

Université de Lille

Année Universitaire 2019/2020

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

**Soutenue publiquement le 5 juin 2020**

**Par Mme Coulon Camille**

---

**L'adénome hypophysaire à prolactine**

**Ou**

**Prolactinome**

---

**Membres du jury :**

**Président et conseiller de thèse :** Malika Balduyck, MCU-PH, HDR, Pharmacien, laboratoire de biochimie

**Assesseur :** Philippe Gervois, MCU, HDR, Pharmacien, laboratoire de Biochimie

**Membre extérieur :** Cardey Edouard, pharmacien à Lille



## ***Faculté de Pharmacie de Lille***

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

**L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.**



### Université de Lille

Président :	Jean-Christophe CAMART
Premier Vice-président :	Damien CUNY
Vice-présidente Formation :	Lynne FRANJIÉ
Vice-président Recherche :	Lionel MONTAGNE
Vice-président Relations Internationales :	François-Olivier SEYS
Directeur Général des Services :	Pierre-Marie ROBERT
Directrice Générale des Services Adjoins :	Marie-Dominique SAVINA

### Faculté de Pharmacie

Doyen :	Bertrand DÉCAUDIN
Vice-Doyen et Assesseur à la Recherche :	Patricia MELNYK
Assesseur aux Relations Internationales :	Philippe CHAVATTE
Assesseur à la Vie de la Faculté et aux Relations avec le Monde Professionnel :	Thomas MORGENROTH
Assesseur à la Pédagogie :	Benjamin BERTIN
Assesseur à la Scolarité :	Christophe BOCHU
Responsable des Services :	Cyrille PORTA

### Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	ICPAL
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique

Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire

### Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Onco et Neurochimie
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	ICPAL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	DEPREZ	Rebecca	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNE	Benoît	Bactériologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Onco et Neurochimie
M.	MILLET	Régis	ICPAL
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY	Anne Catherine	Législation

Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHERAERT	Eric	Législation
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	WILLAND	Nicolas	Lab. de Médicaments et Molécules

### Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

### Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie

M.	BOSC	Damien	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mme	CHARTON	Julie	Lab. de Médicaments et Molécules
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
Mme	DUTOUT-AGOURIDAS	Laurence	Onco et Neurochimie
M.	EL BAKALI	Jamal	Onco et Neurochimie
M.	FARCE	Amaury	ICPAL
Mme	FLIPO	Marion	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	FURMAN	Christophe	ICPAL
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacie Galénique
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	ICPAL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Onco et Neurochimie

Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation
Mme	LELEU-CHAVAIN	Natascha	ICPAL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RAVEZ	Séverine	Onco et Neurochimie
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	YOUS	Saïd	Onco et Neurochimie
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

### Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

### Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DAO PHAN	Hai Pascal	Lab. Médicaments et Molécules
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie Pharmaceutique

### Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques

### AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie



# Remerciements

**A mon président et directeur de thèse, Mme Balduyck Malika** pour avoir accepté de participer au Jury de cette thèse dans de si brefs délais malgré vos autres obligations.

**A Mr Gervois Philippe**, pour avoir accepté de juger mon travail, pour votre disponibilité et vos précieux conseils qui ont contribué à l'élaboration de cette thèse.

**A Edouard**, pour ton accueil chaleureux au sein de l'équipe officinal lors de mes débuts en officine, plus qu'un confrère, tu es devenu un ami qui m'est cher. Tu m'as transmis ta passion pour ton métier et aujourd'hui tu fais partis de mon jury de thèse, merci pour ta contribution à ce travail.

**A mes parents**, sans qui ne je ne serais pas ce que je suis aujourd'hui. Merci de m'avoir soutenu durant toutes ces années universitaires et encouragé dans les moments difficiles. Merci également pour votre aide dans la rédaction de celle-ci.

**A me sœurs**, pour être là tout simplement.

**A Clothilde**, j'ai eu la chance de te rencontrer au début de nos études, tu m'as accompagné toutes ces années dans nos révisions mais aussi lors des nombreuses soirées qui ont rythmé notre vie étudiante. Malgré la distance qui nous sépare aujourd'hui, je sais que je pourrai toujours compter sur toi.

**A mes amis**, plus particulièrement à Mathilde et Valou, pour votre bonne humeur, votre amitié et tous ces bons moments passés ensemble.

**A l'équipe de la pharmacie Colbert**, où j'ai débuté mon expérience officinale et grâce à laquelle j'ai beaucoup appris.

**A toute l'équipe de la pharmacie du Grand Stade**, où s'est achevé mon cursus universitaire pour ces six mois de stage réalisés dans la joie et la bonne humeur.

**A Clovis**, mon amour, ma moitié, celui qui partage ma vie depuis plus de dix ans maintenant. Merci pour ton soutien infaillible et tous ces merveilleux moments passés à tes côtés et à ceux à venir.

**Au Docteur Cortet – Rudelli Christine**, Endocrinologue à l'Hopital Claude Huriez de Lille, pour votre gentillesse, votre écoute, vous avez été présente à mes côtés dans ce long parcours et m'avez soutenu dans les moments compliqués. Je vous suis très reconnaissante.



# TABLE DES MATIÈRES

<b>I. Définitions</b>	<b>23</b>
1. Physiopathologie	23
1.1. Volume de l'adénome	23
<b>II. Pathogénie</b>	<b>25</b>
<b>III. Epidémiologie</b>	<b>27</b>
<b>I. Le système hypothalamo-hypophysaire</b>	<b>29</b>
1. L'hypothalamus	29
1.1. Les systèmes	30
1.1.1. Le système magnocellulaire	30
1.1.2. Le système parvocellulaire	30
1.2. Fonctions	31
1.2.1. Fabrication d'hormones	31
1.2.2. Fabrication des RF (releasing factors)	31
1.2.3. Vie végétative et régulation des grandes fonctions vitales	31
2. L'hypophyse	32
3. Fonctionnement du système hypothalamo-hypophysaire	35
3.1. L'adénohypophyse	35
3.2. La neurohypophyse	36
<b>II. La prolactine : Rappels physiologiques</b>	<b>37</b>
1. La prolactine	37
2. Structure de la prolactine	37
3. Origine cellulaire de la prolactine	39
4. Régulation de la synthèse et de la sécrétion	39
4.1. Régulation hypothalamique	40
4.1.1. Facteurs inhibiteurs = Prolactin inhibiting factor (PIF)	40
4.1.2. Facteurs stimulants	41
4.2. Autorégulation	43
4.3. Régulation périphérique	43
4.3.1. L'œstradiol	43
4.3.2. La progestérone	44
4.3.3. La testostérone	44
4.3.4. Les hormones thyroïdiennes	44
4.3.5. Les glucocorticoïdes	44
4.4. Synthèse	44
5. Sécrétion dans des conditions physiologiques	45

5.1. Sécrétion physiologique	45
5.2. Sécrétion pendant l'allaitement	46
5.3. Au moment de la puberté	46
5.4. Au moment du cycle menstruel	46
5.5. Au cours de la grossesse	47
5.6. Pendant l'accouchement	47
5.7. Autres situations	48
6. Le récepteur de la prolactine	48
6.1. Structure	48
6.2. Activation	49
6.3. Transmission du signal	49
6.4. Distribution et régulation des récepteurs	51
7. Actions biologiques de la prolactine	51
7.1. Lactogénèse et développement de la glande mammaire	52
7.2. Reproduction et fonction gonadotrope	53
7.3. Fonction testiculaire	53
7.3.1. Stéroïdogénèse	53
7.3.2. Spermatogénèse	53
7.4. Fonction ovarienne	54
7.4.1. Maturation folliculaire	54
7.4.2. Maturation ovocytaire	54
7.4.3. Corps jaune	54
7.5. Fonction surrénalienne	55
7.6. Métabolisme hydroélectrique	55
7.7. Métabolisme glucidique	55
7.8. Métabolisme de la vitamine D	55
7.9. Prolactine et comportement sexuel	56
7.10. Prolactine et fonctions autocrine et paracrine	56
7.11. Prolactine et système immunitaire	56
7.12. Prolactine et angiogénèse	57
7.13. Ostéoporose secondaire	57
<b>III. Prolactine et cancer</b>	<b>57</b>
1. Contexte	57
2. Prolactine et physiologie mammaire	57
3. Prolactine et tumorigénèse mammaire	58
3.1. Hypothèse 1 : La prolactine, un facteur de risque ?	58
3.2. Hypothèse 2 : La prolactine un facteur de bon pronostic ?	59

3.3. Conclusion	60
<b>I. Manifestations cliniques</b>	<b>61</b>
1. Signes cliniques	61
1.1. Chez la femme en période d'activité génitale	61
1.1.1. Galactorrhée	61
1.1.2. Hypogonadisme	62
1.2. Chez l'homme	64
1.3. Chez l'enfant - Période pubertaire dans les deux sexes	64
1.4. Chez la femme post-ménopausée	65
1.5. Chez le sujet âgé (plus de 65 ans)	65
1.6. Dans les deux sexes	65
2. Syndrome de masse tumoral hypophysaire	65
3. Syndrome d'apoplexie hypophysaire	67
4. Syndrome d'insuffisance antéhypophysaire	67
4.1. Panhypopituitarisme	67
4.2. Signes liés au déficit des fonctions hypophysaires	68
4.2.1. Insuffisance gonadotrope	68
4.2.2. Insuffisance corticotrope	68
4.2.3. Insuffisance somatotrope	69
4.2.4. Insuffisance thyrotrope	69
5. Dosage sanguin	69
5.1. Conditions de prélèvement	69
5.2. Technique de dosage	70
5.3. Résultats	70
6. Tests dynamiques	72
<b>II. Diagnostic différentiel</b>	<b>75</b>
1. Causes physiologiques d'hyperprolactinémie	75
2. Hyperprolactinémie de causes hypothalamo-hypophysaires	76
2.1. Affections hypothalamiques et pituitaires	76
2.2. Affections hypophysaires	77
3. Iatrogénie médicamenteuse hyperprolactinémisante	78
3.1. Inhibiteurs du système dopaminergiques	78
3.2. Médicaments stimulants les cellules lactotropes	79
<b>III. Imagerie par résonance magnétique (IRM)</b>	<b>79</b>
1. Principe	79
1.1. Les microprolactinomes	80
1.2. Les macroprolactinomes	81

2. Précautions	82
3. Contre-indications	83
<b>I. Médicamenteuse : Les agonistes dopaminergiques</b>	<b>85</b>
1. Les agonistes dopaminergiques dérivés de l'ergot de seigle	86
1.1. Généralités	87
1.1.1. Structure des alcaloïdes	87
1.1.2. Relation Structure - Activité	88
1.2. Bromocriptine 2,5 mg (Parlodel®)	90
1.2.1. Relation structure activité	90
1.2.2. Formes galéniques	91
1.2.3. Propriétés pharmacodynamiques	91
1.2.4. Indications	93
1.2.5. Posologies	93
1.2.6. Pharmacocinétique	94
1.2.8. Réponse dans les hyperprolactinémies	94
1.3. La cabergoline (Dostinex®)	95
1.3.1. Relation structure activité	95
1.3.2 : Forme galénique	96
1.3.3 : Propriétés pharmacodynamiques	96
1.3.4. Indications	97
1.3.5. Posologies	97
1.3.6. Pharmacocinétique	98
1.3.7. Réponse dans les hyperprolactinémies	98
2. Les agonistes dopaminergiques non dérivés de l'ergot de seigle	98
2.1. Le quinagolide (Norprolac®)	98
2.1.1. Forme galénique	99
2.1.2. Pharmacodynamie	99
2.1.3. Indication	100
2.1.4. Posologies	100
2.1.5. Pharmacocinétique	100
2.1.6. Réponse dans les hyperprolactinémies	101
3. Effets indésirables	101
3.1. Fibrose, valvulopathie cardiaque et phénomènes apparentés liés à la cabergoline	101
3.1.1 Bases physiopathologiques	101
3.1.2. Médicaments et pathologies valvulaires	102
3.1.3. Quantification de l'insuffisance valvulaire	102
3.1.4 Hyperprolactinémie et valvulopathie	103

3.1.5 Conclusion	104
3.2. Autres effets indésirables	104
4. Mise en garde et précautions d'emploi	105
5. Contre-indications	106
5.1. Physiologiques	106
5.2. Médicamenteuses	106
6. Résistance aux agonistes dopaminergiques	106
7. Durée du traitement	108
<b>II. Chirurgicale</b>	<b>108</b>
1. Déroulement de l'intervention	108
2. Complications	110
2.1. Douleurs post-opératoires	110
2.2. Risque infectieux	110
2.3. Modifications esthétiques	110
2.4. Autres	110
3. Résultats	111
3.1. Pronostic visuel	111
3.2. Résultat endocrinien	112
<b>III. Radiothérapies</b>	<b>112</b>
1. La radiothérapie conventionnelle = radiothérapie stéréotaxique fractionnée (RSF)	113
2. La radiochirurgie ou Gamma Knife	114
3. Conclusion	115
<b>IV. Suivi</b>	<b>116</b>
<b>I. La grossesse</b>	<b>117</b>
1. Prolactinome et désir de grossesse	117
2. Grossesse et hypophyse	117
3. Evolution tumorale <sup>129</sup>	118
3.1. Le microprolactinome	119
3.2. Le macroprolactinome	120
4. Après la grossesse	122
<b>II. Sécurité des agonistes dopaminergiques pendant la grossesse et l'allaitement</b>	<b>123</b>
1. La bromocriptine	123
2. La cabergoline	123
3. Le quinagolide	123
<b>III. L'allaitement</b>	<b>124</b>
<b>IV. La contraception</b>	<b>124</b>
1. Contraception oestroprogestative et fréquence des prolactinomes	124
2. Quelle contraception utiliser ?	125

<b>V. La ménopause</b>	<b>126</b>
1. Ménopause et arrêt des agonistes dopaminergiques	126
2. Ménopause et traitement hormonal substitutif oestroprogestatif	127
<b>CONCLUSION</b>	<b>149</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE</b>	

## Liste des abréviations

**GH** : Growth Hormone

**IRM** : Imagerie par résonance magnétique

**GnRH** : Gonadotropin releasing hormone

**PRL** : Prolactine

**NEM1** : Néoplasie endocrinienne multiple type 1

**PIF** : Prolactine inhibiting factor

**ADN** : Acide désoxyribonucléique

**ARN** : Acide ribonucléique

**FIPA** : Familial isolated pituitary adenoma

**GABA** : Gamma aminobutyric acid

**ARNm** : Acide ribonucléique messenger

**AIP** : Aryl hydrocarbon receptor interacting protein)

**GAP** : *Gonadotropin releasing hormone associated peptide*)

**RF** : Releasing factor

**VIP** : Vasoactive intestinal peptide

**CRF** : Corticotropin-releasing hormone

**ACTH** : Adrenocorticotropic hormone

**TRH** : Thyrotropin releasing hormone

**TSH** : Thyroid-stimulating hormone

**FSH** : Follicle stimulating hormone

**LH** : Luteinizing hormone

**STH** : Somatotropine hormone

**IGF-1** : Insulin-like growth factor-1

**DMO** : Densité minérale osseuse

**POMC** : Pro-opiomelanocortin

**PRLBP** : Prolactin-binding Protein

**OCT** : Ocytocine

**ADH** : Antidiuretic hormone

**AMPc** : Adénosine monophosphate cyclique

**UVA** : Ultraviolet A

**JAK2** : Janus kinase 2

**PIP** : Prolactin inducible protein

**MSH** : Melanocyte stimulating hormone

**STATs** : Signal transducers and activators of transcription

**KDa** : Kilo dalton

**MAP** : Mitogen-activated protein

**HDL** : *High density lipoprotein*

**PI3K** : Phosphatidyl inositol 3-OH-kinase

**MCP** : Métoclopramide

**SNC** : Système nerveux central

**TDM** : Tomodensitométrie

**D-VHD** : Drug-induced valvular heart disease

**RSF** : Radiothérapie stéréotaxique fractionnée

**ANSM** : Agence nationale de sécurité du médicament

**RCP** : Résumé caractéristique produit

**GH-RIH** : Growth hormone-release inhibiting hormone

# Liste des figures

- Figure 1 : Classification des adénomes selon Hardy
- Figure 2 : Complexe hypothalamo-hypophysaire
- Figure 3 : Le système magnocellulaire
- Figure 4 : Le système parvocellulaire
- Figure 5 : Localisation de l'hypophyse
- Figure 6 : Le système hypothalamo-hypophysaire
- Figure 7 : Rétrocontrôle négatif du système hypothalamo-hypophysaire
- Figure 8 : Structure de la prolactine
- Figure 9 : Gène de la prolactine et sa protéine
- Figure 10 : Régulation de la synthèse de la prolactine
- Figure 11 : Contrôle de la sécrétion prolactinique
- Figure 12 : Rythme de sécrétion de la prolactine
- Figure 13 : Variation hormonale pendant la grossesse
- Figure 14 : Isoformes du récepteur de la prolactine
- Figure 15 : Activation du récepteur de la prolactine
- Figure 16 : Voies de signalisation du récepteur de la prolactine
- Figure 17 : Actions biologiques de la prolactine
- Figure 18 : Régulation hormonale du développement mammaire
- Figure 19 : Mécanisme de l'insuffisance gonadotrope
- Figure 20 : Principe du dosage immunométrique de la prolactine
- Figure 21 : Dosage avec "effet crochet"
- Figure 22 : Prélèvements pour le dosage de la prolactine
- Figure 23 : Microadénome hypophysaire en coupe coronale
- Figure 24 : Macroadénome hypophysaire en coupe coronale
- Figure 25 : Démarche thérapeutique dans les prolactinomes
- Figure 26 : Structure de l'ergoline

Figure 27 : Structure du pergolide

Figure 28 : Structure de l'acide lysergique

Figure 29 : Ergoline et noradrénaline

Figure 30 : Ergoline et dopamine

Figure 31 : Ergoline et sérotonine

Figure 32 : Formule développée de la bromocriptine

Figure 33 : Relation structure activité de la dopamine et de la bromocriptine

Figure 34 : Structure de la cabergoline

Figure 35 : Relation structure activité de la dopamine et de la cabergoline

Figure 36 : Evolution des taux de prolactine traités par bromocriptine et cabergoline

Figure 37 : Structure du quinagolide

Figure 38 : Casque et cadre stéréotaxique

Figure 39 : Faisceaux de convergence

Figure 40 : Évolution physiologique du volume hypophysaire au cours de la grossesse (en millimètre cube)

Figure 41 : Évolution physiologie du taux de prolactinémie (ng/mL) en cours de grossesse

Figure 42 : Prise en charge des patientes présentant un microprolactinome au cours de la grossesse

Figure 43 : Prise en charge des patientes présentant un macroprolactinome au cours de la grossesse

## Liste des tableaux

Tableau 1 : Cible et effets des hormones de l'adénohypophyse

Tableau 2 : Classification des hyperprolactinémies selon la réponse aux tests TRH et MCP

Tableau 3 : Stades et degrés de l'insuffisance valvulaire

Tableau 4 : Résistance aux agonistes dopaminergiques selon le type de prolactinome

# PARTIE 1 : INTRODUCTION

## I. Définitions <sup>1</sup>

Le prolactinome ou adénome à prolactine est une tumeur non cancéreuse, en général sans conséquences graves qui se développe lentement au niveau de l'antéhypophyse. Il s'agit du type de tumeur de l'hypophyse le plus courant puisqu'elle représente environ 40% à 50% de toutes les tumeurs hypophysaires.

Cette tumeur est responsable d'une surproduction d'hormone appelée prolactine faisant suite à l'expansion monoclonale des cellules lactotropes.

Dans 10% des cas, le prolactinome est dit mixte et sécrète également une autre hormone de l'antéhypophyse. Il s'agit de l'hormone de croissance (GH) dans la majeure partie des cas.

### 1. Physiopathologie <sup>2,3,4,5</sup>

#### 1.1. Volume de l'adénome

Les prolactinomes sont classés selon leur taille déterminée par l'intermédiaire de l'imagerie par résonance magnétique (IRM).

##### - Les microprolactinomes

Ils ont un diamètre inférieur à 10 mm et sont généralement enclos dans la selle turcique (intrasellaire), peu évolutifs et bénins.

Parmi ces microadénomes, on trouve les picoadénomes qui sont définis par un diamètre inférieur à 3 mm.

Malgré leur petite taille, les microprolactinomes peuvent venir augmenter le volume global de l'hypophyse en venant bomber son bord supérieur, faire dévier la tige pituitaire dans le sens opposé ou encore engendrer un amincissement localisé du plancher osseux de la selle en regard de leur localisation.

##### - Les macroprolactinomes

Ils ont un diamètre supérieur à 10 mm et peuvent parfois être très agressifs et invasifs localement par une expansion à la fois supérieure, inférieure ou latérale.

En plus d'augmenter le volume de l'hypophyse, ils vont venir augmenter le volume de la selle turcique et dans les cas les plus graves la détruire par rupture complète de l'os.

A cela s'ajoute le risque de venir comprimer l'hypophyse saine et d'entraîner un déficit d'une ou plusieurs hormones.

Enfin, il peut venir s'étendre dans la citerne optochiasmatique et comprimer, refouler voire laminer le chiasma, le sinus caverneux, le sinus sphénoïdal, voire le

troisième ventricule ainsi que les structures cérébrales. La carotide peut également être affectée.

Les cas les plus graves peuvent être engendrés par des macroprolactinomes d'une taille supérieure à 40 mm de diamètre que l'on appelle adénomes géants.

La classification des adénomes est faite selon Hardy (voir figure 1) en fonction du volume de la tumeur et de son extension. Elle permet de distinguer les adénomes selon plusieurs grades : Les microadénomes enclos (grade I), les macroadénomes enclos (grade II) ainsi que les macroadénomes invasifs (grades III et IV).

Sella Turcica radiological classification	Extrasellar extensions				
	Suprasellar			Parasellar	
Grade 0 (normal)	A	B	C	D	E
Grade I					
Grade II					
Grade III					
Grade IV					

Figure 1 : Classification des adénomes selon Hardy

- **Grade I** : Microadénomes correspondants à des tumeurs strictement intrasellaires et sans répercussion sur les contours de la selle turcique.
- **Grade II** : Macroadénomes faisant bomber le diaphragme sellaire, sans expansion franche ou avec expansion suprasellaire.
- **Grade III** : Adénomes invasifs localisés avec ou sans expansion suprasellaire, effraction localisée des parois de la selle turcique avec envahissement de la dure-mère.
- **Grade IV** : Adénomes invasifs étendus vers le sinus sphénoïdal, le chiasma optique ou les sinus caverneux avec une invasion osseuse diffuse.

Comme vu précédemment, la découverte de l'adénome est la résultante de divers symptômes qui peuvent être liés à l'hypersécrétion en elle-même mais aussi à l'envahissement et à la compression des structures voisines de l'hypophyse.

Ils sont dits « envahissants » ou « invasifs » à l'égard d'un ou des deux sinus caverneux, si cette atteinte d'un point de vue clinique est rare (diplopie, atteinte trigéminal), elle constitue un élément pronostique péjoratif

L'expansion suprasellaire du prolactinome peut être responsable de troubles visuels dont l'appréciation est plus ou moins tardive.

Les adénomes enclos présentent une évolution lente et sont souvent de bon pronostic à l'inverse des adénomes invasifs qui présentent une évolution plus rapide.

Par ailleurs, les adénomes à prolactine invasifs se caractérisent par un taux d'hypersécrétion hormonale très élevé en regard des adénomes dits « enclos ». C'est pourquoi le seul taux de prolactine peut déjà constituer un indice d'agressivité tumorale.

Enfin, dans les formes invasives, l'hyperprolactinémie s'accompagne volontiers d'un hypopituitarisme partiel ou total qui peut être réversible sous traitement par agoniste dopaminergique.

L'hyperprolactinémie induite par cette tumeur est à l'origine de l'inhibition de la sécrétion pulsatile de l'hormone gonadotrope (GnRH) entraînant une altération de l'axe gonadotrope.

Ceci induit la survenue d'une galactorrhée, d'une aménorrhée, d'une dysovulation ou anovulation responsable d'une infertilité. Il n'est donc pas rare que ces prolactinomes soient diagnostiqués chez des femmes dont le couple présente des difficultés à avoir un enfant.

Le diagnostic clinique est basé sur un dosage sanguin du taux de prolactine ainsi qu'une évaluation morphologique du prolactinome par la réalisation d'une imagerie par résonance magnétique (IRM).

Le traitement de première intention consiste en la prise d'un agoniste dopaminergique, plus particulièrement la cabergoline en raison de sa bonne tolérance et de sa facilité de prise.

Ce traitement médicamenteux permet la plupart du temps de retrouver une prolactinémie normale, de réduire la taille voire de faire disparaître la tumeur mais aussi de rétablir l'axe gonadotrope si celui-ci est perturbé.

Par ailleurs, une intervention chirurgicale peut s'avérer nécessaire si le traitement médicamenteux est inefficace, s'il est mal supporté ou si la taille de l'adénome est trop importante.

Le cas échéant, une radiothérapie peut être mise en place.

Grâce aux traitements, une grossesse est possible mais la poursuite ou la suspension du traitement est à discuter au cas par cas selon la balance bénéfice-risque.

Une contraception efficace devra être mise en place chez les patientes n'ayant pas de désir de grossesse suite au retour d'une fertilité normale et la possibilité d'utilisation d'une contraception oestroprogestative est à réfléchir au cas par cas.

## **II. Pathogénie** <sup>6, 7, 8</sup>

La majeure partie des adénomes hypophysaires (environ 95 %) surviennent de manière sporadique mais certains semblent associés à des anomalies moléculaires ou à des formes familiales.

Les anomalies moléculaires semblent cibler des proto-oncogènes ou des facteurs de croissance ainsi que leurs récepteurs mais aucun modèle ne peut à ce jour expliquer le développement de ces tumeurs.

Les formes familiales sont quant à elles retrouvées dans les néoplasies endocriniennes multiples de type 1 (NEM1), les FIPA (familial isolated pituitary adonoma) ainsi que les formes associées au complexe de Carney.

La Néoplasie Endocrinienne Multiple de type 1 est un syndrome génétique à transmission autosomique dominante dont le gène responsable a pu être identifié dans la région q13 du chromosome 1.

Elle est caractérisée par l'association d'adénomes parathyroïdiens, de tumeurs entéro-pancréatiques et d'adénomes hypophysaires. Ces adénomes sont souvent de grosse taille, invasifs mais ils présentent une bonne réponse aux traitements par agonistes dopaminergiques.

L'adénome hypophysaire pouvant être la première manifestation de la NEM1, ce diagnostic doit être systématiquement recherché en cas d'hypercalcémie ou d'antécédents familiaux évocateurs.

Les FIPA représentant 2% à 3% des adénomes hypophysaires et sont principalement des prolactinomes. A l'instar des adénomes retrouvés dans les NEM1, ces adénomes se révèlent plus volumineux au diagnostic que leurs homologues sporadiques.

Les patients avec FIPA présentent une mutation du gène AIP (aryl hydrocarbon receptor interacting protein) dans environ 20% des cas. La protéine AIP est une protéine de 330 acides aminés présente dans l'hypophyse, elle joue un rôle dans la réponse cellulaire à certaines toxines de l'environnement via l'interaction avec deux protéines de choc thermique.

Au jour d'aujourd'hui, les mécanismes physiopathologiques précis par lesquels la protéine AIP pourrait être à l'origine de la genèse d'une tumeur hypophysaire restent à l'état d'hypothèses.

