

L'ensemble des patients maintenant un taux de prolactine normal après la deuxième fenêtre thérapeutique était traité par cabergoline (cf. tableau 13).

**Tableau 13 : Taux de rémission en fonction du traitement lors de la 2<sup>ème</sup> fenêtre thérapeutique**

2 <sup>ème</sup> fenêtre thérapeutique						
	Cabergoline DOSTINEX ®		Bromocriptine PARLODEL ®		Quinagolide NORPROLAC ®	
	Nombre de patients (n)	Nombre de patients en rémission (n)	Nombre de patients (n)	Nombre de patients en rémission (n)	Nombre de patients (n)	Nombre de patients en rémission (n)
		13	3	5	0	1
Taux de rémission	3/13		0/6			

#### *Analyse après la 3<sup>ème</sup> et la 4<sup>ème</sup> fenêtre thérapeutique*

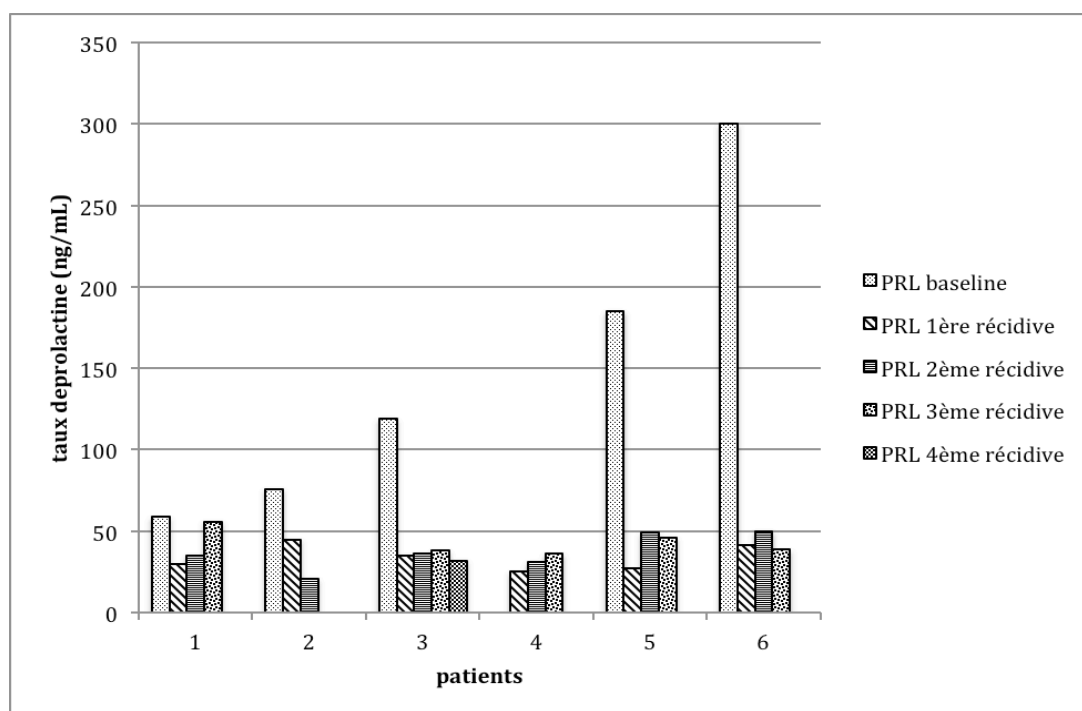
Six patients ont eu une 3<sup>ème</sup> fenêtre thérapeutique. Une patiente garde un taux de prolactine normal. Trois patientes ont eu une 4<sup>ème</sup> fenêtre thérapeutique. Deux d'entre elles gardent un taux de prolactine normal. Dans ces trois cas, les patientes ont été ménopausées au cours de leur dernière période de traitement.

**Tableau 14 : Taux de rémission en fonction du traitement après la 3<sup>ème</sup> et la 4<sup>ème</sup> fenêtre thérapeutique**

3 <sup>ème</sup> fenêtre thérapeutique						
	Cabergoline DOSTINEX ®		Bromocriptine PARLODEL ®		Quinagolide NORPROLAC ®	
	Nombre de patients (n)	Nombre de patients en rémission (n)	Nombre de patients (n)	Nombre de patients en rémission (n)	Nombre de patients (n)	Nombre de patients en rémission (n)
		3	0	3	1	0
Taux de rémission	0/3		1/3			

4 <sup>ème</sup> fenêtre thérapeutique						
	Cabergoline DOSTINEX ®		Bromocriptine PARLODEL ®		Quinagolide NORPROLAC ®	
	Nombre de patients (n)	Nombre de patients en rémission (n)	Nombre de patients (n)	Nombre de patients en rémission (n)	Nombre de patients (n)	Nombre de patients en rémission (n)
		2	1	1	1	0
Taux de rémission	1/2		1/1			

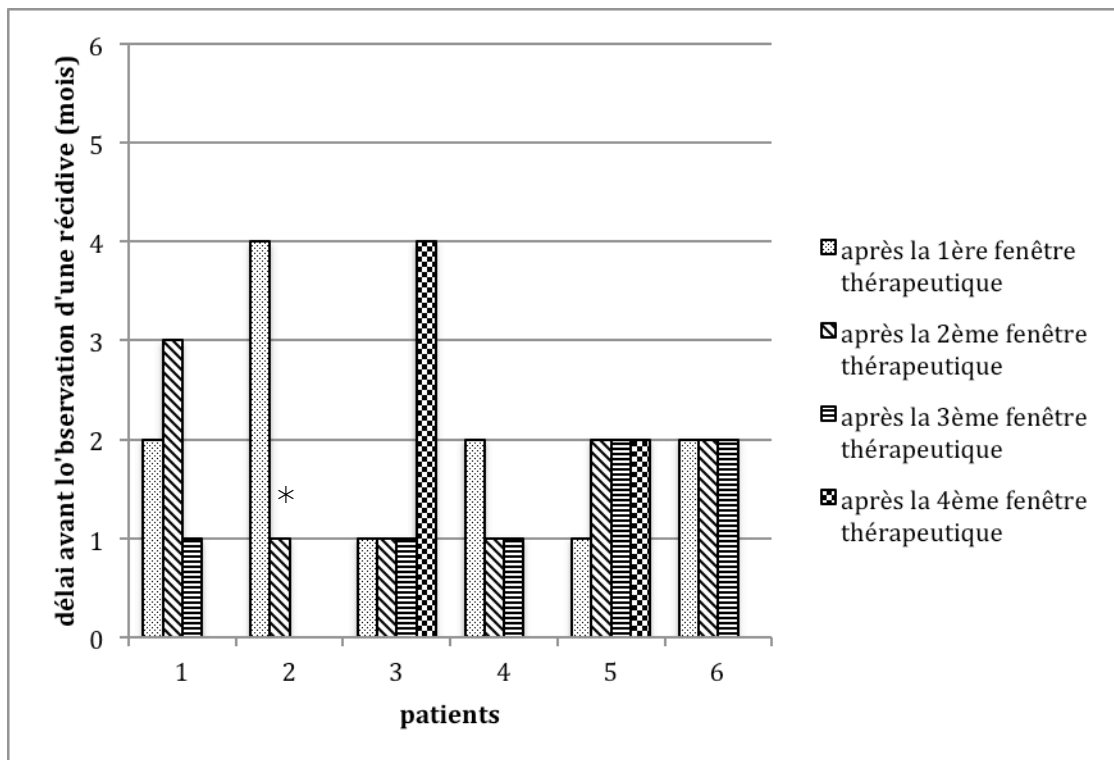
Si lors de la première récurrence, le taux de prolactine est significativement plus bas qu'au moment du diagnostic, la prolactinémie semble rester stable lors de la récurrence des autres fenêtres thérapeutiques (cf. figure 11).



**Figure 10 : Comparaison des taux de prolactine avant l'introduction du traitement et après les différentes récurrences chez les 6 patientes ayant eu au moins trois fenêtres thérapeutiques**

Patiente 2 en rémission après la 3<sup>ème</sup> fenêtre thérapeutique  
 Patiente 4 : prolactine au moment du diagnostic non connue  
 (abréviations : PRL, prolactine, PRL baseline, prolactine au diagnostic)

Même après plusieurs séquences de trois ans de traitement, la récurrence ne survient pas plus tardivement. Le délai avant l'observation d'une récurrence est toujours inférieur à six mois (cf. figure 11).



