

UNIVERSITE DE LILLE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG
Année 2024

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

Hyperprolactinémies liées aux microprolactinomes, petits macropolactinomes, ou idiopathiques : analyse rétrospective de la répétition de fenêtres thérapeutiques d'agonistes dopaminergiques au CHU de Lille

Présentée et soutenue publiquement le mercredi 23 octobre 2024 à 18h
au pôle formation

Par Hélène Maitre

JURY

Présidente :

Madame le Professeur Marie-Christine Vantyghem

Assesseurs :

Madame le Professeur Sophie Catteau-Jonard
Madame le Professeur Stéphanie Espiard

Directrice de thèse :

Madame le Docteur Emilie Merlen

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Abréviations

ACTH Adreno-cortico-tropic hormone

BRO Bromocriptine

CAB Cabergoline

D1R Récepteur aux agonistes dopaminergiques de type 1

D2R Récepteur aux agonistes dopaminergiques de type 2

FSH Follicle stimulating hormone

GnRH Gonadotrophin-releasing hormone

IGF1 Insulin-like growth factor 1

LH Luteinizing hormone

QUI Quinagolide

T4 Thyroxine

TRH Thyrotropin-releasing hormone

TSH Thyroïde-stimulating hormone

Sommaire

Avertissement.....	3
Abréviations.....	4
Sommaire	5
Introduction.....	7
Objectif	11
Matériel et méthodes	12
1 Patients et données.....	13
2 Stratégie de prise en charge	13
3 Définitions et précisions.....	13
3.1 Définition de récidive et rémission.....	13
3.2 Gestion des grossesses intercurrentes	13
3.3 Hyperprolactinémie idiopathique ou microadénome non visible ?	14
3.4 Antécédent de chirurgie hypophysaire	14
3.5 Diagnostic des déficits antéhypophysaire.....	14
3.6 Dose de « croisière » et dose de « sevrage »	14
4 Dosage de prolactinémie :.....	15
5 Imageries.....	15
6 Analyses statistiques	15
Résultats.....	17
1 Sélection des patients	17
2 Description des patients en baseline	18
3 Description et issues des fenêtres thérapeutiques	19
3.1 Diagramme de flux de la répétition des fenêtres thérapeutiques.....	21
3.2 Caractéristiques et issues des fenêtres	23
4 Délai de récidive	26
5 Facteurs prédictifs de rémission ou de récidive.....	29
5.1 Recherche de facteur prédictif de rémission ou de récidive	29
5.2 Prolactine de récidive	33
Discussion	35
1 Taux de rémission	35
2 Délai de récidive	36
3 Facteurs prédictifs	36

3.1	Type d'agoniste dopaminergique.....	37
3.2	Durée de traitement.....	37
3.3	Doses	38
3.4	Taille de l'adénome	38
3.5	Ménopause.....	39
3.6	Contraception oestro-progestative orale.....	40
3.7	Grossesses préalables	40
3.8	Taux de prolactine de récidive.....	41
4	Mécanismes biologiques à l'origine de la rémission	41
5	Limites de l'étude.....	42
6	Perspectives.....	43
	Conclusion.....	44
	Bibliographie	45

Introduction

La prolactine est une hormone sécrétée exclusivement par les cellules lactotropes de l'hypophyse, sous le contrôle du tonus inhibiteur exercé par la dopamine hypothalamique. Elle joue un rôle clé dans le développement de la glande mammaire et dans la lactation chez la femme, son taux augmentant physiologiquement durant la grossesse et l'allaitement.

Une sécrétion pathologique de la prolactine, ou hyperprolactinémie, peut se manifester chez la femme en dehors de la grossesse et de l'allaitement, mais également chez l'homme, par une galactorrhée. Les autres symptômes sont liés à l'hypogonadisme hypogonadotrope secondaire à l'hyperprolactinémie : troubles du cycle menstruel (aménorrhée ou oligo-aménorrhée), déminéralisation osseuse chez la femme, trouble érectile chez l'homme, diminution de la libido et infertilité dans les deux sexes.

En effet une sécrétion excessive de prolactine inhibe l'axe gonadotrope via l'inhibition des neurones à Kisspeptine, essentiels à la sécrétion de GnRH hypothalamique [1]. Or une production pulsatile de GnRH est nécessaire à la sécrétion de gonadotrophines hypophysaires, elles même essentielles à la production des stéroïdes sexuels par les ovaires chez la femme et les testicules chez l'homme.

Le diagnostic de l'hyperprolactinémie repose sur un dosage sanguin supérieur à la norme, cette norme varie en fonction de la méthode de dosage utilisée mais se trouve approximativement autour de 20 ng/ml. Certains faux négatifs ou faux positifs sont possibles, notamment en cas d' « effet crochet » ou de macroprolactinémie [2].

Pour faire le diagnostic étiologique de l'hyperprolactinémie, le consensus 2023 de la Pituitary Society [3] propose la démarche suivante :

Un dosage de prolactine au-delà de la norme mais inférieur à 200 ng/ml doit faire éliminer en priorité une cause physiologique tel que la grossesse, puis faire rechercher des causes pathologiques tels que l'hypothyroïdie profonde, une insuffisance rénale ou hépatique, et des causes médicamenteuses (principalement les neuroleptiques). En l'absence de cause évidente, une IRM hypophysaire est réalisée à la recherche d'un prolactinome, c'est-à-dire un adénome hypophysaire développé au dépend des cellules lactotropes à l'origine d'une sécrétion pathologique de prolactine, ou bien d'une hyperprolactinémie de déconnexion, par perte du tonus inhibiteur exercé par la dopamine via la tige pituitaire. La sécrétion de prolactine étant proportionnelle à la taille du prolactinome, en cas de dosage de prolactine supérieur à 200 ng/ml, il convient de faire réaliser d'emblée l'IRM hypophysaire à la recherche d'un macroprolactinome (prolactinome dont la taille est supérieure ou égale à 10 mm, contrairement au microprolactinome dont la taille par définition inférieure à 10mm). En cas de prolactinome, selon sa taille et sa localisation, des signes cliniques supplémentaires peuvent être présents, en lien avec le syndrome tumoral (baisse de l'acuité visuelle, hémianopsie bi temporelle, paralysie oculomotrice, céphalées...).

Les prolactinomes représentent le type d'adénomes hypophysaires sécrétant le plus fréquent [4]. On estime que 50% des adénomes hypophysaires nécessitant une prise en charge médicale sont des prolactinomes, et que leur prévalence dans la population

générale serait située entre 10 et 40 pour 100000 personnes [5]. Les diagnostics de microprolactinomes concernent essentiellement les femmes en âge de procréer, tandis que les hommes et les femmes ménopausées se voient principalement diagnostiquer des macroprolactinomes [4].

La prise en charge des prolactinomes varie selon sa taille, mais également selon le patient et sa symptomatologie :

Il est rare qu'un microprolactinome évolue en taille, ainsi les microprolactinomes asymptomatiques et sans retentissement sur la fonction gonadique peuvent être simplement surveillé par des dosages réguliers de prolactine qui permettront d'alerter sur une éventuelle évolution de la maladie. En cas de microprolactinome responsable d'un hypogonadisme, il est possible de traiter simplement par une hormonothérapie de substitution, par exemple par une pilule oestro-progestative chez une femme en aménorrhée avant la ménopause et sans désir de grossesse [3].

Dans les cas où un traitement spécifique du prolactinome est nécessaire, les deux possibilités thérapeutiques sont la chirurgie hypophysaire si la lésion est accessible à une résection chirurgicale, ou un traitement médical par agoniste dopaminergique [3]. Le traitement médical étant bien souvent préféré en première intention.

Les agonistes dopaminergiques utilisés en pratique clinique sont la bromocriptine, le quinagolide et la cabergoline. La bromocriptine est la molécule la plus ancienne, dérivée de l'ergot de seigle et munie d'une action agoniste des récepteurs dopaminergiques D1R et D2R. Le quinagolide n'est pas dérivé de l'ergot de seigle et possède une activité sélective sur les récepteurs D2R. Enfin, la cabergoline est une molécule plus récente, dérivée de l'ergot de seigle, agoniste des récepteurs D2R et présentant une demi-vie bien plus longue permettant une administration hebdomadaire.

Ces molécules sont très efficaces, permettant de normaliser rapidement les taux de prolactine et de diminuer le volume tumoral. La cabergoline est utilisée en première intention en raison d'une efficacité supérieure et de sa longue durée d'action [3].

Cependant quel que soit la molécule utilisée, les agonistes dopaminergiques sont à l'origine d'effets secondaires susceptibles d'impacter fortement la qualité de vie des patients : nausée, vomissement, hypotension orthostatique, vertige, céphalée, congestion nasale, syndrome de Raynaud [6]. Bien que ces effets indésirables puissent être limités avec une majoration progressive des doses, la prise du traitement le soir ou le switch de molécule (notamment vers la cabergoline ou le quinagolide présentant une activité agoniste D2R plus spécifique que la bromocriptine), ils peuvent être à terme responsables de l'interruption du traitement [7,8].

Il a été démontré qu'à des doses bien supérieures, utilisées dans le traitement de la maladie de Parkinson, les agonistes dopaminergiques peuvent induire des valvulopathies cardiaques [9]. Aux doses utilisées dans le traitement de l'hyperprolactinémie, le risque serait extrêmement faible : une revue systématique de la littérature de Caputo et al. [10] parue en 2015 montrait qu'une valvulopathie liée à la prise de cabergoline avait été démontrée chez seulement 2 patients parmi 1811, soit une prévalence de 0,11%. Les auteurs suggéraient donc un suivi clinique par auscultation cardiaque, en réservant le contrôle échographique aux patients traités

plus de 5 ans par des doses supérieures à 3mg par semaine. Les recommandations plus récentes de sociétés savantes d'endocrinologie et de cardiologie anglaises sont néanmoins un peu plus prudentes en proposant la réalisation d'une échographie avant la mise en place du traitement, puis tous les 5 ans en cas de dose hebdomadaire de cabergoline inférieure à 2mg par semaine ou chaque année en cas de dose supérieure à 2mg [11].

Bien plus préoccupants, les effets neuropsychiatriques liés à la prise d'agonistes dopaminergiques, se manifestant par un trouble du contrôle des impulsions tel que l'hypersexualité, l'addiction aux jeux de hasard et d'argent, les achats compulsifs, les troubles du comportement alimentaire, le « punding » (activité stéréotypée et répétée sans but), ont longtemps été sous-estimés malgré des conséquences parfois dévastatrices pour le patient et son entourage familial. Une étude récente montre que ces troubles pourraient affecter 1 patient sur 6 traité par agoniste dopaminergique pour une hyperprolactinémie, plus fréquemment les hommes [12]. Il est primordial de rechercher ces troubles du contrôle des impulsions, pouvant être dépistés à l'aide de questionnaires adaptés [13], afin de diminuer la dose voire interrompre le traitement.

A partir des années 2000, de premières études ont remis en question la nécessité d'un traitement médical à vie chez les patients atteints d'hyperprolactinémie.

En 2003, l'étude de Colao et al. [14] parue dans le New England Journal of Medicine, a montré qu'une tentative de sevrage de la cabergoline après au moins 2 ans de traitement pour un microprolactinome, un macroprolactinome ou une hyperprolactinémie idiopathique, permettait une rémission prolongée chez 30% des patients, avec de meilleures chances de rémission pour les microprolactinomes ayant complètement régressé sous traitement. Depuis de nombreuses études ont été réalisées montrant des taux de remissions très variables, allant de 20 à 75%, et permettant d'identifier différents facteurs prédictifs de rémission [5].

Cela a permis l'évolution des recommandations de prise en charge des patients traités par agonistes dopaminergiques pour hyperprolactinémie :

En 2011, les guidelines de l'Endocrine Society [15] recommandaient de réduire, voire de sevrer, les agonistes dopaminergiques chez les patients traités depuis plus de deux ans, avec une prolactine normalisée et une disparition complète de l'adénome en IRM.

Les recommandations plus récentes de la Pituitary Society en 2023 [3], préconisent une réduction progressive des doses d'agonistes dopaminergiques lors du suivi, tout en envisageant régulièrement la possibilité d'un sevrage dont les facteurs prédictifs de succès sont une faible dose de cabergoline, une durée de traitement supérieure à deux ans, et une réduction significative de la taille de l'adénome.

Néanmoins la majorité des patients bénéficiant d'une tentative de sevrage récidiveront. Pour ces patients, bien que la réintroduction d'un traitement par agonistes dopaminergiques soit une stratégie efficace [3], la possibilité d'une nouvelle tentative de sevrage à distance est moins bien documentée. En effet, seule deux études se sont intéressées aux résultats d'une deuxième tentative de sevrage [16,17]. Leurs résultats, encourageants, montraient de la même façon qu'une rémission prolongée pouvait être obtenue chez environ 30% des patients. Cependant ces études portaient sur un faible

nombre de patients (respectivement 17 et 34 patients), et n'ont pas permis d'identifier de facteurs prédictifs de rémission lors d'une répétition de tentative de sevrage.

Au vu du peu de données disponibles, il n'existe actuellement pas de recommandation claire sur de nouvelles tentatives de sevrage des agonistes dopaminergiques à la suite d'un premier échec.

Objectif

Au CHU de Lille, le Dr Cortet a mis en place une stratégie consistant à tenter régulièrement de nouvelles tentatives de sevrage chez les patients ayant récidivé, après la reprise d'au moins 2 ans de traitement permettant de normaliser la prolactine. Cette approche a permis d'acquérir une expérience précieuse sur les effets de la répétition des fenêtres thérapeutiques d'agonistes dopaminergiques dans le traitement de l'hyperprolactinémie.

Cette thèse vise à mener une étude rétrospective de patients suivis pour hyperprolactinémie secondaire à un microprolactinome, à un macroprolactinome ou à une hyperprolactinémie idiopathique, et ayant bénéficié d'au moins une deuxième tentative de sevrage (ou « fenêtre thérapeutique »).

L'objectif principal est de déterminer le taux de rémission à chaque fenêtre thérapeutique et de rechercher des facteurs prédictifs de rémission ou de récidive.

Cela permettrait d'apporter des perspectives concrètes aux patients traités par agonistes dopaminergiques, et de mieux cibler les patients pour lesquels la tentative de sevrage serait particulièrement bénéfique.

Matériel et méthodes

1 Patients et données

Cette thèse repose sur une étude rétrospective réalisée à partir des dossiers médicaux de patients suivis pour hyperprolactinémie par le Dr Cortet ou le Dr Merlen au CHU de Lille.

La recherche des patients a été réalisée à partir des doubles de courriers médicaux archivés dans les dossiers « adénomes à prolactine » du Dr Cortet, des fiches « fenêtres thérapeutiques » qu'elle avait elle-même réalisées pour certains patients, de la base de données du Dr Le Guillou réalisée en 2012 pour son travail de thèse, ainsi que du registre des maladie rares sous la mention « hyperprolactinémie » pour les patients du Dr Merlen.

Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- Diagnostic d'hyperprolactinémie en lien avec un microprolactinome, ou un macroprolactinome de taille inférieure à 14mm, ou une hyperprolactinémie idiopathique.
- Patients traités ou ayant été traités par agonistes dopaminergiques, tels que la cabergoline (CAB), bromocriptine (BRO) ou la quinagolide (QUI).
- Ayant bénéficié d'au moins deux tentatives de sevrage sous forme de « fenêtres thérapeutiques », définies par un sevrage après une période d'au moins 24 mois consécutifs de traitement à faible dose permettant le maintien d'un taux normal de prolactine.

Les patients répondants à ces critères mais dont le suivi sans récidive après le sevrage était inférieur à 12 mois ont été exclus de l'analyse.