Cette mutation donne lieu à des adénomes hypophysaires plus agressifs, apparaissant à un âge plus jeune, c'est pourquoi il est proposé de faire une recherche de la mutation AIP, non seulement chez les sujets avec FIPA, mais également chez les patients jeunes avec une grosse tumeur.

On note par ailleurs que la majorité des patients présentant des adénomes hypophysaires familiaux ne présentent pas de mutation du gène AIP ce qui souligne l'implication probable d'autres gènes dans la tumorigénèse.

La troisième forme familiale est le complexe de Carney, maladie rare et familiale dans 70 % des cas.

Il s'agit d'une atteinte autosomale dominante caractérisée par l'association de lésions cutanées pigmentées, de myxomes, de schwannomes et d'hyperactivité endocrine.

L'hyperprolactinémie retrouvée dans ce syndrome est souvent discrète mais présente chez 75 % des patients et est associée de manière quasi exclusive à une acromégalie

clinique ou infraclinique. Elle est la conséquence d'une hyperplasie multifocale des cellules somatotropes antéhypophysaires.

### **III. Epidémiologie** <sup>2,9</sup>

Les adénomes hypophysaires représentent environ 10% à 15 % des tumeurs cérébrales et s'avèrent être les tumeurs hypophysaires les plus fréquentes.

La prévalence des adénomes hypophysaires est située entre 78 et 94 pour 100 000 habitants et les prolactinomes en représentent la moitié.

Il est important de préciser qu'un macroprolactinome n'est pas la conséquence évolutive d'un microprolactinome.

Pour terminer, la probabilité de progression d'une hyperprolactinémie idiopathique non traitée vers un microprolactinome serait d'environ 10% et sa probabilité de rémission spontanée de 33%.



# PARTIE 2 : RAPPELS ANATOMIQUES ET PHYSIOLOGIQUES

## I. Le système hypothalamo-hypophysaire

Le complexe hypothalamo-hypophysaire (voir figure 2) est un ensemble fonctionnel situé à la base du cerveau et formé par l'hypothalamus et l'hypophyse.

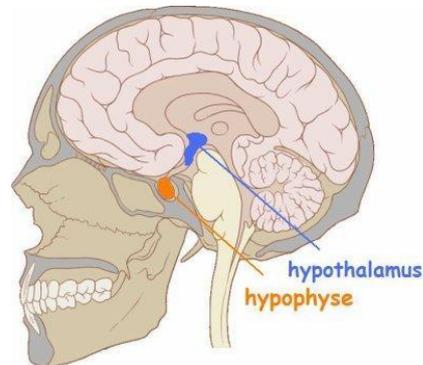


Figure 2 : Complexe hypothalamo-hypophysaire

### 1. L'hypothalamus <sup>10,11</sup>

L'une de ses fonctions les plus importantes est de réaliser la liaison entre le système nerveux et le système endocrinien par le biais de l'hypophyse.

L'hypothalamus est formé à partir des parois du troisième ventricule et se situe sur la face ventrale de l'encéphale, juste au-dessus du chiasma optique.

L'hypophyse est reliée à l'hypothalamus par la tige pituitaire qui se détache de la partie inférieure de ce premier.

Il a la taille d'une amande, pèse environ 4 grammes et est constitué de nombreuses paires de noyaux formés de cellules nerveuses qui en font le système d'intégration le plus élevé du système nerveux végétatif.

Ces noyaux sont des neurones spécialisés, également appelés cellules neurosécrétoires hypothalamiques, ils envoient des terminaisons axonales péricapillaires au niveau desquelles les hormones sont libérées puis diffusées dans le sang.

Deux groupes de cellules neurosécrétoires hypothalamiques peuvent être individualisés sur des critères morphologiques, topographiques et fonctionnels : Les noyaux magnocellulaires et les noyaux parvocellulaires représentent deux systèmes distincts.

Le système magnocellulaire est composé de grandes cellules en relation avec la neurohypophyse.

Le système parvocellulaire est composé de cellules plus petites en relation avec l'adénohypophyse.

La sécrétion endocrine de l'hypothalamus est principalement régulée par inhibition en retour de l'hypophyse ou de glandes périphériques. Elle l'est en outre par le système monoaminergique et le système limbique.

Le système monoaminergique agit sur les systèmes magnocellulaire et parvocellulaire par des médiateurs libérés dans plusieurs régions hypothalamiques mais surtout dans l'éminence médiane. Il s'agit de la dopamine, la noradrénaline et la sérotonine. Ces médiateurs agissent aussi directement sur l'hypophyse après avoir été libérés dans le système porte hypophysaire.

## 1.1. Les systèmes <sup>12</sup>

### 1.1.1. Le système magnocellulaire

Le système magnocellulaire (voir figure 3) est composé de grandes cellules en relation avec la neurohypophyse.

Les cellules du système magnocellulaire sont localisées dans les noyaux supraoptiques, situés latéralement au-dessus du chiasma optique et les noyaux paraventriculaires, situés plus dorsalement, de chaque côté du troisième ventricule. Ce sont des cellules neurosécrétrices dont les produits de sécrétion sont contenus dans des grains et associés à des protéines vectrices, les neurophysines.

Ces grains sont transportés par flux axonal le long de la tige pituitaire depuis les noyaux hypothalamiques où ils sont formés jusqu'à la neurohypophyse où ils sont stockés puis sécrétés.

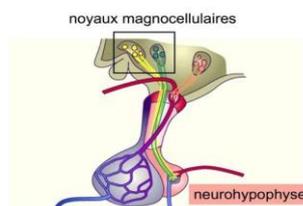


Figure 3 : Le système magnocellulaire

### 1.1.2. Le système parvocellulaire

Les neurones du système parvocellulaire (voir figure 4) sont regroupés en noyaux bien définis ou disséminés dans la partie latérale de l'hypothalamus. Ils sont plus petits que ceux du système magnocellulaire et possèdent de nombreuses connexions entre eux.

Leurs axones sont courts et la plupart se terminent à proximité du réseau vasculaire de l'éminence médiane, les autres aboutissent au niveau de la paroi du troisième ventricule.

Il constitue une véritable horloge interne et contrôle l'organisation des rythmes biologiques notamment la sécrétion des hormones hypophysaires. En effet, les neurones hypothalamiques sécrètent des neuromédiateurs activateurs ou inhibiteurs de la sécrétion des hormones hypophysaires appelés Releasing Factors ou facteur de libération hormonale.

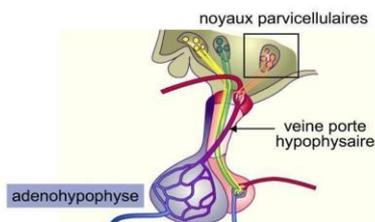


Figure 4 : Le système parvocellulaire

## 1.2. Fonctions<sup>13</sup>

### 1.2.1. Fabrication d'hormones

L'hypothalamus fabrique deux hormones qui seront stockées dans l'hypophyse puis libérées dans le sang à la demande.

La première est la vasopressine (ou hormone antidiurétique) qui est produite par le noyau supra-optique. Cette hormone est impliquée dans l'équilibre hydrique de l'organisme et la pression osmotique du sang, elle régule la diurèse par réabsorption rénale de l'eau. La vasopressine aura deux effets distincts, l'un hypertenseur et l'autre bronchodilatateur.

La seconde est l'ocytocine, elle commande la contraction des lobules mammaires ainsi que la régulation de la sécrétion de la prolactine.

Elle a également un rôle pendant l'accouchement puisqu'elle va stimuler la contraction de l'utérus.

### 1.2.2. Fabrication des RF (releasing factors)

L'hypothalamus produit des facteurs stimulants qui agissent sur l'hypophyse qui à son tour va venir stimuler d'autres glandes de l'organisme (thyroïde, surrénale, ovaires).

### 1.2.3. Vie végétative et régulation des grandes fonctions vitales

L'hypothalamus participe au système neurovégétatif aussi appelé système "autonome", "viscéral" ou encore "involontaire".

Il constitue un capteur et un centre intégrateur du corps puisqu'il intègre des stimuli périphériques à la fois hormonaux, humoraux et nerveux et y répond ensuite en modulant la sécrétion d'hormones hypothalamiques.

Parmi ces différents facteurs et stimuli, on retrouve :

- La lumière : Le principal stimulateur circadien siège au niveau de la partie antérieure de l'hypothalamus au niveau du noyau suprachiasmatique). Ce rythme circadien est régulé par la durée du jour et la photopériode.

- Les stimuli olfactifs.

- Les informations nerveuses provenant du cœur, de l'estomac et des organes reproducteurs

- Les influx du système nerveux autonome.

- Les paramètres du sang comme les taux d'insuline, de cytokines, de la glycémie, l'osmolarité, ...

- Les stéroïdes, indicateur du stress.

- Les invasions microbiennes auxquelles il répond par une élévation de la température générale du corps.

## **2. L'hypophyse** <sup>14,15,16</sup>

L'hypophyse ou glande pituitaire est une glande endocrine de petite taille mesurant en moyenne 1,3 cm de diamètre. Elle se situe dans une loge creusée au sein de l'os sphénoïde que l'on appelle selle turcique. Cette loge hypophysaire (voir figure 5) tapissée de dure mère est délimitée dans sa partie supérieure par le diaphragme sellaire et latéralement par les parois du sinus caverneux.

Ce sinus caverneux est traversé par la carotide interne intracrânienne, les portions ophtalmiques et maxillaire du nerf trigéminal (V1 et V2) et par les nerfs oculomoteurs (III, IV et V).

L'hypophyse est en contact direct avec le chiasma optique correspondant à la zone de croisement des nerfs optiques, au-dessus de la loge hypophysaire expliquant alors le risque visuel en cas de pathologie expansive suprasellaire.

Elle est reliée par la tige pituitaire (aussi appelée infundibulum) à l'hypothalamus au niveau du troisième ventricule.

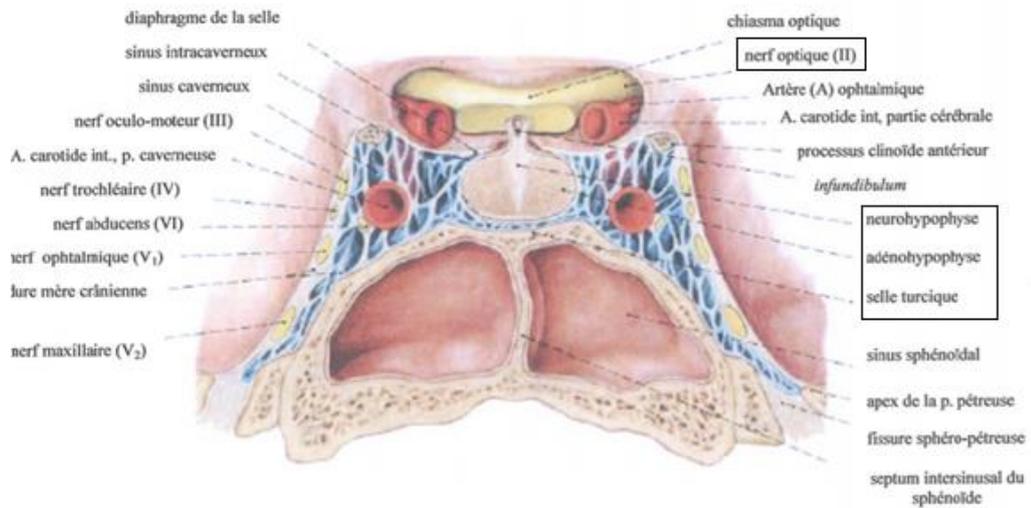


Figure 5 : Localisation de l'hypophyse

L'hypophyse est divisée en deux lobes (voir figure 6) :

- **Le lobe antérieur** : Adénohypophyse - Antéhypophyse / *Pars distalis* situé en avant
- **Le lobe postérieur** : Neurohypophyse - Posthypophyse / *Pars nervosa* situé en arrière

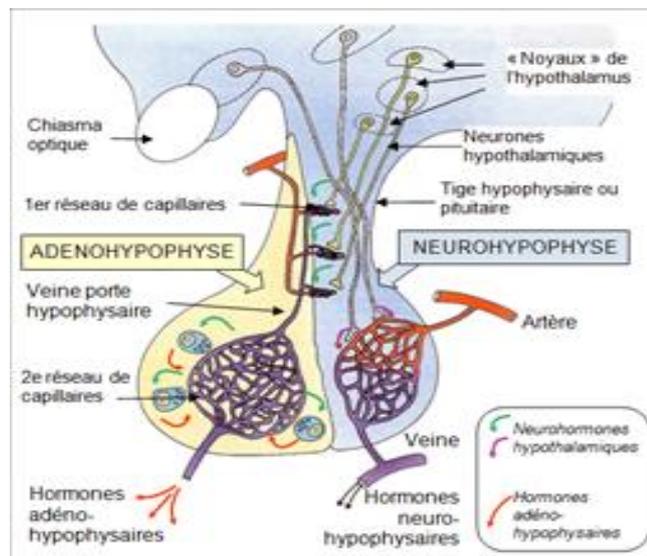


Figure 6 : L'hypophyse

Ces différents lobes se différencient par leur embryologie, leur anatomie, leur organisation microscopique ainsi que leurs fonctions.

Le lobe antérieur ou adénohypophyse est constitué de cellules endocrines qui produisent et libèrent plusieurs hormones indispensables.

Le lobe postérieur ou neurohypophyse est formé essentiellement d'axones et de cellules gliales.

La neurohypophyse se forme à partir d'une extension de composants nerveux de l'hypothalamus avec lequel elle reste unie par un réseau de fibres appelé tractus hypothalamo-hypophysaire, alors que l'adénohypophyse est formé à partir d'un diverticule dorsal de la cavité buccale primitive appelée la Poche de Rathke et est dérivée du tissu épithélial.

Il existe un grand polymorphisme cellulaire et des réactions histochimiques correspondant à des spécialisations sécrétoires.

On y retrouve 2 types de cellules : Les cellules chromophiles riches en granulations qui peuvent être acidophiles (40%) ou basophiles (10%) et les cellules chromophobes (50%) qui sont dépourvues de granulations.

Il est possible d'établir une corrélation entre l'aspect histologique habituel des cellules et la nature de leur sécrétion (voir tableau 1).

En effet, les cellules acidophiles sécrètent plus particulièrement l'hormone de croissance et la prolactine.

Les cellules basophiles sécrètent l'hormone thyroïdienne, les gonadotrophines (LH et FSH) ou encore l'hormone corticotrope.

Cependant, le rôle des cellules chromophobes n'est pas clair puisqu'il semble qu'elles soient chez l'homme des cellules indifférenciées ou dégranulées.

Hormis l'hormone de croissance et la prolactine, ce sont des stimulines, dont le rôle est d'activer les sécrétions hormonales des glandes endocrines périphériques.

HORMONE	CIBLE	EFFET
<b>Hormone adrénocorticotrope</b>	Surrénale	Sécrétion de glucocorticoïdes
<b>Hormone folliculostimulante</b>	Gonades	Développement du système reproducteur
<b>Hormone de croissance</b>	Foie, adipocytes	Stimule la croissance, métabolisme des lipides et hydrates de carbonés  Régulation de la synthèse protéique
<b>Hormone lutéinisante</b>	Gonades	Production d'hormones sexuelles
<b>Prolactine</b>	Ovaires, glandes mammaires	Sécrétion d'œstrogènes, de progestérone, production de lait
<b>Thyroïdostimuline</b>	Glande thyroïde	Sécrétion d'hormones thyroïdiennes

Tableau 1 : Cible et effets des hormones de l'adénohypophyse

### 3. Fonctionnement du système hypothalamo-hypophysaire

17,18

Les liaisons entre l'hypothalamus et l'hypophyse diffèrent selon la partie de l'hypophyse concernée : L'antéhypophyse ou la post-hypophyse.

#### 3.1. L'adénohypophyse

Les liaisons entre l'hypothalamus et l'hypophyse antérieure sont mixtes. En effet, les produits de sécrétion issus de l'hypothalamus sont acheminés dans un premier temps le long des axones vers l'hypophyse puis ils sont déversés dans le réseau vasculaire hypophysaire qui les conduit jusqu'aux cellules antéhypophysaires.

C'est le système porte hypothalamo-hypophysaire qui effectue cette liaison anatomique et fonctionnelle entre l'hypothalamus et l'antéhypophyse.

Le sang sortant d'un réseau capillaire gagne un second réseau capillaire par l'intermédiaire d'un vaisseau qui les réunit. Le plus connu d'entre eux est le système porte hépatique.

Même si le système porte hypothalamo-hypophysaire est plus petit, son importance est tout autant capitale puisqu'il représente la liaison entre le cerveau et une grande partie du système endocrine.

Il est constitué par un réseau de capillaires situés dans l'hypothalamus qui confluent pour former des fins vaisseaux portes qui suivent la tige pituitaire jusqu'à l'hypophyse antérieure où ils se ramifient pour former l'essentiel du réseau capillaire de celle-ci d'où le sang gagne le réseau veineux systémique.

Par l'intermédiaire de ce système, les inhibines et stimulines hypothalamiques gagnent l'adénohypophyse et inhibent ou stimulent son activité sécrétoire.

Les hormones hypothalamiques stimulantes sont :

- La TRH (thyroolibérine) qui stimule la libération de TSH et de prolactine par l'adénohypophyse
- La Gn-RH (Gonadotrophin Releasing Hormone) qui stimule la libération des gonadotrophines : FSH et LH
- La CRH (corticolibérine) qui stimule la libération d'ACTH
- La PRF (prolactinolibérine) qui stimule la libération de prolactine
- La GH-RH (somatolibérine) qui stimule la libération de GH

Les hormones hypothalamiques inhibitrices sont :

- La GHIH (Somatostatine) qui inhibe la sécrétion de GH et diminue celle de TSH
- Le PIF (Facteur inhibiteur de la prolactine ou dopamine) qui inhibe la sécrétion de prolactine

L'hypothalamus et l'hypophyse contrôlent la concentration sanguine des hormones sécrétées par les organes cibles par un mécanisme de rétrocontrôle positif ou négatif.

Il existe un rétrocontrôle négatif (voir figure 7) exercé sur le système hypothalamo-hypophysaire par une ou plusieurs hormones de sa séquence.

Ainsi l'hormone finale agit sur l'hypothalamus pour diminuer la synthèse de l'hormone hypophysiotrope mais agit également directement sur l'antéhypophyse pour diminuer la production des hormones hypophysaires. Il s'agit du rétrocontrôle négatif à boucle longue.

On ne retrouve pas de rétrocontrôle négatif à boucle longue pour la prolactine, car il s'agit d'une hormone hypophysaire qui n'exerce pas de contrôle majeur sur une autre glande endocrine, c'est-à-dire qu'elle ne participe pas à une séquence à 3 hormones.

Cependant on retrouve un rétrocontrôle négatif, dit à boucle courte, car la prolactine agit elle-même sur l'hypothalamus pour stimuler la sécrétion de dopamine qui inhibe secondairement la sécrétion de prolactine. Il existe de nombreuses influences hormonales stimulatrices et inhibitrices sur l'hypothalamus et/ou l'antéhypophyse autres que celles décrites dans le rétrocontrôle.

C'est-à-dire qu'une hormone qui n'entre pas dans une séquence hormonale peut influencer la sécrétion des hormones hypophysiotropes ou antéhypophysaires dans cette séquence. C'est le cas des œstrogènes qui augmentent de façon importante la sécrétion de prolactine par l'antéhypophyse alors même que leur sécrétion n'est normalement pas sous dépendance de la prolactine.

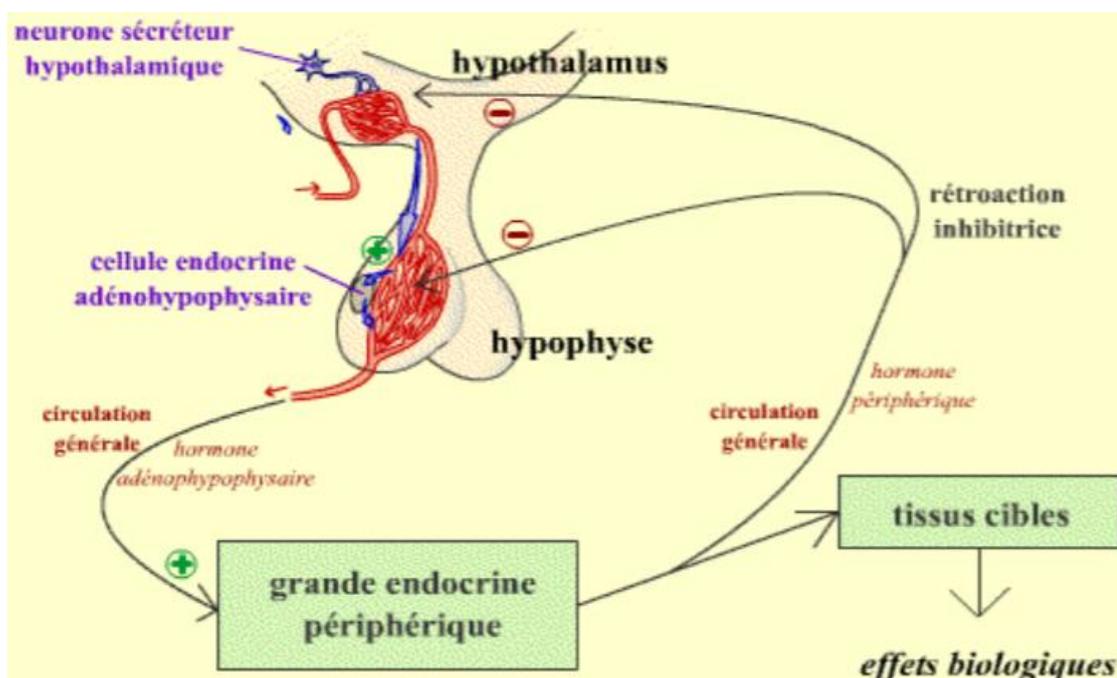


Figure 7 : Rétrocontrôle négatif du système hypothalamo – hypophysaire

### 3.2. La neurohypophyse

La neurohypophyse est subdivisée en trois régions qui sont de haut en bas : L'éminence médiane, la tige pituitaire et le lobe postérieur. L'éminence médiane et la tige pituitaire constituent l'infundibulum.

C'est une projection de l'hypothalamus et les liaisons avec celle-ci sont purement nerveuses. Elle est principalement constituée de capillaires sanguins et d'axones des neurones hypothalamiques des noyaux supraoptiques et paraventriculaires.

Siégeant de façon non systématique entre les axones, on peut observer des cellules gliales spécialisées nommées pituicytes qui sont des analogues aux astrocytes du système nerveux central.

Les hormones post-hypophysaires ne sont pas synthétisées dans la post-hypophyse elle-même mais dans les corps cellulaires des neurones hypothalamiques dont les axones cheminent le long de l'infundibulum pour se terminer dans la post-hypophyse.

La post-hypophyse ne produit donc pas ses propres hormones mais ne fait que les entreposer pour ensuite les redistribuer. Deux hormones y sont stockées : L'ocytocine (OCT) et la vasopressine (ou hormone antidiurétique).

L'ocytocine joue un rôle au niveau des cellules musculaires lisses des seins pour stimuler l'excrétion lactée au cours de la lactation ainsi que sur le muscle utérin pour stimuler les contractions utérines au cours de l'accouchement. Chez le sujet masculin, ses effets sont peu connus.

La vasopressine quant à elle entraîne la contraction des cellules musculaires lisses autour des vaisseaux ce qui conduit à une constriction et une augmentation de la pression artérielle. Elle a également un rôle au niveau rénal où elle contribue à maintenir le volume sanguin.

La régulation de la sécrétion d'ocytocine se fait essentiellement par voie nerveuse alors que celle de la vasopressine se fait par voie sanguine et principalement par les variations de l'osmolarité plasmatique.

## **II. La prolactine : Rappels physiologiques**

### **1. La prolactine <sup>19</sup>**

La prolactine est une hormone peptidique synthétisée et sécrétée par les cellules lactotropes qui représentent environ 20% à 50% des cellules de l'antéhypophyse. Connue avant tout pour son rôle dans le déclenchement de la lactation chez les mammifères, la prolactine joue également un rôle important dans le maintien des espèces.

Elle est aussi impliquée dans d'autres fonctions comme la différenciation du tissu mammaire, le contrôle des échanges d'eau et d'électrolytes, le comportement, l'immunité mais aussi la croissance.

### **2. Structure de la prolactine<sup>20</sup>**

La prolactine a une forme tridimensionnelle (voir figure 8), constituée de quatre hélices antiparallèles  $\alpha$  et fait partie de la superfamille des cytokines hématopoïétiques.

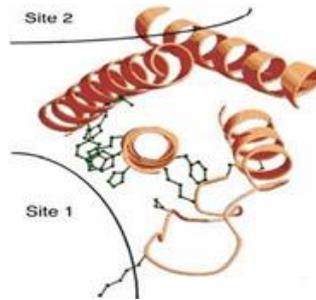


Figure 8 : Structure de la prolactine

L'hormone mature est composée de 199 acides aminés assemblés en une seule chaîne pour un poids moléculaire de 23000 daltons.

Son gène se situe sur le chromosome 6 et comporte 5 exons, il résulte de la duplication d'un gène ancestral commun à plusieurs hormones apparentées, dont les membres principaux sont l'hormone de croissance et le lactogène placentaire.

Le gène de la prolactine (voir figure 9) possède deux promoteurs différents, un proximal qui régule la synthèse de l'hormone dans l'hypophyse et un distal qui régule l'expression de la prolactine dans les sites extra-hypophysaires.

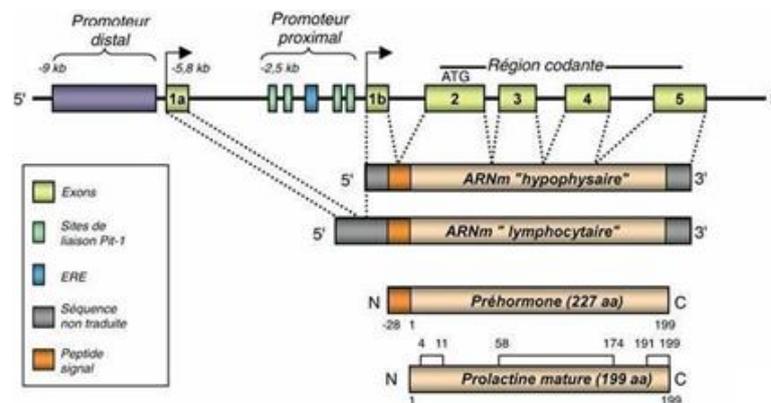


Figure 9 : Gène de la prolactine

Qu'elle soit synthétisée dans l'hypophyse ou dans les sites périphériques, la prolactine mature est strictement identique quant à sa structure primaire.

La synthèse de la prolactine se fait sous forme d'une molécule précurseur, ou préprolactine, possédant une séquence signal de 28 acides aminés s'avérant nécessaire pour le transport de l'hormone dans la cellule.

La préprolactine se rendra dans la lumière du réticulum endoplasmique ainsi que dans l'appareil de Golgi avant de se concentrer dans les granules de sécrétion puis sa libération dans le sang se fera par exocytose lors de la fusion de la membrane du granule avec la membrane plasmique.

Il existe différentes formes moléculaires de prolactine circulantes que l'on retrouve en quantité variable selon la situation physiologique qui sont :

- La little prolactine : Monomère de 23 kDa (80 à 85% de la prolactine humaine circulante), c'est la forme prédominante chez un individu normoprolactinémique.

- La Big prolactine : Dimère de 50kDa (9 à 20 % de la prolactine humaine circulante).