**Figure 11 : Délais de rémission avant l'observation d'une récurrence chez les 6 patientes ayant eu au moins trois fenêtres thérapeutiques.**

\*patiente en rémission après la 3<sup>ème</sup> fenêtre thérapeutique

*Au total...*

Dans notre cohorte totale de 54 patients, 25 patients sont en rémission après une ou plusieurs fenêtres thérapeutiques soit 46% des patients.

Parmi les patientes qui ont eu une rémission après au moins deux fenêtres thérapeutiques (n = 6), 4 ont été ménopausées au cours de la dernière période de traitement.

Même si les effectifs sont de petite taille, il ne semble pas que le taux de rémission soit meilleur après la réalisation de plusieurs fenêtres thérapeutiques. Les taux de prolactine

lors des récurrences sont sensiblement égaux à ceux au début de la nouvelle période de traitement. Enfin, comme après la première fenêtre thérapeutique, la récurrence survient dans les trois premiers mois dans la grande majorité des cas.

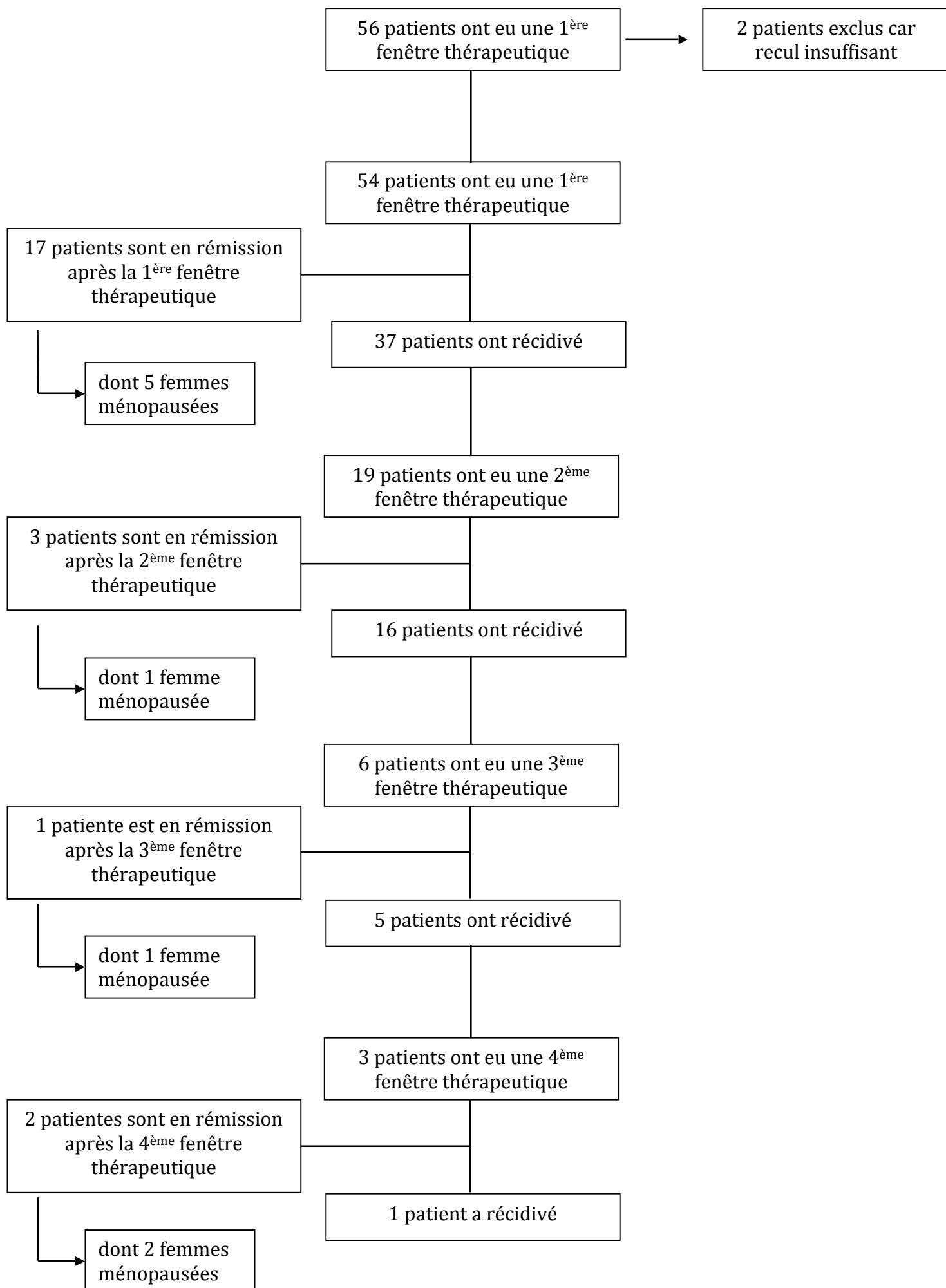


Figure 12 : Suivi de notre cohorte de 56 patients

## DISCUSSION

### **Taux de rémission après deux ans de traitement**

Dans cette étude rétrospective, portant sur une cohorte de 56 patients traités par agonistes dopaminergiques depuis au moins deux ans pour une hyperprolactinémie secondaire à un microadénome à prolactine, un macroprolactinome enclos ou à une hyperprolactinémie primaire idiopathique, nous avons démontré que dans 31,5% des cas, les patients maintenaient un taux normal de prolactine un an après la réalisation d'une première fenêtre thérapeutique.

D'autres études antérieures ont examiné le taux de rémission des adénomes à prolactine après l'arrêt des agonistes dopaminergiques. Dans une étude prospective, Colao et coll. (60) a étudié une grande cohorte de 200 patients dont 105 microprolactinomes. Cette étude incluait uniquement des patients pour lesquels l'adénome avait complètement disparu sur l'IRM ou dont la taille avait diminué de plus de 50% depuis l'introduction du traitement et qui n'envahissait pas les sinus caverneux. Le taux de rémission est bien plus élevé dans cette étude que dans la notre. En effet, 69% (73/105) des patients ayant un microprolactinome sont en rémission à une médiane de 36 mois après l'arrêt du traitement. La proportion s'élève à 71% (92/130) si on inclut les patients suivis pour une hyperprolactinémie idiopathique.



Nos résultats sont davantage en accord avec ceux rapportés dans les autres études où les taux de rémission varient entre 6,6 et 44% après interruption de la bromocriptine et 17 à 31% après arrêt de la cabergoline. La différence entre notre étude et celle de Colao et coll. (60) peut être expliquée par l'application de critères stricts avant l'arrêt du traitement, incluant une réduction du volume tumoral et le maintien d'une période prolongée de traitement après l'obtention de la normoprolactinémie.

Dans le protocole de notre étude, les agonistes dopaminergiques étaient interrompus après trois ans de traitement chez les patients maintenant un taux normal de prolactine sous la plus petite dose d'agonistes dopaminergiques (le plus souvent la cabergoline). Cependant, certains patients pour lesquels ce protocole a été réalisé pour les fenêtres thérapeutiques ultérieures, ont eu une première fenêtre thérapeutique après seulement deux ans et demi de traitement, ce qui explique une petite hétérogénéité. Toutefois, dans le groupe de patients traités par cabergoline seule, le traitement a été conduit pendant au minimum 34 mois et le taux de rémission n'est pas plus élevé (30,3%).

Parmi ces études, trois (89–91) ont étudié le taux de rémission après avoir sélectionné une cohorte de patients selon les critères définis dans les recommandations (33). Les taux de rémission dans ces études varient entre 22 et 46%. A noter toutefois que Kharlip et coll. (89) qui rapporte le taux de rémission le plus élevé, a inclus des patients pour lesquels le recul après rémission est court (2 mois). Nos résultats sont en accord avec ces données récentes de la littérature (cf. tableau 15).