Les données ont été collectées rétrospectivement à partir des courriers de consultation informatisés via le logiciel "Sillage" du CHU de Lille. Certaines informations antérieures à 2012 ont été extraites de la base de données du Dr Le Guillou, constituée à partir de courriers de consultation informatisé mais également de dossiers papier.

Pour chaque patient, le recueil de données comporte des caractéristiques en « baseline », puis des données en lien avec chaque fenêtre thérapeutique réalisées à partir de la 2^{ème}.

2 Stratégie de prise en charge

Il n'existe actuellement aucune recommandation concernant la possibilité de répétition de tentatives de sevrage des agonistes dopaminergiques après un premier échec, ce qui entraîne des pratiques cliniques très hétérogènes selon les médecins.

Nous avons choisi d'étudier uniquement les patients du Dr Cortet et du Dr Merlen qui adoptent une approche similaire dans la prise en charge de ces patients.

Après l'instauration d'un traitement dont la molécule d'agoniste dopaminergique et la dose est adapté au contexte clinique, la dose était progressivement réduite pour atteindre la dose minimale efficace permettant de maintenir une prolactine normale. Cette posologie était maintenue au moins deux ans avant d'envisager un premier sevrage, conformément aux recommandations [3,15]

Après sevrage, les dosages de prolactine étaient programmés à intervalles réguliers : à 1 mois, 2 mois, 3 mois, 6 mois, puis annuellement. Des dosages supplémentaires étaient effectués en cas de symptômes cliniques évoquant une récidive de l'hyperprolactinémie.

En cas de récidive, le traitement par agoniste dopaminergique était réinstauré et ajusté. Une nouvelle tentative de sevrage était réalisée après un minimum de 24 mois de traitement consécutif, permettant le contrôle de la prolactine. De cette façon les patients ont bénéficié de répétition de tentatives de sevrage au cours du suivi.

3 Définitions et précisions

3.1 Définition de récidive et rémission

La récidive est définie par un taux de prolactine supérieur à la normale du laboratoire. En l'absence de symptômes cliniques, un second dosage était généralement réalisé au CHU de Lille pour confirmer le diagnostic.

La rémission prolongée est définie par l'absence de récidive pendant toute la durée du suivi (au minimum 12 mois).

3.2 Gestion des grossesses intercurrentes

Les sevrages effectués sans programmation préalable, par exemple en cas de grossesse ou d'inobservance, ont été considérés comme des fenêtres thérapeutiques si les critères d'inclusion et d'exclusion étaient respectés.

Donc si le sevrage dans un contexte de diagnostic de grossesse était réalisé avant l'obtention de 24 mois de traitement consécutif permettant le maintien d'une normopro prolactinémie, cela n'était pas comptabilisé comme une fenêtre.

En cas de grossesse, les dosages de prolactine ont été considérés uniquement à distance de l'accouchement et de la fin de l'allaitement, pour éviter toute influence physiologique.

3.3 Hyperprolactinémie idiopathique ou microadénome non visible ?

Après exclusion des autres causes, notamment médicamenteuses, les hyperprolactinémies sans adénome visible à l'imagerie avec une réponse physiologique au test de stimulation par le primpéran (taux de prolactine après stimulation supérieur à 3 fois la prolactine en base) ont été classées comme idiopathiques. Pour les dossiers plus anciens, le test au primpéran pouvait être complété par un test au TRH (qui n'est désormais plus disponible), la réponse étant considérée comme physiologique en cas d'élévation de la prolactine supérieure à 2 fois son taux en base.

En l'absence d'adénome visible mais avec une réponse pathologique au test de stimulation, les patients étaient classés comme porteurs d'un microadénome de taille 0 mm.

3.4 Antécédent de chirurgie hypophysaire

Les patients ayant subi une chirurgie, suivie d'une récidive, n'ont pas été exclus de l'analyse.

L'étiologie retenue restait celle du diagnostic, mais les données « en baseline » sont le taux de prolactine lors de la récidive post opératoire et la taille d'un éventuel reliquat post opératoire visible.

3.5 Diagnostic des déficits antéhypophysaire

Le diagnostic des déficits anté-hypophysaires reposait sur la clinique et sur des dosages hormonaux en base (IGF1, T4 libre, TSH, cortisol de 8h, ACTH, œstradiol ou testostérone, FSH, LH) parfois associés à des tests de stimulation (test au synacthène low dose pour le diagnostic de déficit corticotrope).

Le déficit gonadotrope était défini par une atteinte clinique et/ou biologique, c'est-à-dire un trouble du cycle chez les femmes, des signes cliniques d'hypogonadisme chez l'homme, et/ou un dosage d'œstradiol ou de testostérone inférieur à la normale associé à des gonadotrophines normales ou basses.

Concernant les déficits thyréotropes, ils étaient régulièrement dépistés au cours du suivi à l'aide d'un bilan thyroïdien. La confirmation du diagnostic reposait sur 2 dosages de T4 abaissée associé à une TSH normale ou basse. Les supplémentations transitoires en hormones thyroïdiennes dans les contextes de grossesses ou désir de grossesse n'ont pas été prises en compte.

3.6 Dose de « croisière » et dose de « sevrage »

La dose dite « de croisière » est la dose minimale efficace d'agoniste dopaminergique administrée sur une longue période avant d'envisager un sevrage.

La « dose de sevrage » désigne la dose prescrite juste avant l'arrêt du traitement, sur une durée maximale de 3 mois, et qui pouvait parfois différer de la dose de croisière. En effet, avant d'interrompre le traitement, un test de réduction de dose était parfois effectué pour vérifier que le taux de prolactine restait stable. Dans la majorité des cas, les doses de croisière et de sevrage étaient identiques

4 Dosage de prolactinémie :

Les dosages de prolactine ont été effectués au CHU de Lille ainsi que dans des laboratoires extérieurs.

Il s'agit d'immunodosages, dont les valeurs de référence varient selon le kit utilisé. En fonction du kit, la limite supérieure normale de la prolactine globalement de 19 ng/ml à 25 ng/ml chez les femmes, et de 16 ng/ml à 22 ng/ml chez les hommes [18]. À noter qu'un kit spécifique, l'AutoDelfia, présente des seuils plus élevés (36,7 ng/ml chez les femmes et 23 ng/ml chez les hommes), mais son utilisation est très peu répandue et il ne semble pas avoir été employé dans cette étude.

Dans tous les cas, une récidive est définie par un taux de prolactine dépassant la limite supérieure de référence établie par le laboratoire qui a réalisé le dosage.

5 Imageries

Une IRM hypophysaire était réalisée lors du diagnostic d'hyperprolactinémie. L'utilisation du scanner dans cette cohorte est très rare et se limite aux diagnostics posés avant les années 1990. Les contrôles radiologiques étaient effectués régulièrement pour les macroprolactinomes, mais n'étaient pas systématiques pour les microprolactinomes, sauf en cas de céphalées inhabituelles ou de troubles visuels. Des imageries supplémentaires pouvaient également être réalisées en cas de désir de grossesse ou après une grossesse, afin de vérifier l'absence de modification de la taille de l'adénome.

Les données d'imagerie utilisées proviennent des comptes rendus radiologiques ou des courriers de consultation. Les images n'ont pas été relues pour l'étude, car la majorité des examens, réalisés hors du CHU, n'ont pas été transférés dans le PACS (le logiciel de gestion d'images médicales du CHU de Lille). De ce fait, certaines informations sont fréquemment manquantes, notamment la taille précise de l'adénome, et son signal T1 ou T2.

6 Analyses statistiques

Les variables qualitatives ont été décrites en termes de fréquences et de pourcentages. Les variables quantitatives ont été décrites par la moyenne et l'écart type ou par la médiane et l'intervalle interquartile en cas de distribution non

Gaussienne. La normalité des distributions a été vérifiée graphiquement et à l'aide du test de Shapiro-Wilk.

Pour l'ensemble des fenêtres et pour chaque fenêtre thérapeutique, la survenue d'une récidive a été estimée par la méthode de Kaplan-Meier.

La recherche de facteurs de risque de récidive a été étudiée par des modèles marginaux de Cox prenant en compte la répétition des données pour un même patient. L'hazard ratio et son intervalle de confiance à 95% ont été exprimés comme taille d'effet. L'hypothèse des risques proportionnels a été évaluée graphiquement par les résidus de Schoenfeld.

La comparaison des taux de prolactine de récidive à la fenêtre précédente a été réalisée à l'aide d'un test de Mann-Whitney.

Le niveau de significativité a été fixé à 5%. Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel SAS (SAS Institute version 9.4) et du logiciel GraphPad Prism version 10.

Résultats

1 Sélection des patients

A partir de la base de données du travail de thèse du Dr Le Guillou réalisé en 2012, de fiches « fenêtres thérapeutiques » du Dr Cortet, des doubles de courriers médicaux archivés dans les dossiers « adénomes à prolactine » du Dr Cortet et du registre des maladies rares répondant à la mention « hyperprolactinémie » du Dr Merlen, nous avons identifié 194 patients d'hyperprolactinémie secondaire à un microadénome, un macroadénome de taille inférieure à 14mm ou présentant une hyperprolactinémie idiopathique.

Parmi ces 194 patients, 44 n'avaient jamais réalisé de fenêtre thérapeutique, et 83 patients avaient bénéficié d'une seule fenêtre thérapeutique.

Sur les 67 patients ayant réalisé au moins deux fenêtres thérapeutiques, 4 ont été exclus en raison d'un délai de suivi sans récidive insuffisant (moins de 12 mois). Au total, 63 patients ont été inclus dans l'analyse.

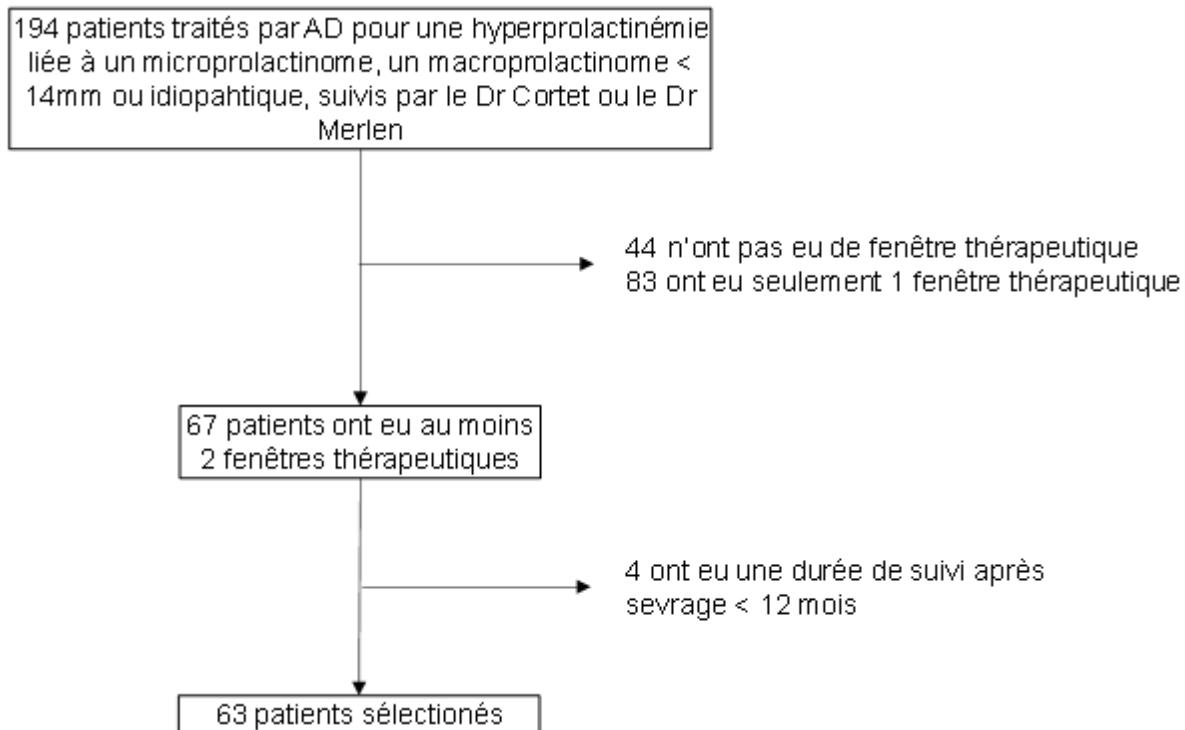


Figure 1 : diagramme de flux de la sélection des patients

2 Description des patients en baseline

Les caractéristiques des patients en baseline sont résumées dans le tableau 1.

L'âge des 63 patients sélectionnés variait de 16 à 52 ans, avec une médiane de 27 ans. La majorité (70%) présentait un microprolactinome (n=44), 20% un macroprolactinome (n=13), et 10% une hyperprolactinémie idiopathique (n=6). La population étudiée comprenait essentiellement des femmes (95,2% ; 60 femmes et 3 hommes).

Chez les femmes la présentation clinique la plus fréquente était une aménorrhée, ou une oligo-aménorrhée, associée à une galactorrhée (91.8% de troubles du cycle et 76.8% de galactorrhée). Les données cliniques au diagnostic étaient parfois incomplètes, en raison de diagnostic parfois très ancien, ou de la prise d'oestro-progestatif rendant impossible l'évaluation des cycles, et de l'absence fréquente de description de la libido dans les courriers de consultation. Les données manquantes sont systématiquement rapportées dans le tableau 1. Aucun retard pubertaire n'a été observé. À noter qu'environ un tiers des patients, même ceux présentant un microadénome (32.5%), rapportaient des céphalées au diagnostic, bien qu'une relation directe entre les céphalées et l'adénome soit difficile à établir.

Les 3 hommes présentaient un trouble de la libido, associé à une gynécomastie chez 2 d'entre eux.

Le déficit gonadotrope était quasi-constant (94.4% au total, et 100% des macroadénome). Le déficit thyréotrope représentait le principal déficit antéhypophysaire associé, plus fréquent en cas de macroadénomes (30.8%) mais tout de même présent dans la population des microadénomes où il est associé dans 11.6% des cas.

Les imageries au diagnostic des prolactinomes, malgré des données souvent incomplètes, montrent un diamètre maximal médian de 5 mm pour les microadénomes et de 10,2mm pour les macroadénomes. La majorité des lésions étaient en hyposignal T1 (89%) et en hypersignal T2 (95,7%). Un envahissement du sinus caverneux a été observé seulement chez 2 patients inclus dans l'étude.

La prolactine en baseline médiane était de 92 ng/ml, 73 ng/ml pour les hyperprolactinémie idiopathique, 82.5 ng/ml pour les microprolactinomes et 120 ng/ml pour les macroprolactinomes.

Sept patients, dont six avec un microprolactinome et un avec un macroprolactinome, avaient bénéficié d'une chirurgie mais ont présenté une récidive par la suite, avec ou sans présence d'un reliquat visible à l'imagerie. Concernant le macroprolactinome opéré, il existait un reliquat post opératoire de 4 mm avec une prolactine de récidive à 41 ng/ml. Les récidives post-opératoires ont été observés dans un délai allant de 3 mois à 4 ans et demi après l'intervention, avec une moyenne de 16 mois sur ce faible effectif.

L'antagoniste dopaminergique introduit initialement était dans 68,3 % des cas de la cabergoline à la dose médiane de 0,5mg/semaine quelle que soit l'étiologie, dans 11.1% des cas de la quinagolide à la dose médiane de 75 µg/j, et dans 20.6% des cas de la bromocriptine à la dose médiane de 2,5mg/j, cette dernière étant préférée en cas de désir de grossesse.

Au cours du suivi, la moitié des patients ont été traité exclusivement par cabergoline, tandis que 46% ont reçu plusieurs agonistes dopaminergiques différents. Les changements de traitement étaient principalement motivés par un désir de grossesse, justifiant la préférence pour la bromocriptine, ou par une intolérance clinique à un agoniste spécifique.