- La Big Big prolactine ou macroprolactine : Polymère de plus de 150 kDa (0 à 0,5% de la prolactine circulante humaine), elle est issu de la condensation de plusieurs monomères par formation de ponts disulfures.

Ces multiples isoformes sont pris en compte dans les dosages radio-immunologiques, mais leurs éventuelles activités biologiques sont encore peu connues.

Les formes de hauts poids moléculaires semblent constituer une « réserve » de prolactine dans la circulation car elles sont moins sensibles à l'action des protéases et à l'élimination rénale.

### **3. Origine cellulaire de la prolactine <sup>21</sup>**

La prolactine est synthétisée dans les cellules lactotropes situées dans les zones latérales de l'antéhypophyse.

La source principale de prolactine est l'hypophyse mais il existe également une sécrétion périphérique qui se fait au niveau de la glande mammaire, de la prostate, du cerveau, de la decidua ou encore dans les cellules lymphocytaires.

Néanmoins, la synthèse extra-hypophysaire ne répond pas aux mêmes facteurs de régulation que la synthèse hypophysaire. Cette différence de régulation semble être liée aux deux promoteurs distincts que possède le gène de la prolactine comme vu précédemment dont l'un serait actif dans l'hypophyse et l'autre dans les tissus périphériques. Il est cependant probable que la réalité physiologique soit plus complexe que cette simple dichotomie car l'usage de ces deux promoteurs dans des cellules mammaires n'apparaît pas mutuellement exclusif.

En outre, il est important de noter que la prolactine produite dans ces tissus extra hypophysaires l'est en quantité bien moindre que dans l'hypophyse, suggérant qu'elle ne contribue guère au pool de prolactine circulante mais agit essentiellement au sein du tissu qui la produit par un mécanisme autocrine-paracrine.

### **4. Régulation de la synthèse et de la sécrétion<sup>22,23,24</sup>**

La biosynthèse et la sécrétion de la prolactine (voir figure 10) se font sous le contrôle de facteurs qui peuvent être centraux ou périphériques.

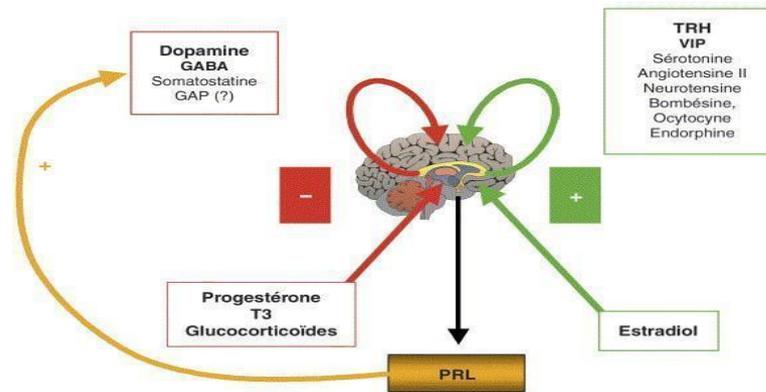


Figure 10 : Biosynthèse et sécrétion de la prolactine

## 4.1. Régulation hypothalamique

### 4.1.1. Facteurs inhibiteurs = Prolactin inhibiting factor (PIF)

#### - La dopamine :

La dopamine est l'inhibiteur principal de la sécrétion de prolactine, elle est synthétisée dans l'hypothalamus au niveau du noyau arqué par les neurones tubéro-infundibulaires.

Elle peut être stockée et désaminée par une mono amine oxydase ou être libérée dans la zone externe de l'éminence médiane.

En plus d'inhiber sa sécrétion et sa synthèse, la dopamine bloque la division cellulaire ainsi que la synthèse de l'ADN de la prolactine.

Son mécanisme d'action consiste à se lier aux récepteurs dopaminergiques D2 des cellules lactotropes hypophysaires après avoir circulé au travers du système porte hypophysaire. L'activation des récepteurs D2 provoque alors une inhibition de l'adénylate cyclase et de la synthèse de l'AMPc intracellulaire, une inhibition de l'hydrolyse des phosphatidylinositols par la phospholipase C et la synthèse d'un autre phospholipide membranaire, l'acide arachidonique.

Ces récepteurs semblent aussi liés à des canaux bloquant ainsi la pénétration du calcium, indispensable à l'exocytose des granules de sécrétion de prolactine.

#### - L'acide gamma-aminobutyrique (GABA) :

Cet acide est véhiculé par le système porte hypothalamo-hypophysaire du noyau arqué de l'hypothalamus jusqu'à l'antéhypophyse.

On retrouve des récepteurs spécifiques pour le GABA sur les cellules lactotropes qui permettent ainsi l'inhibition de la sécrétion de prolactine. A ces récepteurs s'ajoute la présence de terminaisons nerveuses sensibles au GABA au niveau de l'éminence médiane.

Cet effet inhibiteur est complètement indépendant de celui de la dopamine et moins puissant.

**- La somatostatine :**

La somatostatine est un peptide hypothalamique connu pour son action inhibitrice sur la libération de l'hormone de croissance. Elle possède également un potentiel inhibiteur à la fois sur la TSH et la prolactine.

Son effet reste modeste sur la sécrétion basale de la prolactine mais devient très appréciable lors des hyperprolactinémies ce qui pourrait en faire une option thérapeutique future.

**- Le GAP (gonadotropin releasing hormone associated peptide) :**

Le GAP est un peptide de 56 acides aminés, sa séquence étant contenue dans le même précurseur que la GnRH, il est co-traduit en même temps que celui-ci. Il inhibe la sécrétion de prolactine à des concentrations plus faibles que celles de la dopamine et stimule très efficacement la sécrétion de LH.

**4.1.2. Facteurs stimulants**

**- La thyrotropin releasing hormone :**

C'est un tripeptide hypothalamique principalement responsable de la libération de TSH atteignant l'antéhypophyse par le système porte hypothalamo-hypophysaire et se liant aux récepteurs des cellules lactotropes.

La TRH induit une sécrétion biphasique de la prolactine par une double action sur sa libération (à partir des granules de sécrétion) et sur sa biosynthèse.

Lors de la 1<sup>e</sup> phase, les récepteurs de la TRH sont couplés à la phospholipase C. Leur activation induit la synthèse d'inositol triphosphate et la libération de calcium à partir des stocks intracellulaires, ce qui permet la libération de prolactine stockée dans les granules de sécrétion.

La seconde phase de la réponse fait intervenir l'ouverture de canaux calciques membranaires, ce qui stimule l'expression du gène puis la sécrétion de la prolactine. Sa synthèse se fait par accroissement de quantité d'ARNm en augmentant la transcription du gène de la prolactine ainsi que la demi-vie de ses ARNm.

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

La réponse des cellules lactotropes est favorisée par l'estradiol qui entraîne une augmentation du nombre de récepteurs à la TRH et accroît la transcription du gène de la prolactine.

De plus, les hormones thyroïdiennes ont également un rôle dans la réponse des cellules lactotropes à la TRH, celle-ci est affaiblie par l'hyperthyroïdisme et augmentée par l'hypothyroïdisme, en raison d'un effet inhibiteur de la T3 sur la transcription du gène de la prolactine.

#### **- Le peptide vasoïntestinal :**

C'est un peptide de 28 acides aminés qui est présent au niveau du système nerveux central et dans le tractus gastro-intestinal.

Il exerce une action positive sur la synthèse de prolactine par une stimulation de l'activité de l'adénylate cyclase au niveau cellulaire amplifiant ainsi la transcription du gène de la prolactine.

A cela s'ajoute le fait que les œstrogènes augmentent l'expression du gène du VIP dans l'hypothalamus.

#### **- La sérotonine :**

La sérotonine agirait en inhibant la libération de dopamine hypothalamique tout en stimulant la TRH et le VIP. La sécrétion basale de prolactine est indépendante de celle-ci.

#### **- L'angiotensine II :**

Elle agit directement sur les cellules lactotropes possédant des récepteurs spécifiques, son activité est superposable à celle de la TRH sur la sécrétion de prolactine.

#### **- L'ocytocine :**

Hormone post-hypophysaire, sa libération est stimulée par la succion du mamelon par le nouveau-né. Rejoignant l'antéhypophyse par le système porte, elle vient stimuler la production de prolactine après liaison à des récepteurs spécifiques des cellules lactotropes.

#### **- Les opioïdes**

Les opiacés endogènes (enképhalines et  $\beta$  endorphines) possèdent également la propriété de favoriser la sécrétion de prolactine par le biais d'une interaction avec les neurones dopaminergiques tubéro-infundibulaires en levant l'inhibition dopaminergique de façon partielle.

## - Autres facteurs :

Il existe d'autres facteurs capables eux aussi d'augmenter la libération de la prolactine, ils sont cependant encore mal caractérisés et leur importance physiologique reste encore à éclaircir.

On trouve la bradykinine, la neurotensine, la bombésine, la galanine, la substance P, la cholécystokinine, la vasopressine, la mélatonine.

### 4.2. Autorégulation

Il existe un phénomène de rétrocontrôle de la prolactine sur sa propre sécrétion par une boucle de type paracrine impliquant des mécanismes dopaminergiques. C'est au niveau de l'hypophyse que la prolactine préalablement libérée par les cellules lactotropes va venir augmenter l'affinité des récepteurs membranaires D2 pour la dopamine.

Elle agit aussi au niveau de l'hypothalamus où elle a une action sur les neurones à dopamines équipés de récepteurs à prolactine et accroissant ainsi la synthèse de dopamine et sa concentration dans le sang portal hypophysaire.

Ce rétrocontrôle négatif est un mécanisme physiologique permettant de réguler les sécrétions hormonales dans le but de maintenir un taux hormonal stable.

### 4.3. Régulation périphérique

#### 4.3.1. L'œstradiol

L'œstradiol joue un rôle prépondérant dans la régulation de la prolactine avec un rôle stimulateur direct sur la sécrétion de prolactine en engendrant une hyperplasie des cellules lactotropes hypophysaires via une stimulation de la transcription du gène.

Son action se manifeste au niveau hypophysaire et hypothalamique et ses effets sont dose-dépendants.

Cependant, les œstrogènes peuvent stimuler de manière indirecte la production de prolactine en modulant la sensibilité de la cellule hypophysaire à d'autres facteurs régulant sa sécrétion. Ainsi, il réduit l'action inhibitrice de la dopamine en affectant négativement les mécanismes de couplage des récepteurs dopaminergiques et augmente le nombre de récepteurs de la TRH.

Au niveau hypothalamique, l'œstradiol inhibe la synthèse de dopamine dans les neurones tubéro-infundibulaires et sa libération dans le sang porte hypophysaire, ce qui contribue à accroître la sécrétion de prolactine.

Ceci explique que les taux circulants de prolactine et le volume de l'hypophyse sont plus importants chez la femme que chez l'homme et augmentent au cours de la grossesse ou sous traitement par estrogènes.

De même, on a pu constater une augmentation des taux périphériques de prolactine ainsi qu'une hyperplasie antéhypophysaire résultant de la multiplication des cellules lactotropes chez des hommes traités à hautes doses d'estrogènes après un cancer de la prostate

#### **4.3.2. La progestérone**

La progestérone semble exercer des effets sur la prolactine qui peuvent apparaître contradictoires.

Le traitement simultané par l'œstradiol et la progestérone diminue d'environ 80 % la synthèse de prolactine induite par les œstrogènes seuls suite à la diminution importante du nombre de récepteurs aux estrogènes.

Un des mécanismes pouvant expliquer cet effet serait la restauration du nombre de récepteurs dopaminergiques diminués sous l'effet des œstrogènes.

Il a été suggéré que l'éventuel effet stimulateur de la progestérone sur la sécrétion de prolactine passerait par une action sur la GnRH hypothalamique, à l'origine d'un effet paracrine des gonadotrophines sur la cellule lactotrope.

#### **4.3.3. La testostérone**

La testostérone pourrait avoir un effet stimulateur sur la sécrétion de prolactine, mais probablement par le biais d'une aromatisation en œstrogènes au niveau de l'hypothalamus. La dihydrotestostérone inhibe quant à elle sa libération.

#### **4.3.4. Les hormones thyroïdiennes**

Les hormones thyroïdiennes exercent un rétrocontrôle négatif sur la TRH hypothalamique ainsi qu'un effet stimulateur sur la dopamine hypothalamique.

#### **4.3.5. Les glucocorticoïdes**

Les glucocorticoïdes exercent un effet inhibiteur sur la synthèse de prolactine tout comme la vitamine D3 qui est proposée chez les insuffisants rénaux atteints d'hyperprolactinémie.

### **4.4. Synthèse**

Le contrôle de la sécrétion de prolactine (voir figure 11) nécessite l'intervention et l'interaction de nombreux médiateurs, aussi bien stimulateurs qu'inhibiteurs. Ce contrôle s'effectue au niveau des cellules lactotropes hypophysaires et également au niveau des neurones hypothalamiques.

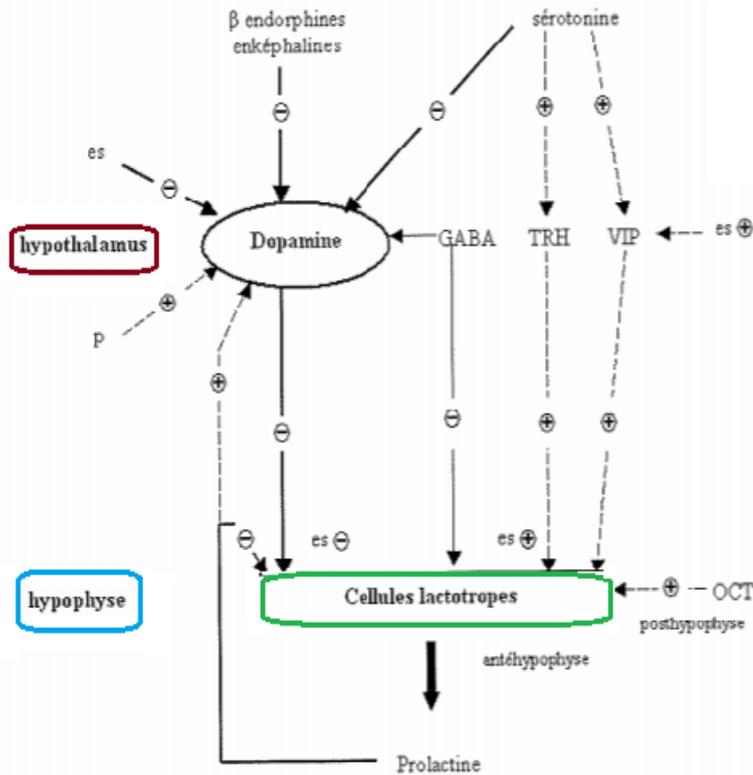


Figure 11 : Contrôle de la sécrétion prolactinique

## 5. Sécrétion dans des conditions physiologiques <sup>20,25,26,27</sup>

Chez l'être humain, les niveaux sériques moyens de prolactine sont relativement faibles.

Chez l'homme, un taux faible de prolactinémie persiste toute la vie entre 3 à 15 ng/ml avec des pics de sécrétion une heure avant les pics de testostéronémie.

Chez la femme, le taux varie en moyenne de 3 à 25 ng/ml avec des normes atteintes dans les mois qui suivent les premières règles.

Par ailleurs, les normes de prolactinémies connaissent diverses variations au cours de la vie et selon l'état physiologique de chaque individu.

### 5.1. Sécrétion physiologique

La prolactine libérée de manière pulsatile est soumise à différents cycles qui sont ; Le cycle nyctéméral, le cycle veille-sommeil et le cycle menstruel (voir figure 12).

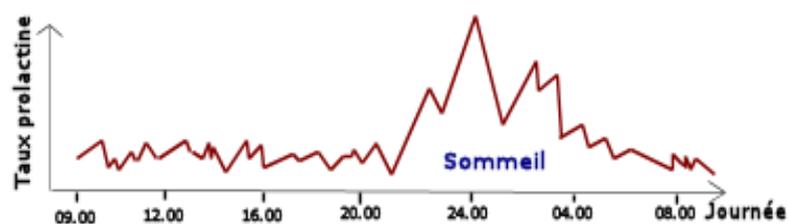


Figure 12 : Rythme de la sécrétion de la prolactine

La sécrétion de prolactine évolue par pics, entre 9 et 14 par jours avec un rythme de pulsativité d'environ 90 minutes. Elle a une demi-vie assez courte de 20 à 30 minutes.

La sécrétion de prolactine varie au cours du nycthémère indépendamment du sexe. Il ne s'agit pas d'un rythme sécrétoire régulier puisqu'il est lié au sommeil peu importe le moment de la journée où celui-ci survient.

L'augmentation de la prolactine plasmatique s'effectue lentement pour s'accélérer 10 à 60 minutes après l'endormissement avec des maximums atteints en 90 à 120 minutes. Dans le cas le plus courant d'un sommeil nocturne, les valeurs maximales de la prolactinémie se situent en deuxième partie de nuit aux alentours de deux heures du matin. C'est le sommeil paradoxal qui est un des facteurs déterminants de l'hyperprolactinémie relative nocturne.

Au réveil, la prolactinémie chute pour voir son taux plasmatique le plus bas le matin à jeun pour se relever par la suite durant l'après-midi avec un pic post-prandial vers 15 heures.

## **5.2. Sécrétion pendant l'allaitement**

Les variations du taux de prolactine sont identiques lors de la lactation à celles retrouvées de manière physiologique mais avec des pics supplémentaires liées aux tétées et un taux pouvant aller de 40 µg/l à 300 µg/l.

Etonnamment, un taux similaire à celui hors grossesse permet de maintenir la lactation mais il reste fonction de l'importance et de la fréquence des pics.

La prolactinémie augmente dans les minutes suivant la mise au sein grâce à un réflexe neuroendocrine, pour culminer environ 40 minutes après le début de l'allaitement et revenir au taux de départ environs 3 heures après. Cependant, cette réponse à la succion s'atténue avec le temps : si à 1 mois post-partum le pic lié à la tétée multiplie par environ 2,5 le taux basal, ce dernier devenu plus bas par la suite n'est que peu augmenté à 6 mois post-partum.

La prolactine est également retrouvée dans le colostrum à un taux élevé d'environ 150 µg/l, elle est en partie synthétisée par la glande mammaire et voit son taux diminuer tout au long de la tétée. Ce taux baisse rapidement, pour ne plus être que d'environ 50 µg/l au 7<sup>e</sup> jour et 20-25 µg/l au 14<sup>e</sup> jour. Cette hyperprolactinémie lactationnelle contribue à l'infertilité du post-partum.

## **5.3. Au moment de la puberté**

Au cours de la puberté, le taux de prolactine augmente chez la jeune fille mais varie peu chez le garçon.

## **5.4. Au moment du cycle menstruel <sup>28</sup>**

C'est le taux des œstrogènes plasmatiques qui vient moduler la sécrétion de la prolactine.

Au cours de la phase lutéale, les taux de prolactine sont moins élevés que lors du pic mais supérieurs à ceux de la phase folliculaire. Il varie en fonction du cycle hormonal de la femme avec des taux bas au cours de la phase folliculaire et un taux maximal lors de l'ovulation.

### 5.5. Au cours de la grossesse <sup>29</sup>

Pendant la grossesse, le taux de prolactine augmente dès le premier trimestre de façon progressive et linéaire tout en s'accroissant essentiellement à partir de la dixième semaine de grossesse (voir figure 13).

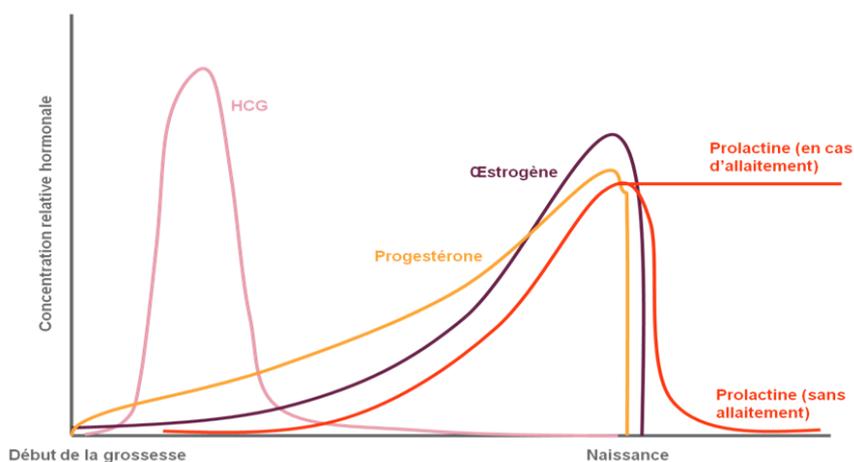


Figure 13 : Variation hormonale pendant la grossesse

Ce taux va culminer aux alentours de 150 à 250 ng/l pendant le dernier trimestre de grossesse, ce qui équivaut à un taux dix fois supérieur à la norme initiale.

Le cycle nyctéméral lié au sommeil disparaît au cours du dernier trimestre et réapparaît dès le 4<sup>e</sup> jour post-partum indépendamment d'un éventuel allaitement alors que la réponse au stress disparaît totalement.

Cette augmentation, parallèle à celle des œstrogènes, s'accompagne de modifications importantes des cellules à prolactine de l'antéhypophyse.

En fin de grossesse, l'antéhypophyse a doublé de volume et de poids (de 600 à 800 mg elle passe à plus de 1 g) du fait de l'hyperplasie et de l'hypertrophie des cellules à prolactine.

Lors de grossesse pathologique (grossesse avec hydramnios, mort fœtale intra-utérine ou fœtus avec anencéphalie), le taux de prolactine ne semble pas affecté.

### 5.6. Pendant l'accouchement

Les taux de prolactine se maintiennent élevés au cours des premières heures de travail pour atteindre un taux minimal deux heures avant la délivrance. Puis deux heures après celle-ci, la prolactine remonte à son niveau antérieur pour s'abaisser progressivement par la suite.

Cette dynamique, qui n'apparaît pas chez la femme césarisée ne semble pas en rapport avec le taux des hormones stéroïdiennes mais pourrait être due à une augmentation transitoire de l'activité dopaminergique tubéro-infundibulaire.

Ensuite, en l'absence d'allaitement, le taux revient à la normale en une quinzaine de jours.

## 5.7. Autres situations

Une situation de stress, l'exercice physique, les rapports sexuels, l'hypoglycémie ou encore une alimentation riche en protides peuvent entraîner une augmentation de la prolactinémie.

## 6. Le récepteur de la prolactine <sup>20,21,24,27,30,31</sup>

### 6.1. Structure

Le récepteur de la prolactine encore appelé récepteur lactogénique humain possède plusieurs domaines. Un premier domaine extracellulaire comprenant une séquence WS (répétition tryptophane-sérine) puis un domaine transmembranaire et un dernier domaine cytoplasmique impliqué dans la transmission du signal hormonal dans la cellule comprenant une région riche en prolines (boîte 1). A ces domaines s'ajoutent deux paires de ponts disulfures intramoléculaires.

Bien que le gène du récepteur soit unique, de nombreux isoformes coexistent suite à l'épissage alternatif du transcrit primaire. Actuellement, 11 isoformes du récepteur humain ont été décrits (voir figure 14). Ils varient le plus souvent par leur domaine cytoplasmique ou plus rarement par la perte de sous domaine de la partie extracellulaire comme pour l'isoforme  $\Delta S1$  où les exons 4 et 5 sont épissés conduisant à l'absence du domaine D1.

Les protéines codées par ces différents ARNm peuvent se distinguer par la composition de leur domaine cytoplasmique mais le plus souvent par leur longueur.

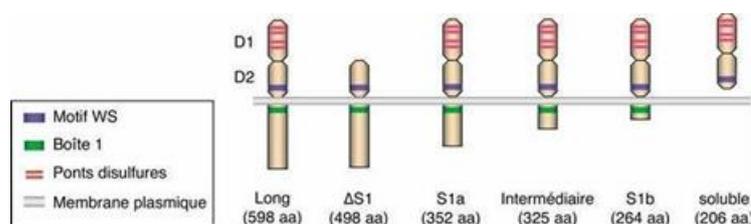


Figure 14 : Isoformes du récepteur de la prolactine

L'épissage alternatif des exons 10 et 11 est également à la base de nombreuses isoformes qui se distinguent par leur domaine intracellulaire et qui sont appelées intermédiaires, S1a et S1b. Ces différentes isoformes du récepteur intègrent diverses modifications post-traductionnelles telles que la glycosylation (trois sites de glycosylation dans le domaine extracellulaire) ou lorsque le récepteur est activé, la phosphorylation sur diverses tyrosines du domaine intracellulaire.

Par ailleurs, il existe aussi une forme soluble du récepteur, appelé protéine de liaison (PRL binding protein : PRLBP) qui résulte de la protéolyse des formes membranaires du récepteur correspondant. On retrouve ce récepteur soluble dans le sérum mais aussi dans le lait.

Le rôle physiologique de la protéine de liaison est mal connu mais cette dernière semble augmenter la demi-vie de la prolactine dans la circulation. En effet, la masse moléculaire du complexe formé par la prolactine et la protéine de liaison est supérieure à la protéine monomérique seule limitant alors sa filtration glomérulaire.

## 6.2. Activation

Deux régions de l'hormone sont impliquées dans la liaison au récepteur.

La prolactine se fixe essentiellement à une première molécule du récepteur sur son site 1 puis s'accroche à une seconde molécule sur son site 2 induisant la formation d'un homodimère de récepteur (voir figure 15). Il se forme alors un complexe trimère actif composé d'une molécule de prolactine et d'un homodimère de récepteur.

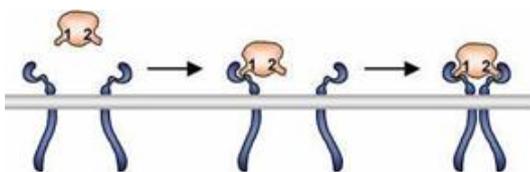


Figure 15 : Activation du récepteur de la prolactine

La forme homodimérisée du récepteur va lui permettre de pouvoir activer les cascades de signalisation intracellulaire aboutissant à l'expression des multiples fonctions biologiques. Suite à leur interaction avec la prolactine, une partie de la population de récepteurs est internalisée, une autre est recyclée et une dernière dégradée.

## 6.3. Transmission du signal

Etant donné que le récepteur de la prolactine ne possède aucune activité enzymatique intrinsèque, la transmission du signal s'effectue par le biais de multiples voies de signalisation classiques (protéine kinase C, phospholipase, acide adénosique monophosphorique cyclique (AMPc) (voir figure 16).

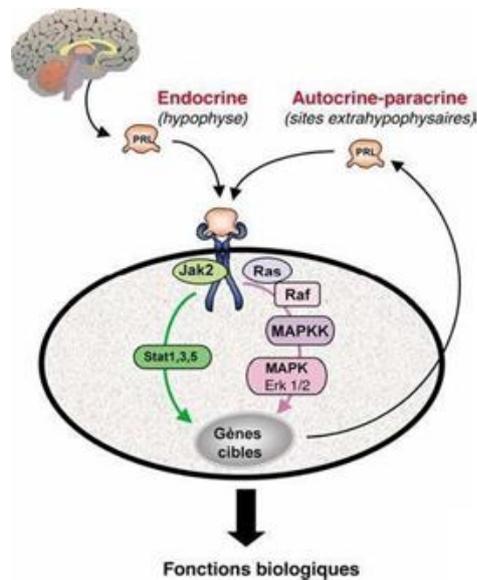


Figure 16 : Voies de signalisation du récepteur de la prolactine

Parmi ces voies de signalisation, la tyrosine kinase JAK2 se démarque comme étant un élément essentiel de la signalisation intracellulaire de la prolactine.