**Tableau 15 : Etudes des taux de rémission de l'hyperprolactinémie après fenêtre thérapeutique des agonistes dopaminergiques depuis les recommandations et l'étude de Colao et coll.**

Référence	Nombre de patients				Traitement	Durée du traitement (mois)	Normalisation de la prolactine (%)	Durée de suivi sans traitement (mois)
	Total	Micro	Macro	NTH				
Colao, 2003	200	105	70	25	CAB	> 24	68,5 (69 : micro)	24-60
Biswas, 2005	22	22	0	0	BRC	Médiane : 36	50	> 12
	67	67	0	0	CAB	Médiane : 36	31,3	> 12
Kharlip, 2009	46	31	11	4	CAB	52	46	2-48
Huda, 2010	40	40	0	0	AD	Moyenne : 108	22,5	> 12
Barber, 2011	60	45	15	0	CAB et BRC	Moyenne : 49	28 (36 : micro)	NC
<b>Notre étude</b>	<b>54</b>	<b>37</b>	<b>10 enclos</b>	<b>7</b>	<b>CAB, BRC et QUI</b>	<b>Moyenne : 66</b> <b>Médiane : 45</b>	<b>31,5</b>	<b>12-72</b>

(abréviations : micro, microprolactinomes ; macro, macroprolactinomes ; NPH, hyperprolactinémies idiopathiques ; BRC, bromocriptine ; CAB, cabergoline ; QUI, quinagolide ; AD, agonistes dopaminergiques)

En sélectionnant les patients selon la durée de traitement par cabergoline, le maintien de taux normaux de prolactine sous la plus petite dose d'agonistes dopaminergiques sans tenir compte de critères morphologiques, nous observons un taux de rémission comparable aux études internationales ayant sélectionné leurs patients aussi sur des critères d'imagerie. Il apparaît donc que les critères morphologiques ne soient pas des critères indispensables à la réalisation d'une fenêtre thérapeutique dans le cas des prolactinomes de petite taille enclos.

## **Facteurs prédictifs de bonne réponse à l'arrêt du traitement**

### *Influence du taux de prolactine au diagnostic*

Nous n'avons pas mis en évidence l'influence du taux de prolactine avant l'introduction du traitement sur le taux de rémission après l'arrêt des agonistes dopaminergiques. Cette relation avait été décrite dans des études incluant des cohortes de

microprolactinomes comme celle de Moriondo et coll. (43) et plus récemment dans les études de Biswas et coll. (41) et Colao et coll. (60). Cette relation n'est en revanche, pas retrouvée dans l'étude de Huda et coll. (90) qui inclut aussi uniquement des microprolactinomes.

Toutefois, dans l'étude de Colao et coll. (60) la différence est significative dans la cohorte des microprolactinomes mais pas dans celle des patients pris en charge pour une hyperprolactinémie primaire idiopathique.

Dans notre étude, s'il n'y a pas de différence en terme de moyenne, on note toutefois que la médiane du taux de prolactine au diagnostic est plus élevée dans le groupe des patients qui ont récidivé que dans le groupe des patients en rémission (respectivement 94 et 53 ng/ml). L'influence du taux de base de prolactine sur les taux de rémission devra être revue en augmentant les effectifs de la cohorte.

### *Influence du nadir de prolactine avant l'arrêt du traitement*

Colao et coll. (88) a souligné qu'un nadir de prolactine pendant le traitement inférieur à 5,2 ng/ml était un facteur prédictif fort de rémission dans une cohorte de microprolactinomes, macroprolactinomes et hyperprolactinémies primaires idiopathiques. Pour définir dans notre cohorte le nadir de prolactine prédictif d'une rémission, il faudrait pour chaque méthode de dosage et particulièrement celle utilisée au CHRU de Lille réaliser une courbe ROC. Dans notre étude, compte tenu de kits de dosage différents, nous n'avons pas pu évaluer ce paramètre.

Kharlip et coll. (89) retrouve également une relation entre le nadir de prolactine et le risque de récurrence même si cette relation est à la limite de la significativité ( $p =$

0,062). Il estime même que chaque ng/ml de prolactinémie est associé à une augmentation du 8% du risque de récurrence.

Dans notre cohorte, nous n'avons pas mis en évidence le nadir de prolactine comme facteur prédictif de bonne réponse puisque nous avons sélectionné que les patients pour lesquels la prolactinémie restait dans les valeurs basses de la normale sous la plus petite dose d'agonistes dopaminergiques. Le traitement n'a pas été interrompu chez les patients dont le taux de prolactine était dans les valeurs hautes de la normale.

### *Influence de la durée totale de traitement*

Dans l'ensemble de sa cohorte de patients traités en moyenne 43 +/- 15 mois, Colao et coll. (60) ne met pas en évidence de relation entre la durée moyenne de traitement et le taux de rémission. Cependant, l'analyse du sous-groupe des microprolactinomes met en évidence une relation statistiquement significative entre la durée médiane du traitement et le taux de rémission.

Dans les études plus anciennes, les durées de traitement étaient très variables allant de 12 à 58,8 mois. Dans la méta-analyse de Dekkers et coll. (87) reprenant 17 de ces études, la durée totale de traitement apparaît comme un facteur prédictif de rémission. Toutefois, il semblerait aux vues des taux de récurrence dans les plus anciennes études qu'un an de traitement soit trop court. La durée minimale de traitement recommandée par l'Endocrine Society a donc été de 2 ans (3 ans pour la Pituitary Society).

Si un traitement pendant au moins deux ans, conduit à des taux de rémission satisfaisants, existe-t-il une valeur ajoutée pour un traitement prolongé au delà de trois ans?

Il ne semble pas. En effet, dans l'étude de Huda et coll. (90), qui met pourtant en évidence la durée du traitement comme un facteur prédictif fort de rémission, le taux de rémission n'est pas meilleur (22,5%) malgré une durée de traitement significativement plus longue que dans les autres études (13 +/- 6 ans).

Dans notre étude, nous n'avons pas mis en évidence de relation entre la durée de traitement et le taux de rémission. De plus, l'analyse du taux de rémission chez les patients traités plus de cinq ans est comparable à celui des patients traités entre deux et trois ans.

Cependant, pour permettre d'évaluer de façon exacte l'influence de la durée du traitement sur les taux de bonne réponse après l'arrêt des agonistes dopaminergiques, il faudrait réaliser une étude prospective dans laquelle les patients seraient traités selon une durée variable (incluant 2, 3, 5, 10 et 15 ans de traitement) ; mais cette étude est difficilement réalisable.

Une alternative est l'étude comparative du taux de rémission en fonction des durées cumulatives de traitement après plusieurs séquences de trois ans de traitement. Il s'agit d'un des objectifs de l'étude prospective que nous débutons.

### *Influence des doses de cabergoline utilisées*

La physiopathologie des prolactinomes n'est pas encore bien connue même s'il a bien été démontré que la résistance aux agonistes dopaminergiques était en rapport avec une

moindre expression des récepteurs D2 à la surface des cellules adénomateuses. En terme de réponse aux agonistes dopaminergiques, les adénomes qui récidivent le plus sont-ils les moins sensibles aux agonistes dopaminergiques?

Dans la cohorte des microprolactinomes de l'étude de Colao et coll. (60), la dose maximale de cabergoline utilisée est significativement plus élevée dans le groupe récidive comparé au groupe rémission. Cependant, cette relation n'est pas retrouvée dans l'étude de Kharlip et coll. (89) ni dans notre cohorte.

L'équipe de Huda et coll. (90), quant à elle, ne met pas en évidence de différence significative entre les deux groupes vis-à-vis de la dose totale d'agonistes dopaminergiques utilisée, que ce soit la bromocriptine ou la cabergoline. Cependant les effectifs dans ces deux sous groupes sont petits, respectivement 15 et 11 patients.

Nous n'avons pas non plus mis en évidence d'association entre le taux de rémission et la dose totale de cabergoline utilisée dans un sous groupe de 33 patients.

Dans son étude, Kharlip et coll. (89) n'a pas montré un taux de rémission significativement différent entre le groupe traité par 0,5 mg/sem ou moins de cabergoline et les autres patients.

Dans notre étude, la fenêtre thérapeutique était proposée uniquement lorsque la prolactinémie restait normale à la plus petite dose d'agonistes dopaminergiques, le plus souvent 0,25 mg/sem de cabergoline ; ce qui explique que nous n'ayons pas mis en évidence ce facteur comme prédictif d'une bonne réponse à l'arrêt du traitement.