Tableau 1 : caractéristiques des patients en baseline

	Total N= 63	Microadénome N= 44	Macrodérome N= 13	Idiopathique N= 6
Age au diagnostic (année)	27 (16-52)	28 (16-52)	30 (17-46)	21,5 (16-29)
Sexe				
Femmes (%)	60 (95,2)	42 (95,5)	12 (92,3)	6 (100)
Hommes (%)	3 (4,8)	2 (4,5)	1 (7,7)	0
Clinique au diagnostic				
Troubles des cycles chez la femme (%)	45 (91,8) DM = 11	31 (91,2) DM = 8	9 (90,0) DM = 2	5 (100) DM = 1
Galactorrhées (%)	43 (76,8) DM = 7	29 (72,5) DM = 4	9 (81,8) DM = 2	5 (100) DM = 1
Trouble de la libido (%)	11 (22,9) DM = 15	8 (23,5) DM = 10	3 (30) DM = 3	0 DM = 2
Infertilité (%)	8 (14,5) DM = 8	6 (15,0) DM = 4	1 (9,1) DM = 2	1 (25) DM = 2
Céphalées (%)	18 (32,1) DM = 7	13 (32,5) DM = 4	4 (36,4) DM = 2	1 (20) DM = 1
Troubles visuel (%)	1 (1,8) DM = 7	0 DM = 4	1 (9,1) DM = 2	0
Trouble érectile chez l'homme (%)	1 (33,3)	1 (50)	0	
Gynécomastie chez l'homme (%)	2 (66,7)	1 (50)	1 (100)	
Déficits antéhypophysaires				
Gonadotrope (%)	51 (94,4) DM = 9	34 (91,9) DM = 7	12 (100) DM = 1	5 (100) DM = 1
Thyréotrope (%)	9 (14,5) DM = 1	5 (11,6) DM = 1	4 (30,8)	0
Somatotrope (%)	1 (1,7) DM = 5	0 DM = 4	1 (8,3) DM = 1	0
Corticotrope (%)	2 (3,4) DM = 4	2 (4,9) DM = 3	0 DM = 1	0
Imagerie au diagnostic				
Diamètre du prolactinome en baseline (mm)	6 (0-14) DM = 22	5 (0-10) DM = 19	10,2 (4-14) DM = 3	
Hypo signal T1 (%)	17 (89) DM = 44	13 (87) DM = 29	4 (100) DM = 9	
Hyper signal T2 (%)	22 (95,7) DM = 40	22 (96) DM = 25	4 (100) DM = 9	
Envahissement SC (%)	2 (4,2) DM = 15	1 (2,7)	1 (9,1)	
Prolactine en baseline (ng/ml)	92 (26-619) DM = 6	82,4 (26-410) DM = 4	120 (41-619) DM = 1	73 (56-185) DM = 1
Chirurgie préalable (%)	7 (11,1)	6 (13,6)	1 (7,7)	
Agoniste dopaminergique à l'introduction				
Cabergoline (%)	42 (68,3)	31 (70,5)	8 (69,2)	3 (50)
Dose de cabergoline (mg/sem)	0,5 (0,25-1,5)	0,5 (0,25-1,5) DM = 1	0,5 (0,25-1) DM = 1	0,5 (0,25-0,5)
Quinagolide (%)	7 (11,1)	3 (6,8)	3 (23,1)	1 (16,7)
Dose de quinagolide (µg/j)	75 (75-150)	75 (75-75)	75 (75-150) DM = 1	75
Bromocriptine (%)	13 (20,6)	10 (22,7)	1 (7,7)	2 (33,3)
Dose de Bromocriptine (mg/j)	2,5 (2,5 ; 5)	2,5 (2,5 ; 5)	DM = 1	5 DM = 1
Agoniste(s) dopaminergique(s) pendant le suivi				
Cabergoline seule (%)	32 (50,8)	24 (54,5)	5 (38,5)	3 (50)
Quinagolide seule (%)	0	0	0	0
Bromocriptine seule (%)	2 (3,2)	1 (2,3)	0	1 (16,7)
Plusieurs (%)	29 (46,0)	19 (43,2)	8 (61,5)	2 (33,3)

Les valeurs sont exprimées en n (%) ou médiane (minimum-maximum). DM = Données manquantes

3 Description et issues des fenêtres thérapeutiques

3.1 Diagramme de flux de la répétition des fenêtres thérapeutiques

Le diagramme de flux de la figure 2 présente le suivi et les résultats obtenus au fil des tentatives de sevrage.

Sur les 63 patients inclus dans l'étude, 21 ont obtenu une rémission prolongée à la 2^{ème} fenêtre thérapeutique tandis que 42 ont présenté une récidive. A noter que les 3 hommes de l'étude étaient en rémission après cette seconde tentative de sevrage.

Parmi ces 42 récidives, 14 patientes n'ont pas bénéficié d'une troisième fenêtre. Les raisons incluent la perte de vue pour 7 d'entre elles, des conditions non réunies pour une nouvelle fenêtre chez 4 patientes, c'est-à-dire une durée inférieure à 24 mois sous agoniste dopaminergique permettant le maintien d'une normo-prolactinémie, et 3 autres pour lesquelles une nouvelle fenêtre serait possible selon les critères de ce travail, mais non réalisée pour le moment.

Sur les 29 patientes ayant effectué une troisième fenêtre thérapeutique, 8 ont obtenu une rémission prolongée et 21 ont récidivé. Seule 3 patientes n'ont pas fait la fenêtre suivante : une qui ne présentait pas encore les conditions pour une nouvelle fenêtre, une autre est en attente d'une quatrième tentative, et chez la dernière le traitement n'a pas été réintroduit après la récidive. Il s'agissait d'une patiente de 57 ans, ménopausée, avec une prolactine stable autour de 50 ng/ml sans retentissement clinique, et avec laquelle il a été décidé d'une surveillance simple à l'issue de la dernière consultation.

Sur les 17 patientes ayant réalisé une 4^{ème} fenêtre, 4 sont en rémission prolongée et 13 ont récidivé. Parmi ces dernières 1 patiente a été perdue de vue après la récidive, chez 4 patientes on ne dispose pas encore du recul nécessaire à une nouvelle tentative de sevrage, et chez une patiente les agonistes dopaminergiques n'ont pas été réintroduits. Il s'agit d'une patiente de 46 ans, opérée en 1997 d'un macroprolactinome avec une récidive et un reliquat d'environ 5mm, non ménopausée, porteuse d'un stérilet hormonal responsable d'une aménorrhée, asymptomatique avec une prolactine stable autour de 60 ng/ml.

7 patientes ont bénéficié d'une 5^{ème} fenêtre, avec 4 rémissions prolongées et 3 récidives. Parmi ces 3 récidives, une patiente a été perdue de vue et une autre n'a pas encore atteint les 2 ans consécutif de traitement.

Enfin, une seule patiente a poursuivi jusqu'à une sixième et une septième fenêtre. Après une récidive à la sixième tentative, elle a finalement obtenu une rémission prolongée à la septième

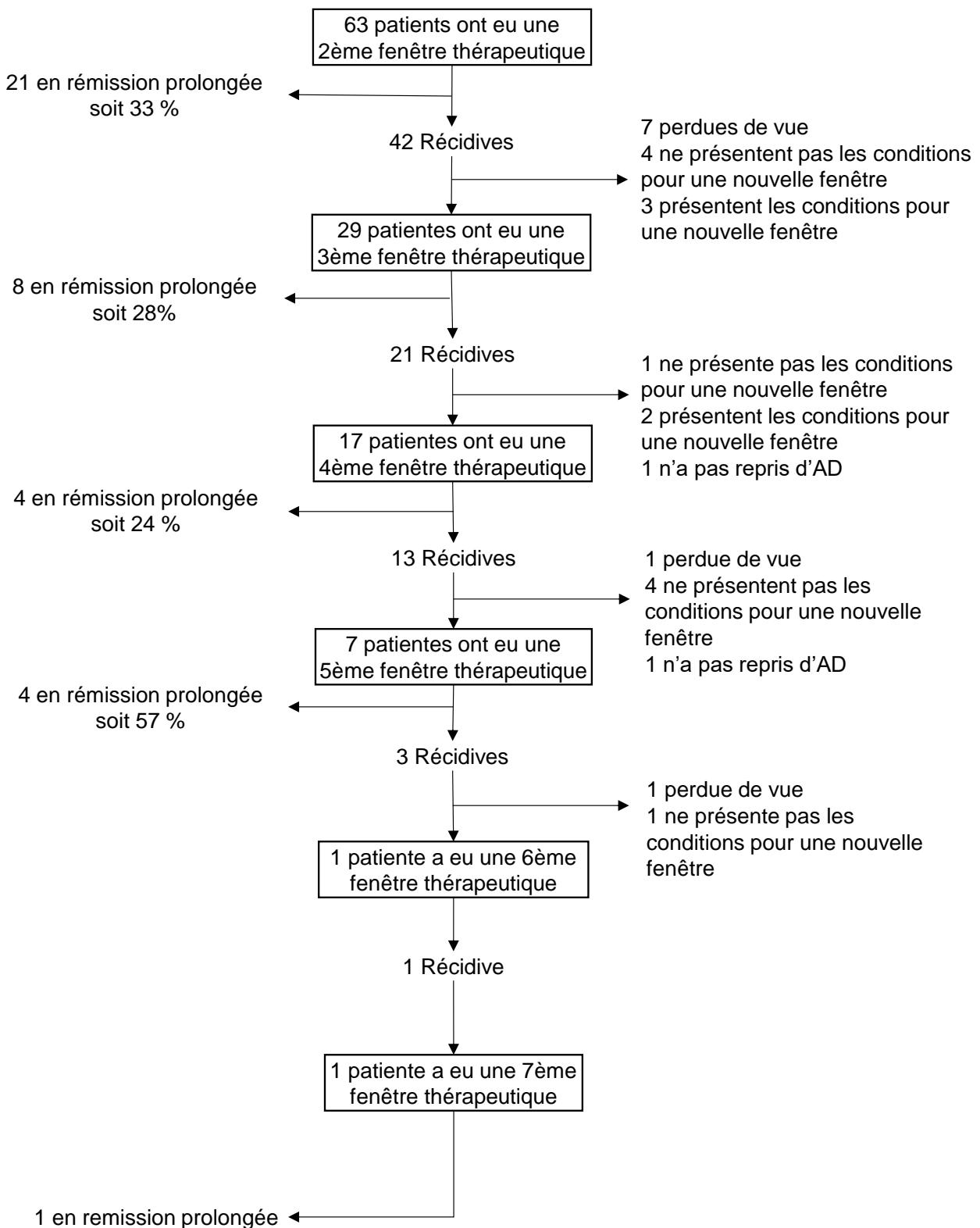


Figure 2 : Diagramme de flux de la répétition des fenêtres thérapeutiques chez nos 63 patients

3.2 Caractéristiques et issues des fenêtres

Le tableau 2 résume les caractéristiques des patients au moment des différentes fenêtres thérapeutiques, caractéristiques qui seront ensuite analysées pour identifier les facteurs prédictifs de rémission ou de récidive, ainsi que l'issue de chaque fenêtre. Nous avons choisi de nous limiter à la 5ème fenêtre thérapeutique, car seule une patiente a atteint la 6ème puis la 7ème fenêtre.

Comme attendu, l'âge médian augmente avec le nombre de fenêtre : il est de 39 ans lors de la deuxième fenêtre et de 53 ans à la 5ème. Comme précédemment décrit, la population étudiée ne compte plus que des femmes à partir de la 3ème fenêtre. La répartition des étiologies reste globalement stable au fil des fenêtres, avec une prédominance de microprolactinomes.

Le traitement principalement utilisé avant chaque tentative de sevrage est la cabergoline (76,5 % à 85,7 % selon les fenêtres). Ce pourcentage est encore plus élevé qu'à l'introduction du traitement après le diagnostic (68,3%), ce qui s'explique par le remplacement fréquent de la bromocriptine ou de la quinagolide par la cabergoline au cours du suivi. Les changements de traitement surviennent majoritairement avant la 2ème fenêtre ou lors de la reprise du traitement après une récidive, puisque seulement une patiente avant la 2ème fenêtre et 2 patientes avant la 3ème ont connu un changement de traitement sur la période qui précède une nouvelle tentative de sevrage.

Les doses de croisière médianes d'agonistes dopaminergiques sont globalement similaires aux doses de sevrage pour chaque fenêtre. Les doses médianes de cabergoline étaient de 0,25mg, soit un demi comprimé, par semaine pour la 2ème, 3ème et 4ème fenêtre, et de 0,1875 pour la 5ème fenêtre où les doses utilisées d'étendaient d'un demi comprimé toutes les 4 semaines (traduit par 0,0625 mg/semaine) à un demi comprimé par semaine.

La durée médiane du traitement avant une nouvelle tentative de sevrage est d'environ 3 ans : 37 mois pour les 2ème et 3ème fenêtres, 42,5 mois avant la 4ème, et 34 mois pour la 5ème. Bien que la durée consécutive minimale de traitement avant une tentative de sevrage soit de 24 mois (critère d'inclusion), certains patients ont été traités pendant plus de 10 ans.

La durée totale passée sous agoniste dopaminergique au cours de la vie avant la fenêtre thérapeutique concernée a été calculée pour chaque patient. Celle-ci augmente naturellement avec le nombre de fenêtres : elle est de 48 mois minimum avant la 2ème fenêtre (soit au moins 24 mois avant la première, puis encore 24 mois avant la seconde tentative) avec une médiane à 84,5 mois. Avant la 5ème fenêtre, cette durée cumulée atteint une médiane de 258 mois, soit plus de 21 ans sous agoniste dopaminergique.

La prolactine médiane avant sevrage (dernière prolactine dosée sous traitement) varie entre 9,5 ng/ml et 14,1 ng/ml selon les fenêtres.

Le diamètre maximal de l'adénome diminue avec le nombre de fenêtres, passant de 6 mm en baseline à 3,5 mm avant la 4ème tentative. Cependant, cette analyse est limitée par de nombreuses données manquantes, l'IRM de suivi n'étant pas systématique pour les microprolactinomes.

Les informations concernant une régression de plus de 50 % de la taille initiale de l'adénome ont été recueillies, car les recommandations actuelles préconisent une

régression significative avant une première tentative de sevrage. Dans notre cohorte, seulement 51,4 % des adénomes avaient régressé au moins de moitié avant la 2ème fenêtre, mais les données sont manquantes pour près de la moitié des patients soit parce qu'ils n'ont pas eu de contrôle d'imagerie, soit parce que l'information sur la régression de la taille n'est pas décrite.

La prise de contraception oestroprogesterative concerne environ 15 % des patientes avant la 2ème, 3ème et 4ème fenêtre. À la 5ème fenêtre, aucune patiente n'était sous contraception, la majorité étant ménopausée (6 sur 7 patientes). Le pourcentage de ménopausées augmente logiquement avec le nombre de fenêtres en raison de l'âge croissant des patientes. Les ménopauses sous traitement hormonal substitutif n'ont pas été comptabilisées tant que ce traitement était encore poursuivi.

Enfin, les antécédents de grossesse après le diagnostic d'hyperprolactinémie concernent 40,7 % des femmes lors de la 2ème fenêtre, 51,7 % à la 3ème, 47,1 % à la 4ème, et 28,6 % à la 5ème fenêtre.

Les résultats des fenêtres sont les suivants :

A la 2ème fenêtre thérapeutique, le premier contrôle de prolactine, généralement réalisé 1 mois après le sevrage, montrait des taux normaux dans 52,5 % des cas. 21 patients sur 63 sont restés en rémission de façon prolongée, soit 33,3% des patients. La durée médiane de suivi sans récidive (ou « follow-up ») était de 61 mois (avec un minimum de 12 mois, conformément aux critères d'inclusion, et un maximum de 147 mois, soit plus de 12 ans après l'arrêt de l'agoniste dopaminergique).