Comme pour les autres récepteurs de cytokines, c'est la région riche en proline (boîte 1) du récepteur, proche de la membrane qui est indispensable à l'association avec la tyrosine kinase JAK2. Les STATs (signal transducer and activator of transcription) sont les substrats les plus connus de JAK2, comme leur nom l'indique, ce sont à la fois des protéines cytoplasmiques de la transmission du signal mais également des facteurs de transcriptions.

Ces dernières jouent un rôle fondamental dans les cascades de transmission du signal intracellulaire car ces acides aminés sont reconnus par des motifs structuraux appelés domaines SH2 (Src homology domain2) portés par des nombreuses protéines de signalisation.

Ces phosphotyrosines peuvent donc être considérées comme des interrupteurs permettant à deux protéines d'interagir. Elles constituent des points d'ancrage pour des protéines de la famille des STATs qui ont ces domaines SH2.

Parmi les sept membres de la famille des STATs, trois ont été maintenant identifiés comme des molécules transmettant le signal du récepteur de la prolactine. Il s'agit de STAT1, STAT3 et surtout STAT5. Interagissant avec le complexe PRLR/JAK2, les STATs sont phosphorylées à leur tour par la kinase, se dissocient du récepteur et migrent sous forme dimérique dans le noyau où elles activent directement la transcription de gènes cibles de la prolactine.

Cependant, il existe d'autres voies de moindre importance impliquant diverses kinases associées comme les MAP kinases ou encore les tyrosines kinases Src.

Les voies de signalisation du récepteur de la prolactine peuvent également croiser d'autres voies activées par d'autres récepteurs comme celles des tyrosines kinases ou des récepteurs stéroïdes (œstrogènes). Ces interconnexions appelées cross-talk ont des conséquences encore mal connues puisque certaines de ces cascades peuvent avoir un effet inhibiteur ou stimulateur. En ce qui concerne le récepteur de la prolactine, on retrouve une interaction de ce type entre les récepteurs nucléaires et STAT5.

#### **6.4. Distribution et régulation des récepteurs**

Les récepteurs de la prolactine sont présents dans un grand nombre de tissus comme la glande mammaire, le rein, l'ovaire, le foie, le pancréas, les surrénales, le placenta, les ovaires, les testicules, la prostate, les organes lymphoïdes, le thymus, la rate, les ganglions ainsi que la moelle osseuse. On les retrouve non seulement sur les membranes plasmiques mais aussi dans les fractions de l'appareil de Golgi et du cytoplasme.

La distribution des formes courtes et longues du récepteur de la prolactine varie suivant les tissus, avec une forme longue prédominante dans la glande mammaire, l'ovaire, le thymus et la rate et une forme courte présente de façon majoritaire dans le foie.

La régulation hormonale des récepteurs est complexe et différente suivant le tissu cible. Dans la glande mammaire, le nombre de récepteurs augmente avec la lactation mais reste néanmoins inhibé par la progestérone. Dans le foie, les œstrogènes et l'hormone de croissance stimulent le nombre de récepteurs de la prolactine tandis que la testostérone en stimule le nombre dans la prostate.

Cette hormone peut exercer une régulation positive ou négative sur son propre récepteur en fonction du taux de prolactine dans le tissu cible et de la durée d'exposition du tissu à l'hormone.

De plus, l'internalisation du complexe hormone-récepteur modifie la quantité de récepteur disponible à la surface cellulaire ce qui entraîne une variation de la sensibilité d'une cellule à la prolactine.

### **7. Actions biologiques de la prolactine<sup>32</sup>**

On attribue à la prolactine près de 300 fonctions différentes (voir figure 17), plus nombreuses encore que l'ensemble des actions de toutes les autres hormones hypophysaires réunies.

Ces nombreuses fonctions biologiques regroupent des actions notamment liées à la reproduction, aux fonctions endocriniennes et métaboliques, aux effets sur la croissance et le développement, aux échanges hydroélectriques, au contrôle du comportement (notamment maternel) et à l'immunomodulation.

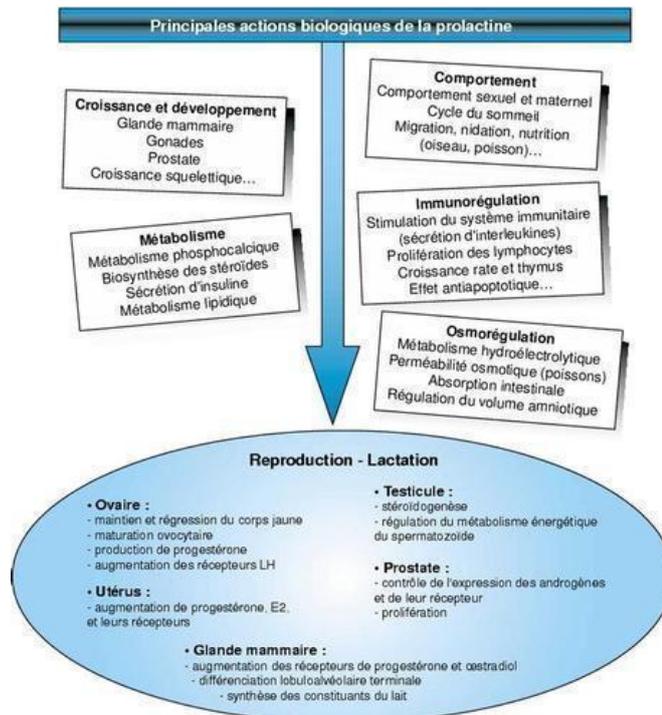


Figure 17 : Actions biologiques de la prolactine

## 7.1. Lactogénèse et développement de la glande mammaire

La prolactine assure la croissance des canaux galactophores durant le développement mammaire qui débute lors de la puberté (voir figure 18). Son action se fait en association avec les œstrogènes, la progestérone, l'insuline ainsi que les glucocorticoïdes.

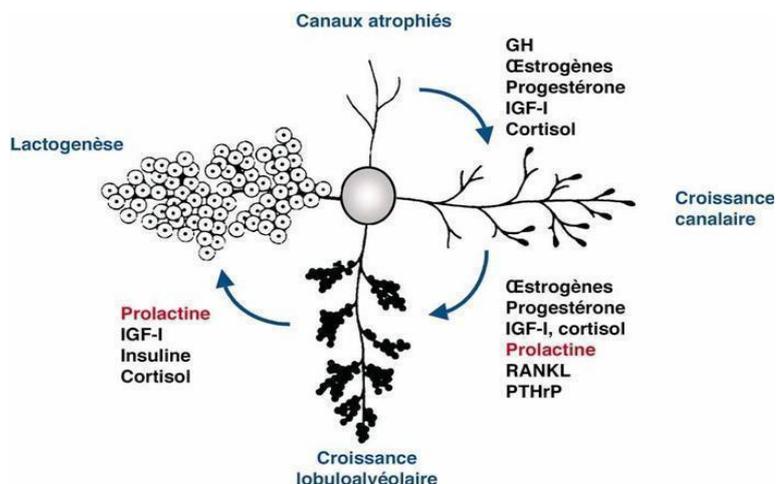


Figure 18 : Régulation hormonale du développement mammaire

C'est bien évidemment au cours de la grossesse que l'effet de ces différentes hormones est maximal permettant ainsi le développement des cellules sécrétrices mammaires en grand nombre. La lactogénèse correspond à la différenciation finale de la cellule mammaire.

La prolactine stimule aussi la biosynthèse des protéines, des lipides et des glucides qui composent le lait maternel mais aussi les transports d'ions. De plus, c'est l'association prolactine-insuline-cortisol qui assure l'expression optimale des gènes des protéines du lait ainsi que la demi-vie des ARN messagers.

Le maintien de la lactation est dépendant de mécanismes de stimulation du mamelon par l'enfant, des signaux sensitifs partent de la région mamelonnaire et sont transmis par la moelle épinière à l'hypothalamus aboutissant alors à la libération d'ocytocine et de prolactine.

## **7.2. Reproduction et fonction gonadotrope**

La prolactine a un rôle modulateur de la pulsativité de la GnRH et stimule la croissance des follicules ovariens ainsi que le nombre de récepteurs de la LH situés dans le testicule dès le début de la puberté ou de l'ovaire pendant la phase lutéale.

La prolactine entraîne une stérilité en bloquant physiologiquement l'ovulation, ce phénomène s'explique de différentes manières.

Premièrement, l'hyperprolactinémie augmente l'activité dopaminergique tubéro-infundibulaire selon le processus d'autorégulation de la prolactine. Or, la dopamine exerce un rôle inhibiteur sur la sécrétion de la GnRH hypothalamique avec en conséquence une diminution de la synthèse et de la décharge de LH et de FSH.

Secondairement, elle active des voies sérotoninergiques, gabaergiques ou encore opioïdes qui participent également à cette inhibition.

A été aussi incriminé un état réfractaire des ovaires aux gonadotrophines dans le post-partum.

Il semble enfin que l'hyperprolactinémie accentue l'effet de rétrocontrôle négatif des œstrogènes sur les gonadotrophines et que l'effet de rétrocontrôle positif des œstrogènes soit absent chez les femmes qui allaitent.

## **7.3. Fonction testiculaire**

### **7.3.1. Stéroïdogénèse**

On retrouve des récepteurs de la prolactine au niveau du testicule, plus particulièrement des cellules de Leydig. Elle régule le nombre de récepteurs à la LH sur le testicule et augmente alors la sensibilité de celui-ci aux actions des gonadotrophines.

Au cours des hyperprolactinémies, on constate une atteinte de la fonction gonadotrope avec une chute du taux de testostérone.

### **7.3.2. Spermatogénèse**

On retrouve la prolactine dans le liquide séminal, celle-ci provient du compartiment plasmatique mais aussi de la synthèse ou d'un passage actif du sang vers le liquide séminal.

Capable de se lier aux spermatozoïdes humains, il semblerait qu'elle joue un rôle au niveau de leur métabolisme où elle activerait l'adénylate cyclase qui rythme d'utilisation du fructose.

Elle possède aussi le rôle d'adjuvant sur la spermatogenèse et donc sur le pouvoir fécondant du sperme.

Enfin, on retrouve des récepteurs de la prolactine sur la prostate où elle endosse un rôle tropique sur celle-ci mais aussi la vésicule séminale, probablement en synergie avec les androgènes.

## **7.4. Fonction ovarienne**

Le rôle de la prolactine sur l'ovaire dépend du stade d'évolution du follicule ou du corps jaune.

### **7.4.1. Maturation folliculaire**

Les cellules de la granulosa possèdent des récepteurs à prolactine dont la synthèse est stimulée par la LH et dont le nombre augmente au cours de la maturation folliculaire.

La prolactine présente dans le liquide folliculaire semble jouer un rôle dans la maturation folliculaire. Elle inhibe la production d'œstradiol en régulant l'activité de l'aromatase, stimulée par la FSH. Ainsi, une concentration physiologique de prolactine est nécessaire pour une maturation folliculaire normale.

Au cours des hyperprolactinémies, les hautes concentrations dans le liquide folliculaire inhiberaient la synthèse des œstrogènes et perturberaient la maturation folliculaire.

### **7.4.2. Maturation ovocytaire**

La prolactine aurait potentiellement un impact positif sur la sécrétion d'un inhibiteur de maturation ovocytaire par les cellules de la granulosa.

### **7.4.3. Corps jaune**

L'individualisation de récepteurs de la prolactine sur les cellules de la granulosa, dont l'affinité varie au cours du cycle menstruel avec un maximum en phase lutéale, suggère que la prolactine joue un rôle dans le corps jaune :

La prolactine maintient le taux des récepteurs de la LH et des œstrogènes dans les cellules de la granulosa.

Elle stimule la production de progestérone en augmentant la synthèse des récepteurs à *high density lipoprotein* (HDL) et en stimulant l'activité de la cholestérol-estérase et de la 3  $\beta$ -ol-déshydrogénase.

Elle diminue le catabolisme de la progestérone en inhibant l'activité de la 20-hydroxystéroïde déshydrogénase

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

Au cours des hyperprolactinémies induites chez le rat, l'excès de prolactine a un rôle lutéolytique en stimulant le catabolisme de la progestérone et en diminuant le nombre de récepteurs de la LH sur les cellules de la granulosa

### **7.5. Fonction surrénalienne**

La glande surrénale est le tissu contenant le plus de récepteurs de la prolactine, deux fois plus que la glande mammaire.

Au cours des hyperprolactinémies, une élévation des concentrations plasmatiques du sulfate de déhydro-épiandro-stérone et de corticostérone a été rapportée, due à l'augmentation de l'activité de la C 17-20 desmolase et peut-être de la 3 $\beta$ -ol-déshydrogénase.

Cependant, lors d'une hypoprolactinémie induite par la bromocriptine chez l'homme normal, il semblerait ne pas exister de variation significative du taux plasmatique des androgènes surrénaliens.

### **7.6. Métabolisme hydroélectrique**

La prolactine intervient dans l'osmorégulation en influençant l'équilibre hydrosodé notamment pendant la grossesse avec une action antidiurétique.

### **7.7. Métabolisme glucidique**

On note une diminution de la tolérance aux hydrates de carbones et une augmentation de la réponse insulinique après charge glucidique chez les sujets hyperprolactinémiques.

Par ailleurs, la fréquence du diabète n'apparaît pas particulièrement élevée chez les patients ayant une hyperprolactinémie chronique par prolactinome.

Il a été démontré qu'une hypoglycémie sévère induite par insuline augmente significativement le taux de prolactine.

Les variations dans les réponses individuelles sont importantes, il est donc probable que la prolactine n'exerce pas de rôle franc dans le contrôle du métabolisme glucidique.

### **7.8. Métabolisme de la vitamine D**

Des études chez le rat et le poulet retrouvent respectivement une élévation de la calcémie et de la calciurie sous l'effet de la prolactine.

La 1,25-diOH-D3 et la calcitonine jouent un rôle majeur dans le métabolisme phosphocalcique et pourraient intervenir dans la sécrétion et la libération de prolactine. Ainsi, chez des sujets volontaires sains, la vitamine D à dose pharmacologique augmenterait la prolactinémie, alors que la calcitonine l'inhiberait.

La diminution de la densité osseuse lombaire constatée chez les sujets hyperprolactinémiques pourrait s'expliquer de deux façons.

La première stipule une action directe de la prolactine sur l'os puisqu'elle est sans corrélation avec les taux d'œstrogènes circulants et qu'elle est corrigée par la normalisation des taux de prolactine.

La seconde estime que l'hypogonadisme induit pas l'hyperprolactinémie provoque une ostéopénie.

### **7.9. Prolactine et comportement sexuel**

Des troubles sexuels peuvent se manifester chez l'homme et la femme hyperprolactinémiques avec une baisse ou une absence totale de libido s'accompagnant de frigidité chez la femme et d'impuissance chez l'homme.

Le retour à la normale de la prolactine améliore considérablement le comportement sexuel mais il reste difficile de faire la part exacte de ce qui revient à l'effet propre de la prolactine sur ce comportement. En effet, le retour à la normale des taux d'hormones stéroïdiennes, la réapparition des cycles menstruels chez la femme, et la possibilité de procréer dans les deux sexes interviennent dans une fonction où le psychisme joue en outre un rôle considérable.

### **7.10. Prolactine et fonctions autocrine et paracrine**

La prolactine exerce une action régulatrice sur la synthèse d'une protéine, la PIP (Prolactin Inducible Protein), dont la particularité est d'avoir été mise en évidence dans la glande mammaire saine ou tumorale.

Sa synthèse par d'autres organes comme le placenta ou les lymphocytes amène à penser que la prolactine peut être considérée comme un facteur de croissance exerçant aussi des fonctions autocrines et paracrines.

La prolactine d'origine mammaire aurait un rôle autocrine/paracrine, participant ainsi au processus de prolifération cellulaire mammaire.

### **7.11. Prolactine et système immunitaire**

La prolactine exerce un rôle immunomodulateur important grâce à la présence de récepteurs dans les lymphocytes qui s'avèrent être aussi un site de production.

De plus, on a pu constater chez l'animal l'implication de la prolactine dans certaines pathologies auto-immunes grâce à l'efficacité de la bromocriptine dans des pathologies comme le lupus ou l'uvéite auto-immune. Il a également été observé une diminution de la réponse immunitaire en cas d'hypophysectomie, restaurée par injection de prolactine.

## **7.12. Prolactine et angiogénèse**

La prolactine a une activité angiogénique qui pourrait d'ailleurs avoir une utilité thérapeutique, notamment avec l'utilisation de fragments de prolactine pour l'inhibition de l'angiogénèse tumorale.

## **7.13. Ostéoporose secondaire**

L'hyperprolactinémie est une cause reconnue d'ostéoporose secondaire, elle entraîne une diminution de la densité minérale osseuse (DMO) suite à l'hypo-oestrogénie induite ainsi que l'influence directe négative de la prolactine sur l'os.

Un taux anormalement élevé de prolactine sérique entraîne alors une augmentation du risque d'ostéopénie et / ou d'ostéoporose et donc de fractures osseuses

## **III. Prolactine et cancer** <sup>33, 34</sup>

A ce jour, le lien entre prolactine et cancer est décrié et deux courants de pensées se distinguent.

Le premier considère que la prolactine constitue un facteur de risque du cancer du sein, notamment chez la femme post-ménopausée.

Le second suggère au contraire qu'elle pourrait avoir une action bénéfique sur le cancer du sein dans certains cas en maintenant son caractère différencié, ce qui aurait pour conséquence de favoriser la réponse de la tumeur à la thérapie anti-oestrogénique.

### **1. Contexte**

L'action reconnue de la prolactine sur la lactation et le développement de la glande mammaire a conduit la communauté scientifique à s'interroger sur son rôle dans les pathologies mammaires humaines, en particulier le cancer du sein.

Deux principales hypothèses sont actuellement en vigueur à la lumière de leurs arguments respectifs, obtenus sur des modèles expérimentaux ou lors d'études cliniques.

### **2. Prolactine et physiologie mammaire**

L'essentiel de nos connaissances sur le rôle de la prolactine dans la physiologie mammaire vient de l'étude de modèles murins.

C'est principalement l'étude de souris invalidées pour le gène de la PRL (souris « PRL KO ») ou de son récepteur (« souris PRLR KO ») qui a permis de décrypter les actions de la prolactine dans le développement et la différenciation mammaire.

Bien que les données semblent assez concluantes chez le rongeur, elles restent plus controversées chez l'homme.

### **3. Prolactine et tumorigenèse mammaire**

#### **3.1. Hypothèse 1 : La prolactine, un facteur de risque ?**

Les données concernant l'implication de la prolactine dans la tumorigenèse mammaire sont très convaincantes chez le rongeur mais il en est autrement chez l'homme.

Plusieurs arguments sont en faveur de l'implication de la prolactine dans le cancer du sein.

Le premier serait l'association d'altérations génétiques de la prolactine ou de son récepteur avec la pathologie.

Un second argument pour impliquer la prolactine dans le cancer du sein chez la femme serait d'observer une augmentation du risque à long terme de développer cette pathologie chez les femmes hyperprolactinémiques non normalisées par un traitement dopaminergique.

Le problème est que dans la majorité des cas, ces patientes sont traitées par chirurgie, par agonistes dopaminergiques ou par traitement hormonal séquentiel dont l'action sur le sein pourrait interférer avec les résultats obtenus.

A ce jour, il n'existe donc aucune étude connue pouvant soutenir une association entre ces deux pathologies.

Un troisième argument serait de corrélérer les taux circulants de prolactine avec la pathologie. L'association positive a été largement confirmée et s'avère plus forte pour les tumeurs exprimant le récepteur des œstrogènes pour les femmes post-ménopausées.

La prolactine commence aujourd'hui à être admise comme un facteur de risque du cancer du sein, indépendant de l'œstradiol.

Ces données supportant que la PRL circulante soit un facteur de risque du cancer du sein s'accorde assez mal avec d'anciennes données concernant des patientes atteintes de cancer du sein qui n'ont montré aucune amélioration apparente quant à la progression tumorale et la survie à long terme suite à un traitement par des analogues dopaminergiques, et ce malgré un abaissement avéré des taux circulants de prolactine.

Comme vu précédemment, la prolactine pourrait agir sur les tumeurs mammaires autrement que par voie endocrine puisqu'elle est aussi exprimée dans la glande elle-même.

Hors, cette prolactine locale est produite en quantité infime reste sans doute dans le tissu mammaire et ne contribue que très peu aux taux circulants accessibles aux études épidémiologiques.

Il n'y a pas d'argument en rapport à sa régulation négative par les agonistes dopaminergiques. Cette prolactine locale pourrait alors être une explication plausible quant à l'échec des agonistes dopaminergiques dans les traitements du cancer du sein.

Un autre argument vient du fait que la boucle autocrine-paracrine de la prolactine serait amplifiée dans le tissu mammaire tumoral par l'augmentation de l'expression de la prolactine ainsi que de son récepteur.

De plus, l'expression locale de la prolactine est corrélée à divers paramètres défavorables de la tumeur et, à une moindre survie des patientes.

### **3.2. Hypothèse 2 : La prolactine un facteur de bon pronostic ?**

Dans la glande mammaire, les effets de la voie PRLR/Stat5 sur la prolifération sont indissociables de ses effets sur la différenciation cellulaire et l'absence d'un des acteurs de cette voie empêche tout développement de la glande mammaire.

En réalité, on trouve deux gènes distincts codants pour les protéines appelés « Stat5 » au sens générique. Il s'agit de Stat5A et Stat5B, qui diffèrent essentiellement dans leurs parties C-terminales.

Dans la glande mammaire, Stat5A est prépondérant et l'inactivation de son gène conduit à l'absence de développement de la glande mammaire lors de la gestation empêchant toute lactation.

Par contre Stat5B est proportionnellement plus abondant dans le foie et le muscle, et l'inactivation de son gène est sans effet majeur sur la glande mammaire mais a des conséquences sur la croissance corporelle.

Il a été mis en évidence dans des modèles cellulaires que Stat5 ayant une action inhibitrice de l'invasion et de la progression métastatique, ce serait donc un facteur suppresseur de tumeurs mammaires.

Un des mécanismes proposés suggère que l'activation de la voie Stat5 activée par la prolactine induise l'expression de la E-cadhérine, protéine de surface favorisant l'adhésion homotypique des cellules épithéliales. Sur le plan cellulaire, l'activation de la voie PRL/Stat5 s'opposerait ainsi au phénomène de différenciation des cellules cancéreuses, élément considéré comme favorisant leur capacité d'invasion.

Cette hypothèse apparaît en bonne corrélation avec certaines observations faites chez l'homme au cours des dernières années. En effet, dès 2004, une publication comparant du tissu mammaire normal à des tumeurs mammaires localisées localement invasives ou métastatiques avait montré que l'activation de Stat5 était graduellement perdue au cours de la progression du cancer. De manière relativement inattendue, cette activation de Stat5 s'avérait donc un facteur de bon pronostic, corrélé à un maintien de l'état de différenciation de la tumeur. La moindre expression de Stat5 dans des carcinomes invasifs comparativement à des types histologiques bien différenciés a été confirmée.

Pour conclure, il est important de préciser que les facteurs déclencheurs en amont de la voie de Stat5 ne sont à ce jour pas identifiés.

Certes la prolactine est la principale hormone activant Stat5 dans le tissu mammaire, mais d'autres hormones, cytokines ou facteurs de croissance peuvent aussi l'activer.

Indirectement, ces travaux suggèrent, sans toutefois démontrer formellement que l'activation de la voie PRL/PRLR/Stat5 puisse contribuer à une évolution favorable des cancers du sein localisés. En corollaire, ils posent clairement la question de l'effet potentiellement néfaste que pourraient avoir des stratégies thérapeutiques visant à inhiber la signalisation du PRLR dans le contexte des cancers du sein différenciés.

### **3.3. Conclusion**

Le rôle de la prolactine dans le cancer du sein demeure plus que jamais difficile à appréhender.

Selon les deux hypothèses, on peut considérer que la voie d'activation PRL/Jak2/Stat5 jouerait un double rôle dans la tumorigénèse mammaire.

D'une part avec une action défavorable en agissant positivement sur l'initiation des tumeurs, hypothèse largement supportée par les modèles expérimentaux.

D'autre part, elle pourrait avoir une action favorable en maintenant les cellules tumorales dans un état différencié prévenant les capacités d'invasion, hypothèse plutôt soutenue par les récentes observations chez l'homme.

Pour le sein, c'est probablement l'équilibre entre ces deux effets qui est important, ce qui voudrait dire que toute dérégulation de l'activation de Stat5, qu'elle soit positive ou négative pourrait avoir des effets pro-tumoraux en agissant à des stades différents du développement tumoral, rendant délicat une intervention thérapeutique visant à inhiber cette voie.

# PARTIE 3 : DIAGNOSTIC

## I. Manifestations cliniques <sup>35,36,37</sup>

Les symptômes cliniques de l'hyperprolactinémie sont essentiellement liés à l'hypogonadisme gonadotrope qu'elle entraîne de façon quasi systématique.

A cela s'ajoute également les symptômes de compressions des structures nerveuses.

On retrouve trois grands syndromes pathologiques qui sont :

- Le syndrome tumoral hypophysaire
- Le syndrome d'hyperprolactinémie
- Le syndrome d'apoplexie hypophysaire

Ces syndromes ne s'excluent pas et sont d'ailleurs très souvent associés.

### 1. Signes cliniques

Les manifestations cliniques dépendent de l'âge, du sexe du patient, de la durée d'évolution de la tumeur et de sa taille.

Les symptômes de l'hyperprolactinémie sont essentiellement endocriniens avec un hypogonadisme qui se manifeste de façon plus précoce chez la femme que chez l'homme et une galactorrhée.

#### 1.1. Chez la femme en période d'activité génitale

Les hyperprolactinémies sont détectées plus facilement chez la femme en raison de signes cliniques plus facilement détectables.

##### 1.1.1. Galactorrhée <sup>38</sup>

Chez la femme, on retrouve une galactorrhée unilatérale ou souvent bilatérale et multipore apparaissant de manière spontanée ou provoquée. C'est en général le premier symptôme, témoin direct de l'action de la prolactine et il peut être le seul en cas de prise d'une contraception oestroprogestative qui masque les troubles du cycle. Elle n'est significative que si elle est constituée de liquide lactescent et qu'elle survient à distance d'un accouchement

Celle-ci n'est pas forcément synonyme d'hyperprolactinémie et la grande majorité des femmes qui consultent pour ce phénomène ont une prolactinémie normale. En effet, l'hyperprolactinémie peut avoir de nombreuses autres origines telles qu'une inhibition de la dopamine, une élévation de la TRH (Thyrotropin releasing hormone) et des œstrogènes mais aussi une insuffisance hépatique ou rénale. Il ne faut donc pas oublier de rechercher d'autres étiologies.

### 1.1.2. Hypogonadisme <sup>39,40,41</sup>

A la galactorrhée s'ajoute un hypogonadisme qui se traduit par des troubles menstruels qui sont d'autant plus sévères que la concentration de prolactine est élevée.

En effet, l'hyperprolactinémie inhibe de façon plus ou moins complète la sécrétion pulsatile de GnRH et donc celle des gonadotrophines (FSH et LH++) ce qui a un effet direct sur l'ovaire avec la perturbation de l'ovulation et du développement du corps jaune (voir figure 19).

De plus, l'augmentation des taux de prolactine entraîne une décharge hypothalamique plus importante de dopamine et d'endorphines qui supprime alors la pulsatilité des neurones de la LH-RH dans l'hypothalamus.

Enfin, la prolactine provoque une altération du rétrocontrôle positif de l'estradiol sur la sécrétion des gonadotrophines et une inhibition de celle de la progestérone par les cellules de la granulosa.