## **Question de l'influence du volume de l'adénome sur la rémission après l'arrêt du traitement**

La Pituitary Society souligne que la fenêtre thérapeutique est plus sûre chez les patients ne présentant plus de tumeur sur l'IRM et recommande l'arrêt des agonistes dopaminergiques chez les patients pour lesquels le volume tumoral a significativement diminué.

Ces recommandations sont rédigées pour la prise en charge des microprolactinomes mais également des macroprolactinomes. Si la réduction du volume adénomateux dans les macroprolactinomes est un reflet de la bonne réponse aux agonistes dopaminergiques, en est-il de même pour les microprolactinomes?

Dans l'étude de Huda et coll. (90) portant sur 40 microprolactinomes, 36 patients ont bénéficié d'une IRM avant l'arrêt du traitement. Ces IRM ont été classées en normale si la lésion adénomateuse avait disparu ou anormale si elle persistait (quelque soit sa taille). La disparition totale de l'adénome était un facteur prédictif fort de bonne réponse à l'arrêt du traitement.

Ces résultats sont confirmés par l'analyse statistique du sous-groupe des microprolactinomes dans l'étude de Colao et coll. (60) où la réduction du volume tumoral est statistiquement plus importante dans le groupe rémission que dans le groupe récurrence. En 2007, Colao et coll. (88) confirme ces résultats en ajoutant qu'une taille du reliquat adénomateux inférieure à 3,1 mm était un facteur prédictif fort de rémission à l'arrêt du traitement.

Les études de Kharlip et coll. (89) et Barber et coll. (91) ont également confirmé les résultats rapportés par Huda et coll. (90).

Il semblerait que même dans le cas des microprolactinomes, la réduction du volume tumoral soit un facteur prédictif de bonne réponse aux agonistes dopaminergiques et soit en relation avec un meilleur taux de rémission.

Dans notre étude rétrospective, l'ensemble des patients a eu une IRM au moment du diagnostic de l'hyperprolactinémie. En revanche, toutes les images n'ont pas été réalisées dans le même centre et les dimensions de chaque adénome ne sont pas décrites avec précision. D'autre part seulement 25 patients ont eu une imagerie avant la réalisation de la fenêtré thérapeutique avec les mêmes limites que décrites précédemment. Nous n'avons donc pas tenu compte des résultats de l'IRM et pourtant nous trouvons des taux de rémission comparables. L'IRM ne semble pas indispensable pour décider de la réalisation d'une fenêtré thérapeutique. En revanche, il est nécessaire d'en réaliser une lors de la fenêtré thérapeutique pour pouvoir suivre l'évolution d'un éventuel reliquat à l'arrêt du traitement.

### **Délai de suivi avant l'observation d'une récurrence**

Il est reconnu que la cabergoline a une longue durée d'action, qui peut persister pendant des semaines ou des mois suivant l'arrêt du traitement.

Dans notre étude, la récurrence survient dans les trois premiers mois même après au moins deux ans de traitement (et une médiane de 3,8 ans) chez 76% des patients. 97% des patients récidivent dans la première année.



Ces résultats sont concordants avec les données de la littérature. Dans l'étude de Huda et coll. (90) 79,4% des patients récidivent dans les trois premiers mois et à 6 mois, 100% des patients ont récidivé. Dans l'étude de Barber et coll. (91) la récurrence survient entre 3 et 12 mois avec un délai moyen pour l'observation d'une récurrence de 4,8 mois. Cependant, après l'arrêt du traitement, la prolactinémie n'était contrôlée que tous les trois mois, ce qui ne permet pas d'exclure une récurrence plus précoce.

Notre étude confirme que l'évaluation de la prolactinémie tous les mois pendant les trois premiers mois est utile et fiable pour déterminer les patients qui maintiennent un taux de prolactine normal. Récemment, l'Endocrine Society a révisé les recommandations sur la prise en charge des prolactinomes, statuant qu'il est raisonnable d'interrompre le traitement sous conditions d'un suivi rigoureux défini par un dosage de la prolactinémie mensuel pendant 3 mois puis à 6 mois et 1 an, puis tous les ans.

Toutefois, une surveillance prolongée est nécessaire puisque à l'instar de notre étude la récurrence peut encore avoir lieu, dans de rares cas, trois ans après l'arrêt des agonistes dopaminergiques.

Certaines études ont trouvé des délais de récurrence plus longs. Biswas et coll. (41) et Colao et coll. (60) retrouvent tous les deux un délai médian avant l'observation d'une récurrence de douze mois. A noter toutefois que Biswas définit la récurrence comme une récurrence symptomatique de l'hyperprolactinémie ce qui peut expliquer la différence de délai avec notre étude.

Dans l'étude de Kharlip et coll. (89), la plupart des récurrences surviennent dans la première année mais le délai de suivi dans cette étude est court (15 mois), ce qui ne permet pas de mettre en évidence les récurrences plus tardives.

## **Mécanismes histologiques pouvant expliquer la persistance de taux normaux de prolactine à l'arrêt des agonistes dopaminergiques**

Un effet cytotoxique des agonistes dopaminergiques pourrait expliquer la persistance de taux normaux de prolactine après un traitement prolongé par des agonistes dopaminergiques même après leur arrêt (97,98).

La rémission des prolactinomes a aussi été décrite dans le cadre de l'évolution naturelle de microprolactinomes ou d'hyperprolactinémies primaires idiopathiques non traités (17,18,21). Toutefois les taux moyens de rémission à 5 ans de 67% dans le cadre des microprolactinomes dans l'étude Colao et coll. (88) sont bien plus élevés que ceux rapportés dans la littérature suite à une régression spontanée.

D'autres facteurs comme la grossesse ou la ménopause peuvent aussi influencer l'évolution tumorale (26,29).

Deux études (41,90), tout comme la notre ont étudié l'influence d'une grossesse durant la période de traitement sur le succès de la rémission à l'arrêt du traitement. Aucune des études n'a mis en évidence de relation significative.

Une seule étude (60) a évalué l'association entre ménopause et rémission de l'hyperprolactinémie à l'arrêt du traitement par agonistes dopaminergiques, sans toutefois l'identifier comme un facteur prédictif de rémission.

Dans notre étude nous avons mis en évidence une association entre le taux de rémission et l'évolution vers la ménopause avant l'arrêt des agonistes dopaminergiques que ce soit après la première fenêtre thérapeutique ou après les suivantes. En effet, si le taux de rémission est de 31,5% dans la cohorte générale après la première fenêtre

thérapeutique, il s'élève à 70% chez les femmes ménopausées. Dans cette population, il est donc difficile d'évaluer le rôle relatif des agonistes dopaminergiques et de la ménopause dans la survenue d'une rémission.

Dans notre étude, nous soulignons également l'évolution particulière des patients avec une hyperprolactinémie idiopathique. En effet, aucun patient n'est en rémission après la première fenêtre thérapeutique. Leur récurrence est précoce après l'arrêt du traitement avec des taux de prolactine comparables à ceux avant traitement. Les taux de rémission sont difficiles à comparer d'une étude à l'autre. En effet les critères diagnostiques pour retenir le diagnostic d'hyperprolactinémie idiopathique ne sont pas toujours précisés dans les protocoles des études et les groupes sont sans doute hétérogènes. En ce qui concerne notre étude, le nombre de patientes avec hyperprolactinémie primaire idiopathique est trop faible pour pouvoir conclure. Cette tendance à une récurrence plus fréquente nécessite confirmation sur un plus grand échantillon.

### **Echec d'une première fenêtre thérapeutique... et après?**

Si l'analyse des taux de rémission et de récurrence ainsi que les facteurs prédictifs de bonne réponse après une première fenêtre thérapeutique commence à être bien documentée, très peu d'études se sont intéressées aux patients ayant récidivé après une première fenêtre thérapeutique.

Parmi les études récentes, aucune n'a inclus un sous-groupe de patients pris en charge pour un microprolactinome en échec après une première fenêtre thérapeutique. Quelques études plus anciennes (43,85) ont inclus des microprolactinomes opérés ou

ayant eu une première ligne de traitement ; mais les taux de rémission et le devenir des patients ne sont pas bien précisés.