A la 3ème fenêtre thérapeutique, le premier contrôle de prolactine était normal chez 34,5% des patientes, puis une rémission prolongée a été obtenue dans 27.6% des cas (8 patientes sur les 29) avec une médiane de suivi sans récidive à 24 mois.

A la 4ème fenêtre, le premier contrôle de prolactine était normal chez 7 patientes sur les 17 (soit 41,2%) suivi d'une rémission prolongée chez 4 d'entre elles, soit un taux de rémission prolongée de 23.5%. La durée médiane de suivi sans récidive était de 33 mois.

Enfin, parmi les 7 patientes ayant tenté une 5ème fenêtre thérapeutique, 6 conservaient des taux de prolactine normaux au premier contrôle post-sevrage, puis 4 sont restée en rémission de façon prolongée (soit 57,1% de rémission prolongée) avec une médiane de suivi sans récidive de 27mois.

Au total, parmi les 63 patients ayant entrepris une 2ème tentative de sevrage à la suite d'un premier échec, 37 patients ont fini par obtenir une rémission prolongée au fil des tentatives de sevrage. Cette stratégie a donc permis d'obtenir une rémission prolongée dans près de 60% des cas à l'heure actuelle.

Tableau 2 : Caractéristiques et issues des différentes fenêtres thérapeutiques

	2ème fenêtre N=63	3ème fenêtre N= 29	4ème fenêtre N=17	5ème fenêtre N=7
Age au moment de la fenêtre	39 (20-64)	44 (23-66)	50 (28-70)	53 (47-73)
Sexe				
Femmes	60 (95,2)	29 (100)	17 (100)	7 (100)
Hommes	3	0	0	0
Etiologie				
Microprolactinome	44 (69,8)	21 (72,4)	10 (58,9)	4 (57,1)
Macroprolactinome	13 (20,6)	5 (17,2)	4 (23,5)	2 (28,6)
Idiopathique	6 (9,6)	3 (10,3)	3 (17,6)	1 (14,3)
Prolactine avant sevrage (ng/ml)	12,1 (1,5-25)	13,7 (2-22)	9,5 (3-10,2)	14,1 (7,4-22)
Taille de l'adénome avant la fenêtre (mm)	4 (0-9,6) DM = 25	3,5 (0-6) DM = 16	3,5 (0-5) DM = 12	DM = 7
> 50% de régression de taille par rapport à la baseline	18 (51,4) DM = 28	7 (58,3) DM = 17	4 (80) DM = 12	1 (100) DM = 6
Traitements utilisés avant la fenêtre				
Dostinex (%)	51 (81)	23 (79,3)	13 (76,5)	6 (85,7)
Dose de croisière (mg/sem)	0,25 (0,01875-1)	0,25 (0,0625-0,5)	0,25 (0,125-0,5)	0,1875 (0,0625-0,25)
Dose de sevrage (mg/sem)	0,25 (0,0625-1)	0,25 (0,0625-0,5)	0,25 (0,125- 0,5)	0,1875 (0,0625-0,25)
Norprolac (%)	6 (9,5)	1 (3,4)	1 (5,9)	0
Dose de croisière (µg/j)	56,25 (37,5-75)	37,5	37,5	
Dose de sevrage (µg/j)	37,5 (37,5-75)	37,5	37,5	
Parlodel (%)	5 (7,9)	3 (10,3)	3 (17,6)	1 (14,2)
Dose de croisière (mg/j)	2,5 (1,25-5)	2,5 (2,5-5)	2,5 (2,5-2,5)	DM = 1
Dose de sevrage (mg/j)	2,5 (1,25-5)	2,5 (2,5-5)	1,25 (1,25-1,25)	
Plusieurs (%)	1 (1,6)	2 (6,9)	0	0
Durée de traitement consécutif avant la fenêtre (mois)	37 (24-134)	37 (24-117)	42,5 (33-118)	34 (24-73)
Durée totale sous AD avant la fenêtre (mois)	84,5 (48-336)	146,5 (82-296)	209 (143-343)	258 (196-337)
COP au moment de la fenêtre thérapeutique	8 (14,5)	5 (16,1)	3 (15)	0
ATCD de Grossesse(s) après le diagnostic	24 (40,7)	15 (51,7)	8 (47,1)	2 (28,6)
Ménopause avant la fenêtre	9 (15)	8 (24,2)	8 (40)	6 (85,7)
1er contrôle de prolactine normal après le sevrage (%)	31 (52,5) DM=4	10 (34,5)	7 (41,2)	6 (85,7)
Rémission prolongée (%)	21 (33,3)	8 (27,6)	4 (23,5)	4 (57,1)
Durée de follow-up (mois)	61 (12-147)	24 (12-135)	33 (14-133)	27 (18-36)

Les valeurs sont exprimées en n (%) ou médiane (minimum-maximum). DM = Données manquantes

4 Délai de récidive

En cas de récidive, le délai médian pour l'observation de cette récidive (définie par la première prolactine élevée, généralement reconfirmée par un deuxième dosage) était de 2 mois après le sevrage pour les 2^{ème}, 3^{ème} et 4^{ème} fenêtre, et de 4 mois pour la 5^{ème} fenêtre (tableau 3).

Tableau 3 : délai médian de récidive par fenêtre

	2ème fenêtre	3ème fenêtre	4ème fenêtre	5ème fenêtre
Récidives (%)	42 (66,7)	21 (72,4)	13 (76,5)	3 (42,9)
Délai de récidive (mois)	2 (1-92) DM = 3	2 (1-27)	2 (1-14)	4 (3-15)

Les valeurs sont exprimées en n (%) ou médiane (minimum-maximum). DM = Données manquantes

Les figures 3 à 6 présentent la probabilité de survie sans récidive après les 2^{ème}, 3^{ème}, 4^{ème} et 5^{ème} fenêtres thérapeutiques, illustrée sous forme de courbes de Kaplan-Meier.

Ces courbes montrent une chute rapide de la probabilité de survie sans récidive dans les premiers mois suivant le sevrage. Pour les 2^{ème}, 3^{ème} et 4^{ème} fenêtres, environ 50 % des patients ont déjà récidivé entre 2 et 3 mois après le sevrage. Ensuite, la courbe se stabilise rapidement autour d'une probabilité de survie sans récidive de 30 %, avec très peu de changements au-delà d'un an de suivi.