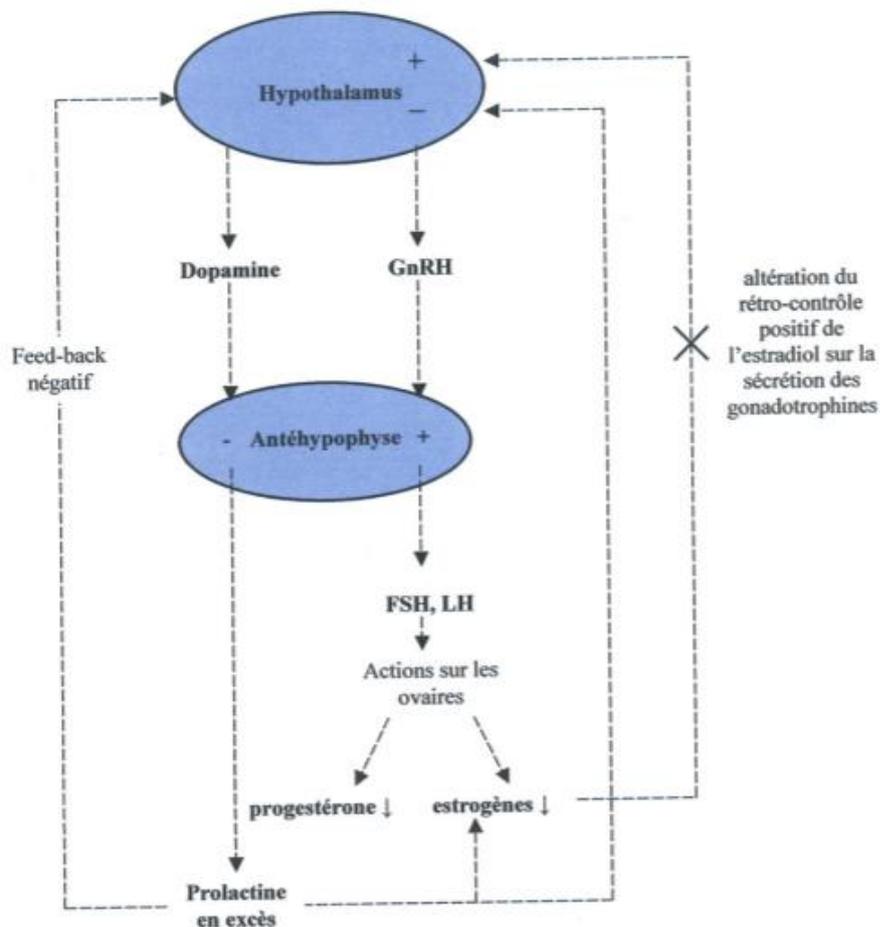


Figure 19 : Mécanisme de l'insuffisance gonadotrope

Cette perturbation du cycle menstruel pourra se manifester de différentes manières avec :

#### **- Une dysovulation**

C'est la première manifestation lors d'une hyperprolactinémie débutante. La phase lutéale est conservée mais raccourcie, les cycles sont cependant irréguliers avec une anomalie de la pompe ovarienne.

#### **- Une anovulation**

Les cycles sont monophasiques et irréguliers, il n'y a pas d'ovulation.

#### **- Une spanioménorrhée ou Oligo-spanioménorrhée**

C'est l'allongement de l'intervalle entre deux menstruations, signifiant que la durée du cycle augmente. Habituellement de 28 jours, il peut aller dans ce cas jusqu'à 40 voire 50 jours.

Dans le cas de l'oligo-spanioménorrhée, la patiente présente moins de 4 cycles par an qui se traduit en plus de l'augmentation de la durée du cycle par une réduction du flux menstruel.

#### **- Aménorrhée**

Elle est constatée dans 90% des cas chez la femme en période d'activité génitale avec une disparition complète des menstruations.

Elle peut être précédée des différentes phases vues précédemment ou s'installer directement.

L'aménorrhée passe fréquemment inaperçue du fait de la prise d'une contraception hormonale et se révèle alors à l'arrêt de celle-ci lorsqu'il y a un désir de grossesse.

Une stérilité est bien évidemment fréquemment associée par anovulation ou dysovulation avec conservation des cycles.

L'association galactorrhée et aménorrhée représente le tableau clinique le plus classique de l'hyperprolactinémie, ayant comme étiologie principale un prolactinome dans 1/3 des cas.

La conservation des règles reste exceptionnelle lorsque la prolactinémie est très élevée (> 100 ng/ml) , seule une hyperprolactinémie mineure ou modérée entraîne uniquement une irrégularité de celles-ci.

A ce tableau s'ajoute aussi des signes d'hypoestrogénie ayant pour conséquences des troubles sexuels comme une baisse de la libido, une sécheresse vaginale ou des dyspareunies (douleurs lors des rapports sexuels).

## **1.2. Chez l'homme**

Les manifestations cliniques chez l'homme peuvent être classés en deux groupes : Les manifestations endocriniennes et les manifestations compressives.

Le diagnostic se fait beaucoup plus tardivement que chez la femme, souvent au stade de macroadénome invasif puisque les symptômes sont plus insidieux et retardés.

Parmi les manifestations compressives, on retrouve les atteintes du champ visuel ainsi que les céphalées.

Concernant les manifestations endocriniennes, l'hypogonadisme induit une baisse de la libido chez près de 80% des sujets ainsi qu'une dysfonction érectile accompagnée ou non d'une infertilité.

On observe aussi une chute de la testostérone suite à l'action inhibitrice de la prolactine sur libération de LH par l'antéhypophyse.

L'hyperprolactinémie inhibe aussi l'activité de la 5- $\alpha$ -réductase et affecte la spermatogenèse pouvant conduire à une baisse voire une absence totale de spermatozoïdes dans le sperme.

Une diminution de la pilosité n'intervient que chez les patients qui présente un hypogonadisme installé depuis longtemps.

Un ramollissement des testicules est à noter mais le volume testiculaire demeure normal.

La présence d'une gynécomastie est rare mais peut apparaître avec une localisation plus souvent bilatérale résultant d'une augmentation du rapport estrogènes / androgènes soit par augmentation des œstrogènes, soit par diminution des androgènes.

De manière générale, la gynécomastie tout comme la galactorrhée restent rares chez les hommes hyperprolactinémiques même avec des taux très élevés de prolactine, en raison du faible taux d'estrogènes.

D'autres signes d'hypogonadisme peuvent survenir comme une ostéopénie, une baisse de la masse musculaire ainsi qu'une perte des caractères sexuels.

## **1.3. Chez l'enfant - Période pubertaire dans les deux sexes**

L'hyperprolactinémie de l'enfant est assez rare, elle s'exprime peu cliniquement et son diagnostic est encore parfois tardif.

Le prolactinome peut être responsable d'un retard pubertaire associé ou non à un retard de croissance.

Chez le jeune garçon, elle se manifeste par une gynécomastie et des testicules de petites tailles.

Chez la jeune fille, elle est responsable d'une aménorrhée primaire ou primo-secondaire (les règles surviennent une ou deux fois) et parfois d'une galactorrhée.

Les symptômes tumoraux sont comparables à ceux retrouvés chez l'adulte, les tumeurs sont cependant plus agressives et plus volumineuses.

Les retards de croissance qui peuvent être dus à un défaut de sécrétion de l'hormone de croissance justifient un dosage de prolactine. Celui-ci peut faire suspecter en cas d'élévation, l'existence d'un syndrome de masse hypothalamo-hypophysaire.

#### **1.4. Chez la femme post-ménopausée**

Chez la femme ménopausée, l'hyperprolactinémie est souvent asymptomatique et découverte de manière fortuite. N'ayant plus de règle, les troubles menstruels ne se feront pas ressentir.

La galactorrhée est beaucoup plus rare en raison de l'hypoestrogénie endogène et l'excès de prolactine ne se manifeste que très peu par des signes fonctionnels. Ce sont donc les signes tumoraux qui peuvent éventuellement mettre en évidence la présence d'un macroprolactinome.

#### **1.5. Chez le sujet âgé (plus de 65 ans)**

Le prolactinome est rare dans ce cas. On le découvre lors d'imageries médicales pratiquées devant l'apparition de troubles neurologiques graves.

Il s'agit souvent de macroadénomes, dont 30% sont des adénomes géants découverts à la suite d'un retentissement ophtalmologique et d'une insuffisance antéhypophysaire.

#### **1.6. Dans les deux sexes**

Dans les deux sexes, la persistance d'une hyperprolactinémie, du fait des conséquences qu'elle entraîne sur la sécrétion des stéroïdes sexuels (œstrogènes chez la femme et testostérone chez l'homme) est responsable à long terme d'une déminéralisation osseuse et donc d'une ostéoporose.

### **2. Syndrome de masse tumoral hypophysaire <sup>35,37,41, 42</sup>**

Ce syndrome est directement lié à l'envahissement ou à la compression des structures avoisinantes, il varie en fonction du volume de la tumeur et du type d'expansion.

#### **- Céphalées :**

On retrouve classiquement des céphalées frontales ou rétro-orbitaires, localisées avec des irradiations fréquentes vers le sommet du crâne. Elles sont peu spécifiques, non pulsatiles et calmées généralement par des antalgiques de palier I. Les céphalées existent surtout en cas de macroadénome invasif mais peuvent aussi se rencontrer plus

rarement dans les adénomes enclos de petite taille par mise en tension du diaphragme sellaire.

Il faut noter aussi qu'en raison du caractère multifactoriel des céphalées, celles-ci ne sont pas toujours en lien avec l'adénome hypophysaire et ne disparaissent donc pas nécessairement lors du traitement de celui-ci.

#### **- Troubles du champ visuel :**

La recherche d'anomalies visuelles doit être faite systématiquement. Ces troubles visuels résultant de la compression des voies optiques par l'adénome avec expansion suprasellaire entraînent une amputation du champ visuel (zone de l'espace perçue par le regard lorsque les yeux restent immobiles).

On utilise la méthode Goldman qui est la méthode de référence dans l'exploration de la fonction chiasmatique où sera mesuré le périmètre de Goldman. Celui-ci est utilisé pour le diagnostic des déficits oculaires de type neurologiques qui atteignent surtout le champ visuel périphérique, comme les hémianopsies.

Les prolactinomes peuvent entraîner une gêne visuelle avec une sensation de voile devant les yeux, une difficulté à fixer un point ou une sensation qu'il manque un mot à la lecture.

Par ailleurs, l'acuité visuelle est le plus souvent conservée du fait de l'absence d'atteinte du champ visuel central mais peut quelquefois être diminuée en cas de lésions très volumineuses.

Un examen du fond d'œil vient s'ajouter aux examens précédents et il s'avère être normal le plus souvent.

L'intensité de l'atteinte est croissante avec le degré de compression et peut aller jusqu'à la cécité, c'est pourquoi les troubles du champ visuel impliquent une prise en charge rapide et efficace à la fois médicale et chirurgicale.

Il est utile de préciser qu'ils ne sont souvent perçus que tardivement par les patients car ils concernent le champ visuel avant d'atteindre l'acuité visuelle.

#### **- Ophthalmoplégie :**

C'est une paralysie oculomotrice qui résulte de la compression des nerfs crâniens III principalement, voire plus rarement IV, V et VI par expansion tumorale latérale dans le sinus caverneux.

#### **- Susceptibilité aux infections du SNC :**

La tumeur peut venir éroder le plancher de la selle turcique et faire irruption dans le sinus sphénoïdal créant ainsi une brèche entre les fosses nasales, le contenu intrasellaire et le liquide céphalo-rachidien.

C'est en fait l'ablation de la tumeur en elle-même qui auparavant venait obstruer la brèche qui va entraîner un risque infectieux.

## - Hypertension intracrânienne :

Ce syndrome fait suite à l'envahissement des lobes temporaux et frontaux ou plus en arrière à l'obturation des citernes pré-pédonculaires et pré-pontiques créant une hyperpression. Seules les prolactinomes géants peuvent engendrer ce phénomène

### 3. Syndrome d'apoplexie hypophysaire <sup>43,44</sup>

Ce syndrome est une urgence neurochirurgicale. Son tableau clinique associe des céphalées violentes, un syndrome méningé, une paralysie oculomotrice par compression des nerfs crâniens passant dans le sinus caverneux, un syndrome confusionnel, voire un coma ainsi que des troubles visuels comme une diplopie par compression chiasmatique aiguë.

Il peut survenir de façon plus rare une hémorragie intra tumorale suite à une nécrose hémorragique brutale d'une partie ou de la totalité de l'adénome, ou à un saignement aigu intra-adénomateux qui conduira à un tableau d'apoplexie hypophysaire d'apparition brutal.

Cette hémorragie est souvent secondaire à un macroadénome préexistant et peut-être spontanée ou favorisée par un traitement anticoagulant ou antiagrégant plaquettaire prescrit pour une autre pathologie.

### 4. Syndrome d'insuffisance antéhypophysaire <sup>36,45,46</sup>

Ce syndrome témoigne d'un déficit des hormones antéhypophysaires plus ou moins complet qui s'explique par trois mécanismes.

Le premier est la destruction organique des cellules hypophysaires saines qui sont envahies par la tumeur.

Le second s'explique par la compression ou l'envahissement de la tige pituitaire venant gêner les communications entre l'hypophyse et l'hypothalamus.

Le dernier, fonctionnel s'explique par le fait que l'hypersécrétion de certaines hormones peut venir en freiner d'autres.

Toutes les lignées hypophysaires peuvent être atteintes, de manière isolée (hypopituitarisme) ou associée (panhypopituitarisme) mais la plus fréquemment touchée reste la fonction gonadotrope.

Les atteintes de l'axe hypothalamo-hypophysaire se manifestent dans un ordre chronologique qui est le suivant : Déficit gonadotrope □ Déficit somatotrope □ Déficit corticotrope □ Déficit thyroïdienne

#### 4.1. Panhypopituitarisme

Il s'agit d'une insuffisance de l'ensemble des glandes périphériques étant sous le contrôle de l'hypophyse et des métabolismes correspondants. Il s'agit d'une maladie rare avec une incidence de quelques cas pour 10 000 personnes.

Il a le plus souvent pour cause la présence d'un adénome hypophysaire ou d'un traitement sur l'hypophyse mais cette insuffisance peut aussi être dûe à une nécrose hypophysaire, une rupture de la tige hypophysaire ou faire suite à un traumatisme isolé ou répété.

C'est un syndrome grave dont l'évolution spontanée est compliquée d'accidents hypoglycémiques ou de collapsus cardiovasculaire et se terminerait en l'absence de traitement par un coma hypophysaire.

## **4.2. Signes liés au déficit des fonctions hypophysaires** <sup>47, 48</sup>

### **4.2.1. Insuffisance gonadotrope**

L'insuffisance gonadotrope est responsable des signes cutanés communs dans les deux sexes avec notamment une atrophie cutanéophanérianne (peau fine, sèche et plissée), des rides fines, une pâleur cutanéomuqueuse, une dépilation axillo-pubienne et des cheveux secs et fins.

Les deux sexes sont aussi concernés par une diminution de la libido et une stérilité. On rapporte aussi une asthénie voire une apathie chez ces patients.

Chez la femme, on retrouve des troubles des règles, des signes de carence estrogénique (involution mammaire, atrophie de la muqueuse vulvaire et vaginale, hypoplasie utérine, dyspareunie), une frigidité ainsi qu'une déminéralisation osseuse.

Chez l'homme, on retrouve une impuissance, une atrophie testiculaire, une disparition de la pilosité du visage, une diminution de la force musculaire ainsi qu'une déminéralisation osseuse.

### **4.2.2. Insuffisance corticotrope**

Les signes cliniques de l'insuffisance corticotrope correspondent au tableau de l'insuffisance surrénalienne.

On retrouvera une asthénie importante évoluant tout au long de la journée et un amaigrissement associé à une anorexie.

Sont aussi rapportés des troubles digestifs incluant des nausées, des vomissements, des douleurs abdominales mais aussi des diarrhées ou à l'inverse une constipation.

On note une tendance à l'hypotension artérielle accompagnée d'une hypotension orthostatique, des crampes musculaires, une opsurie (retard de la miction).

Chez ces patients, la néoglucogénèse hépatique est diminuée ce qui engendrera un risque hypoglycémique.

Inversement, la couche glomérulée de la surrénale, qui est sous le contrôle de l'axe rénine-angiotensine est peu affectée par le déficit en ACTH, il n'y a par conséquent pas de déficit sévère en aldostérone. Il n'y a donc pas de perte de sel ni de tendance à l'hyperkaliémie et à l'acidose lors des déficits corticotropes contrairement aux insuffisances surrénaliennes primitives.

De même, l'hyponatrémie observée dans les insuffisances hypophysaires est une hyponatrémie de dilution, non associée à un déficit volémique et donc sans insuffisance rénale fonctionnelle.

C'est cette insuffisance corticotrope qui est responsable d'une dépigmentation des zones normalement pigmentées comme les aréoles mammaires, les organes génitaux.

Le déficit corticotrope peut mettre la vie en danger par un collapsus cardiovasculaire vasoplégique dans la mesure où le patient perd sa réponse vasopressive au stress.

Les facteurs de décompensation sont en particulier infectieux, traumatiques ou chirurgicaux.

#### **4.2.3. Insuffisance somatotrope**

Chez l'adulte, elle est responsable d'une diminution de la masse maigre, en particulier la masse musculaire et d'une augmentation de la masse grasse, notamment abdominale et entraîne également une réduction de la densité minérale.

Chez l'enfant, cette insuffisance est surtout responsable d'un retard de croissance staturo-pondéral dit harmonieux avec comme caractéristiques :

- Un retard d'apparition des points d'ossification
- Un ralentissement de la courbe de croissance
- Un déséquilibre masse grasse / masse maigre (identique à l'adulte)
- Une hypoglycémie en cas de jeûne (rare)

#### **4.2.4. Insuffisance thyroïdienne**

Cette carence en hormones thyroïdiennes est d'intensité variable mais reste souvent modérée. Elle est marquée par les signes classiques de l'hypothyroïdie à l'exception du myxœdème.

On retrouve alors un patient particulièrement pâle, apathique voir indifférent, lent d'idéation et de parole, frileux, bradycarde et constipé. La peau est sèche, elle présente une dépilation plus ou moins importante notamment au niveau des aisselles, du pubis et des sourcils.

### **5. Dosage sanguin <sup>49,50,51</sup>**

#### **5.1. Conditions de prélèvement**

Tout d'abord, il est impératif de vérifier l'absence de toute prise médicamenteuse ou autre facteur pouvant influencer le dosage avant d'effectuer le prélèvement.

La mesure sanguine de prolactine se fait de préférence le matin entre 8h et 10h puisque son cycle est pulsatile et nyctéméral. Il n'y a pas de nécessité à être à jeun ni de respecter une période du cycle chez la femme.

Même si le stress est un facteur classique de stimulation de la prolactine, et malgré les recommandations souvent faites aux patients dans les laboratoires d'analyses médicales, le prélèvement peut être fait immédiatement après la ponction veineuse car la prolactinémie ne se modifie pas après une période de repos de quelques minutes. L'utilisation d'un cathéter inséré 30 minutes avant le prélèvement ou des prélèvements multiples à 15-20 minutes d'intervalle ne semblent pas non plus affecter de manière significative les valeurs de la prolactinémie

## 5.2. Technique de dosage <sup>52</sup>

Le dosage de la prolactine se fait de manière automatisée. Il est réalisé par technique immunométrique non compétitive grâce à un « dosage sandwich » utilisant deux anticorps monoclonaux dont chacun est spécifique d'un épitope particulier de la molécule de prolactine (voir figure 20).

Le premier anticorps est fixé à la paroi du tube, il s'agit de l'anticorps de capture.

Le second anticorps est l'anticorps signal, il porte un marqueur enzymatique ou luminescent dont l'intensité mesurée est le reflet de la concentration de prolactine dans l'échantillon sanguin.

La prolactine est prise en « sandwich » entre ces deux anticorps.

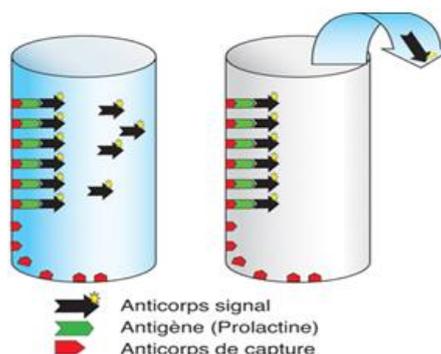


Figure 20 : Principe du dosage immunométrique de la prolactine

## 5.3. Résultats <sup>53</sup>

Tout dosage retrouvant un taux de prolactine élevé doit être renouvelé afin de confirmer le premier résultat.

Une prolactinémie de base est normale si elle est inférieure ou égale à 20 ng/ml.

Un taux de prolactine supérieur à 20 ng/ml est pathologique, cependant une élévation modérée supérieure à 30 ng/l peut être observée sous l'effet du stress.

Une prolactinémie de 100 ng/ml résulte d'un adénome hypophysaire dans 50% des cas, quand celui-ci dépasse 200 ng/ml, il est en faveur d'un prolactinome.

Les taux de prolactine sont classiquement corrélés au diamètre de l'adénome : En général, inférieurs à 100 ng/ml pour un microprolactinome et supérieurs à 200 ng/ml pour un macroprolactinome.

Pour une tumeur de 1 cm à 2 cm de diamètre, les taux sont compris entre 200 ng/ml à 1000 ng/ml, pour les macroprolactinomes plus larges, la prolactinémie est très élevée, pouvant atteindre jusqu'à 10 000 ng/ml voire 20 000 ng/ml (surtout chez l'homme), mais peut aussi être inférieure à 100 ng/ml lors de prolactinomes kystiques (évidés), nécrotiques ou peu différenciés.

Un microadénome ne s'accompagne qu'exceptionnellement d'une prolactinémie supérieure à 500 ng/ml.

Il n'est pas possible de différencier un adénome à prolactine d'une autre cause d'hyperprolactinémie si le taux est compris entre 20 ng/ml et 100 ng/ml.

Il faut néanmoins connaître deux artefacts de dosage qui peuvent majorer ou, au contraire, minorer, à tort, le dosage de prolactine.

#### - **Forme lourde de prolactine (big et big-big prolactine) :**

Comme vu précédemment, la prolactine circule sous plusieurs formes dont la forme monomérique (little prolactine) est majoritaire. En plus de se combiner entre elles en formant des dimères, les molécules de prolactine peuvent s'agréger avec des IgG (auto-anticorps) et constituer des formes de haut poids moléculaire (big-big prolactine) qui ne représentent que 5% à 25% des formes circulantes normalement. Mais quand les titres d'auto-anticorps augmentent, la concentration de big-big prolactine augmente, sans que celle de la little prolactine ne s'élève créant ainsi une fausse hyperprolactinémie qui ne s'accompagne pas des signes habituels.

#### - **Effet crochet (« hook effect ») :**

C'est un effet par lequel une concentration très élevée de prolactine est largement sous-estimée lors du dosage immunométrique dans lequel les anticorps doivent être en large excès par rapport à la prolactine à doser (voir figure 21).

Lors du dosage les gammes d'étalonnage et les concentrations d'anticorps sont par mesure de précaution, préalablement adaptées aux concentrations physiologiques et pathologiques les plus fréquentes.

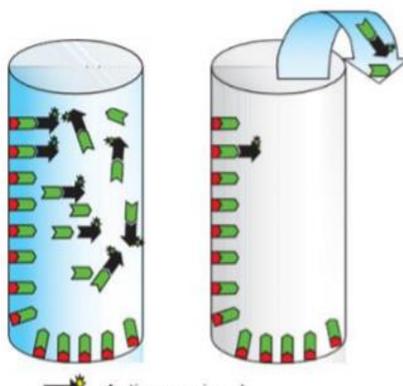


Figure 21 : Dosage avec "effet crochet"

Anticorps de capture

Lorsque la prolactinémie s'élève au-delà de la concentration maximale de la gamme d'étalonnage, on observe une augmentation de la prolactine fixée sur la phase solide jusqu'à la saturation des anticorps de capture. Le nombre de sandwichs formés et donc le signal mesuré atteignent un maximum.

Et si la prolactinémie continue à augmenter, des anticorps marqués peuvent réagir avec des molécules de prolactine restées en solution. Ainsi, toutes les molécules de prolactines fixées sur la phase solide n'ont pas la possibilité de former un sandwich. Ce phénomène ne peut se produire que dans les échantillons de patients porteurs d'un macroadénome sécrétant de grosse quantité de prolactine.

Il est possible de mettre en évidence ce signal crochet en réalisant les dosages de la prolactine sur du sérum progressivement dilué, en cas d'effet crochet, le signal mesuré augmente avec le facteur de dilution alors qu'il doit diminuer normalement.

## **6. Tests dynamiques** <sup>54,55,56</sup>

Les tests dynamiques sont de moins en moins utilisés et n'ont aucun intérêt pour le diagnostic de l'hyperprolactinémie. Ils restent utilisés pour permettre de distinguer les différents types d'hyperprolactinémies en évaluant la réponse de la prolactine.

On distingue les tests de stimulation à la TRH seule et/ou TRH + Antidopaminergique (métoclopramide – MCP). Très performant, ils permettent de différencier les hyperprolactinémies primaires des autres causes.

La stimulation par la TRH apprécie les réserves en prolactine, celle par le métoclopramide le tonus dopaminergique.

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

La TRH a un double effet puisqu'elle permet dans un premier temps une libération de prolactine préformée et stockée et dans un second temps sa synthétisation.

Le Primpéran® est un antagoniste dopaminergique qui stimule la synthèse de la prolactine en inhibant l'effet inhibiteur de la dopamine. En principe, le test est négatif dans les adénomes à prolactine et positif dans les hyperprolactinémies fonctionnelles.

Déroulement du test (voir figure 22) :

- Pose d'un cathéter
- Prélèvements sanguins à t-5 min, T0 afin d'avoir le taux de base de la prolactine
- Injection intraveineuse lente de TRH 250 µg
- Prélèvements sanguins à t+15, T+30, T+60
- A t + 60, injection du MCP, puis prélèvements à t+75, t+90, T+120 min

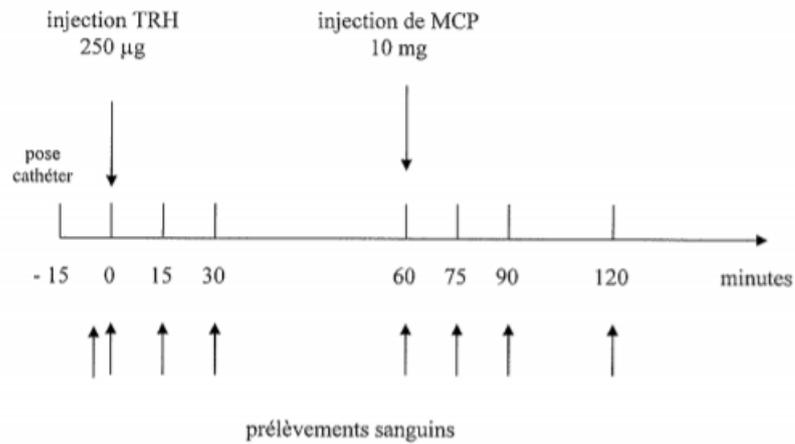


Figure 22 : Prélèvements pour le dosage de la prolactine

### Interprétation :

L'interprétation du test prend en compte :

- Le taux basal de prolactine
- L'augmentation relative de prolactine entre le temps t0 et t60
- L'amplitude de la réponse

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

Normalement, la prolactinémie doit être multipliée au moins par deux pour le test TRH et au moins par trois pour le MCP. Cette réponse est plus importante chez la femme que chez l'homme puisque l'imprégnation oestrogénique est supérieure.