Dans notre cohorte, parmi les 37 patients qui ont récidivé, 19 ont eu au moins une deuxième fenêtre thérapeutique. L'étude de ce sous-groupe, n'a pas montré un taux de rémission plus élevé après une nouvelle période de trois ans de traitement. En effet, six patientes sont en rémission après au moins deux fenêtres thérapeutiques soit 32%.

Parmi les patientes présentant une rémission après plusieurs fenêtres thérapeutiques, la majorité ont été ménopausées au cours de la dernière période de traitement. Il est donc difficile de distinguer, chez ces patientes, un effet du traitement ou l'évolution naturelle de l'adénome après la ménopause.

La période entre l'arrêt du traitement et la survenue de la récurrence n'est pas plus longue après une deuxième période de traitement. En effet, après l'échec d'une deuxième fenêtre thérapeutique, 87,5% des patients récidivent dans les trois premiers mois et un seul patient a récidivé au delà de 6 mois.

Enfin, si le taux de prolactine est significativement plus bas après la récurrence de la première fenêtre thérapeutique, on n'observe pas cette même tendance après les échecs des fenêtres thérapeutiques suivantes. Toutefois, les effectifs sont faibles et cette tendance nécessite confirmation sur un plus grand échantillon.

### *Quand reprendre le traitement par agonistes dopaminergiques?*

Selon les recommandations actuelles, le traitement par agonistes dopaminergiques est repris dès l'augmentation de la prolactinémie au delà de la normale quelque soit les

symptômes. Dans le cas des microprolactinomes pour lesquels la croissance de l'adénome ne pose pas de problème, le traitement par agonistes dopaminergiques est indiqué pour traiter les symptômes liés à l'hyperprolactinémie.

Or dans une étude, Kharlip et coll. (89) montre qu'à la récurrence seulement 28% des patients sont symptomatiques, ce qui suggère la possibilité d'une reprise du traitement plus tardive uniquement en cas de réapparition des symptômes ; d'autant plus qu'aucun effet délétère de l'hyperprolactinémie sur l'organisme n'a été démontré, y compris en ce qui concerne le lien éventuel entre hyperprolactinémie et cancer du sein (31).

En revanche, cette conduite ne semble pas influencer les taux de rémissions à long terme. En effet dans l'étude de Biswas et coll. (41) réalisée avant la parution des recommandations, dans laquelle le traitement a été repris uniquement en cas d'hyperprolactinémie symptomatique, les taux de rémission ne sont pas plus élevés que dans les autres études réalisées selon les recommandations.

Cette conduite permettrait, chez des patients bien informés, des périodes de fenêtre thérapeutique plus longues.

## **Les limites de notre étude**

Notre analyse rétrospective comporte certaines limites.

A l'inclusion des patients dans cette étude nous avons voulu sélectionner les patients en fonction du suivi d'un seul praticien afin d'avoir une uniformité dans la prise en charge et dans la réalisation des fenêtres thérapeutiques. En fait, parmi ces patients, certains étaient déjà suivis depuis plusieurs années et pour quelques uns, une première fenêtre thérapeutique avait été réalisée avant la publication des recommandations et donc selon des modalités différentes.

Toutes les données n'ont pas pu être recueillies, compte-tenu de l'ancienneté de certains dossiers.

Par ailleurs, il existe un biais sur le dosage des taux de prolactine. Les kits de dosage étant différents d'un laboratoire à l'autre, les normes varient de façon importante. La comparaison des taux de prolactine réalisés avec différents kits de dosage doit être interprétée avec réserve. Dans l'idéal, il aurait fallu que tous les prélèvements soient réalisés au CHRU, ce qui est difficile quand la surveillance est aussi rapprochée qu'après l'arrêt des agonistes dopaminergiques.

Dans notre étude les résultats de l'imagerie n'ont pas été utilisés pour décider ou non de la réalisation d'une fenêtre thérapeutique. Néanmoins le pourcentage de patients chez lesquels nous observons une absence de récurrence de l'hyperprolactinémie à distance de l'arrêt du traitement est comparable à celui observé dans la majorité des études

récentes. Ceci suggère que les critères morphologiques prônés par Colao et coll. ne sont pas indispensables pour sélectionner les patients candidats à l'arrêt du traitement. Cependant il reste important de réaliser une imagerie au moment de la fenêtre thérapeutique, pour pouvoir suivre l'évolution d'un éventuel reliquat à l'arrêt des agonistes dopaminergiques.

## CONCLUSION

Les adénomes à prolactine sont les tumeurs hypophysaires sécrétantes les plus fréquentes, qui touchent principalement les jeunes femmes en âge de procréer. Le traitement médical par des agonistes dopaminergiques comme la cabergoline ou la bromocriptine est le traitement de première intention. Généralement, le traitement est poursuivi pendant plusieurs décennies voir même à vie. Cependant, les effets secondaires et le coût d'un traitement au long cours sont des préoccupations importantes, d'autant plus que la mise en évidence de valvulopathies à de très fortes doses d'agonistes dopaminergiques a mis une suspicion quant à l'innocuité du traitement. Il apparaît donc important de se poser la question de la durée optimale du traitement de l'hyperprolactinémie.

Actuellement, il est bien établi que le traitement peut être arrêté après une période prolongée avec des taux de rémission satisfaisants chez des patients sélectionnés.

Dans notre étude rétrospective, nous avons confirmé que 31,5% des patients pris en charge pour un microprolactinome, un macroprolactinome enclos ou une hyperprolactinémie idiopathique maintenaient un taux de prolactine normal après près de trois ans de traitement, ce qui est en accord avec les données récentes de la littérature.



En cas de récurrence, la réascension des taux de prolactine est très précoce puisque près de 75% des patients récidivent dans les trois premiers mois. Un suivi rapproché est donc nécessaire dès l'interruption des agonistes dopaminergiques.

Nous n'avons retrouvé aucun facteur prédictif de rémission décrit dans les précédentes études. L'évolution vers la ménopause augmente les chances de rémission à l'arrêt du traitement.

Peu d'études avaient rapporté le devenir des patients après l'échec d'une première fenêtre thérapeutique. Dans notre cohorte, 19 patients ont eu au moins une deuxième fenêtre thérapeutique. Le suivi ne met pas en évidence de meilleurs taux de rémission ni des délais plus longs avant la récurrence de l'hyperprolactinémie.

Même si les effectifs sont encore faibles, il semble coexister deux types de patients : les patients en rémission après au moins deux ans de traitement et les patients qui récidivent quelque soit le nombre de fenêtres thérapeutiques jusqu'à l'évolution vers la ménopause. Au terme de ce travail, nous n'avons pas réussi à mettre en évidence de critères qui permettraient de distinguer ces deux populations de patients.

Au terme de cette étude, il paraît intéressant d'interrompre les agonistes dopaminergiques au bout de trois ans de traitement. Les recommandations suggèrent la reprise du traitement dès la constatation de la récurrence de l'hyperprolactinémie. Cependant, dans le cas des microprolactinomes, pour lesquels l'augmentation du volume

tumoral n'est pas un problème, le traitement ne pourrait-il pas être repris seulement en cas de réapparition des signes cliniques? Une telle attitude permettrait ainsi aux patients de plus longues périodes sans traitement.

Ce travail rétrospectif est le point de départ pour une étude prospective des patients suivis dans le service d'Endocrinologie pour une hyperprolactinémie secondaire à un petit adénome ou à une hyperprolactinémie primaire idiopathique. Elle permettra d'une part de confirmer les taux de succès de la première fenêtre thérapeutique en incluant de nouveaux patients. D'autre part, elle permettra la poursuite du suivi des patients en cours de traitement, pour lesquels une deuxième voir une troisième fenêtre thérapeutique est programmée et ainsi mieux caractériser leur évolution et d'éventuels facteurs prédictifs de rémission prolongée.