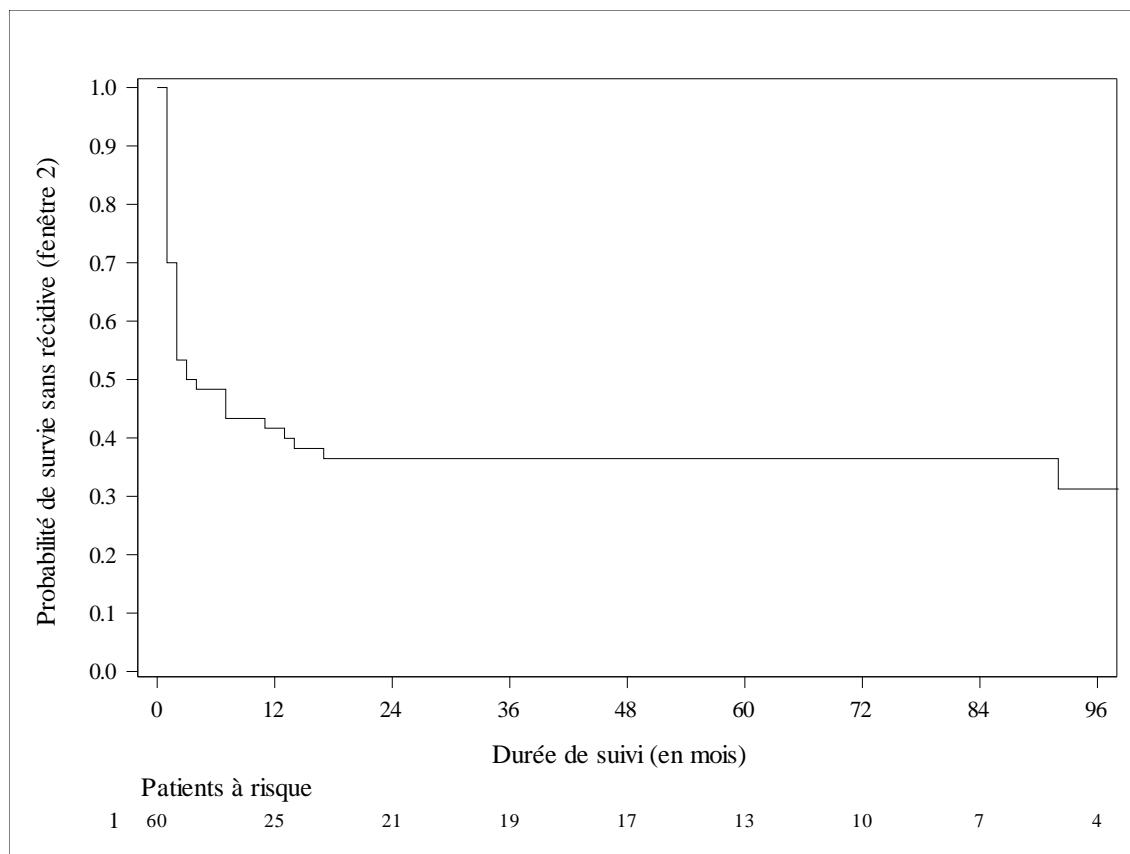


Figure 3 : Probabilité de survie sans récidive de la fenêtre 2

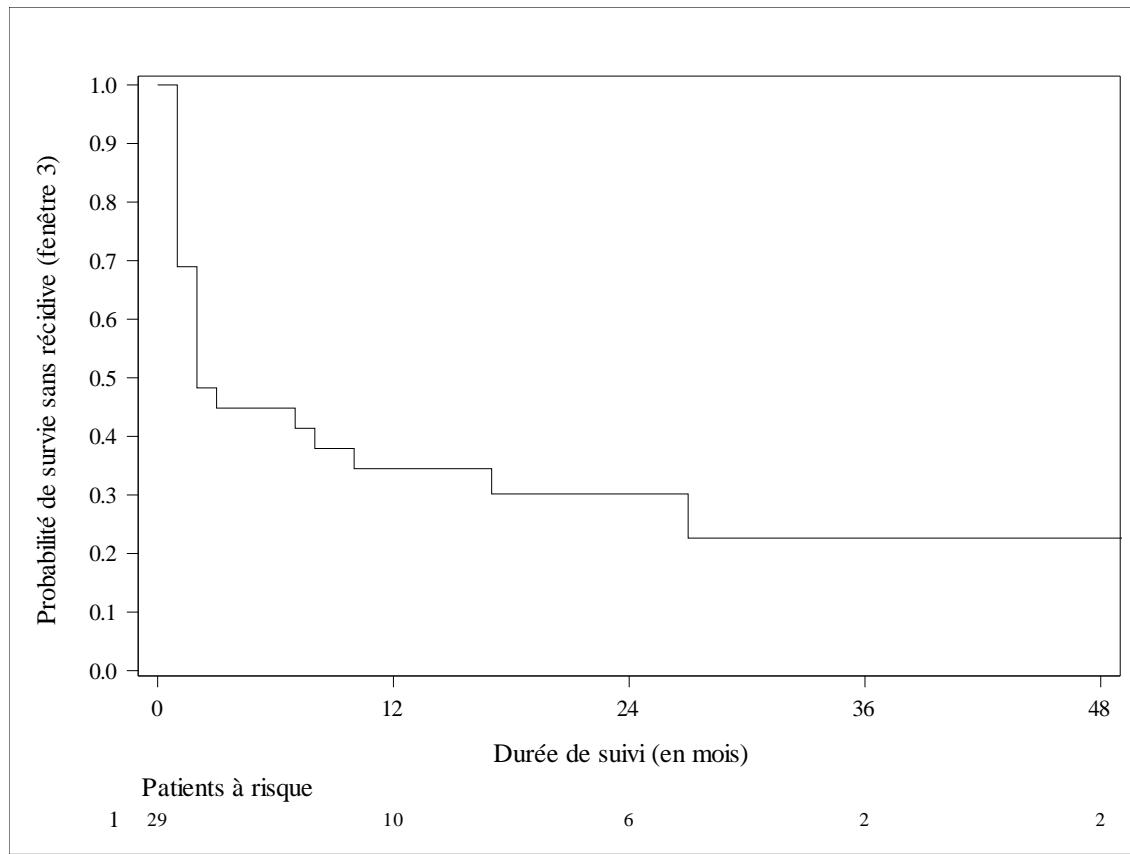


Figure 4 : Probabilité de survie sans récidive de la fenêtre 3

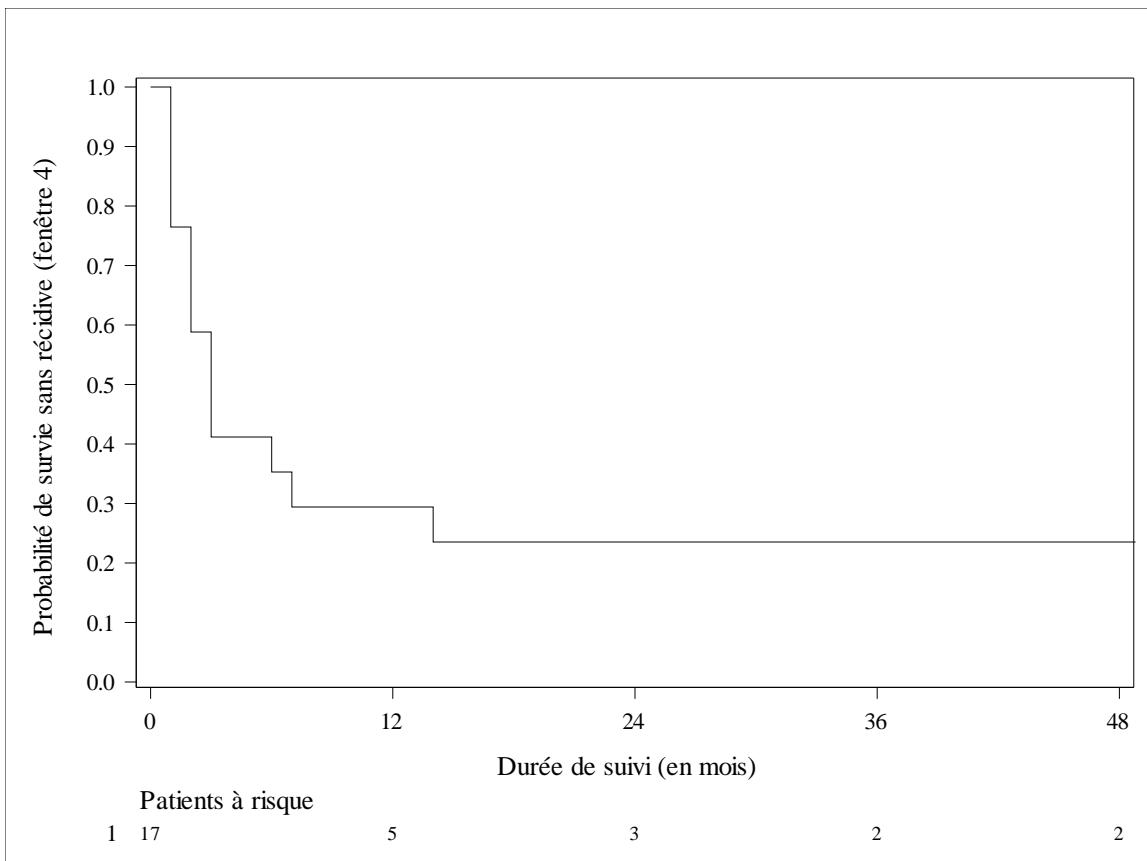


Figure 5 : Probabilité de survie sans récidive de la fenêtre 4

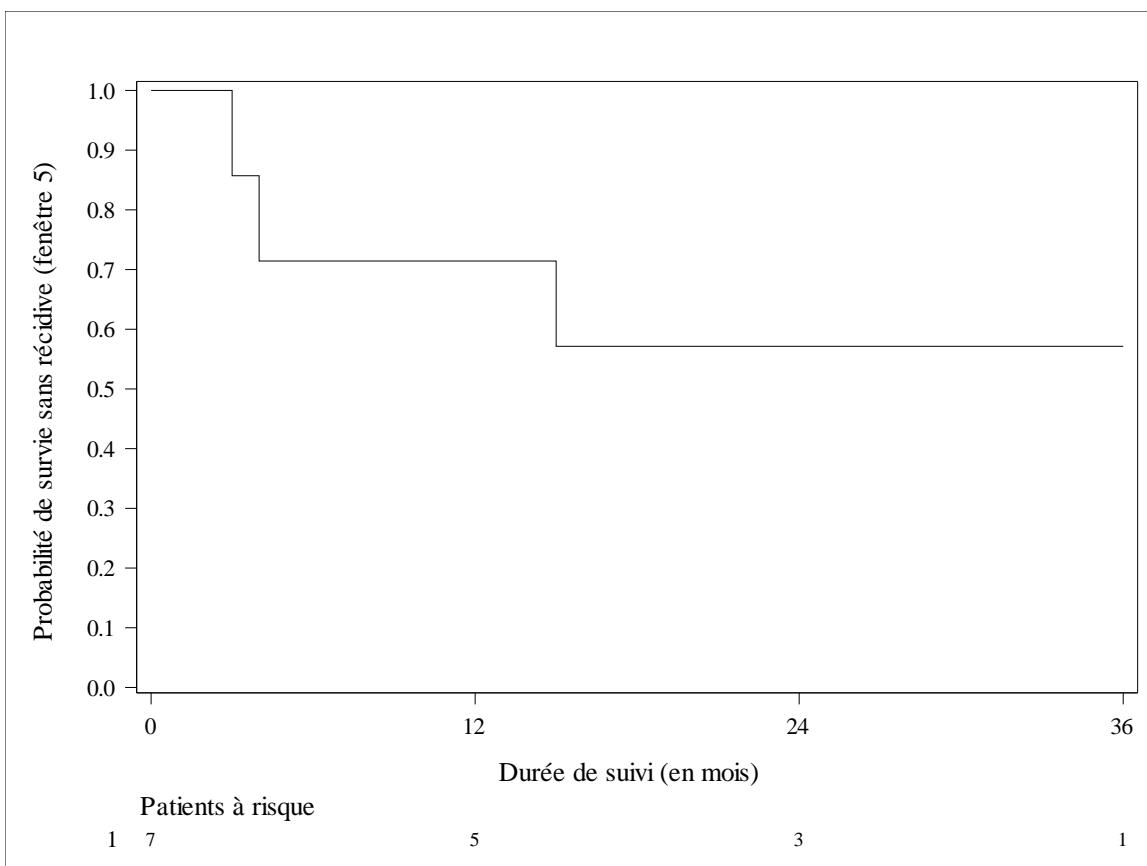


Figure 6 : Probabilité de survie sans récidive de la fenêtre 5

Dans cette étude, seulement 8 récidives, provenant de 8 patientes différentes, ont été observées au-delà d'un an après le sevrage. Cependant, pour 5 de ces patientes, l'observation d'une récidive tardive est probablement liée au manque de dosage de prolactine disponible au cours du suivi post sevrage. Deux patientes avaient été perdues de vue, et trois autres étaient enceintes ou en période d'allaitement, ce qui rendait les dosages de prolactine non interprétables. Ainsi, dans cette étude, sur les 118 fenêtres analysées, seules 3 récidives ont été véritablement pu être datées à plus d'un an après le sevrage.

Un cas particulier à souligner est celui d'une patiente présentant une hyperprolactinémie idiopathique, qui a récidivé 92 mois après le sevrage. Après un échec de sevrage initial en 2002, son traitement a de nouveau été interrompu en 2012 en raison d'une grossesse. La prolactine est restée normale après l'accouchement, ce qui a permis une seconde grossesse spontanée en 2014. Un suivi régulier a révélé des taux de prolactine normaux (entre 12 et 16 ng/ml) pendant plusieurs années. Ce n'est qu'en 2018, devant une diminution de la libido et une galactorrhée, qu'une récidive a été diagnostiquée, avec un taux de prolactine à 34 ng/ml.

5 Facteurs prédictifs de rémission ou de récidive

5.1 Recherche de facteurs prédictifs de rémission ou de récidive

Les résultats de la recherche de facteurs prédictifs de rémission ou de récidive sont résumés dans le tableau 3 et illustrés par un Forest plot (figure 7).

Dans notre étude, l'âge, le taux de prolactine en baseline ou lors du sevrage, la taille de l'adénome avant la fenêtre thérapeutique, sa régression de plus de 50% ou non, la présence d'un déficit antéhypophysaire autre que gonadotrope, la durée du traitement (avant la fenêtre et cumulée), ainsi que les antécédents de grossesse entre le diagnostic et la fenêtre, n'ont pas été associés à une modification significative du risque de rémission ou de récidive. De même, nous n'avons pas mis en évidence de supériorité de la cabergoline par rapport à d'autres agonistes dopaminergiques.

En ce qui concerne la dose de traitement, une faible dose de bromocriptine, tant la dose de croisière que la dose au moment du sevrage, est associée à une meilleure probabilité de rémission dans les 11 fenêtres analysées.

En revanche, cela n'a pas été observé avec la cabergoline malgré l'analyse de 94 fenêtres sous ce traitement. Bien que des hazard ratios élevés aient été observés (1,83 pour la dose de croisière et 2,99 pour la dose au sevrage), l'intervalle de confiance est large et inclut la valeur 1, ce qui limite la signification statistique. Cette absence d'effet pourrait s'expliquer par une faible variabilité des doses de cabergoline, avec la majorité des patients recevant 0,25 mg, pour des doses allant de 0,0625 mg à 1 mg. En comparaison, la bromocriptine présente une plus grande variabilité de doses, allant de 1,25 mg à 5 mg, ce qui pourrait faciliter la mise en évidence d'un effet dose.

L'effet de la quinagolide n'a pas pu être analysé de manière robuste en raison d'un effectif trop faible de fenêtres sous ce traitement.

La ménopause apparaît comme un facteur protecteur, étant significativement associée à une meilleure probabilité de rémission ($p=0,0052$), avec le hazard ratio le plus bas parmi les critères étudiés (0,4).

À l'inverse, l'utilisation d'une contraception oestro-progestative au moment de la fenêtre thérapeutique est associée à un risque accru de récidive dans notre étude ($p=0,032$, hazard ratio de 2,13).

Nous avons également exploré l'influence de certaines caractéristiques de la récidive survenue lors de la fenêtre précédente (fenêtre N-1) sur l'issue de la fenêtre étudiée (fenêtre N). Si le délai de récidive et son caractère symptomatique ou non à la fenêtre N-1 n'ont pas d'influence, un taux de prolactine élevé lors de la récidive précédente est significativement associé à un risque accru de récidive lors de la fenêtre N ($p=0,006$, hazard ratio=1,11).

Certaines données n'ont pas pu être incluses dans l'analyse des facteurs prédictifs en raison d'un nombre de cas insuffisant ou de données manquantes, notamment en ce qui concerne le sexe des patients (faible représentation des hommes), les antécédents de chirurgie, les caractéristiques de signal T1 et T2, la présence de remaniements hémorragiques, ainsi que l'extension aux sinus caverneux.

Tableau 4 : facteurs prédictifs de rémission ou récidive

	Nombre de fenêtres étudiées	p	Hazard-Ratio	IC 95%
Age lors de la fenêtre	118	0,141	0,87	0,72-1,05
Taux de prolactine				
En Baseline	101	0,35	0,99	0,96-1,01
Au sevrage	106	0,259	1,21	0,87-1,70
Caractéristiques de la fenêtre précédente				
Prolactine lors de la dernière récidive	111	<0,001	1,11	1,04-1,18
Présence de symptômes cliniques lors de la dernière récidive	83	0,399	1,2	0,78-1,88
Délai de récidive de la fenêtre précédente	52	0,806	1	0,99-1,01
Taille de l'adénome				
Diamètre initial (mm)	54	0,478	0,97	0,90-1,05
Diamètre avant la fenêtre (mm)	58	0,306	1,06	0,95-1,20
Présence d'une régression du diamètre > 50% sous traitement	54	0,499	1,26	0,67-2,42
Déficit anté-hypophysaire associé (autre que gonadotrope)	102	0,596	0,84	0,45-1,59
Type d'AD				
Dostinex versus Norprolac ou Parlodel	115	0,29	0,81	0,54-1,20
Durée de traitement				
Durée de traitement totale (mois)	110	0,862	1	0,97-1,02
Durée de traitement consécutif avant la fenêtre (mois)	118	0,962	1	0,912-1,10
Dose de traitement				
Dose de croisière avant la fenêtre				
Dostinex	94	0,316	1,83	0,56-6,01
Parlodel	11	<0,001	1,22	1,08-1,36
Dose au sevrage				
Dostinex	94	0,065	3	0,93-9,56
Parlodel	11	<0,001	1,2	1,07-1,29
COP au moment de la fenêtre	107	0,003	2,13	1,29-3,53
Survenue de grossesse(s) entre le diagnostic et la fenêtre	112	0,183	0,76	0,52-1,13
Ménopause avant la fenêtre	112	0,005	0,40	0,21-0,76

IC 95% = intervalle de confiance à 95%

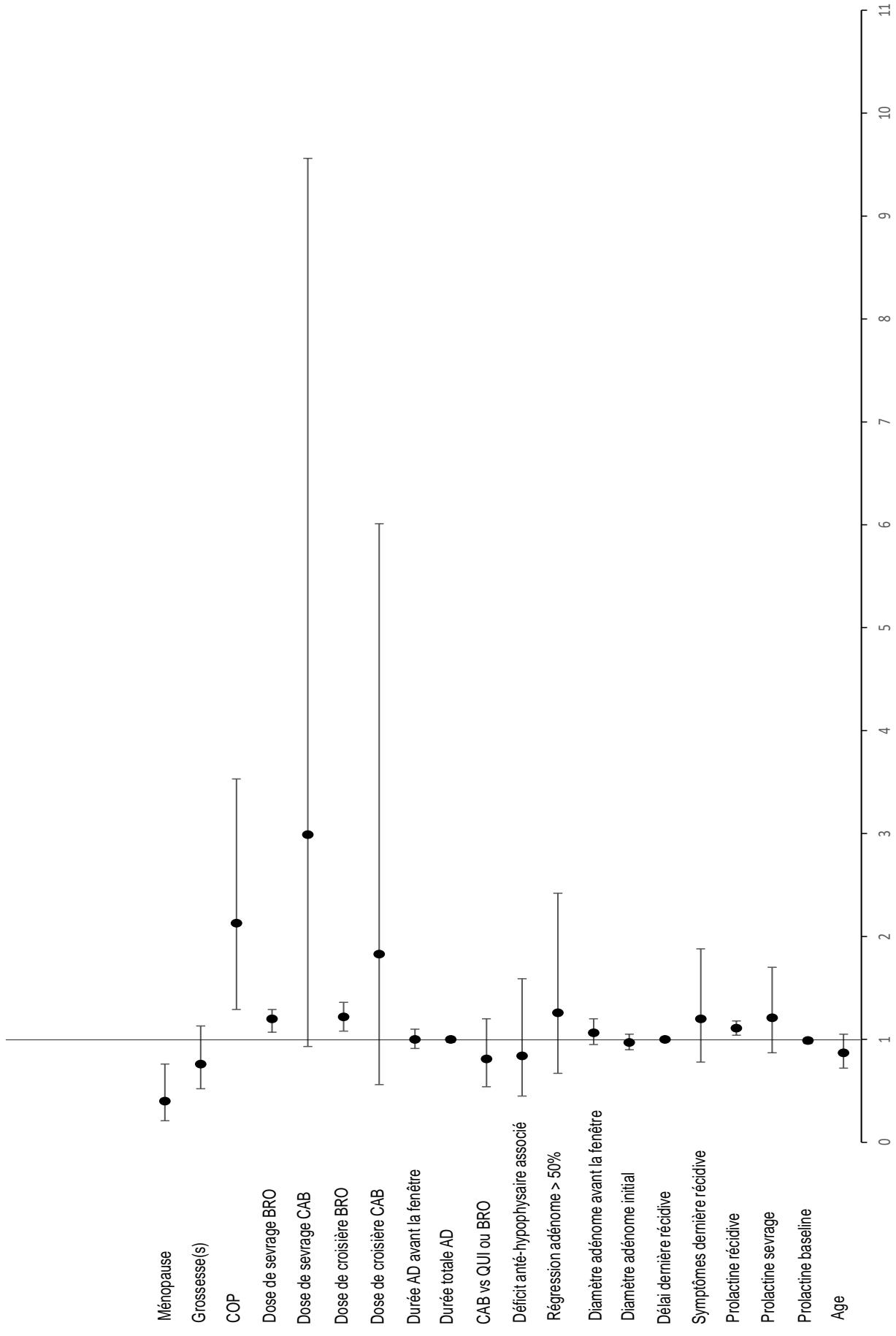


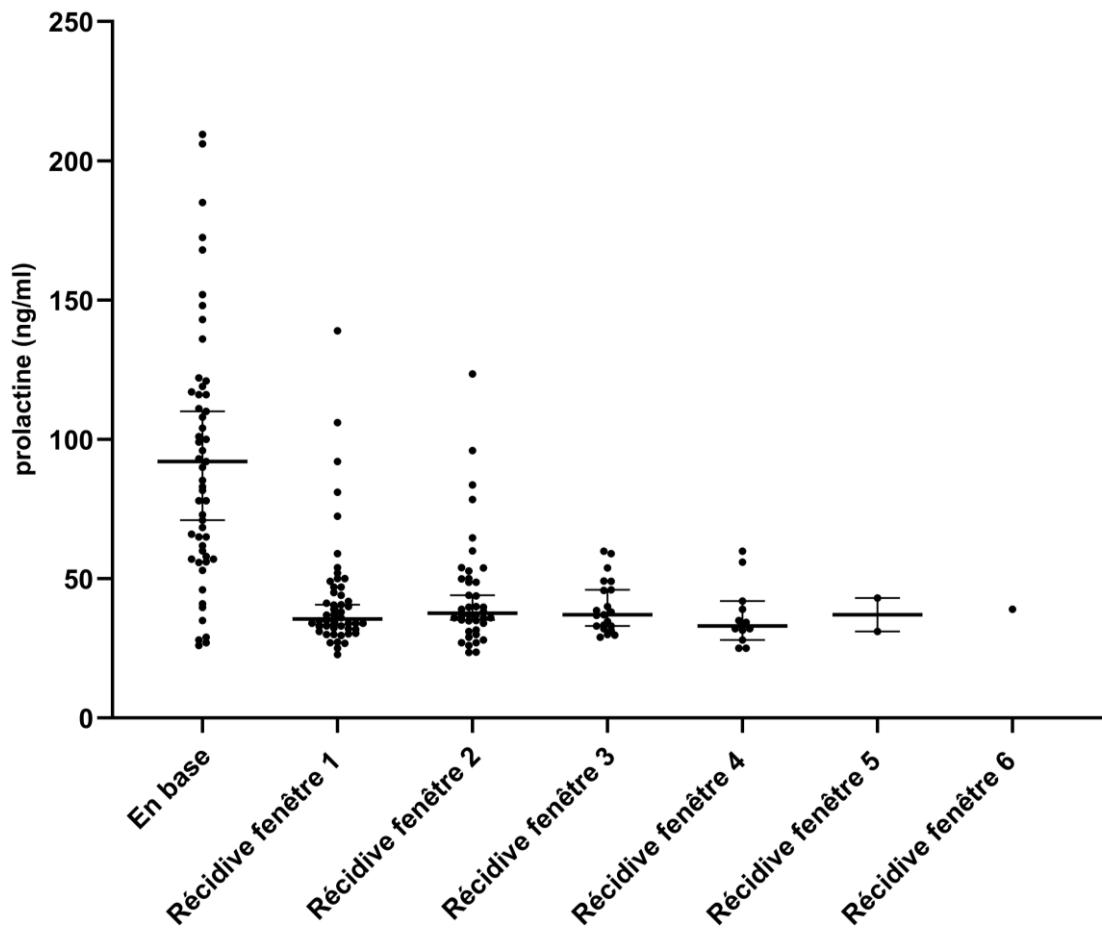
Figure 7 : Forest-plot illustrant les facteurs prédictifs de de rémission ou récidive

5.2 Prolactine de récidive

Après avoir mis en évidence que le taux de prolactine de récidive à la fenêtre N-1 influençait l'issue de la fenêtre N, nous avons approfondi l'analyse des taux de prolactine de récidive.