La réponse au MCP est nettement supérieure à celle induite par la TRH quel que soit le sexe.

On observe 4 types de réponses possible selon l'augmentation observée (en pourcentage, voir tableau 2) :

$$\frac{(\text{Valeur du pic} - \text{Valeur de base}) * 100}{\text{Valeur de base}}$$

- Sujets non répondeurs : Réponses à la TRH et au MCP < 100%
- Réponse à la TRH (> 100%) et non réponse au MCP (< 100%)
- Réponse à la TRH et au MCP > 100%
- Non réponse à la TRH (< 100%) et non réponse au MCP (> 100%)

Réponse de la PRL : T + 15 min après injection de TRH et MCP		Interprétation
>100% ++	>100% +++	Sujets témoins : Prolactine basale normale
<100% Ou <100%	<100% Ou +/-	Hyperprolactinémie primaire : Micro et macroprolactinome Hyperprolactinémies idiopathiques
>100% Réponse unique à la TRH	<100%	Hyperprolactinémie hypothalamique tumorale ou non (HPRL de déconnexion)
>100%		Hyperprolactinémie fonctionnelle iatrogène Endocrinologie-métabolique : Hypothyroïdie, syndrome des ovaires polykystiques
< 100%	>100% Réponse unique à MCP	Hyperprolactinémie asymptomatique Macroprolactinémie

Tableau 2 : Classification des hyperprolactinémies selon la réponse aux tests TRH et MCP

Les sujets présentent un taux de base élevé et non répondeurs à la TRH et au MCP sont à 95% des porteurs de microprolactinome ou de macroprolactinome à la prolactine.

Néanmoins, des réponses paradoxales peuvent s'observer dans quelques cas : 15% des prolactinomes répondent au test à la TRH. Seule la négativité conjointe de ces deux tests présente une valeur diagnostique en faveur d'un adénome à prolactine. L'absence de réponse à ces deux tests est la conséquence d'une insensibilité de l'hypophyse saine et de la formation adénomateuse aux stimuli telle que la dopamine libérée par rétroaction de l'hyperprolactinémie.

Le test au Pimpéran® peut être négatif alors même que celui à la TRH est positif. Dans ce cas on parle d'une hyperprolactinémie de déconnexion ou d'une lésion hypothalamique avec une anomalie de régulation au niveau hypothalamique.

Dans les deux cas de figure, le patient doit être adressé pour une IRM.

Les sujets répondeurs aux deux tests (TRH et MCP > 100%) ont certainement une hyperprolactinémie fonctionnelle. L'hyperprolactinémie réagit normalement aux stimuli : cause iatrogène, endocrinienne périphérique.

En cas de macroprolactinémie, les patients sont peu sensibles à la TRH et au MCP lors de prolactinomes alors que ceux atteints d'une macroprolactinémie « essentielle » (prédominance de la forme « big – big prolactine ») sont peu sensibles à la TRH et normalement sensibles au MCP.

Ce sont essentiellement ces deux tests de stimulation qui sont utilisés dans le but d'explorer spécifiquement une hyperprolactinémie. Les tests de freinage ont quant à eux

peu d'intérêt puisque l'inhibition exercée par les agonistes dopaminergiques est efficace quel que soit l'étiologie de l'hyperprolactinémie.

## **II. Diagnostic différentiel** <sup>57,58</sup>

L'hyperprolactinémie peut avoir de nombreux facteurs déclenchants ce qui rend le diagnostic compliqué. Le prolactinome n'est à l'origine que de 15% des hyperprolactinémies, c'est pourquoi de nombreux diagnostics différentiels sont à envisager.

### **1. Causes physiologiques d'hyperprolactinémie**

Il convient bien évidemment d'éliminer en premier lieu une éventuelle grossesse, principale cause physiologie d'une hyperprolactinémie.

L'hyperprolactinémie peut avoir pour origine les événements suivants :

- Un stress physique ou psychologique
- Le sommeil
- L'ovulation et le milieu de phase lutéale
- Des repas riches en protéines
- A survenue d'une hypoglycémie
- Une activité sexuelle
- Un exercice physique
- La succion du mamelon
- La période du post- partum : Jusqu'à la deuxième-troisième semaine sans allaitement
- Une hypothyroïdie primaire (par augmentation de la TSH)

C'est une cause classique mais relativement rare d'élévation de la prolactinémie, habituellement. Elle doit être sévère et prolongée et peut alors entraîner un aspect hyperplasique, pseudo-tumoral de la glande hypophysaire.

Cette hyperprolactinémie est probablement liée à la stimulation chronique des cellules lactotropes et thyrotropes. Elle fait suite, d'une part à l'élévation de la production de TRH qui stimule la sécrétion de prolactine, d'autre part une diminution de la clairance métabolique de la prolactine

- Le syndrome des ovaires polykystiques

Les causes sont mal connues, il y aurait un rôle potentiel de l'hyperœstrogénie chronique du syndrome ou une stimulation de l'axe GnRH-LH.

- Une insuffisance rénale chronique terminale

Cette hyperprolactinémie est liée à la fois à une augmentation de la sécrétion de prolactine et à une diminution de sa clairance

- Une cirrhose
- Une macroprolactinémie

Il s'agit d'une hyperprolactinémie artéfactuelle liée à la présence en quantité anormalement importante de molécule appelées "big-big prolactine".

Ces macromolécules ont, de par leur taille une clairance diminuée et s'accumulent alors dans la circulation.

## **2. Hyperprolactinémie de causes hypothalamo-hypophysaires <sup>49</sup>**

### **2.1. Affections hypothalamiques et pituitaires**

Elles correspondent à une perte de contrôle hypothalamique inhibiteur. Certaines anomalies du système nerveux central (SNC) sont susceptibles de diminuer le contrôle négatif de la dopamine sur la sécrétion de prolactine.

#### **Lésions tumorales supra-hypophysaires :**

**Craniopharyngiome** : Tumeur issue de résidus embryonnaires de la poche de Rathke développée au niveau de la partie supérieure de la tige pituitaire.

**Pinélaome** : Tumeur intracrânienne prenant naissance au niveau de la glande pinéale

**Méningiome du diaphragme sellaire** : Tumeur bénigne se développant aux dépens des méninges (arachnoïde et pie-mère)

**Autres** : Germinome, gliome optochiasmatique, hamartome, kyste, mucocèle...

#### **Lésions infiltrantes du SNC : Affections granulomateuses :**

**Tuberculose de la tige pituitaire** : Due à une mycobactérie (*Mycobacterium tuberculosis* ou Bacille de Koch)

**Sarcoidose** : Maladie inflammatoire systémique touchant préférentiellement les poumons mais pouvant atteindre tous les organes. Elle peut présenter des localisations infiltrantes de la tige pituitaire engendrant le syndrome de section de tige.

**Histiocytose X** : Prolifération maligne ou bénigne d'histiocytes (cellules dérivées des globules blancs).

**Lymphome de Hodgkin** : Maladie maligne du système lymphatique.

#### **Hyperprolactinémie de « déconnexion » hypothalamo-hypophysaire :**

Elle est aussi nommée hyperprolactinémie de « section fonctionnelle » ou de « désafférentation » et correspond à une section de la tige pituitaire de cause traumatique ou chirurgicale.

C'est suite à la compression ou à la coupure de la tige pituitaire de la région hypothalamo-hypophysaire que la dopamine ne parvient plus à atteindre l'hypophyse levant ainsi l'inhibition qu'exerce celle-ci sur les cellules lactotropes de l'antéhypophyse.

Cette compression peut résulter d'un macroadénome hypophysaire sécrétant ou non, d'adénomes corticotropes, thyrotropes ou gonadotropes.

Ainsi, des lésions sellaires et suprasellaires, des tumeurs de toute nature siégeant dans la région hypothalamo-hypophysaire peuvent causer une hyperprolactinémie de déconnexion

**Arachnoïdocèle :**

Il s'agit d'une hernie de l'arachnoïde, elle ne s'accompagne que très rarement d'une hyperprolactinémie.

**Autres :**

Séquelle de radiothérapie cérébrale, hypertension intracrânienne, encéphalite.

## **2.2. Affections hypophysaires**

**Syndrome de la selle turcique vide : <sup>59</sup>**

Il s'agit d'une altération de la barrière tissulaire qui isole en temps normal la selle turcique du liquide céphalo-rachidien qui entoure le cerveau. Celui-ci exerce alors une pression plus élevée sur l'hypophyse et les parois de la selle turcique. Une hyperprolactinémie de déconnexion peut apparaître par déformation et étirement de la tige pituitaire.

**Néoplasie endocrinienne multiple de type 1 (NEM 1) :**

La néoplasie endocrinienne multiple type 1 ou NEM1 ou syndrome de Wermer est une maladie génétique impliquant plus de 20 tumeurs endocrines et non-endocrines. Elle se définit comme une prédisposition héréditaire à développer des tumeurs neuroendocrines. Le gène responsable appelé MEN1 est localisé sur le bras long du chromosome 11 et code pour une protéine dénommée ménine.

**Lésions inflammatoires :**

L'hypophysite lymphocytaire est une pathologie inflammatoire rare de l'hypophyse, d'origine auto-immune, elle se traduit par une infiltration de l'antéhypophyse par des lymphocytes et des macrophages. L'hyperprolactinémie est présente chez environ 1/3 des malades.

**Cancer primitif de l'hypophyse :**

Ils sont rarissimes. Toutefois, les tumeurs malignes sécrétant de la prolactine comptent parmi les cancers de l'hypophyse les plus fréquents.

**Tumeurs (métastases, méningiomes)  
Hyperplasie des cellules à prolactine**

### 3. Iatrogénie médicamenteuse hyperprolactinémiante <sup>60, 61,62</sup>

L'hyperprolactinémie est l'anomalie hypothalamo-hypophysaire la plus fréquente, c'est pourquoi il est important d'insister sur sa prévention en utilisant avec prudence les médicaments qui peuvent en être responsables.

Par ailleurs, si l'arrêt de ces médicaments n'est pas possible, il faudra alors pratiquer au moindre doute un test à la TRH ainsi qu'une IRM afin de rechercher une pathologie tumorale pouvant être la cause de l'hyperprolactinémie.

On divise en deux groupes les médicaments susceptibles d'augmenter la prolactinémie avec :

- Les inhibiteurs du système dopaminergique
- Les stimulants des cellules lactotropes avec un effet oestrogénique direct ou indirect

#### 3.1. Inhibiteurs du système dopaminergiques

Certains agissent en diminuant le stock de dopamine, en inhibant sa synthèse ou en inhibant les facteurs qui inhibent la sécrétion de prolactine. Cette levée d'inhibition entrainera une sécrétion de prolactine en excès.

- **Les antihypertenseurs** : Vérapamil, Alpha-méthyl-Dopa, Réserpine, Labétalol
- **Les antidépresseurs tricycliques imipraminiques et inhibiteurs de la recapture de la sérotonine** : Amytriptiline, clomipramine, fluoxétine, paroxétine, citalopram, sertraline, venlafaxine
- **Les antiépileptiques** : Carbamazépine

D'autres agissent en bloquant les récepteurs dopaminergiques empêchant ainsi la dopamine de s'y fixer et d'exercer son rôle inhibiteur de la sécrétion de prolactine.

- **Les neuroleptiques antipsychotiques typiques et atypiques** : Phénothiazines, butyrophénones, thioxanthènes, benzamides, loxapine, pimozide, rispéridone, Olanzapine.
- **Les antiémétiques** : Métoproclamide, dompéridone, alizapride
- **Les analgésiques / opioïdes** : Méthadone, morphine, codéine

On trouve encore d'autres médicaments hyperprolactinémiants

- **Les antagonistes des récepteurs H2, inhibiteurs de la sécrétion gastrique** : Cimétidine, Ranitidine
- **Les anti acnéiques / rétinoïdes**
- **Les anorexigènes / sympathomimétiques**
- **Les antimigraineux** : Flunarizine
- **Les tranquillisants /benzodiazépines** : Oxazépan, lorazépan
- **Les antituberculeux** : Isoniazide

Les neuroleptiques et les antiémétiques peuvent élever fortement la prolactinémie.

Ce sont les antipsychotiques typiques qui sont les plus souvent en cause à l'exception de la rispéridone qui a un passage moindre à travers la barrière hémato-encéphalique.

Ils provoquent des hyperprolactinémies à faibles doses et dans les heures qui suivent la prise initiale du médicament avec un retour à la normale dans les 3 à 4 jours suivant les molécules.

L'hyperprolactinémie sous antipsychotique est dose dépendante, elle concerne plus souvent les femmes que les hommes et parmi celle-ci les plus âgées.

Les autres médicaments élèvent plus modestement la prolactinémie.

### **3.2. Médicaments stimulants les cellules lactotropes**

Les œstrogènes, qu'ils soient isolés ou associés à des progestatifs notamment dans les pilules oestroprogestatives minidosés ou normodosés agissent directement sur la sécrétion antéhypophysaire de prolactine en freinant la sécrétion de dopamine.

Les œstrogènes utilisés dans les thérapies hormonales substitutives de la ménopause sont également concernés. Antagonistes de la dopamine, ils sont susceptibles d'entraîner une hyperplasie des cellules lactotropes, effet assez faible.

## **III. Imagerie par résonance magnétique (IRM) <sup>63,64,65,66,</sup>**

67

### **1. Principe**

C'est l'examen de référence pour la mise en évidence des adénomes hypophysaires, il s'agit d'un outil diagnostique extrêmement fiable et efficace. Il tend à remplacer le scanner puisqu'il est plus sensible pour les microadénomes (voire picoadénomes) et plus précis pour visualiser l'extension des macroadénomes.

L'IRM permet de préciser l'extension tumoral par rapport aux structures voisines (chiasma optique, artère carotide interne, sinus sphénoïdal, ...) et permet d'avoir, sans bouger le patient, des coupes dans les trois dimensions (axiales, sagittales et coronales) tous les 2 mm.

Il possède une excellente résolution, améliorée par l'injection d'un produit de contraste paramagnétique qu'est le chélate de gadolinium (Dotarem®, Gadovist® ...). Ce produit est associé à un chélateur qui inhibe ses propriétés toxiques, administré en petite quantité, il ne provoque pas de réaction anaphylactique et ne présente pas de toxicité rénale.

Basé sur le principe de résonance magnétique nucléaire, l'IRM applique une combinaison d'ondes électromagnétiques haute fréquence sur la partie du corps souhaitée et mesure le signal réémis par certains atomes (comme l'hydrogène présent dans l'eau qui compose les tissus). Il permet alors de déterminer la composition chimique et donc la nature des tissus biologiques en chaque point du volume imagé.

Son fonctionnement est basé sur l'étude d'un signal complexe multiparamétrique dont on privilégie deux paramètres tissulaires caractéristiques, les temps de relaxation T1 et T2. Ces temps dépendent de l'état physique (solide ou liquide) et de l'état chimique des tissus.

Le scanner ou examen de tomodensitométrie (TDM) peut compléter l'IRM lorsque l'on désire visualiser les structures osseuses ou rechercher des calcifications. A ce jour, c'est un examen dépassé puisqu'il s'accompagne d'effets indésirables non négligeables comme la survenue d'une réaction anaphylactique liée à l'iode ainsi qu'une insuffisance rénale réactionnelle. A cela s'ajoute le fait qu'il s'agisse d'un examen fortement irradiant pour un apport informatif moindre.

Lorsque l'adénome lui-même est mal visualisé, des signes indirects peuvent aider, on peut tout d'abord observer une convexité localisée de la paroi supérieure de l'hypophyse, une déviation de la tige pituitaire du côté opposé à la lésion s'accompagnant d'un affinement local du plancher osseux de la selle turcique en regard de l'adénome.

Il faut par ailleurs être prudent puisque ces signes sont parfois présents dans la population normale. Il s'agit de situations physiologiques retrouvées lors de la puberté ou pendant la période post-pubertaire chez les filles.

### **1.1. Les microprolactinomes**

#### **En séquence spin écho T1 :**

Ils apparaissent comme une lésion intrasellaire, de forme arrondie ou ovale mais parfois aplatie ou triangulaire, en hyposignal T1 par rapport à l'antéhypophyse saine.

Typiquement, il présente un signal très proche de celui de la substance grise temporale tandis que l'hypophyse saine à un signal très proche de celui de la substance blanche temporale.

Cependant, dans environ un quart des cas, le signal du microadénome en T1 est très proche de celui de l'hypophyse sain et nécessite la réalisation d'investigations complémentaires.

#### **En séquence spin écho T2 :**

Les microadénomes hypophysaires (voir figure 23) sont responsables de modifications de signal du tissu antéhypophysaire, on retrouve un hypersignal T2 dans plus de 80% des microprolactinomes.

Le diagnostic est plus facile lorsqu'il se présente sous la forme d'un hypersignal T2 mais cet hypersignal peut ne représenter qu'une partie de l'adénome hypophysaire.

Les séquences en spin écho turbo T2 sont particulièrement utiles lors de la recherche de picoadénomes hypophysaires pour lesquels l'imagerie T1, voire les séquences après injection de Gadolinium peuvent être négatives.

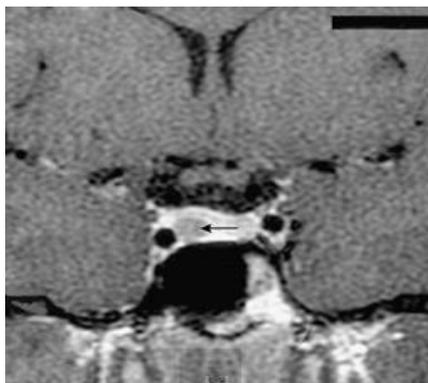


Figure 23 : Microadénome hypophysaire en coupe coronale

### 1.2. Les macroprolactinomes

Les macroadénomes hypophysaires (voir figure 24) présentent classiquement une expansion extrasellaire, le plus souvent vers le haut, dans la citerne optochiasmatique, et sont alors susceptibles de comprimer le chiasma optique.

Plus rarement, ils peuvent soulever le plancher du troisième ventricule, voire oblitérer un trou de Monro servant à la circulation du liquide céphalo-rachidien et donner alors une hydrocéphalie.

Ils ont volontiers une forme polycyclique avec parfois une ou deux expansions bien individualisées dans la citerne optochiasmatique.

Généralement centrée par la selle turcique, celle-ci apparaît alors déformée, agrandie, au dos amputé.

Le signal est variable mais généralement plus élevé que celui des microprolactinomes en séquence spin écho T1. En séquence spin écho T2, on observe souvent un aspect hétérogène avec des plages disséminées d'hypersignal en rapport avec des zones kystiques ou nécrotiques.

Il existe habituellement une discrète prise de contraste du tissu adénomateux lui-même après injection de Gadolinium, mais l'injection a surtout pour intérêt de repérer le tissu hypophysaire sain qui se présente comme une pseudo-capsule fortement rehaussée par l'injection, située à la périphérie de l'adénome : en haut, en arrière, très rarement en bas et en avant, et latéralement le plus souvent de façon unilatérale.

En incidence coronale T1 après injection de Gadolinium, une lame de tissu hypophysaire sain est généralement retrouvée de façon unilatérale entre l'adénome et les éléments du sinus caverneux.

L'hypersignal du lobe postérieur est modifié : aplatissement et/ou déplacement du lobe postérieur, bien visible sur les coupes axiales ou accumulation ectopique d'hormone

antidiurétique dans la tige pituitaire comprimée au niveau du pôle supérieur du macroadénome hypophysaire. La tige pituitaire est fortement inclinée latéralement.



Figure 24 : Macroadénome hypophysaire en coupe coronale

## 2. Précautions <sup>68,69</sup>

C'est l'injection du produit de contraste à base de gadolinium qui peut poser problème. Il est en général bien supporté mais peut engendrer des réactions imprévisibles qui restent toutefois passagères et bénignes. Le patient aura une sensation de chaleur dans tout le corps ou un goût étrange dans la bouche pendant moins d'une minute. Il pourra aussi présenter des nausées durant quelques seconde, voire plus rarement des vomissements .

Toutefois, l'intolérance au produit de contraste peut aussi occasionner des troubles plus prononcés requérant un traitement avec notamment l'apparition d'un urticaire, d'une réaction de type allergique (picotements des yeux, eczéma, asthme, troubles cardio-respiratoires) voire de problèmes rénaux.

Le patient peut aussi présenter un petit hématome cutané lié à la piqûre sans gravité qui se résorbera de lui-même, il s'agit simplement d'une fuite sous-cutanée du produit de contraste au niveau de la veine due à la pression durant l'injection.

Pour les sujets allergiques au produit de contraste, une prémédication systématique est faite 24 heures avant la réalisation de l'IRM.

En cas de maladie rénale chronique, l'emploi d'un produit de ce type est à étudier.

En cas de grossesse ou de suspicion de grossesse, on évitera de pratiquer une IRM lors des 3 premiers mois de celle-ci. Si la réalisation de l'imagerie est absolument nécessaire, on réalisera l'examen mais sans injection de produit de contraste.

Il sera nécessaire de rechercher la présence éventuelle de tatouage dans la zone à analyser puisque la peau peut être brûlée pendant l'examen. Pour prévenir toute brûlure, l'équipe médicale peut prévoir de comprimer la peau sous des bandes ou un sac de glace.

Enfin, si le patient présente une claustrophobie non contrôlable, des précautions particulières seront programmées pour éviter tout malaise.

### **3. Contre-indications<sup>70</sup>**

L'IRM est formellement contre-indiquée chez certains patients portant des matériels métalliques tels que : Pacemakers, défibrillateurs cardiaques implantables, prothèses, patchs transdermiques, cathéters, pompes implantables, valves cardiaques, implants pour traiter une surdité, neurostimulateurs, clips chirurgicaux dans le cerveau, éclats métalliques dans les yeux.



# PARTIE 4 : PRISE EN CHARGE

71,72,73,74,75

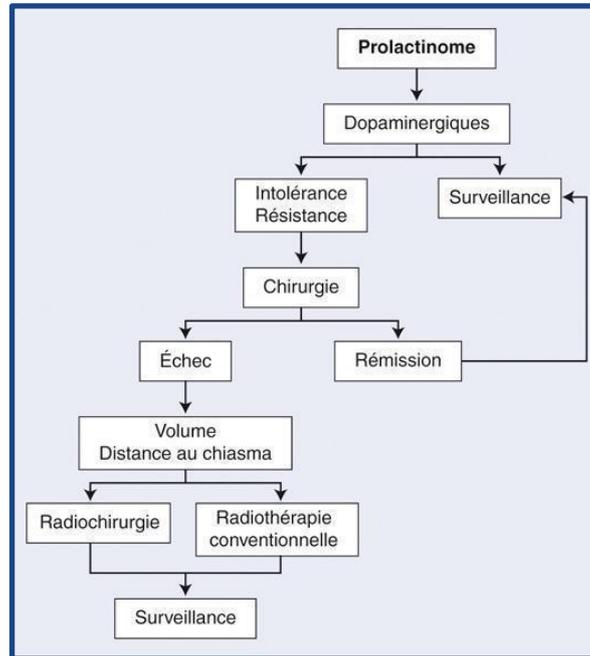


Figure 25 : Démarche thérapeutique dans les prolactinomes

## I. Médicamenteuse : Les agonistes dopaminergiques

37,38,63,76,77

Le traitement médicamenteux est le traitement donné en première intention qu'il s'agisse d'un microadénome ou d'un macroadénome. Il repose sur la stimulation dopaminergique et a pour but de traiter l'hyperprolactinémie, supprimer la galactorrhée, diminuer le volume tumoral, rétablir l'ovulation mais aussi éviter les troubles dus à l'hypogonadisme prolongé.

Dans le cas des macroadénomes, il peut être administré en prévision d'un futur geste chirurgical afin de le faciliter et de prévenir les éventuelles complications neurologiques.

On retrouve différents agonistes dopaminergiques : La bromocriptine (Parlodel®), le quinagolide (Norprolac®) et la cabergoline (Dostinex®).

La bromocriptine et la cabergoline sont des dérivés de l'ergot de seigle. Par conséquent, ils stimulent également les récepteurs de la noradrénaline et de la sérotonine ce qui engendrera un plus grand nombre d'effets indésirables et donc une moins bonne observance du patient.

Les nouvelles molécules (cabergoline principalement mais aussi quinagolide) sont le plus souvent utilisées en première intention car elles sont à la fois plus efficaces et mieux tolérées.

Il existe deux types de récepteurs dopaminergiques sur lesquels les agonistes dopaminergiques vont venir agir :

- Les récepteurs D1 : Localisés dans le corps strié, ils augmentent l'activité de l'adénylate cyclase.

- Les récepteurs D2 : Localisés dans l'hypophyse, à la surface des cellules lactotropes, ils inhibent l'activité de l'adénylate cyclase.

En stimulant directement les récepteurs D2 dopaminergiques, les agonistes dopaminergiques vont entraîner une diminution de la production d'AMPC intracellulaires dans les cellules lactotropes inhibant ainsi la synthèse de prolactine. En plus de leur effet sur la prolactinémie, ils vont venir diminuer la taille et le volume de la tumeur et vont pouvoir, dans certains cas entraîner sa fibrose.

Le contrôle de la prolactinémie intervient en moyenne 4 à 6 semaines après le début du traitement. Celle-ci sera régulièrement contrôlée, notamment au 3ème, 6ème et 12ème mois puis de manière annuelle lors de la stabilisation.

Une IRM sera réalisée en cas de microprolactinome un an après l'instauration du traitement. En revanche, seul 3 mois séparent le début du traitement de l'IRM chez les patients atteints d'un macroprolactinome. La surveillance par imagerie se fera ensuite tous les ans puis tous les 5 ans selon les patients.

Lorsque le volume de l'adénome est stable, il est recommandé de réaliser une IRM de contrôle tous les 5 ans.

Le traitement par agoniste dopaminergique est un traitement de longue durée. En effet, une fois la normalisation de la prolactinémie et après 3 ans de traitement minimum, il est possible d'arrêter le traitement de deux manières afin de prévenir les risques de récives.

La première est l'arrêt franc, accompagnée d'une surveillance de la prolactinémie à 3 mois, 6 mois et 9 mois après l'arrêt.

La seconde est la réalisation d'une fenêtre thérapeutique en diminuant progressivement les doses de l'agoniste dopaminergique ou sa fréquence d'administration jusqu'à la plus faible dose thérapeutique.

## **1. Les agonistes dopaminergiques dérivés de l'ergot de seigle**<sup>78,79</sup>

L'ergot de seigle (*Claviceps purpurea* Tul.) est un champignon du groupe des ascomycètes, il parasite le seigle mais aussi d'autres céréales. Contenant des alcaloïdes, il fut autrefois responsable d'une maladie, l'ergotisme appelé au Moyen-Age maladie du « *Feu de Saint Antoine* » liée à la présence d'ergot dans le seigle servant à fabriquer le pain.

Cette maladie qui durera jusqu'au XVII<sup>e</sup> siècle provoquait une gangrène des extrémités du malade donnant lieu à des amputations et pouvant conduire à son décès. Une forme moins sévère de l'affection donnait au malade l'impression d'être dévoré par d'intenses sensations de brûlures, d'où le nom historiquement connu de la maladie sous le nom de « *Mal des ardents* ».

Actuellement, pour les besoins thérapeutiques, l'ergot est produit par infestation artificielle du seigle ou par culture sur milieu synthétique. On extrait ensuite les alcaloïdes et leurs dérivés hémi synthétiques afin de les utiliser en thérapeutiques.