Même si les prolactinomes sont des affections endocriniennes fréquentes, elles restent rares et une étude multicentrique permettrait d'augmenter largement le nombre de patients étudiés.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Ciccarelli A, Daly AF, Beckers A. The epidemiology of prolactinomas. *Pituitary*. 2005;8(1):3-6.
2. Davis JR, Farrell WE, Clayton RN. Pituitary tumours. *Reproduction*. 2001 mars;121(3):363-71.
3. Arafah BM, Nasrallah MP. Pituitary tumors: pathophysiology, clinical manifestations and management. *Endocr. Relat. Cancer*. 2001 déc;8(4):287-305.
4. Mindermann T, Wilson CB. Age-related and gender-related occurrence of pituitary adenomas. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 1994 sept;41(3):359-64.
5. Maiter D, Primeau V. 2012 update in the treatment of prolactinomas. *Annales d'Endocrinologie*. 2012 avr;73(2):90-8.
6. Burrow GN, Wortzman G, Rewcastle NB, Holgate RC, Kovacs K. Microadenomas of the pituitary and abnormal sellar tomograms in an unselected autopsy series. *N. Engl. J. Med*. 1981 janv 15;304(3):156-8.
7. Schlechte JA. Clinical practice. Prolactinoma. *N. Engl. J. Med*. 2003 nov 20;349(21):2035-41.
8. Molitch ME. Medical management of prolactin-secreting pituitary adenomas. *Pituitary*. 2002;5(2):55-65.
9. Colao A, Sarno AD, Cappabianca P, Briganti F, Pivonello R, Somma CD, et al. Gender differences in the prevalence, clinical features and response to cabergoline in hyperprolactinemia. *Eur. J. Endocrinol*. 2003 mars;148(3):325-31.
10. Calle-Rodrigue RD, Giannini C, Scheithauer BW, Lloyd RV, Wollan PC, Kovacs KT, et al. Prolactinomas in male and female patients: a comparative clinicopathologic study. *Mayo Clin. Proc*. 1998 nov;73(11):1046-52.
11. Delgrange E, Trouillas J, Maiter D, Donckier J, Tourniaire J. Sex-related difference in the growth of prolactinomas: a clinical and proliferation marker study. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 1997 juill;82(7):2102-7.
12. Dewailly D. Hyperprolactinémies. *EMC Endocrinologie - Nutrition*. ELSEVIER MASSON.

13. Kars M, Dekkers OM, Pereira AM, Romijn JA. Update in prolactinomas. *Neth J Med.* 2010 mars;68(3):104-12.
14. Melmed S. Pathogenesis of pituitary tumors. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 1999 mars;28(1):1-12, v.
15. March CM, Kletzky OA, Davajan V, Teal J, Weiss M, Apuzzo ML, et al. Longitudinal evaluation of patients with untreated prolactin-secreting pituitary adenomas. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1981 avr 1;139(7):835-44.
16. Weiss MH, Teal J, Gott P, Wycoff R, Yadley R, Apuzzo ML, et al. Natural history of microprolactinomas: six-year follow-up. *Neurosurgery.* 1983 févr;12(2):180-3.
17. Koppelman MC, Jaffe MJ, Rieth KG, Caruso RC, Loriaux DL. Hyperprolactinemia, amenorrhea, and galactorrhea. A retrospective assessment of twenty-five cases. *Ann. Intern. Med.* 1984 janv;100(1):115-21.
18. Sisam DA, Sheehan JP, Sheeler LR. The natural history of untreated microprolactinomas. *Fertil. Steril.* 1987 juill;48(1):67-71.
19. Elsässer Imboden PN, Gomez F. [Medical treatment of prolactinoma. Quo usque tandem..]. *Rev Med Suisse.* 2005 févr 9;1(6):440-5.
20. Gillam MP, Molitch ME, Lombardi G, Colao A. Advances in the treatment of prolactinomas. *Endocr. Rev.* 2006 août;27(5):485-534.
21. Schlechte J, Dolan K, Sherman B, Chapler F, Luciano A. The natural history of untreated hyperprolactinemia: a prospective analysis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1989 févr;68(2):412-8.
22. Elster AD, Sanders TG, Vines FS, Chen MY. Size and shape of the pituitary gland during pregnancy and post partum: measurement with MR imaging. *Radiology.* 1991 nov;181(2):531-5.
23. Lebbe M, Hubinont C, Bernard P, Maiter D. Outcome of 100 pregnancies initiated under treatment with cabergoline in hyperprolactinaemic women. *Clin. Endocrinol. (Oxf).* 2010 août;73(2):236-42.
24. Yamada M, Miyake A, Koike K, Ikegami H, Aono T, Tanizawa O. Spontaneous pregnancy after a pregnancy induced by treatment in hyperprolactinemic women. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 1990 juin;35(2-3):125-9.
25. Jeffcoate WJ, Pound N, Sturrock ND, Lambourne J. Long-term follow-up of patients with hyperprolactinaemia. *Clin. Endocrinol. (Oxf).* 1996 sept;45(3):299-303.
26. Crosignani PG, Mattei AM, Scarduelli C, Cavioni V, Boracchi P. Is pregnancy the best treatment for hyperprolactinaemia? *Hum. Reprod.* 1989 nov;4(8):910-2.
27. Ampudia X, Puig-Domingo M, Schwarzstein D, Corcoy R, Espinós JJ, Calaf-Alsina J, et al. Outcome and long-term effects of pregnancy in women with hyperprolactinaemia. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 1992 sept 23;46(2-3):101-7.

28. Schlechte JA. Long-term management of prolactinomas. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007 août;92(8):2861-5.
29. Karunakaran S, Page RC, Wass JA. The effect of the menopause on prolactin levels in patients with hyperprolactinaemia. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 2001 mars;54(3):295-300.
30. Greenman Y, Tordjman K, Stern N. Increased body weight associated with prolactin secreting pituitary adenomas: weight loss with normalization of prolactin levels. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 1998 mai;48(5):547-53.
31. Brue T, Delemer B. Diagnosis and management of hyperprolactinemia: expert consensus – French Society of Endocrinology. *Annales d'Endocrinologie*. 2007 févr;68(1):58-64.
32. Cortet-Rudelli C, Sapin R, Bonneville J-F, Brue T. Diagnostic étiologique d'une hyperprolactinémie. *Annales d'Endocrinologie*. 2007 juin;68(2-3):e15-e22.
33. Casanueva FF, Molitch ME, Schlechte JA, Abs R, Bonert V, Bronstein MD, et al. Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 2006 août;65(2):265-73.
34. Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, Kleinberg DL, Montori VM, Schlechte JA, et al. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011 févr;96(2):273-88.
35. Beckers A, Socin HV. Micro-adénomes à prolactine : le traitement par cabergoline. *Médecine Thérapeutique Endocrinologie & Reproduction*. 2001 janv 23;2(6):496-500.
36. Colao A, Annunziato L, Lombardi G. Treatment of prolactinomas. *Ann. Med.* 1998 oct;30(5):452-9.
37. Di Sarno A, Landi ML, Cappabianca P, Di Salle F, Rossi FW, Pivonello R, et al. Resistance to cabergoline as compared with bromocriptine in hyperprolactinemia: prevalence, clinical definition, and therapeutic strategy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001 nov;86(11):5256-61.
38. Webster J, Piscitelli G, Polli A, Ferrari CI, Ismail I, Scanlon MF. A comparison of cabergoline and bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemic amenorrhea. Cabergoline Comparative Study Group. *N. Engl. J. Med.* 1994 oct 6;331(14):904-9.
39. Molitch ME. Pharmacologic resistance in prolactinoma patients. *Pituitary*. 2005;8(1):43-52.
40. Passos VQ, Souza JJS, Musolino NRC, Bronstein MD. Long-term follow-up of prolactinomas: normoprolactinemia after bromocriptine withdrawal. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002 août;87(8):3578-82.