La prolactine moyenne en baseline est nettement plus élevée que les prolactines moyennes de récidive, et ce quel que soit la fenêtre étudiée. En effet les taux de prolactine de récidive sont relativement constants d'une fenêtre à l'autre, oscillant entre 33ng/ml à la fenêtre 4 et 37,6ng/ml à la fenêtre 2 (figure 8).

On note donc un meilleur contrôle de la prolactine après un traitement initial, qui tend à se stabiliser à un niveau plus bas lors des récidives, mais sans fluctuation importante d'une fenêtre à l'autre. Cet effet est probablement lié à une diminution de la sécrétion de prolactine en lien avec la diminution du volume tumoral. Néanmoins, les premiers contrôles étant en majorité effectués un mois après le sevrage, il est possible qu'à ce délai, la prolactine, bien que marquant une récidive, le taux de prolactine soit encore influencé par un effet rémanent de l'agoniste dopaminergique.



Figures 8 : Taux de prolactine en baseline et lors des récidives des différentes fenêtres

$N = 57$ en base, 50 récidives fenêtre 1, 40 récidives fenêtre 2, 21 récidives fenêtre 3, 13 récidives fenêtre 4, 2 récidives fenêtres 5, 1 récidive fenêtre 6. Les valeurs illustrées par les traits sont les moyenne +/- SD.
Pour faciliter la lecture du graphique l'axe des ordonnées a été tronqué à 250ng/ml, ne permettant pas de faire figurer les quelques prolactine les plus élevés en baseline (maximum à 619ng/ml).

La figure 9 compare les taux moyens de prolactine lors de la récidive à la fenêtre N-1 en fonction de l'issu de la fenêtre N (rémission ou récidive). Comme attendu suite aux résultats de l'étude des facteurs prédictif, on observe que les taux de prolactine de récidive moyens à la fenêtre précédente étaient significativement plus élevés en cas de récidive à la fenêtre étudiée (45 ng/ml) qu'en cas de rémission (35ng/ml).

Néanmoins on note un chevauchement important entre ces valeurs. Seuls des taux de prolactine particulièrement élevés à la fenêtre N-1 (supérieur à 75ng/ml), concernant une minorité de patients, ne sont jamais observés chez des patients en rémission à la fenêtre N.

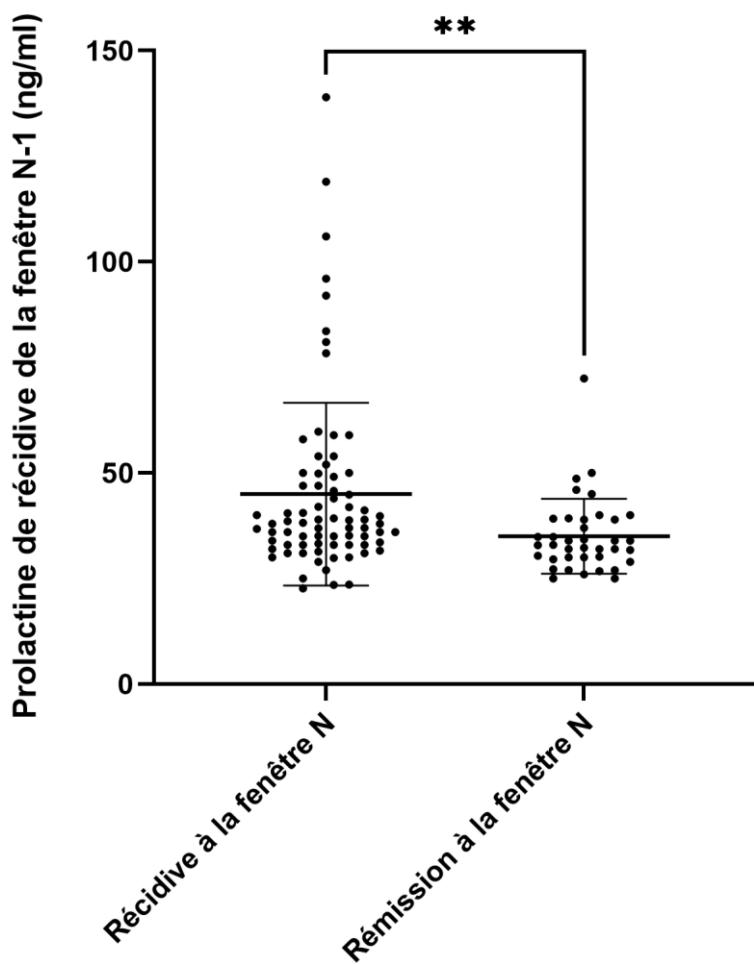


Figure 9 : Comparaison de la prolactine de récidive de la fenêtre N-1 en cas de rémission ou en cas de récidive à la fenêtre N

$N = 75$ récidives à la fenêtre N, et 38 rémissions à la fenêtre N. Les valeurs illustrées par les traits sont les moyennes +/- SD. La comparaison a été réalisée à l'aide d'un test de Mann-Whitney. $p=0,0013$

Discussion

1 Taux de rémission

Notre étude montre des taux de rémissions par fenêtres allant de 23,5% à 33,3%, avec une exception pour la 5^{ème} fenêtre où le taux de rémissions atteint les 57%. Cette différence s'explique en partie par la majorité de femmes ménopausées (85%) dans cette fenêtre. Pour les autres fenêtres, notamment celles où nous disposons d'effectifs plus important, le taux de rémission avoisine donc les 30%.

Dans la littérature, les taux de rémissions à la première fenêtre oscillent entre 21% à 75% selon les études [19–25]. Ces différences peuvent être en lien avec les différentes étiologies étudiées, les différents critères de sélection des patients avant de tenter le sevrage (comme la durée du traitement, la dose, la régression en taille de l'adénome), mais également de la durée de suivi post sevrage.

Les Pr Chanson et Maiter [5] rapportaient en 2019 des taux de rémission à la première fenêtre de 47% pour les microadénomes (parmi un total de 207 patients) et de 41% pour les macroadénomes (parmi 111 patients), en colligeant des études réalisées entre 2009 et 2018.

Une récente méta-analyse, portant sur plus de 1000 patients issus de 24 études différentes (727 microadénomes et 306 macroadénomes), traités par cabergoline ou bromocriptine pendant plus de 2 ans, retrouve un taux de rémission de 36,6 % après un premier sevrage avec une durée moyenne de suivi post servage allant de 6 mois à 57 mois selon les articles [26].

Jusqu'à présent, seules deux études se sont penchées sur l'effet d'une seconde fenêtre thérapeutique après un premier échec de sevrage.

L'étude prospective pilote de Kwancharoen et al. [16], réalisée dans 2 centres américains, a inclus 17 patients ayant récidivé après une première tentative de sevrage puis remis sous cabergoline pendant plus de 24 mois à une dose inférieure ou égale à 1mg par semaine permettant de normaliser la prolactine. La 2^{ème} tentative de servage chez ces patients a permis une rémission chez 6 d'entre eux soit un taux de rémission de 35.3%, avec un délai de suivi sans récidive médian de 42 mois.

Une seconde étude, menée par Vilar et al. [17] au Brésil, a inclus 34 patients ayant tenté un second sevrage après un premier échec. Les critères d'inclusion comprenaient un traitement par cabergoline de plus de deux ans à une dose inférieure à 1 mg par semaine normalisant la prolactine, une imagerie récente ne montrant pas de résidu tumoral de plus de 10 mm, et l'absence de chirurgie, radiothérapie ou grossesse dans les trois années précédentes. Parmi ces 34 patients, 10 soit 29,4 % ont obtenu une rémission prolongée avec un suivi médian de 24 mois sans récidive.

Nos résultats de nos différentes fenêtres sont donc comparables aux taux de rémission décrits dans la littérature après une première et une deuxième tentative de sevrage. A notre connaissance, il n'existe aucune donnée dans la littérature sur les taux de rémissions au-delà de la 2^{ème} fenêtre thérapeutique.

De façon inédite, nos résultats suggèrent donc qu'une répétition des tentatives de sevrage après un ou plusieurs échecs offre à chaque fenêtre les mêmes chances de rémission que la première fenêtre thérapeutique. Cette stratégie a permis d'obtenir près de 60% de rémission prolongée en cumulée au fil des tentatives chez nos patients ayant présenté une récidive après un premier sevrage.

2 Délai de récidive

Notre étude a montré que les récidives survenaient le plus souvent de manière précoce après le sevrage, avec un délai médian de 2 mois pour la plupart des fenêtres thérapeutiques. Les courbes de survie ont révélé que la majorité des récidives se produisent au cours de la première année suivant le sevrage, bien que des récidives tardives puissent également survenir.

Cette observation est en accord avec les données de la littérature, où il est généralement admis que la plupart des récidives surviennent dans l'année qui suit l'arrêt du traitement. L'étude de Kharlip et al. [24] a montré que 91 % des récidives se produisaient dans l'année suivant le sevrage, avec un délai médian de récidive de 3 mois. De même, Indirli et al. [21] ont observé que 51 % des récidives apparaissaient dans les 3 mois post-sevrage et 90 % dans la première année.

Concernant la deuxième fenêtre thérapeutique, les études américaines et brésiliennes ont respectivement rapporté 60 % et 75 % des récidives dans l'année suivant le sevrage, avec des délais médians de récidive de 6 mois et 10,5 mois [16,17].

Les Guidelines de l'endocrine society en 2011 ainsi que le dernier consensus de la Pituitary society en 2023 préconisent, en cas de tentative de sevrage, des dosages tous les 3 mois dans la première année, puis annuellement [3,15].

Cependant, dans notre centre, les dosages ont généralement été effectués de façon plus rapprochée, avec des contrôles mensuels pendant les 3 premiers mois, suivis de dosages à 6 mois, 1 an, puis annuellement. Cette approche a contribué à la détection précoce des récidives, permettant le plus souvent la remise en route du traitement avant l'apparition de symptômes cliniques (plus de 60% des récidives de notre étude étaient asymptomatiques).

3 Facteurs prédictifs

Afin de maximiser les chances de rémission, il est essentiel d'identifier des caractéristiques prédictives de succès chez nos patients. Plusieurs facteurs sont déjà bien reconnus pour augmenter les chances de rémission après sevrage. Ainsi les guidelines de l'Endocrine Society de 2011 ainsi que le consensus de la Pituitary Society en 2023 s'accordent à recommander un sevrage chez les patients dont la

prolactine est normalisée sous traitement depuis plus de deux ans, avec une disparition complète de l'adénome à l'imagerie (guidelines 2011), ou au moins une réduction significative de sa taille (consensus 2023). De plus, si les recommandations de 2011 ne faisaient pas de distinction entre les différents agonistes dopaminergiques quant aux chances de succès, les consensus de 2023 soulignent que la cabergoline semble offrir de meilleures chances de rémission.

3.1 Type d'agoniste dopaminergique

Dans notre étude nous n'avons pas démontré la supériorité de la cabergoline versus la bromocriptine et la quinagolide en termes de chances de rémission après un nouveau sevrage. Pourtant, cette supériorité a déjà été mise en évidence pour la première fenêtre thérapeutique dans plusieurs méta-analyses [23,26].

Notre analyse est limitée par le faible nombre de fenêtre réalisé sous bromocriptine et quinagolide. En effet la cabergoline est l'agoniste dopaminergique recommandé en première intention dans le traitement des hyperprolactinémies, car elle est reconnue comme plus efficace, responsable de moins d'effets secondaire, et présente l'avantage d'une posologie hebdomadaire et non pas quotidienne [3].

Dans notre cohorte l'utilisation de la bromocriptine se limitait donc généralement à des situations de désir de grossesse, devant un recul supérieur sur l'innocuité de cette molécule pendant la grossesse. Désormais nous disposons de très nombreuses données rassurantes concernant la cabergoline également, bien que celle-ci pourrait être à l'origine d'une légère augmentation du taux de fausse couche si elle n'est pas interrompue dès le diagnostic de grossesse [27]. Le dernier consensus de la Pituitary Society souligne que, bien que la bromocriptine puisse réduire le temps d'exposition fœtale grâce à sa demi-vie plus courte, la cabergoline est fréquemment maintenue en cas de désir de grossesse. Dans ce cas, on ajuste la posologie à la dose minimale efficace et on procède à l'arrêt du traitement dès que la grossesse est confirmée, lorsque cela est possible.

Quant à la quinagolide, son utilisation est rare dans notre cohorte, et se limite à des patients dont le diagnostic est ancien, ou ayant présenté des intolérances aux autres agonistes dopaminergiques.

Il est donc possible que nous soyons passé à côté d'une efficacité supérieure de la cabergoline dans la répétition des fenêtres thérapeutique, en raison de son utilisation déjà largement majoritaire dans notre cohorte.

3.2 Durée de traitement

En ce qui concerne la durée du traitement, notre étude a inclus uniquement des patients traités de nouveau pendant plus de 2 ans après un échec de sevrage (critère d'inclusion). Dans ce contexte, nous n'avons pas observé d'influence de la durée du traitement au-delà de 2 ans sur les chances de rémission. Bien que des méta-analyses, telles que celles de Xia et al. en 2017 [26] et Dekkers et al. en 2010 [23], aient montré qu'une durée de traitement supérieure à 2 ans augmentait les chances de rémission, d'autres études, comme celles de Hu et al. [22] et Teixeira et al. [20] n'ont pas trouvé de lien au-delà de ce seuil.

Cela suggère qu'il n'est pas nécessaire de prolonger le traitement au-delà de 2 ans à faible dose avant d'envisager un sevrage si la prolactine est normalisée. Pourtant, en pratique clinique, les patients sont souvent traités pendant de nombreuses années avant que l'on ne leur propose un sevrage, que ce soit pour la première fois ou après un échec.

3.3 Doses

Notre étude a montré que l'utilisation de faibles doses de bromocriptine, à la fois sur le long terme et au moment du sevrage, était associée à de meilleures chances de rémission. En revanche, nous n'avons pas pu démontrer un effet significatif de la dose de cabergoline, bien qu'une forte tendance ait été observée. Ce paramètre est pourtant identifié comme un facteur prédictif dans la littérature. Par exemple, la méta-analyse de Xia et al. a révélé que des doses de cabergoline inférieures ou égales à 0,5 mg par semaine étaient associées à de meilleures chances de rémission que des doses supérieures à 0,5 mg par semaine [26]. De même, la méta-analyse de Hu et al a montré que les patients bénéficiant d'une réduction de la dose avant l'arrêt complet avaient plus de chances de rémission [22].