## 1.1. Généralités <sup>1,2,3,5,80,81,82,83</sup>

### 1.1.1. Structure des alcaloïdes

Les alcaloïdes sont des molécules à bases azotées, le plus souvent hétérocycliques, très majoritairement d'origine végétale comprenant un ou plusieurs atomes d'azote basique.

Les alcaloïdes dérivés de l'ergot de seigle appartiennent à la classe des alcaloïdes indoliques. Leur structure de base est le noyau ergolène ou ergoline (voir figure 26) composé de quatre cycles à partir duquel ils peuvent être divisés en 3 catégories : Les clavines, les dérivés lysergiques simples et les 8-amino-ergolines.

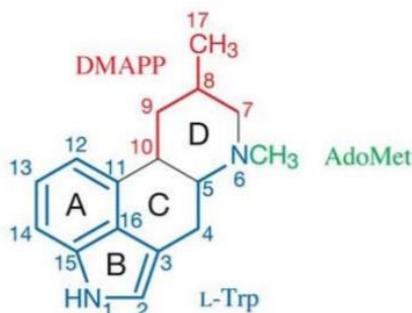


Figure 26 : Noyau ergolène

Les clavines sont des noyaux ergolènes substitués en position 6 et 8 par un groupement alkyle. Le pergolide (voir figure 27), antiparkinsonien agoniste des récepteurs D1, D2 et D3 appartient à ce groupe. C'est lui aussi un inhibiteur de la sécrétion de prolactine mais il ne possède pas d'AMM pour cette indication.

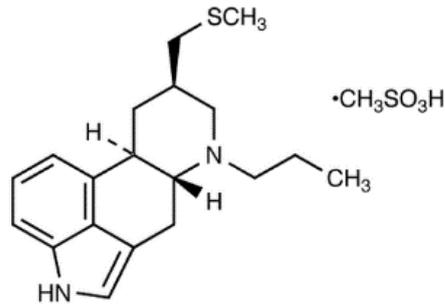


Figure 27 : Structure du pergolide

Les dérivés de l'acide lysergique sont divisés en deux groupes selon leur solubilité dans l'eau et leur constitution : Les dérivés amidiques et les dérivés peptidiques.

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

Les dérivés peptidiques de l'acide lysergique ( voir figure 28) sont eux insolubles dans l'eau, de poids moléculaire élevé, ils représentent 80% des alcaloïdes totaux.

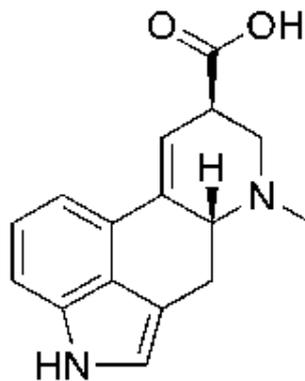


Figure 28 : Structure de l'acide lysergique

Les ergopeptines formés d'un groupement peptidique tricyclique relié par une fonction amide en position 8 du noyau lysergique. La bromocriptine fait partie de ces dérivés.

### 1.1.2. Relation Structure - Activité

L'action des dérivés ergotés est particulièrement complexe, elle trouve son origine dans l'analogie structurale qu'ils présentent avec les amines biogènes (noradrénaline, dopamine, sérotonine) sauf l'acétylcholine (voir figures 29, 30, 31).

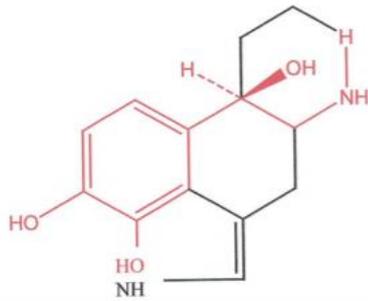


Figure 29 : Ergoline et noradrénaline

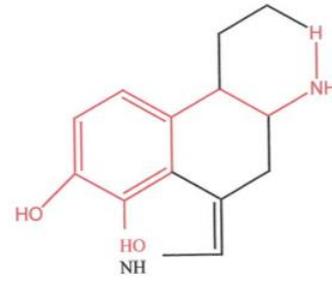


Figure 30 : Ergoline et dopamine

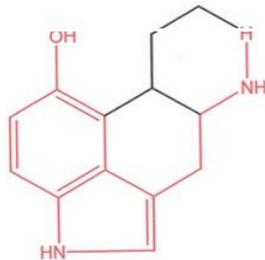


Figure 31 : Ergoline et sérotonine

Cette parenté structurale explique l'affinité des alcaloïdes et de leurs dérivés pour les récepteurs et leur capacité à exercer des effets agonistes et / ou antagonistes partiels.

Elle explique aussi que si ces alcaloïdes développent une activité préférentielle au niveau d'un type précis de récepteur (alpha-adrénergique, dopaminergique ou sérotoninergique), ils agissent aussi, au moins partiellement sur les autres types de récepteur.

Les substances dont la chaîne latérale comprend un ou trois atomes de carbone au lieu de deux (comme les amines biogènes) ne présentent aucune activité catécholaminergique.

Des composés dont la chaîne latérale est contenue dans un deuxième cycle sont des agonistes dopaminergiques.

Les alcaloïdes dérivés de l'ergot de seigle, que ce soit un noyau ergoline simplement méthylé en position 6, une clavine ou un dérivé de l'acide lysergique sont tous des agonistes dopaminergiques, potentiellement capables d'inhiber la sécrétion de prolactine. Seules quelques modifications structurales appropriées leur confèrent une propriété pharmacologique particulière.

Des substitutions en position 1 du noyau ergoline réduisent l'effet inhibiteur sur la sécrétion de prolactine. L'addition d'un atome de brome en C2 sur la partie acide lysergique de l'alpha-ergocryptine réduit le pouvoir utérotonique et vasoconstricteur de la molécule et permet d'obtenir la bromocriptine.

L'action inhibitrice maximale sur la sécrétion de prolactine est obtenue avec l'alpha-ergocryptine. La bromation permet quant à elle d'allier inhibition intense sur la prolactinémie et effets secondaires utérotoniques et vasoconstricteurs réduits.

## 1.2. Bromocriptine 2,5 mg (Parlodel®) <sup>84, 85,86</sup>

La bromocriptine a été introduite en 1975 par hémisynthèse, il s'agit du premier traitement médicamenteux des prolactinomes.

Elle se présente sous forme de sel de mésilate ( $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$ ), c'est une base faible pratiquement insoluble dans l'eau facilement soluble dans l'alcool (éthanol) comme tous les alcaloïdes dérivés de l'ergot de seigle.

Appartenant au groupe peptidique de l'acide lysergique, ses groupements méthyles en R1 et R2 et isobutyle en R3 sur la partie peptidique cyclique lui confèrent la dénomination  $\alpha$ - ergocryptine. Puis l'ajout d'un radical bromure en position 2 sur l'acide lysergique permet l'obtention de la molécule de bromocriptine (voir figure 32) encore appelée 2-bromo- $\alpha$ -ergocryptine.

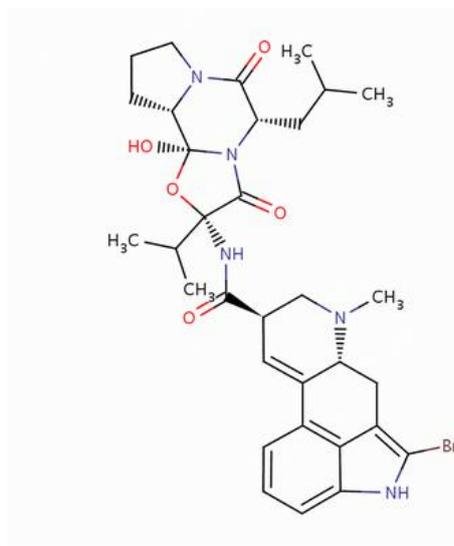


Figure 32 : Formule développée de la bromocriptine

### 1.2.1. Relation structure activité

La bromocriptine et la dopamine ont une structure commune qui est la 4-(2-aminoéthyl) benzène qui permet l'activité dopaminergique (voir figure 33) .

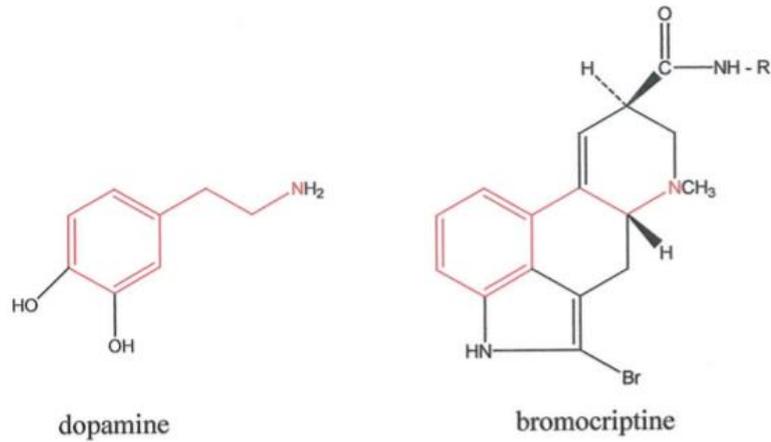


Figure 33 : Relation structure activité de la dopamine et de la bromocriptine

### 1.2.2. Formes galéniques

#### **Parlodel® liste 1 :**

- Endocrinologie : Comprimé à 2,5 mg
- Neurologie : Comprimés à 2,5 mg et gélules à 5 mg et 10 mg

#### **Bromocriptine ® liste 1 - Générique :**

- Endocrinologie : Comprimé à 2,5 mg
- Neurologie : Comprimés à 2,5 mg et gélules à 5 mg et 10 mg

### 1.2.3. Propriétés pharmacodynamiques

#### • Récepteurs dopaminergiques

La bromocriptine est un agoniste dopaminergique direct des récepteurs D2 au niveau hypophysaire mais également un antagoniste partiel des récepteurs D1.

#### • Action sur la production des hormones hypophysaires

##### - Réduction de l'excès d'excrétion de prolactine

La bromocriptine agit au niveau des récepteurs D2 lactotropes et entraîne une diminution réversible de la sécrétion de prolactine.

Physiologiquement, la dopamine se lie de manière réversible sur les cellules lactotropes et inhibe la sécrétion de prolactine. La bromocriptine va alors entrer en compétition avec la dopamine au niveau des récepteurs D2.

Par sa liaison, elle va inhiber l'adénylate cyclase entraînant une diminution de la concentration cellulaire de l'AMPc et une inhibition du métabolisme des phosphoinositides avec diminution du calcium intracellulaire.

L'exocytose et la migration des vésicules de stockages de la prolactine sont inhibées, cela se traduit par l'accumulation de granules protéiques de sécrétion qui seront ensuite dégradées par des enzymes lysosomiales.

Les cellules lactotropes ne sont pas détruites et la synthèse de prolactine n'est pas supprimée. Néanmoins, au-delà d'une semaine de traitement par agoniste dopaminergique, la synthèse de la prolactine est à son tour inhibée par diminution de la transcription de son gène, suivie d'une chute des concentrations en ARNm correspondants. C'est cet effet cytotoxique qui stoppe l'arrêt de la croissance du prolactinome.

La bromocriptine agit également au niveau hypothalamique en ralentissant la vitesse de renouvellement de la dopamine dans les neurones tubéro-infundibulaires du noyau arqué par stimulation directe d'autorécepteurs dopaminergiques.

#### **- Action sur les gonadotrophines (FSH et LH)**

On observe un déficit du rétrocontrôle positif des œstrogènes chez les femmes hyperprolactinémiantes entraînant une absence du pic de LH et donc très souvent une anovulation. De plus, l'insuffisance de sécrétion de FSH entraîne un défaut de développement du follicule ovarien.

En diminuant le taux de prolactine, la bromocriptine élève la concentration des gonadotrophines et normalise le rétrocontrôle positif des œstrogènes rétablissant le PIC de LH responsable de l'ovulation.

#### **- Action sur l'hormone de croissance (GH)**

Chez les patients sécrétant l'hormone somatotrope en excès, l'administration de la bromocriptine inhibe la libération hormonale.

Cette action s'explique par le fait que les cellules somatotropes des malades présentent une sensibilité particulière aux agonistes dopaminergiques.

La sandostatine®, analogue de la somatostatine freine physiologiquement la synthèse et la sécrétion de GH et peut être utilisée dans cette indication.

A l'inverse, la bromocriptine ne possède pas d'AMM vis-à-vis de son effet inhibiteur sur la sécrétion excessive de GH.

#### **• Actions sur le SNC**

L'action dopaminergique de la bromocriptine ne se limite pas à l'hypophyse.

Elle agit au niveau nigro-strié par stimulation directe et prolongée des récepteurs dopaminergiques post-synaptiques et pallie ainsi à la déplétion en dopamine endogène caractérisant la maladie de Parkinson.

### • Actions secondaires (périphériques)

La bromocriptine induit une réduction de l'activité sympathique conduisant à une diminution de la noradrénaline.

De par son effet agoniste dopaminergique, elle entraîne une diminution de la pression intraoculaire, qu'elle soit administrée par voie orale ou locale.

Elle est également responsable d'une action antihypertensive.

#### **1.2.4. Indications**

La bromocriptine a des indications à la fois en neurologie et en endocrinologie.

En endocrinologie, elle sert :

- Au traitement des hyperprolactinémies chez l'homme et chez la femme
- Au traitement de fond des prolactinomes
- A la préparation de l'acte chirurgical des macroprolactinomes afin de réduire le volume tumoral, notamment en cas d'extension extrasellaire
- A la prévention et l'inhibition de la lactation physiologique post avortement

En neurologie, elle est utilisée dans la maladie de Parkinson :

- En traitement de 1<sup>e</sup> intention en monothérapie
- En traitement de 1<sup>e</sup> intention associé à la lévodopa, afin de diminuer les doses respectives et de retarder l'apparition des fluctuations d'efficacité et des mouvements anormaux

Les doses utilisées dans la maladie de Parkinson sont supérieures à celles utilisées en endocrinologie avec 10 à 40 mg voire 60 mg par jour.

#### **1.2.5. Posologies**

Afin d'éviter les problèmes d'intolérance, le traitement doit être commencé à doses progressives.

Le schéma thérapeutique est le suivant :

- ½ comprimé le 1<sup>er</sup> jour, soit 1,25 mg par jour
- 1 comprimé le 2<sup>e</sup> jour en deux prises, soit 2,5 mg par jour
- 2 comprimés les jours suivants en deux prises, soit 5 mg par jour

Si, après 6 semaines de traitement, la fonction gonadique n'est pas restaurée, la posologie peut être portée à 3 comprimés par jour, voire ultérieurement à 4 comprimés par jour.

Généralement, la dose thérapeutique est de l'ordre de 2.5 à 15 mg par jour (7.5 mg en moyenne) mais des doses élevées allant de 20 à 30 mg par jour peuvent être parfois nécessaires.

Par ailleurs, il faudra évoquer un phénomène de résistance aux agonistes dopaminergiques si les doses utilisées semblent importantes.

On respectera toujours un intervalle de 3 à 4 jours entre chaque augmentation de posologie avec une prise fractionnée en 2 à 3 fois dans la journée.

Enfin, l'administration du médicament doit toujours se faire au milieu du repas pour améliorer la tolérance digestive.

### **1.2.6. Pharmacocinétique**

L'absorption de la bromocriptine est rapide et comprise entre 75% et 95%. Sa concentration plasmatique est maximale au bout de 1h30. Elle se lie à 96% aux protéines plasmatiques (principalement l'albumine) puis elle atteint le foie où elle subit un important effet de premier passage hépatique.

Seul 5 à 10% de la dose ingérée se retrouve dans la circulation systémique sous forme inchangée à cause de ce fort coefficient d'extraction hépatique.

De caractère hydrophobe, la bromocriptine traverse la barrière hémato-encéphalique et pénètre facilement dans le SNC où elle stimule les récepteurs dopaminergiques centraux de l'antéhypophyse.

On retrouve d'ailleurs des concentrations en bromocriptine significativement plus élevée au niveau du SNC que dans le plasma.

Dégradée par le foie, elle est ensuite éliminée essentiellement par voies biliaires et fécales (90%). Seul un faible pourcentage est retrouvé dans les urines.

Son élimination plasmatique se déroule en deux phases : Une première phase courte  $\alpha$  qui a une demi-vie plasmatique de 6 heures et une seconde plus longue  $\beta$  avec une demi-vie plasmatique de 15 heures.

### **1.2.8. Réponse dans les hyperprolactinémies**

Chez des patients ayant des micro ou macroprolactinomes, la bromocriptine normalise les taux de prolactine, restaure les fonctions gonadiques et réduit la masse tumorale.

On obtient 80 à 90 % de contrôle de l'hyperprolactinémie dans les microprolactinomes avec réduction tumorale.

Concernant les macroprolactinomes, on obtient 70 % de contrôle de l'hyperprolactinémie et une réduction du volume tumorale importante.

Chez la plupart des personnes atteintes de macroprolactinomes, les céphalées et les troubles du champ visuel s'améliorent de façon spectaculaire en quelques jours après la première administration de bromocriptine.

Il en est de même pour les fonctions gonadiques et sexuelles avant même la normalisation de la prolactinémie.

La normalisation du taux de prolactine s'accompagne aussi d'une augmentation de la densité osseuse chez la femme et l'homme ainsi que l'amélioration de la qualité du sperme chez l'homme.

### 1.3. La cabergoline (Dostinex®) <sup>87,88</sup>

La cabergoline est un dérivé synthétique de l'ergot de seigle appartenant aux dérivés amidiques des alcaloïdes de l'ergot de seigle (voir figure 34).

Le noyau tétracyclique ergolène est relié par une liaison amide à une structure urée à partir de laquelle est déterminée la dénomination chimique de la cabergoline : (8β)-N-[3-(diméthylamino) propyl]-N-éthylamino)carbonyl]-6-(2-propényl)- ergolin-8-carboxamide.

Elle se présente sous forme de sel diposphaté (2H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>).

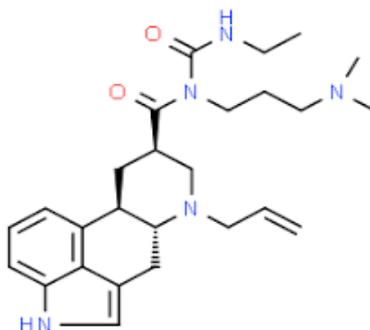


Figure 34 : Structure de la cabergoline

#### 1.3.1. Relation structure activité

Tout comme la bromocriptine, la cabergoline et la dopamine ont en commun la structure 4-(2-aminoéthyl) benzène qui permet l'activité dopaminergique ( voir figure 35).

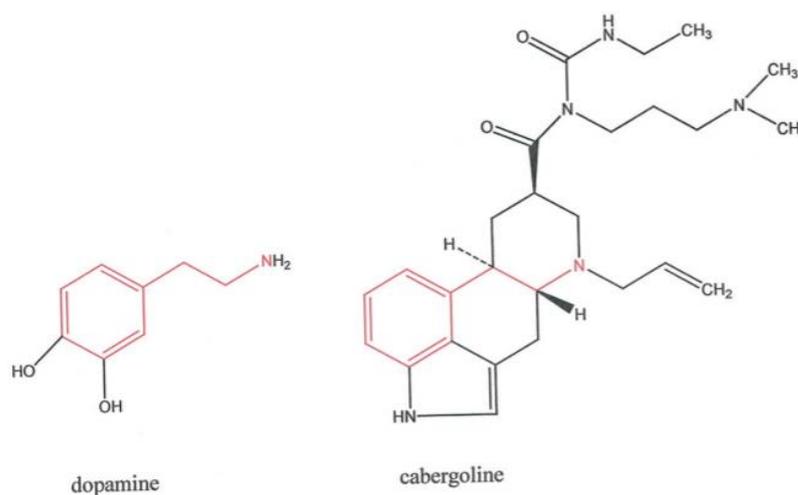


Figure 35 : Relation structure activité de la dopamine et de la cabergoline

### **1.3.2 : Forme galénique**

#### **Dostinex® liste 1 :**

- Comprimé à 0,5 mg

#### **Cabergoline ® liste 1 – Générique :**

- Comprimé à 0,5 mg

### **1.3.3 : Propriétés pharmacodynamiques**

#### **• Mécanisme d'action**

Si son action pharmacologique est semblable à celle de la bromocriptine, son affinité pour les récepteurs dopaminergiques D2 est plus grande. Sa caractéristique majeure est sa durée d'action puissante et prolongée

Elle se fixe spécifiquement sur les récepteurs D2 dopaminergiques aux niveaux des cellules lactotropes de l'hypophyse.

L'inhibition de la lactation se fait selon un mécanisme similaire à celui de la bromocriptine mettant en jeu une inhibition de l'adénylate cyclase et une diminution des concentrations intracellulaires en calcium et en phosphatidylinositol.

Elle inhibe d'une part l'exocytose des granules de stockage de prolactine et d'autre part la transcription du gène de l'hormone lactogène.

#### **• Comparaison effets cabergoline / bromocriptine <sup>89,90</sup>**

En règle générale, la prolactinémie est contrôlée au bout de 4 à 6 semaines de traitements.

Après administration de 0,5 mg de cabergoline par semaine pendant plusieurs semaines, la prolactinémie atteint un plateau dès la 4<sup>e</sup> semaine. En respectant une prise hebdomadaire de cabergoline sur plusieurs semaines, la diminution de la prolactinémie se situe aux alentours de 80% à 90%.

Quant à la bromocriptine, elle ne permet pas d'être sous la valeur limite du dosage et apparait moins efficace que la cabergoline (voir figure 36).

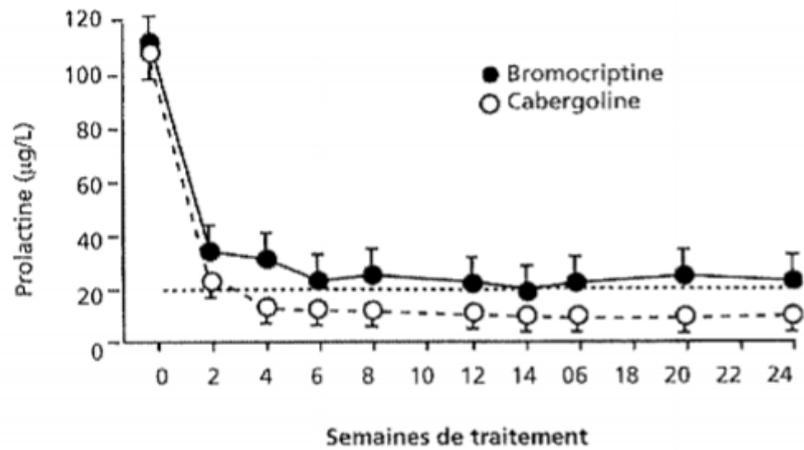


Figure 36 : Evolution des taux de prolactine traités par bromocriptine et cabergoline

### 1.3.4. Indications

La bromocriptine a pour indication le traitement des hyperprolactinémies idiopathiques ou liées à la présence d'un prolactinome ainsi que leurs conséquences cliniques.

### 1.3.5. Posologies

La posologie initiale est de 0,5 mg de cabergoline par semaine en une seule prise, soit un comprimé par semaine.

Cette posologie de 0.5 mg par semaine sera maintenue pendant 4 semaines puis adaptée en fonction de la prolactinémie dont le dosage sera pratiqué la veille de la prise d'un comprimé.

Par la suite, la posologie sera soit maintenue, soit diminuée, soit augmentée par paliers de 0.5 mg en fonction de la prolactinémie mesurée au maximum toutes les quatre semaines jusqu'à l'obtention d'une réponse optimale au traitement.

Après équilibration, un dosage trimestriel s'avère suffisant.

La plupart des patients sont contrôlés par une dose inférieure ou égale à 1 mg par semaine. Dans ce cas, une prise unique hebdomadaire est suffisante. Cependant, la posologie peut varier de 0.25 à 2 mg, voir jusqu'à 4.5 mg par semaine.

Lorsqu'il est nécessaire de dépasser les 1 mg, il est recommandé de fractionner la dose hebdomadaire en deux prises ou plus selon la tolérance du patient.

Pour limiter les effets indésirables, l'administration du médicament doit se faire au milieu du repas, de préférence le soir, au coucher avec une légère collation. Elle est cependant mieux tolérée que la bromocriptine.

Les concentrations sériques de prolactine sont généralement normalisées deux à quatre semaines lorsque la posologie optimale est utilisée. Par ailleurs, la prolactinémie peut être encore significativement diminuée plusieurs mois après l'arrêt du traitement.

### **1.3.6. Pharmacocinétique**

Absorbée au niveau du tractus gastro-intestinal, la cabergoline subit un fort catabolisme hépatique.

Le pic plasmatique est atteint 2 heures après la prise et son état d'équilibre au bout de 4 semaines.

Fortement liposoluble, elle présente une forte affinité tissulaire et traverse la barrière hémato-encéphalique où elle atteint l'hypophyse et y sera ensuite dégradée.

La cabergoline a une durée d'action extrêmement longue puisqu'après une prise orale de 0,5 mg, l'effet antiprolactinémique est observé pendant plus de 7 jours.

Sa phase d'élimination plasmatique est comprise entre 70 et 115 heures.

L'élimination est essentiellement biliaire avec une excrétion fécale à plus de 70% et 15% de la dose ingérée est éliminée dans les urines.

### **1.3.7. Réponse dans les hyperprolactinémies**

La cabergoline a été un progrès majeur dans le traitement des prolactinomes du fait notamment de leur meilleure tolérance qui facilite l'observance et l'acceptation à long terme par le patient.

A cela s'ajoute le fait que la cabergoline présente une meilleure efficacité sur le contrôle hormonal mais aussi tumoral avec une diminution de la taille tumorale dans 80% des cas et une disparition de la masse dans 1/3 des cas (Delemer 209).

Le taux de prolactine est contrôlé généralement après 4 à 6 semaines de traitement et la fertilité est retrouvée rapidement.

## **2. Les agonistes dopaminergiques non dérivés de l'ergot de seigle**

### **2.1. Le quinagolide (Norprolac®) <sup>91,92, 93</sup>**

Le quinagolide est moins utilisée bien qu'il soit relativement bien toléré.

Cette molécule n'est pas dérivée de l'ergot de seigle (voir figure 37) et représente donc une bonne alternative en cas de mauvaise tolérance de la bromocriptine ou de la cabergoline.

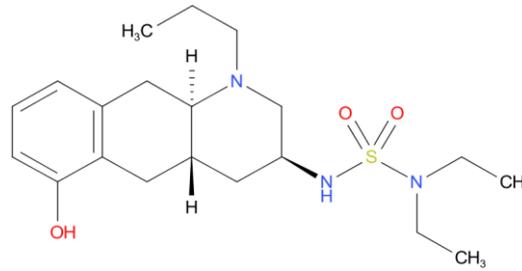


Figure 37 : Structure du quinagolide

C'est un dérivé synthétique de la dopamine qui se fixe plus spécifiquement aux récepteurs dopaminergiques D2 que la bromocriptine.

Il s'agit d'une benzoquinoléine avec une longue durée d'action qui ne nécessite qu'une seule prise par jour.

Le quinagolide résulte d'un rapprochement entre la bromocriptine et l'apomorphine, agoniste des récepteurs D1 et D2 dopaminergiques, administrable uniquement par voie parentérale.

Il provient de la fusion de la partie quinolinique des dérivés 8-substitués de l'ergoline avec le fragment benzoquinolinique de l'apomorphine. La substitution en position 8 du noyau quinoléine détermine le spectre pharmacodynamique des dérivés ergolines, c'est pourquoi elle a été conservée. L'atome d'azote pipéridinique est substitué par un groupement propyle, protégeant modérément la molécule d'une biotransformation trop intense.