41. Biswas M, Smith J, Jadon D, McEwan P, Rees DA, Evans LM, et al. Long-term remission following withdrawal of dopamine agonist therapy in subjects with microprolactinomas. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 2005 juill;63(1):26-31.
42. Johnston DG, Hall K, Kendall-Taylor P, Patrick D, Watson M, Cook DB. Effect of dopamine agonist withdrawal after long-term therapy in prolactinomas. *Studies with high-definition computerised tomography. Lancet*. 1984 juill 28;2(8396):187-92.
43. Moriondo P, Travaglini P, Nissim M, Conti A, Faglia G. Bromocriptine treatment of microprolactinomas: evidence of stable prolactin decrease after drug withdrawal. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 1985 avr;60(4):764-72.
44. Wang C, Lam KS, Ma JT, Chan T, Liu MY, Yeung RT. Long-term treatment of hyperprolactinaemia with bromocriptine: effect of drug withdrawal. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 1987 sept;27(3):363-71.
45. Rasmussen C, Brownell J, Bergh T. Clinical response and prolactin concentration in hyperprolactinemic women during and after treatment for 24 months with the new dopamine agonist, CV 205-502. *Acta Endocrinol*. 1991 août;125(2):170-6.
46. Zárate A, Canales ES, Cano C, Pilonieta CJ. Follow-up of patients with prolactinomas after discontinuation of long-term therapy with bromocriptine. *Acta Endocrinol*. 1983 oct;104(2):139-42.
47. Colao A, Lombardi G, Annunziato L. Cabergoline. *Expert Opin Pharmacother*. 2000 mars;1(3):555-74.
48. Colao A, Vitale G, Cappabianca P, Briganti F, Ciccarelli A, De Rosa M, et al. Outcome of cabergoline treatment in men with prolactinoma: effects of a 24-month treatment on prolactin levels, tumor mass, recovery of pituitary function, and semen analysis. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2004 avr;89(4):1704-11.
49. Verhelst J, Abs R, Maiter D, van den Bruel A, Vandeweghe M, Velkeniers B, et al. Cabergoline in the treatment of hyperprolactinemia: a study in 455 patients. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 1999 juill;84(7):2518-22.
50. van der Lely AJ, Brownell J, Lamberts SW. The efficacy and tolerability of CV 205-502 (a nonergot dopaminergic drug) in macroprolactinoma patients and in prolactinoma patients intolerant to bromocriptine. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 1991 mai;72(5):1136-41.
51. De Luis DA, Becerra A, Lahera M, Botella JI, Valero, Varela C. A randomized cross-over study comparing cabergoline and quinagolide in the treatment of hyperprolactinemic patients. *J. Endocrinol. Invest*. 2000 août;23(7):428-34.
52. Di Sarno A, Landi ML, Marzullo P, Di Somma C, Pivonello R, Cerbone G, et al. The effect of quinagolide and cabergoline, two selective dopamine receptor type 2 agonists, in the treatment of prolactinomas. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 2000 juill;53(1):53-60.

53. Corenblum B, Donovan L. The safety of physiological estrogen plus progestin replacement therapy and with oral contraceptive therapy in women with pathological hyperprolactinemia. *Fertil. Steril.* 1993 mars;59(3):671-3.
54. Amar AP, Couldwell WT, Chen JCT, Weiss MH. Predictive value of serum prolactin levels measured immediately after transsphenoidal surgery. *J. Neurosurg.* 2002 août;97(2):307-14.
55. Raverot G, Wierinckx A, Dantony E, Auger C, Chapas G, Villeneuve L, et al. Prognostic factors in prolactin pituitary tumors: clinical, histological, and molecular data from a series of 94 patients with a long postoperative follow-up. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010 avr;95(4):1708-16.
56. Jan M, Dufour H, Brue T, Jaquet P. Prolactinoma surgery. *Ann. Endocrinol. (Paris).* 2007 juin;68(2-3):118-9.
57. Klibanski A. Clinical practice. Prolactinomas. *N. Engl. J. Med.* 2010 avr 1;362(13):1219-26.
58. Couldwell WT, Weiss MH. Medical and surgical management of microprolactinoma. *Pituitary.* 2004;7(1):31-2.
59. Turner HE, Adams CB, Wass JA. Trans-sphenoidal surgery for microprolactinoma: an acceptable alternative to dopamine agonists? *Eur. J. Endocrinol.* 1999 janv;140(1):43-7.
60. Colao A, Di Sarno A, Cappabianca P, Di Somma C, Pivonello R, Lombardi G. Withdrawal of long-term cabergoline therapy for tumoral and nontumoral hyperprolactinemia. *N. Engl. J. Med.* 2003 nov 20;349(21):2023-33.
61. Zanettini R, Antonini A, Gatto G, Gentile R, Tesei S, Pezzoli G. Valvular heart disease and the use of dopamine agonists for Parkinson's disease. *N. Engl. J. Med.* 2007 janv 4;356(1):39-46.
62. Schade R, Andersohn F, Suissa S, Haverkamp W, Garbe E. Dopamine agonists and the risk of cardiac-valve regurgitation. *N. Engl. J. Med.* 2007 janv 4;356(1):29-38.
63. Serratrice J, Disdier P, Habib G, Viallet F, Weiller P-J. Fibrotic valvular heart disease subsequent to bromocriptine treatment. *Cardiol Rev.* 2002 déc;10(6):334-6.
64. Jähnichen S, Horowski R, Pertz HH. Agonism at 5-HT<sub>2B</sub> receptors is not a class effect of the ergolines. *Eur. J. Pharmacol.* 2005 avr 25;513(3):225-8.
65. Singh JP, Evans JC, Levy D, Larson MG, Freed LA, Fuller DL, et al. Prevalence and clinical determinants of mitral, tricuspid, and aortic regurgitation (the Framingham Heart Study). *Am. J. Cardiol.* 1999 mars 15;83(6):897-902.
66. Bogazzi F, Buralli S, Manetti L, Raffaelli V, Cigni T, Lombardi M, et al. Treatment with low doses of cabergoline is not associated with increased prevalence of cardiac valve regurgitation in patients with hyperprolactinaemia. *Int. J. Clin. Pract.* 2008 déc;62(12):1864-9.

67. Colao A, Galderisi M, Di Sarno A, Pardo M, Gaccione M, D'Andrea M, et al. Increased prevalence of tricuspid regurgitation in patients with prolactinomas chronically treated with cabergoline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008 oct;93(10):3777-84.
68. Devin JK, Lakhani VT, Byrd BF 3rd, Blevins LS Jr. Prevalence of valvular heart disease in a cohort of patients taking cabergoline for management of hyperprolactinemia. *Endocr Pract.* 2008 sept;14(6):672-7.
69. Wakil A, Rigby AS, Clark AL, Kallvikbacka-Bennett A, Atkin SL. Low dose cabergoline for hyperprolactinaemia is not associated with clinically significant valvular heart disease. *Eur. J. Endocrinol.* 2008 oct;159(4):R11-14.
70. Kars M, Pereira AM, Bax JJ, Romijn JA. Cabergoline and cardiac valve disease in prolactinoma patients: additional studies during long-term treatment are required. *Eur. J. Endocrinol.* 2008 oct;159(4):363-7.
71. Lancellotti P, Livadariu E, Markov M, Daly AF, Burlacu M-C, Betea D, et al. Cabergoline and the risk of valvular lesions in endocrine disease. *Eur. J. Endocrinol.* 2008 juill;159(1):1-5.
72. Vallette S, Serri K, Rivera J, Santagata P, Delorme S, Garfield N, et al. Long-term cabergoline therapy is not associated with valvular heart disease in patients with prolactinomas. *Pituitary.* 2009;12(3):153-7.
73. Herring N, Szmigielski C, Becher H, Karavitaki N, Wass JAH. Valvular heart disease and the use of cabergoline for the treatment of prolactinoma. *Clin. Endocrinol. (Oxf).* 2009 janv;70(1):104-8.
74. Lafeber M, Stades AME, Valk GD, Cramer MJ, Teding van Berkhout F, Zelissen PMJ. Absence of major fibrotic adverse events in hyperprolactinemic patients treated with cabergoline. *Eur. J. Endocrinol.* 2010 avr;162(4):667-75.
75. Nachtigall LB, Valassi E, Lo J, McCarty D, Passeri J, Biller BMK, et al. Gender effects on cardiac valvular function in hyperprolactinaemic patients receiving cabergoline: a retrospective study. *Clin. Endocrinol. (Oxf).* 2010 janv;72(1):53-8.
76. Tan T, Cabrita IZ, Hensman D, Grogono J, Dhillon WS, Baynes KC, et al. Assessment of cardiac valve dysfunction in patients receiving cabergoline treatment for hyperprolactinaemia. *Clin. Endocrinol. (Oxf).* 2010 sept;73(3):369-74.
77. Bogazzi F, Manetti L, Raffaelli V, Lombardi M, Rossi G, Martino E. Cabergoline therapy and the risk of cardiac valve regurgitation in patients with hyperprolactinemia: a meta-analysis from clinical studies. *J. Endocrinol. Invest.* 2008 déc;31(12):1119-23.
78. Maione L. Agonistes dopaminergiques et valvulopathies : quels risques? *MCED.* (51):37-41.
79. Orrego JJ, Chandler WF, Barkan AL. Rapid re-expansion of a macroprolactinoma after early discontinuation of bromocriptine. *Pituitary.* 2000 nov;3(3):189-92.