Dans notre cohorte, la quasi-totalité des sevrages ont été réalisés avec une dose de cabergoline inférieure ou égale à 0,5 mg par semaine (avec une seule tentative de sevrage à 1 mg/semaine parmi les 118 tentatives au total). Comme il s'agissait d'au moins une deuxième fenêtre thérapeutique, la dose avait presque toujours pu être réduite par rapport à celle initialement prescrite, la réduction étant le plus souvent possible même dans les cas de macroadénomes [28].

La faible variabilité des doses de cabergoline dans notre étude, avec une majorité de sevrages effectués à la dose de 0,25 mg par semaine, a probablement accru l'incertitude statistique concernant ce paramètre, ce qui pourrait expliquer l'absence de significativité statistique malgré un hazard ratio très élevé.

3.4 Taille de l'adénome

Dans notre étude, nous n'avons pas trouvé d'association entre la taille de l'adénome avant une nouvelle tentative de sevrage, ni avec la réduction de taille supérieure à 50 %, et les chances de rémission. Cependant, concernant la première tentative de sevrage, ce facteur a été l'un des premiers à être identifié dans la littérature, notamment par Colao et al. en 2003 [14], et depuis confirmé en méta-analyses sur un très grand nombre de patients [26]. Ces découvertes ont conduit les sociétés savantes à recommander de proposer un sevrage principalement aux patients ayant présenté une régression totale de l'adénome sur l'imagerie (guidelines 2011), ou du moins une « réduction significative » (consensus 2023).

Dans notre cohorte, les tentatives de premier sevrage n'ont pas été restreintes aux patients ayant montré une disparition complète ou une réduction significative de l'adénome à l'imagerie. Malgré cette absence de pré-sélection, nous n'avons pas observé d'effet de la réduction de la taille de l'adénome sur les chances de rémission lors des tentatives de sevrage ultérieures.

Cela pourrait être lié au manque de données, car la répétition des imageries ne fait pas partie du suivi classique des microadénomes. Cette limitation rend l'analyse de ce critère difficile. D'ailleurs, dans l'étude prospective pilote de Kwancharoen et al [16], cette donnée n'a pas été analysée, car les imageries n'étaient pas répétées avant la deuxième tentative de sevrage.

3.5 Ménopause

Notre travail montre que la ménopause est significativement associée à de meilleures chances de rémission après une nouvelle tentative de sevrage. Au cours de la 5^{ème} fenêtre thérapeutique, constitué de 7 patientes, dont 6 ménopausée (85%), nous avons observé 57% de rémission. L'effet de la ménopause semble indépendant du nombre de fenêtres réalisées : sur les 9 patientes ménopausées dès la 2^{ème} fenêtre, 6 ont obtenu une rémission prolongée, soit 67%. Ce rôle protecteur de la ménopause avait déjà été mis en évidence dans notre centre par le travail de thèse du Dr Le Guillou en 2012, à propos de la première fenêtre thérapeutique.

Ces résultats sont concordants avec la littérature, notamment l'étude d'Indirli et al. [21] qui rapporte un taux de rémission de 71 % chez les femmes ménopausées, et l'étude de Santharm et al.[29] avec un taux de 52 %.

La question de la nécessité de poursuivre le traitement chez les femmes ménopausées mérite d'être posée. Un des objectifs principaux du traitement chez les femmes en âge de procréer est de prévenir les conséquences de la carence oestrogénique en lien avec l'hypogonadisme secondaire à l'hyperprolactinémie. Or, chez les femmes ménopausées, l'enjeu n'est plus le même en raison de l'hypo-oestrogénie physiologique à cette période de la vie. Par ailleurs, bien que peu étudié, l'évolution naturelle des microprolactinomes semble favorable à partir de la ménopause, une étude rapporte en effet que 45 % des patientes présentant un microprolactinome normalisent spontanément leur taux de prolactine après la ménopause [30]. Il devient alors difficile de dissocier l'effet du traitement de l'évolution naturelle du microprolactinome après la ménopause.

En dehors de l'hypogonadisme, l'élévation des taux de prolactine a été associée à des effets métaboliques, tels qu'une prise de poids, observée aussi bien en clinique [31] que dans des études précliniques [32]. Il n'existe pourtant aucune preuve solide d'association avec un risque cardiovasculaire accru [33]. De plus, aucune relation n'a été établie entre l'hyperprolactinémie post-ménopausique et une augmentation du risque de cancer du sein ou de déminéralisation osseuse [33].

Ainsi, le consensus 2023 de la Pituitary Society ne recommande pas la normalisation systématique des taux de prolactine chez les femmes ménopausées asymptomatiques présentant un microprolactinome. Le traitement des macroprolactinomes, quant à lui, se concentre principalement sur le contrôle de la taille de l'adénome pour prévenir les effets de masse.

Dans tous les cas, la tentative de sevrage des agonistes dopaminergiques apparaît particulièrement pertinente chez les femmes ménopausées sans traitement hormonal substitutif.

3.6 Contraception oestro-progestative orale

Notre étude a mis en évidence que la prise de contraception oestro-progestative orale était associée à un taux de récidive plus important lors d'un nouveau sevrage d'agoniste dopaminergique.

A notre connaissance, ce facteur n'avait pas encore été étudié dans les études recherchant les facteurs pronostics de rémission en cas de fenêtre thérapeutique.

Le taux très élevé d'œstrogène pendant la grossesse est à l'origine de l'hyperplasie des cellules lactotropes hypophysaire et de l'hyperprolactinémie. Le gène de la prolactine est en effet régulé par le récepteur aux œstrogènes [34].

Dans un case report, les auteurs rapportent une augmentation significative de la prolactinémie et de la taille tumorale d'un macroadénome après l'administration de testostérone enanthate chez un homme, suggérant que l'aromatisation de la testostérone en œstrogène pourrait être responsable de la stimulation des cellules lactotropes [35].

Néanmoins, l'éventuel rôle d'un apport exogène en œstrogènes à la dose contenu dans une contraception oestroprogestative ou un traitement hormonal substitutif de la ménopause, est controversé [36].

Certains auteurs suggèrent que la contraception oestroprogestative augmente légèrement les taux de prolactine et pourrait être ainsi à l'origine d'hyperprolactinémie modérée bien que souvent temporaire [37]. La contraception oestro-progestative orale est donc parfois citée parmi les causes médicamenteuses d'hyperprolactinémies [2,15].

Cependant, la plupart des études sur le sujet ne retrouvent pas de lien entre contraception oestroprogestative et hyperprolactinémie ou prolactinome [38–40]. Il n'est d'ailleurs pas recommandé d'interrompre une contraception oestro-progestative en cours pour réaliser un dosage de prolactine.

Une étude cas-témoin récente montre qu'une prise de traitement hormonal de la ménopause serait associé à un risque plus important de développer un adénome hypophysaire associé à une hyperprolactinémie [40]. Toutefois, ce résultat pourrait être biaisé par le fait que chez les femmes ménopausées sans traitement hormonal substitutif, un prolactinome est souvent diagnostiqué tardivement devant un syndrome de masse, car des symptômes comme la galactorrhée (possible uniquement en cas d'imprégnation œstrogénique) et les troubles du cycle menstruel ne sont plus présents [41]. En revanche, le traitement hormonal de la ménopause pourrait révéler une galactorrhée, facilitant ainsi un diagnostic plus précoce.

Nos résultats, suggérant une association entre l'utilisation d'œstroprogestatifs et la récidive de l'hyperprolactinémie après une nouvelle tentative d'arrêt des agonistes dopaminergiques, nécessitent donc confirmation par de futures études.

3.7 Grossesses préalables

Certaines études rapportent une diminution des taux de prolactine après une grossesse chez des femmes atteintes d'hyperprolactinémie, suggérant même que la grossesse pourrait potentiellement "guérir" l'hyperprolactinémie [42,43].

Cependant, dans notre étude, nous n'avons pas observé que les femmes ayant eu une ou plusieurs grossesses depuis leur diagnostic présentaient un taux de rémission significativement plus élevé.

Néanmoins, lors de la collecte des données pour ce travail, trois cas de rémission après une grossesse ont été observés. Ces rémissions sont survenues malgré un traitement de seulement 2 ou 3 mois avant le diagnostic de grossesse, soit lors d'une première introduction, soit lors d'une réintroduction du traitement après un échec de sevrage.

3.8 Taux de prolactine de récidive

Notre étude montre que les taux de prolactine après une récidive sont nettement inférieurs aux taux en baseline, une observation déjà rapportée dans la littérature. Par exemple, Colao et al. en 2003 [14] décrivait des taux de prolactine moyen post-récidive de 44 pour les microprolactinomes et de 54 µg/L pour les macroprolactinome, contre des valeurs moyennes bien plus élevées en baseline, respectivement 68 et 935 µg/L.

Nous avons également démontré que le taux de prolactine de récidive de la fenêtre précédente est un facteur prédictif : un taux plus élevé de prolactine lors de la dernière récidive est corrélé à un risque accru de récidive à la fenêtre suivante.

À notre connaissance, cette relation n'avait encore jamais été décrite. En effet, les deux seules études ayant étudié un deuxième sevrage n'ont pas analysé cette donnée [16,17]. Des études supplémentaires seront nécessaires pour confirmer cette observation, et il serait intéressant de pouvoir définir un seuil de prolactine de récidive permettant de différencier les patients à risque de rémission ou de récidive à la fenêtre suivante.

4 Mécanismes biologiques à l'origine de la rémission

Bien que certains patients soient résistants à l'effet des agonistes dopaminergiques, dans la grande majorité des cas ils permettent une diminution rapide des taux de prolactine mais également du volume tumoral [44].

Les mécanismes biologiques responsables de la fonte de l'adénome restent mal connus. Des descriptions histologiques d'adénomes à prolactine chez des patients préalablement traités par agonistes dopaminergique, parfois comparés à des pièces opératoires de patients n'ayant pas bénéficié de traitement médical préalable, ont pu montrer une diminution de la mitose cellulaire [45], une augmentation des phénomènes de nécrose [46] et une augmentation de la fibrose périvasculaire [47].

Bien que la disparition complète de l'adénome à l'imagerie a été décrite comme majorant les chances de rémission, notre étude, comme d'autres, montre que celle-ci n'est absolument pas indispensable.

Il est également possible que la rémission résulte d'une évolution spontanée vers la guérison, notamment à la suite d'une grossesse ou de la ménopause, comme détaillé plus haut.

5 Limites de l'étude

Notre étude comporte plusieurs limites.

Premièrement, son caractère rétrospectif et son effectif assez modeste, particulièrement au-delà de la 2^{ème} fenêtre, limite la portée des résultats. Néanmoins, il s'agit de la première étude incluant autant de patients sur une deuxième fenêtre thérapeutique, et la première à analyser des fenêtres au-delà de cette deuxième tentative dans la littérature.

Certaines données n'ont pas pu être intégrées dans l'analyse de la recherche des facteurs prédictifs en raison d'un nombre de cas insuffisant ou d'un manque de données, tels que le sexe des patients (lié au faible nombre d'hommes), la réalisation d'une chirurgie antérieure, l'intensité T1 et T2 de l'adénome, la présence de remaniements hémorragiques, ou encore l'envahissement des sinus caverneux.

La sélection des patients s'est limitée aux patients suivis par deux médecins d'un même centre, dans le souci d'homogénéiser la prise en charge, mais cela peut contribuer à limiter la généralisation des résultats.

Les dosages de prolactine n'ont pas été tous réalisés dans le même laboratoire. L'utilisation de kit de dosage différents avec des normes différentes rend difficile la comparaison entre les taux de prolactine.

Les comptes rendus et les images des IRM réalisées étaient souvent indisponibles, et n'ont pas été systématiquement relues par un radiologue spécialisé.

Enfin, nous avons choisi de ne pas exclure les sevrages réalisés à l'occasion de diagnostic de grossesse. Cela biaise l'analyse du délai de récidive, celle-ci ne pouvant être détectée avant la fin de la grossesse et de l'allaitement. De plus la grossesse pourrait également biaiser l'issu de la fenêtre, puisque certains auteurs avancent qu'une rémission spontanée après la grossesse est possible. Néanmoins, étant donné que la grossesse représente une cause relativement courante de sevrage des agonistes dopaminergiques, exclure ces cas aurait réduit la comparabilité de nos résultats avec la pratique clinique courante. Par ailleurs, notre étude n'a pas mis en évidence rôle protecteur des grossesses préalable lors de la recherche de facteur prédictif.

6 Perspectives

Nos données sont très encourageantes car permettent de mettre en évidence que la répétition des tentatives de sevrages permet une rémission prolongée chez une grande proportion de patients ayant initialement récidivé.

Ces résultats devront bien sûr être confirmés par d'autres études, notamment pour les fenêtres au-delà de la 2^{ème}.

Afin de s'affranchir des limites sus citées, l'une des perspectives serait de réaliser une étude prospective au CHU de Lille, avec une organisation des fenêtres selon un protocole commun permettant ainsi d'harmoniser la prise en charge, et de réaliser les contrôles de prolactines ainsi que les imageries dans notre centre avec une relecture par des radiologues spécialisés.

Pour préciser un éventuel rôle joué par la grossesse et limiter les biais dans l'évaluation du délai de récidive, il serait intéressant d'explorer spécifiquement les sevrages réalisés dans un contexte de diagnostic de grossesse en les comparant aux sevrages réalisés hors contexte de grossesse.

Le rôle de la contraception oestro-progestative dans l'hyperprolactinémie reste débattu dans la littérature et sera à préciser.

Le rôle prédictif du taux de prolactine à la fenêtre précédente devra être confirmé par d'autres étude, puisqu'il s'agit ici de la première description dans la littérature. Une perspective intéressante serait de définir un seuil utilisable en pratique clinique, bien que la détermination d'un seuil semble difficile d'après les données de notre étude en raison cause du chevauchement des taux de prolactine de récidive entre les patients en rémission et ceux présentant une récidive à la fenêtre suivante.

Conclusion

Les prolactinomes représentent les adénomes hypophysaires les plus fréquents, touchant principalement les femmes en âge de procréer, et constituent un enjeu de santé publique notamment en raison de leur impact sur la fertilité.

La stratégie thérapeutique la plus largement utilisée est le recours à un traitement médical par agonistes dopaminergiques. Malgré leur efficacité, ces molécules sont source d'effets secondaires, dont certains très préoccupants comme le trouble du contrôle des inhibitions, et affectent particulièrement la qualité de vie des patients. Anciennement prescrit pendant des décennies voire à vie, il désormais établi qu'après un premier sevrage, environ 30 % des patients restent en rémission. Les patients ayant les meilleures chances de rémission étant ceux ayant été traités pendant plus de 2 ans par de faible dose de cabergoline, et chez qui une diminution significative de l'adénome a été observée à l'imagerie. Néanmoins pour la majorité des patients qui récidiveront après cette première tentative de sevrage, nous disposons actuellement de peu de données pour guider la suite de leur prise en charge.

Notre étude rétrospective prouve l'intérêt de répéter régulièrement les tentatives de sevrage d'agoniste dopaminergique chez les patients ayant récidivé de leur hyperprolactinémie à l'arrêt du traitement. En effet dans des conditions similaires à la première fenêtre thérapeutique, soit après 2 ans de traitement à faible dose, nous avons obtenu environ 30% de rémission à la 2^{ème}, 3^{ème} et 4^{ème} fenêtre, et jusque 57% de rémission pour la 5^{ème} fenêtre. Au total grâce à cette stratégie, 60% de nos patients ont pu se passer durablement d'un traitement médical sans récidive de la pathologie.