80. Johnston DG, Prescott RW, Kendall-Taylor P, Hall K, Crombie AL, Hall R, et al. Hyperprolactinemia. Long-term effects of bromocriptine. *Am. J. Med.* 1983 nov;75(5):868-74.
81. Maxson WS, Dudzinski M, Handwerker SH, Hammond CB. Hyperprolactinemic response after bromocriptine withdrawal in women with prolactin-secreting pituitary tumors. *Fertil. Steril.* 1984 févr;41(2):218-23.
82. Zarate A, Canales ES, Cano C, Pilonieta CJ. Follow-up of patients with prolactinomas after discontinuation of long-term therapy with bromocriptine. *Acta Endocrinol.* 1983 oct;104(2):139-42.
83. Rasmussen C, Bergh T, Wide L. Prolactin secretion and menstrual function after long-term bromocriptine treatment. *Fertil. Steril.* 1987 oct;48(4):550-4.
84. Ferrari C, Paracchi A, Mattei AM, de Vincentiis S, D'Alberon A, Crosignani P. Cabergoline in the long-term therapy of hyperprolactinemic disorders. *Acta Endocrinol.* 1992 juin;126(6):489-94.
85. Muratori M, Arosio M, Gambino G, Romano C, Biella O, Faglia G. Use of cabergoline in the long-term treatment of hyperprolactinemic and acromegalic patients. *J. Endocrinol. Invest.* 1997 oct;20(9):537-46.
86. Cannavò S, Curtò L, Squadrito S, Almoto B, Vieni A, Trimarchi F. Cabergoline: a first-choice treatment in patients with previously untreated prolactin-secreting pituitary adenoma. *J. Endocrinol. Invest.* 1999 mai;22(5):354-9.
87. Dekkers OM, Lagro J, Burman P, Jørgensen JO, Romijn JA, Pereira AM. Recurrence of hyperprolactinemia after withdrawal of dopamine agonists: systematic review and meta-analysis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010 janv;95(1):43-51.
88. Colao A, Di Sarno A, Guerra E, Pivonello R, Cappabianca P, Caranci F, et al. Predictors of remission of hyperprolactinaemia after long-term withdrawal of cabergoline therapy. *Clin. Endocrinol. (Oxf).* 2007 sept;67(3):426-33.
89. Kharlip J, Salvatori R, Yenokyan G, Wand GS. Recurrence of hyperprolactinemia after withdrawal of long-term cabergoline therapy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009 juill;94(7):2428-36.
90. Huda MSB, Athauda NB, Teh MM, Carroll PV, Powrie JK. Factors determining the remission of microprolactinomas after dopamine agonist withdrawal. *Clin. Endocrinol. (Oxf).* 2010 avr;72(4):507-11.
91. Barber TM, Kenkre J, Garnett C, Scott RV, Byrne JV, Wass JAH. Recurrence of hyperprolactinaemia following discontinuation of dopamine agonist therapy in patients with prolactinoma occurs commonly especially in macroprolactinoma. *Clin. Endocrinol. (Oxf).* 2011 déc;75(6):819-24.
92. Maurer RA. Dopaminergic inhibition of prolactin synthesis and prolactin messenger RNA accumulation in cultured pituitary cells. *J. Biol. Chem.* 1980 sept 10;255(17):8092-7.

93. Tindall GT, Kovacs K, Horvath E, Thorner MO. Human prolactin-producing adenomas and bromocriptine: a histological, immunocytochemical, ultrastructural, and morphometric study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1982 déc;55(6):1178-83.
94. Bassetti M, Spada A, Pezzo G, Giannattasio G. Bromocriptine treatment reduces the cell size in human macroprolactinomas: a morphometric study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1984 févr;58(2):268-73.
95. Caccavelli L, Cussac D, Pellegrini I, Audinot V, Jaquet P, Enjalbert A. D2 dopaminergic receptors: normal and abnormal transduction mechanisms. *Horm. Res.* 1992;38(1-2):78-83.
96. Lloyd HM, Meares JD, Jacobi J. Effects of oestrogen and bromocryptine on in vivo secretion and mitosis in prolactin cells. *Nature.* 1975 juin 5;255(5508):497-8.
97. Gen M, Uozumi T, Ohta M, Ito A, Kajiwara H, Mori S. Necrotic changes in prolactinomas after long term administration of bromocriptine. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1984 sept;59(3):463-70.
98. Landolt AM, Osterwalder V. Perivascular fibrosis in prolactinomas: is it increased by bromocriptine? *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1984 juin;58(6):1179-83.
99. van 't Verlaat JW, Crougts RJ. Withdrawal of bromocriptine after long-term therapy for macroprolactinomas; effect on plasma prolactin and tumour size. *Clin. Endocrinol. (Oxf).* 1991 mars;34(3):175-8.

**AUTEUR : LE GUILLOU**

**Anne Claire**

**Date de Soutenance :** 19 octobre 2012

**Titre de la Thèse :** Hyperprolactinémie secondaire à un microadénome, à un macroadénome enclos ou idiopathique) traitée par agonistes dopaminergiques : devenir des patients après la première fenêtre thérapeutique

**Thèse de médecine,** Université Lille Droit et Santé

**Cadre de classement :** *DES d'Endocrinologie et Maladies Métaboliques*

**Mots-clés :** hyperprolactinémie, prolactinome, fenêtre thérapeutique, rémission, agonistes dopaminergiques

**Résumé :**

*Objectifs :* Etudier le taux de rémission de l'hyperprolactinémie après un traitement prolongé par agonistes dopaminergiques chez des patients suivis pour un microprolactinome, un macroprolactinome enclos ou une hyperprolactinémie primaire idiopathique et sélectionnés selon les critères des recommandations. Identifier des facteurs prédictifs de rémission prolongée et étudier le devenir des patients qui récidivent.

*Matériel et méthodes :* Notre étude porte sur 81 patients pris en charge entre 1992 et 2009. Parmi ces patients, 56 ont eu une première fenêtre thérapeutique après un traitement par agonistes dopaminergiques pendant au moins deux ans.

*Résultats :* Notre cohorte de patients est composée majoritairement de femmes (52/4), d'un âge moyen au diagnostic de  $31 \pm 10$  ans, traités depuis une durée médiane de 45,25 mois.

Après une première fenêtre thérapeutique, 31,5% des patients sont en rémission avec un recul d'au moins un an. 37 patients ont récidivé. La récurrence survient dans les trois premiers mois, dans 75% des cas.

Parmi les patients qui ont récidivé, 19 ont eu au moins une 2<sup>ème</sup> fenêtre thérapeutique permettant l'évolution vers une rémission prolongée chez 6 patients. La récurrence de l'hyperprolactinémie après plusieurs fenêtres thérapeutiques survient dans les mêmes délais.

Le seul facteur prédictif de bonne réponse à l'arrêt du traitement est l'évolution vers la ménopause au cours de la période de traitement.

*Conclusion :* Nos résultats en terme de rémission de 31,5% sont comparables aux données de la littérature. La récurrence survient dans les trois premiers mois dans 75% des cas. L'évolution vers la ménopause au cours de la période de traitement augmente les chances de rémission.

**Composition du Jury :**

**Président :** Monsieur le Professeur Jean-Louis WEMEAU

**Asseseurs :** Madame le Docteur Christine CORTET-RUDELLI (Directrice de thèse)

Monsieur le Professeur Pierre FONTAINE

Monsieur le Professeur Philippe CHANSON

Madame le Docteur VERIER-MINE