De façon similaire à ce qui était connu pour la première fenêtre, la grande majorité des récidives surviennent de façon précoce après le sevrage, avec un délai médian de 2 à 4 mois selon les fenêtres, suggérant l'importance d'un suivi très rapproché pendant les premiers mois puis beaucoup plus espacé.

Les facteurs prédictifs de rémission que nous ayons identifiés sont : la ménopause, une faible dose de traitement avant l'arrêt pour ce qui est de la bromocriptine et un faible taux de prolactine lors de la récidive précédente. La durée de traitement au-delà de 2 ans n'influe pas sur les chances de rémission, suggérant qu'il n'est pas nécessaire de conserver le traitement pendant de nombreuses années avant de proposer une nouvelle tentative de sevrage. La taille de l'adénome avant la fenêtre n'est pas non plus un facteur prédictif de rémission, et l'obtention de ces taux de rémission sans sélection préalable de patients dont la taille du prolactinome avait significativement diminué suggère qu'une réduction de la taille de l'adénome n'est pas indispensable pour envisager un sevrage. Enfin, la prise d'une contraception oestro-progestative semble être associée à des récidives plus fréquentes de l'hyperprolactinémie, cette relation reste à préciser par de futures études.

Bibliographie

- [1] Sonigo C, Bouilly J, Carré N, Tolle V, Caraty A, Tello J, et al. Hyperprolactinemia-induced ovarian acyclicity is reversed by kisspeptin administration. *J Clin Invest* 2012;122:3791–5. <https://doi.org/10.1172/JCI63937>.
- [2] Vilar L, Vilar CF, Lyra R, Freitas M da C. Pitfalls in the Diagnostic Evaluation of Hyperprolactinemia. *Neuroendocrinology* 2019;109:7–19. <https://doi.org/10.1159/000499694>.
- [3] Petersenn S, Fleseriu M, Casanueva FF, Giustina A, Biermasz N, Biller BMK, et al. Diagnosis and management of prolactin-secreting pituitary adenomas: a Pituitary Society international Consensus Statement. *Nat Rev Endocrinol* 2023;19:722–40. <https://doi.org/10.1038/s41574-023-00886-5>.
- [4] Raappana A, Koivukangas J, Ebeling T, Pirilä T. Incidence of Pituitary Adenomas in Northern Finland in 1992–2007. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:4268–75. <https://doi.org/10.1210/jc.2010-0537>.
- [5] Chanson P, Maiter D. The epidemiology, diagnosis and treatment of Prolactinomas: The old and the new. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2019;33:101290. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2019.101290>.
- [6] Johnson MD, Woodburn CJ, Vance ML. Quality of life in patients with a pituitary adenoma. *Pituitary* 2003;6:81–7. <https://doi.org/10.1023/b:pitu.0000004798.27230.ed>.
- [7] Webster J. A Comparative Review of the Tolerability Profiles of Dopamine Agonists in the Treatment of Hyperprolactinaemia and Inhibition of Lactation. *Drug Saf* 1996;14:228–38. <https://doi.org/10.2165/00002018-199614040-00003>.
- [8] Webster J, Piscitelli G, Polli A, Ferrari CI, Ismail I, Scanlon MF. A Comparison of Cabergoline and Bromocriptine in the Treatment of Hyperprolactinemic Amenorrhea. *N Engl J Med* 1994;331:904–9. <https://doi.org/10.1056/NEJM199410063311403>.
- [9] Schade R, Andersohn F, Suissa S, Haverkamp W, Garbe E. Dopamine agonists and the risk of cardiac-valve regurgitation. *N Engl J Med* 2007;356:29–38. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa062222>.
- [10] Caputo C, Prior D, Inder WJ. The need for annual echocardiography to detect cabergoline-associated valvulopathy in patients with prolactinoma: a systematic review and additional clinical data. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;3:906–13. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(14\)70212-8](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(14)70212-8).
- [11] Steeds RP, Stiles CE, Sharma V, Chambers JB, Lloyd G, Drake W. Echocardiography and monitoring patients receiving dopamine agonist therapy for hyperprolactinaemia: a joint position statement of the British Society of Echocardiography, the British Heart Valve Society and the Society for

Endocrinology. Echo Res Pract 2019;6:G1–8. <https://doi.org/10.1530/ERP-18-0069>.

- [12] Dogansen SC, Cikrikcili U, Oruk G, Kutbay NO, Tanrikulu S, Hekimsoy Z, et al. Dopamine Agonist-Induced Impulse Control Disorders in Patients With Prolactinoma: A Cross-Sectional Multicenter Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2019;104:2527–34. <https://doi.org/10.1210/jc.2018-02202>.
- [13] Hinojosa-Amaya JM, Johnson N, González-Torres C, Varlamov EV, Yedinak CG, McCartney S, et al. Depression and Impulsivity Self-Assessment Tools to Identify Dopamine Agonist Side Effects in Patients With Pituitary Adenomas. *Front Endocrinol* 2020;11. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.579606>.
- [14] 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;349:2023–33. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa022657>.
- [15] 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;96:273–88. <https://doi.org/10.1210/jc.2010-1692>.
- [16] Kwancharoen R, Auriemma RS, Yenokyan G, Wand GS, Colao A, Salvatori R. Second attempt to withdraw cabergoline in prolactinomas: a pilot study. *Pituitary* 2014;17:451–6. <https://doi.org/10.1007/s11102-013-0525-x>.
- [17] Vilar L, Albuquerque JL, Gadelha PS, Rangel Filho F, Siqueira AMC, da Fonseca MM, et al. Second Attempt of Cabergoline Withdrawal in Patients with Prolactinomas after a Failed First Attempt: Is it Worthwhile? *Front Endocrinol* 2015;6:11. <https://doi.org/10.3389/fendo.2015.00011>.
- [18] Overgaard M, Pedersen SM. Serum prolactin revisited: parametric reference intervals and cross platform evaluation of polyethylene glycol precipitation-based methods for discrimination between hyperprolactinemia and macroprolactinemia. *Clin Chem Lab Med* 2017;55:1744–53. <https://doi.org/10.1515/cclm-2016-0902>.
- [19] Kim K, Park YW, Kim D, Ahn SS, Moon JH, Kim EH, et al. Biochemical Remission after Cabergoline Withdrawal in Hyperprolactinemic Patients with Visible Remnant Pituitary Adenoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2021;106:e615–24. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa744>.
- [20] Teixeira M, Soutoiro P, Carvalho D. Prolactinoma management: predictors of remission and recurrence after dopamine agonists withdrawal. *Pituitary* 2017;20:464–70. <https://doi.org/10.1007/s11102-017-0806-x>.
- [21] Indirli R, Ferrante E, Sala E, Giavoli C, Mantovani G, Arosio M. Cabergoline Withdrawal Before and After Menopause: Outcomes in Microprolactinomas. *Horm Cancer* 2019;10:120–7. <https://doi.org/10.1007/s12672-019-00363-4>.
- [22] Hu J, Zheng X, Zhang W, Yang H. Current drug withdrawal strategy in prolactinoma patients treated with cabergoline: a systematic review and meta-analysis. *Pituitary* 2015;18:745–51. <https://doi.org/10.1007/s11102-014-0617-2>.

- [23] 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;95:43–51. <https://doi.org/10.1210/jc.2009-1238>.
- [24] Kharlip J, Salvatori R, Yenokyan G, Wand GS. Recurrence of hyperprolactinemia after withdrawal of long-term cabergoline therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:2428–36. <https://doi.org/10.1210/jc.2008-2103>.
- [25] Ji MJ, Kim JH, Lee JH, Lee JH, Kim YH, Paek SH, et al. Best candidates for dopamine agonist withdrawal in patients with prolactinomas. *Pituitary* 2017;20:578–84. <https://doi.org/10.1007/s11102-017-0820-z>.
- [26] Xia MY, Lou XH, Lin SJ, Wu ZB. Optimal timing of dopamine agonist withdrawal in patients with hyperprolactinemia: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine* 2018;59:50–61. <https://doi.org/10.1007/s12020-017-1444-9>.
- [27] Sant' Anna BG, Musolino NRC, Gadelha MR, Marques C, Castro M, Elias PCL, et al. A Brazilian multicentre study evaluating pregnancies induced by cabergoline in patients harboring prolactinomas. *Pituitary* 2020;23:120–8. <https://doi.org/10.1007/s11102-019-01008-z>.
- [28] Paepegaey A-C, Salenave S, Kamenicky P, Maione L, Brailly-Tabard S, Young J, et al. Cabergoline Tapering Is Almost Always Successful in Patients With Macroprolactinomas. *J Endocr Soc* 2017;1:221–30. <https://doi.org/10.1210/js.2017-00038>.
- [29] Santharam S, Fountas A, Tampourlou M, Arlt W, Ayuk J, Gittoes N, et al. Impact of menopause on outcomes in prolactinomas after dopamine agonist treatment withdrawal. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2018;89:346–53. <https://doi.org/10.1111/cen.13765>.
- [30] Karunakaran S, Page RCL, Wass J a. H. The effect of the menopause on prolactin levels in patients with hyperprolactinaemia. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001;54:295–300. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.2001.01190.x>.
- [31] 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;148:325–31. <https://doi.org/10.1530/eje.0.1480325>.
- [32] Perez Millan MI, Luque GM, Ramirez MC, Noain D, Ornstein AM, Rubinstein M, et al. Selective disruption of dopamine D2 receptors in pituitary lactotropes increases body weight and adiposity in female mice. *Endocrinology* 2014;155:829–39. <https://doi.org/10.1210/en.2013-1707>.
- [33] Greenman Y. Prolactinomas and menopause: any changes in management? *Pituitary* 2020;23:58–64. <https://doi.org/10.1007/s11102-019-00998-0>.
- [34] Fe M, Lm B, Ea A, Jd F, Da M, J G. Estrogen receptor binding to DNA: affinity for nonpalindromic elements from the rat prolactin gene. *Biochemistry* 1995;34. <https://doi.org/10.1021/bi00028a025>.
- [35] Prior JC, Cox TA, Fairholm D, Kostashuk E, Nugent R. Testosterone-related exacerbation of a prolactin-producing macroadenoma: possible role for estrogen. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;64:391–4. <https://doi.org/10.1210/jcem-64-2-391>.

- [36] Molitch ME. Drugs and prolactin. *Pituitary* 2008;11:209–18. <https://doi.org/10.1007/s11102-008-0106-6>.
- [37] Luciano AA, Sherman BM, Chapler FK, Hauser KS, Wallace RB. Hyperprolactinemia and contraception: a prospective study. *Obstet Gynecol* 1985;65:506–10.
- [38] Davis JRE, Selby C, Jeffcoate WJ. Oral Contraceptive Agents Do Not Affect Serum Prolactin in Normal Women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1984;20:427–34. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.1984.tb03438.x>.
- [39] Maheux R, Jenicek M, Cleroux R, Beauregard H, Muylder XD, Gratton NM, et al. Oral contraceptives and prolactinomas: A case-control study. *Am J Obstet Gynecol* 1982;143:134–8. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(82\)90641-X](https://doi.org/10.1016/0002-9378(82)90641-X).
- [40] Cote DJ, Kilgallon JL, Nawabi NLA, Dawood HY, Smith TR, Kaiser UB, et al. Oral Contraceptive and Menopausal Hormone Therapy Use and Risk of Pituitary Adenoma: Cohort and Case-Control Analyses. *J Clin Endocrinol Metab* 2022;107:e1402–12. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab868>.
- [41] Santharam S, Tampourlou M, Arlt W, Ayuk J, Gittoes N, Toogood A, et al. Prolactinomas diagnosed in the postmenopausal period: Clinical phenotype and outcomes. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2017;87:508–14. <https://doi.org/10.1111/cen.13399>.
- [42] Crosignani PG, Mattei AM, Scarduelli C, Cavioni V, Boracchi P. Is pregnancy the best treatment for hyperprolactinaemia? *Hum Reprod Oxf Engl* 1989;4:910–2. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.humrep.a137010>.
- [43] 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;46:101–7. [https://doi.org/10.1016/0028-2243\(92\)90253-u](https://doi.org/10.1016/0028-2243(92)90253-u).
- [44] Akinduro OO, Lu VM, Izzo A, De Biase G, Vilanilam G, Van Gompel JJ, et al. Radiographic and Hormonal Regression in Prolactinomas: An Analysis of Treatment Failure. *World Neurosurg* 2019;129:e686–94. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2019.05.249>.
- [45] Stefanescu L, Kovacs K, Scheithauer BW, Kontogeorgos G, Riehle DL, Sebo TJ, et al. Effect of Dopamine Agonists on Lactotroph Adenomas of the Human Pituitary. *Endocr Pathol* 2000;11:341–52. <https://doi.org/10.1385/ep:11:4:341>.
- [46] 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;59:463–70. <https://doi.org/10.1210/jcem-59-3-463>.
- [47] Landolt AM, Osterwalder V. Perivascular fibrosis in prolactinomas: is it increased by bromocriptine? *J Clin Endocrinol Metab* 1984;58:1179–83. <https://doi.org/10.1210/jcem-58-6-1179>.

AUTEUR : Nom : MAITRE **Prénom :** Hélène

Date de Soutenance : 23 octobre 2024

Titre de la Thèse : Hyperprolactinémies liées aux micro-prolactinomes, petits macroprolactinomes, ou idiopathiques : analyse rétrospective de la répétition de fenêtres thérapeutiques d'agonistes dopaminergiques au CHU de Lille

Thèse - Médecine - Lille 2024

Cadre de classement : Endocrinologie

DES + FST ou option : DES d'endocrinologie-diabétologie-nutrition, FST médecine de la reproduction

Mots-clés : hyperprolactinémie, prolactinome, agoniste dopaminergique, sevrage, répétition, fenêtre thérapeutique, rémission

Résumé :

Contexte : Le traitement par agonistes dopaminergiques (AD) des prolactinomes est efficace mais peut entraîner des effets secondaires affectant significativement la qualité de vie des patients. Bien qu'il soit démontré dans la littérature qu'environ 30 % des patients ne récidivent pas après une première tentative de sevrage, il existe peu de données concernant la pertinence de répéter ces tentatives (fenêtres thérapeutiques) chez les patients récidivants.

Matériel et Méthodes : Il s'agit d'une étude rétrospective d'une cohorte de patients du CHU de Lille, traités par agonistes dopaminergiques pour un microprolactinome, un petit macroprolactinome ou une hyperprolactinémie idiopathique, et ayant bénéficié d'au moins 2 tentatives de sevrage. Nous avons analysé le taux de rémission prolongée par fenêtre, le délai de survenu des récidives, et recherché les facteurs risques de récidive

Résultats : Parmi les 63 patients inclus, les taux de rémission par fenêtre se situent entre 24 et 33%, et jusqu'à 57% lors de la 5^{ème} fenêtre (n=7 dont 6 femmes ménopausées), permettant un taux de rémission cumulé de 60%. Le délai médian de récidive est de 2 à 4 mois. Les facteurs prédictifs de rémission sont : la ménopause, une faible dose de bromocriptine, un faible taux de prolactine lors de la récidive précédente, l'absence de contraception oestro-progestative orale. La durée de traitement au-delà de 2 ans n'est pas associée à de meilleure chance de rémission.

Conclusion : Chaque tentative de sevrage des AD permet à environ 30 % des patients d'obtenir une rémission prolongée, malgré un ou plusieurs échecs précédents. Les récidives étant généralement précoces, un suivi rapproché dans les premiers mois après le sevrage est essentiel. La ménopause, de faible dose de bromocriptine et l'absence de contraception oestro-progestative augmentent les chances de rémission.

Composition du Jury :

Président : Madame le Professeur Marie-Christine Vantyghem

Assesseurs : Madame le Professeur Sophie Catteau-Jonard
Madame le Professeur Stéphanie Espiard

Directeur : Madame le Docteur Emilie Merlen