### **2.1.1. Forme galénique**

**Norprolac® liste 1 :**

- Comprimé à 25 µg, 50 µg, 75 µg et 150 µg

### **2.1.2. Pharmacodynamie**

Il s'agit d'un agoniste dopaminergique d2 sélectif. Son mécanisme d'action est semblable à celui de la bromocriptine, il inhibe la libération de la prolactine à partir des vésicules de stockage et diminue la transcription du gène de l'hormone lactogène.

L'effet s'observe au cours des deux premières heures après l'ingestion et atteint son maximum entre la 4<sup>e</sup> et la 6<sup>e</sup> heure et persiste environ 24 et 36 h. Du fait de sa longue durée d'action, une seule prise quotidienne suffit pour être efficace dans le traitement des hyperprolactinémies.

En plus de diminuer le taux de prolactine, il va également réduire le volume tumoral et ainsi limite le risque d'expansion.

Excepté son effet inhibiteur sur la sécrétion de GH chez les acromégales, le quinagolide n'agit pas sur la sécrétion des autres hormones hypophysaires (FSH, LH et TSH).

### **2.1.3. Indication**

Il a pour indication le traitement des hyperprolactinémies idiopathiques ainsi que les hyperprolactinémies liées à la présence d'un prolactinome et leurs conséquences cliniques.

### **2.1.4. Posologies**

Le conditionnement d'initiation au traitement permet une prise quotidienne de 25 microgrammes les 3 premiers jours, puis 50 microgrammes les 3 jours suivants. A partir du 7<sup>e</sup> jour, la posologie recommandée est de 75 microgrammes par jour.

Si besoin, la dose journalière peut être augmentée par palier de 75 microgrammes à intervalle mensuel jusqu'à atteindre une réponse individuelle optimale. La posologie habituelle d'entretien est de 75 microgrammes par jour ou 150 microgrammes par jour.

Certains patients peuvent avoir besoin de posologies journalières de 300 microgrammes et plus. Dans de tels cas, la posologie journalière peut être augmentée par palier de 75 microgrammes à 150 microgrammes, à intervalle d'au moins 4 semaines jusqu'à obtenir une réponse thérapeutique satisfaisante ou jusqu'à atteindre les limites de tolérance suite à l'augmentation de la dose.

Ce médicament doit être administré en une prise par jour le soir, de préférence au coucher avec une collation afin de limiter les effets indésirables.

La dose optimale doit être déterminée individuellement en fonction de l'effet inhibiteur sur la prolactine et de la tolérance.

### **2.1.5. Pharmacocinétique**

Son absorption est rapide et pratiquement complète (95%). Il se lie aux protéines plasmatiques à environ 90%.

Il subit un important effet de premier passage hépatique qui réduit sa biodisponibilité à 10%. Il se distribue ensuite largement dans les tissus du fait de sa lipophilie où il se concentre principalement dans le foie, le rein et l'hypophyse.

Le quinagolide subit une biotransformation qui conduit majoritairement au dérivé N-déséthylé qui à son tour subit une déalkylation aboutissant au métabolite N, N-bidéséthylé.

Les entités biochimiques biologiquement actives sont minoritaires dans le sang et sont représentées par le quinagolide et son analogue déséthylé.

Quant à leurs dérivés sulfo et glucuroconjugués, ils représentent la forme majoritaire circulante mais sont inactifs.

L'élimination du quinagolide et de ses métabolites se fait à parts égales par la voie biliaire et la voie urinaire.

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

### **2.1.6. Réponse dans les hyperprolactinémies**

Sa longue durée d'action permet au quinagolide d'avoir une seule prise par jour.

Son efficacité est similaire à la bromocriptine dans la réduction du volume des prolactinomes et dans le rétablissement de la fonction ovarienne.

La tolérance est cependant meilleure qu'avec la bromocriptine.

## **3. Effets indésirables <sup>94</sup>**

### **3.1. Fibrose, valvulopathie cardiaque et phénomènes apparentés liés à la cabergoline <sup>95,96,97,98,99,100,101,102,103</sup>**

#### **3.1.1 Bases physiopathologiques**

Les médicaments à activité agonistes dopaminergiques sont utilisés depuis 40 ans dans le traitement de l'hyperprolactinémie mais aussi pour traiter la maladie de Parkinson et le syndrome des jambes sans repos.

Ce sont des traitements très efficaces mais qui comportent un potentiel effet lésionnel sur les valves cardiaques qui entre dans le cadre des valvulopathies cardiaques liées aux médicaments (*drug-induced valvular heart disease*, d-VHD).

Cet effet lésionnel se définit d'abord par un épaissement valvulaire puis par l'apparition d'une fibrose et enfin par une insuffisance fonctionnelle.

On observe les mêmes effets que ceux observés dans la cardiopathie carcinoïde marquée par les symptômes classiques que sont le flush, le bronchospasme, la diarrhée, tous en rapport avec une sécrétion excessive de sérotonine.

La sérotonine est un neurotransmetteur produit par les cellules entéro-chromaffines qui régulent la motilité intestinale, la sécrétion des fluides intestinaux et la contractilité vasculaire régionale.

L'action lésionnelle est médiée par le récepteur de la sérotonine 5HT<sub>2B</sub> qui possède un rôle crucial dans l'embryogenèse cardiaque.

La fibrose valvulaire est associée au déficit du gène codant pour le transporteur de la sérotonine 5HTT qui a pour but de réduire l'activité de la sérotonine.

La cascade de signalisation du récepteur 5HT<sub>2B</sub> passe, d'une part par l'activation d'une protéine G, recrutant une phospholipase C, et d'autre part, par la phosphorylation de Src et du récepteur PDGF-R activant la voie de signalisation ERK/MAPK.

Ces deux voies de signalisation sont nécessaires à l'activation des cyclines E et D1, à la phosphorylation du ribosome et l'entrée dans la phase G1 du cycle cellulaire.

Ensuite a lieu une prolifération dans les cellules endothéliales, dans les fibroblastes et dans les cellules musculaires lisses.

De plus, l'activation de 5HT2B, entraîne une augmentation de l'expression cellulaire de TGF- $\beta$ , impliqué dans la production et la sécrétion de glycosaminoglycanes dans l'espace extracellulaire, mécanisme à la base de pathogénie de l'épaississement.

### ***3.1.2. Médicaments et pathologies valvulaires***

La valvulopathie cardiaque associée aux médicaments n'est pas liée à une augmentation de la concentration sanguine de sérotonine mais est secondaire à une activation de ses récepteurs, en particulier le sous type 5HT2B du fait d'un effet agoniste direct de ces médicaments.

Seuls les agonistes dopaminergiques dérivés de l'ergot de seigle possèdent une affinité pour ce récepteur et peuvent entraîner une valvulopathie. Ainsi la cabergoline est associée à l'apparition d'altérations cardiaques typiques. A l'inverse, la bromocriptine est un antagoniste.

On constate pourtant une extrême variabilité interindividuelle dans la susceptibilité cardiaque aux agonistes dopaminergiques potentiellement liée à un certain polymorphisme du récepteur 5HT2B ou du transporteur 5HTT, qui en altérant le signal, pourraient conférer une susceptibilité particulière à certains patients.

### ***3.1.3. Quantification de l'insuffisance valvulaire***

La société Américaine d'Échocardiographie (ASEC) et l'Association Européenne d'Echocardiographie ont publié des recommandations pour l'évaluation des insuffisances valvulaires avec une échelle allant de 0 à 4 caractérisant le degré de régurgitation (voir tableau 4).

On pratique une Echo-Doppler cardiaque avec évaluation pour quantifier la fuite.

Stades de l'insuffisance valvulaire	
Stade	Degré
0	Absence de régurgitation valvulaire
1	Régurgitation valvulaire physiologique
2	Régurgitation valvulaire légère
3	Régurgitation valvulaire modérée
4	Régurgitation valvulaire sévère

Tableau 4 : Stades et degrés de l'insuffisance valvulaire

Les stades 0 et 1 ne donnent pas de manifestations cliniques, contrairement au stades 2 et au-delà.

On définit l'épaississement valvulaire comme une augmentation de plus de 5 mm du feuillet apical ou radulaire.

Il faut cependant être prudent lors de la lecture des résultats puisque les valvulopathies cardiaques, surtout de bas grade sont très fréquentes dans la population générale.

### **3.1.4 Hyperprolactinémie et valvulopathie**

La cabergoline utilisée dans le traitement de l'hyperprolactinémie l'est à des doses hebdomadaires bien inférieures de celles utilisées pour contrôler l'hypertonie et l'akinésie de parkinsoniens, elle est également utilisée sur une moins longue période

Le risque de valvulopathie étant liée à la dose utilisée mais aussi à la durée du traitement, le risque dans le traitement des hyperprolactinémies est alors minimisé.

Le taux de prévalence de la valvulopathie chez les sujets traités par agonistes dopaminergiques est d'ailleurs comparable à celui de la population générale.

Néanmoins, il est recommandé de réaliser une évaluation cardiologique avant et 1 à 2 ans après le début du traitement, principalement pour les sujets traités à forte dose et / ou à long terme.

### **3.1.5 Conclusion**

Il n'existe aucun risque de développer une d-VHD ni aucune autre réaction fibrotique sous traitement de l'hyperprolactinémie contrairement à ce que l'on peut observer dans le traitement de la maladie de Parkinson.

Cette différence peut être expliquée par les caractéristiques différentes de la population traitée et par les doses utilisées qui sont moindres.

La dose quotidienne aurait une incidence sur le risque de valvulopathie quelle que soit la durée du traitement.

La variabilité interindividuelle de développer une d-VHD observée dans la maladie de Parkinson a été associée à la présence de polymorphisme de 5HT2B ou de 5HTT. La pharmacogénomique pourrait, plus tard, permettre d'identifier les patients à risque de développer une d-VHD.

### **3.2. Autres effets indésirables** <sup>84,85,104</sup>

On retrouve souvent les mêmes effets indésirables quelle que soit la molécule, ces effets indésirables sont doses-dépendants. Ils semblent cependant moins présents avec la cabergoline que la bromocriptine.

Les nausées font parties des effets indésirables les plus fréquents et peuvent s'accompagner de vomissements. C'est la stimulation de la trigger-zone au niveau du IV<sup>e</sup> ventricule, centre des nausées qui en serait responsable. Afin de les limiter, on préconise une instauration progressive des doses ainsi qu'une prise au cours des repas.

Les agonistes dopaminergiques sont responsables d'une modification du péristaltisme intestinal entraînant une constipation ou des diarrhées.

La survenue d'hypotensions orthostatiques se traduisant par une pâleur, des vertiges, des nausées voire un évanouissement. Cette chute tensionnelle posturale est très fréquente en début de traitement et apparaît même à faibles doses.

Il a été aussi rapporté une somnolence et des accès de sommeil d'apparition soudaine. Des céphalées et des migraines surviennent avec de faibles doses.

On observe des vasospasmes digitaux induits par le froid se traduisant par un blanchissement des extrémités. Ce phénomène est rare et s'observe à des doses thérapeutiques élevées. Dans le même ordre, des crampes dans les jambes ainsi qu'un œdème des membres inférieures peuvent se faire ressentir.

On peut voir apparaître des troubles du contrôle des impulsions comprenant le jeu pathologique, une augmentation de la libido, une hypersexualité, des dépenses ou des achats compulsifs, une consommation excessive de nourriture et une alimentation compulsive.

Également de l'anxiété, de l'euphorie, de la confusion pouvant aller aux hallucinations, aux délires, à la paranoïa, une baisse de vigilance, des insomnies, des cauchemars, des paresthésies.

Ces perturbations peuvent s'observer à la fois à forte et faible doses, plus particulièrement chez des patients ayant des antécédents psychiatriques.

Dans de rares cas, des effets indésirables graves tels qu'une hypertension, un infarctus du myocarde, des convulsions, un accident vasculaire cérébral ont été rapportés.

La plupart des incidents ou accidents cardiovasculaires sont survenus chez des patients présentant des facteurs de risque vasculaires, un artériopathie ou traités de façon concomitante, par des médicaments vasoconstricteurs dont l'association est déconseillée.

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

#### **4. Mise en garde et précautions d'emploi <sup>104,105</sup>**

##### *D'un point de vue physiologique :*

L'administration doit se faire avec prudence chez les patients présentant une maladie cardiovasculaire sévère, des affections vasculaires oblitérantes, un syndrome de Raynaud, des ulcères peptiques ou des saignements gastro-intestinaux, des antécédents de troubles mentaux graves en particulier psychotiques.

Le médecin procédera à une diminution des doses si le patient présente une insuffisance hépatique sévère.

Une surveillance tensionnelle au cours des premiers jours du traitement est nécessaire en raison du risque d'hypotension orthostatique d'autant plus si le traitement est administré de façon concomitante avec d'autres traitements connus pour diminuer la tension artérielle.

Suite à la somnolence induite, les patients doivent être avertis de se montrer prudents lors de la conduite automobile ou l'utilisation de machines.

Il est important que les patients soient surveillés de façon régulière afin de détecter l'apparition éventuelle de troubles du contrôle des impulsions.

Pour terminer, la consommation d'alcool est déconseillée puisqu'elle majore l'effet sédatif et altère la vigilance.

##### *D'un point de vue médicamenteux :*

Sont déconseillés les alcaloïdes dérivés de l'ergot de seigle mais aussi les sympathomimétiques alpha et indirects que ce soit par voie orale ou nasale avec un risque de vasoconstriction et de poussées hypertensives.

Les macrolides (sauf spiramycine) sont à éviter avec un risque d'augmentation des concentrations plasmatiques qui peut mener à un surdosage en agoniste dopaminergique.

Tout autre médicament sédatif pouvant aggraver la somnolence doit être écarté.

Les antiparkinsoniens anticholinergiques seront à utiliser avec précautions afin d'éviter une majoration du risque de troubles psychiques.

## **5. Contre-indications<sup>91,93,4</sup>**

### **5.1. Physiologiques**

Ces médicaments ne doivent jamais être prescrit en cas d'hypersensibilité à la substance active, à tout dérivé de l'ergot de seigle ou à un excipient.

Tout antécédents de fibrose pulmonaires, péricardiques ou rétropéritonéales est une contre-indication tout comme le moindre de signes de valvulopathie cardiaque qui pourrait être décelé lors de l'échocardiographie préalable au traitement.

### **5.2. Médicamenteuses**

Ils sont contre-indiqués avec les neuroleptiques antipsychotiques (sauf la clozapine) puisque se produit un antagonisme réciproque, on préférera l'utilisation d'un anticholinergique en cas de syndrome extra pyramidal.

Ils sont aussi contre-indiqués avec les neuroleptiques antiémétiques, si nécessaire, on utilisera des antiémétiques dénués d'effets extrapyramidaux.

## **6. Résistance aux agonistes dopaminergiques<sup>106,107,108</sup>**

On définit la résistance aux agonistes dopaminergiques comme l'incapacité de normaliser la prolactinémie et d'obtenir une réduction d'au moins 50% du volume initial malgré un traitement aux doses médicamenteuses maximales tolérées par le patient.

Dans près de 90% de cas, l'efficacité anti sécrétoire et anti tumorale des agonistes dopaminergiques est satisfaisante mais il demeure 5 à 10 % de patients résistants à tous les agonistes dopaminergiques.

Cette résistance concerne majoritairement les patients atteints d'un macroprolactinome et touche plus fréquemment les hommes, ce qui s'explique par le fait que les tumeurs sont plus évolutives chez eux.

Elle s'observe le plus souvent dès l'initiation du traitement et plus rarement après une période d'efficacité.

Toutefois, il reste difficile en pratique clinique de faire la distinction entre « authentique » résistance et non-compliance et/ou intolérance au traitement.

Les mécanismes moléculaires qui sous-tendent la résistance aux agonistes dopaminergiques dans les prolactinomes sont complexes et restent mal connus à ce jour.

On observe par ailleurs une dissociation entre l'effet anti tumoral et l'effet anti sécrétoire ce qui peut permettre d'effectuer un geste chirurgical afin d'obtenir une diminution du volume tumoral et de reprendre par la suite un traitement médical en post opératoire si celui-ci avait un effet partiel.

La résistance dopaminergique est différente selon le type de molécule utilisée (voir tableau 5) :

Etant plus faible pour les microadénomes, elle est comprise entre 10% et 20% pour la bromocriptine, entre 10% et 15% pour le quinagolide et entre 2% et 3% pour la cabergoline.

Pour les macroadénomes, elle est en moyenne de 30% pour la bromocriptine, 20% pour le quinagolide et inférieur à 10% pour la cabergoline.

Les adénomes géants voient leur résistance aux agonistes dopaminergiques décuplée puisqu'elle est comprise entre 60% et 70% pour la bromocriptine, 30% pour la cabergoline et reste non quantifiable pour le quinagolide.

	Bromocriptine	Quinagolide	Cabergoline
Microadénomes	10-20 %	10-15 %	2-3 %
Macroadénomes	30 %	20 %	< 10 %
Adénomes géants	60-70 %	?	30 %

Tableau 5 : Résistance aux agonistes dopaminergiques selon le type de prolactinome

A cette résistance aux agonistes dopaminergiques sont associés des facteurs qui sont :  
Un jeune âge, une prolactinémie élevée ou un adénome de grande taille.

A ces facteurs s'ajoutent une prédisposition génétique puisque la présence d'une mutation du gène AIP ou du gène NEM1 est associée à une résistance à ces traitements médicamenteux.

On remarque que chez les enfants et les adolescents, les prolactinomes sont plus souvent associés à des syndromes de prédisposition génétique que chez l'adulte puisque qu'une mutation du gène AIP ou du gène MEN1 est retrouvée chez 14% d'entre eux.

Ces mutations s'accompagnent d'une résistance plus prononcée que les adénomes non mutés évoquant une corrélation entre agressivité et résistance aux traitements.

On constate également une sous-expression membranaire du récepteur D2DR dans les prolactinomes résistants, en particulier son isoforme long D2L. Cette faible densité du D2DR s'associe à une faible expression de l'ARNm du D2DR.

Cependant, cette résistance ne peut se rattacher qu'à ce schéma puisque dans certains cas, l'expression du D2R2 est normale malgré le fait que le patient présente une résistance au traitement. Cela sous-entend qu'il existe d'autres anomalies portant sur les voies de signalisation situées en aval du D2DR.

La régulation moléculaire qui sous-tend l'expression de D2DR fait intervenir l'acide rétinoïque ainsi que la cytokine BMP-4 (BoneMorphogeneticprotein-4) qui apparaît sous-exprimée dans les cellules adénomateuses lactotropes.

Récemment, l'utilisation de drogues épigénétiques comme la zébularine et la trichostatine 1 s'est accompagnée d'une nette modification de l'ambiance épigénomique avec une réexpression significative du D2DR ainsi que la reprise du processus apoptotique dans les cellules traitées par agonistes dopaminergiques.

Cette stratégie de co-ciblage, à la fois directe avec l'utilisation des agonistes dopaminergiques et indirecte en jouant sur l'expression de D2DR pourrait permettre à l'avenir de remédier à ces prolactinomes résistants.

## **7. Durée du traitement** <sup>36,37,38</sup>

Il s'agit d'un suivi au long cours. Lorsque la prolactine est normalisée, il est possible de diminuer la posologie ou la fréquence d'administration de façon à maintenir une concentration normale de prolactine avec une posologie minimale.

Il n'est pas nécessaire d'effectuer des IRM de façon régulière pour les microadénomes à prolactine traités lorsque la prolactine est normalisée.

Cependant, pour les macroadénomes, un contrôle IRM est recommandé à trois mois puis chaque année tant qu'on observe un effet antitumoral. Lorsque la prolactine est stabilisée, les contrôles se font de manière plus espacée.

## **II. Chirurgicale** <sup>109,110,111,112,113,114</sup>

### **1. Déroulement de l'intervention**

L'intervention chirurgicale a pour objectif de procéder à l'exérèse aussi complète que possible de l'adénome ainsi qu'à décompresser les voies optiques lorsqu'elles sont refoulées par celui-ci.

L'exérèse totale n'est pas toujours réalisable et peut être partielle, en particulier lorsqu'il s'agit d'un macroadénome fibreux. Cependant, le chirurgien pratique une adénectomie élargie afin de limiter le risque de récurrence.

L'adénectomie peut être réalisée d'emblée ou après une préparation médicale par agonistes dopaminergiques.

L'indication chirurgicale est rarement urgente sauf si l'adénome est responsable de troubles visuels importants.

Les prolactinomes sont généralement opérés par voie transsphénoïdale utilisant un abord trans-narinaire ou sous-labiale, le choix de la voie d'abord est soumis aux conditions anatomiques analysées au préalable grâce à la réalisation d'une IRM.

Chez le sujet âgé, seule la voie transsphénoïdale est possible, l'âge n'étant pas une contre-indication à cette chirurgie. Seules une contre-indication anesthésique formelle, une opposition documentée du malade ou de sa famille dûment informée peuvent faire récuser l'intervention par voie transsphénoïdale.

Il existe aussi une possibilité de passer par une chirurgie intracrânienne qui n'a par ailleurs que très peu de place dans l'arsenal thérapeutique actuel des prolactinomes. Ce n'est qu'en cas d'extension intracrânienne certaine ou d'échec de la chirurgie transsphénoïdale qu'il faut envisager un abord par voie haute.

Cette technique est utilisée même en cas d'extension suprasellaire importante ou d'invasion intra caverneuse.

L'intervention chirurgicale se déroule sous anesthésie générale. Le temps opératoire moyen varie entre 45 minutes et 1 heures 15.

Depuis 1996, seule la voie transnasale est utilisée. En effet celle-ci est plus simple à réaliser, plus rapide mais aussi moins hémorragique et moins traumatisante que la voie translabiale.

Il n'y a pas de différence démontrée en termes de résultat entre la chirurgie utilisant un microscope opératoire et celle réalisée sous endoscopie.

Le principe de l'intervention réside dans l'ablation de l'adénome en respectant l'hypophyse. Ceci est possible grâce à la différence habituelle d'aspect, de coloration et de consistance entre l'hypophyse et l'adénome, ce qui heureusement est observé dans près de 95 % des cas. Parfois l'adénome est mal visible ou mal limité par rapport à la glande hypophyse, ce qui a pour corollaire le risque de léser la glande saine ou ne pas ôter totalement l'adénome.

En fin d'intervention, un tampon est habituellement placé dans chaque fosse nasale pendant deux à trois jours, afin d'éviter une épistaxis et permettre la cicatrisation.

Dans la plupart des cas, la chirurgie transsphénoïdale permet d'optimiser une exérèse tumorale avec succès. Cette réussite varie en fonction de la taille et du caractère invasif de l'adénome. Les suites opératoires sont souvent simples et la durée d'hospitalisation inférieure à une semaine.

## **2. Complications**

Tout adénome hypophysaire confondu, la mortalité post-opératoire varie entre 0 et 0.5%.

### **2.1. Douleurs post-opératoires**

Les douleurs sont modérées et se limitent le plus souvent à des céphalées siégeant au-dessus des yeux, au niveau de la région des sinus. Celle-ci est favorisée par la présence des tampons dans le nez placé afin d'éviter tout saignement.

En cas d'opération par voie sous labiale, 30% des patients opérés se plaignent d'algies gingivo-dentaires.

### **2.2. Risque infectieux**

L'opération chirurgicale présente un risque de sinusite post-opératoire pouvant aller de 0,6 à 9,6 %.

Lorsque le développement de l'adénome a altéré la fine membrane qui sépare l'hypophyse de l'adénome lui-même, le risque pour le patient de développer une méningite est de 0,3% à 1,9%.

Afin de limiter ce risque, le neurochirurgien réalisera un « comblement » à ce niveau en prélevant un petit fragment de graisse ou de muscle sous la peau du ventre du patient.

Il sera par ailleurs essentiel de surveiller tout survenue d'écoulement intermittent de liquide céphalo-rachidien par le nez ou dans la gorge du patient qui serait le signe de la perte d'adhérence de la greffe.

### **2.3. Modifications esthétiques**

Des modifications du visage comme des œdèmes, des ecchymoses sous les yeux et/ou de la lèvre supérieure peuvent apparaître mais sont rarement importantes et disparaissent en quelques jours. Le risque de séquelle esthétique, notamment une déformation du nez reste exceptionnelle.

### **2.4. Autres**

Une sécheresse des muqueuses nasales ainsi qu'une perte du goût et de l'odorat sont susceptibles de survenir après l'opération mais régresseront les jours suivants.

Dans 5 à 15% des cas, on peut observer un diabète insipide transitoire durant de quelques heures à quelques semaines qui peut être définitif dans 1 à 2% des cas.

On peut également observer une perforation septale dans 3 à 5% des cas, une algie gingivale et dentaire dans 30% de cas ainsi qu'une aggravation visuelle dans 6,2% des cas.

On constate l'apparition d'une rhinorrhée chez 5% des patients qui ne doit pas excéder 3 à 4 jours.

### **3. Résultats**

Un certain nombre de paramètres peuvent influencer sur la qualité de l'exérèse de l'adénome et par conséquent sur la guérison hormonale.

Tout d'abord le volume de l'adénome et l'aspect des éventuelles expansions, plus un adénome est gros et s'étend, moins l'exérèse a de chances d'être complète.

Viennent ensuite les taux sanguins d'hormones préopératoires dans les adénomes sécrétants, plus ces taux sont élevés, plus les chances de normalisation biologique diminuent.

Le sexe du patient a également son importance puisque les résultats chez les hommes sont plus décevants que chez les femmes. Cela tient au fait que dans la grande majorité des cas chez l'homme, les prolactinomes sont volumineux et la prolactinémie extrêmement élevée.

En revanche, le pronostic du microprolactinome chez l'homme rejoint les très bons résultats obtenus chez la femme.

L'âge du patient est aussi à prendre en compte puisque le résultat de la chirurgie est beaucoup moins bon si l'adénome a évolué avant la puberté du malade.

La consistance du prolactinome a elle aussi un impact non négligeable, en effet, une tumeur fibreuse ou fibro-nécrotique sera plus difficile à retirer.

A cela s'ajoute la possible existence d'un sinus veineux intradural qui entrainera un saignement dès l'ouverture de la dure-mère et diminuera alors la visibilité durant l'exérèse chirurgicale la rendant moins précise.

Pour terminer, un traitement préalable par agoniste dopaminergique peut tout à fait gêner l'acte chirurgical dans la mesure où il entraîne des modifications anatomiques de la tumeur rendant la limite avec le tissu hypophysaire sain plus floue.

#### **3.1. Pronostic visuel**

L'un des avantages majeurs de la chirurgie est d'apporter une décompression rapide des voies visuelles puisque les résultats postopératoires sont souvent bons, voire excellents avec une amélioration visuelle chez 80% des patients.

### 3.2. Résultat endocrinien

Il y a 90 % de guérison dans les microadénomes avec une prolactinémie préopératoire inférieure à 100 ng/ml.

Il y a 75 % à 85 % de guérison dans les microadénomes ou macroadénomes intra sellaires enclos présentant une prolactinémie inférieure à 200 ng/ml.

Il y a 29 % à 40 % de guérison dans les macroadénomes expansifs dont les possibilités d'exérèse totale sont fonction de l'importance et de la multiplicité des expansions suprasellaires, et du caractère invasif de la tumeur au niveau de la méninge et du sinus caverneux.

À long terme, 15 % à 25 % des cas présentent une récurrence biologique. La majorité de ces récurrences concerne ceux dont la prolactinémie postopératoire était à la limite supérieure de la normale. Ces cas justifient donc une surveillance biologique annuelle qui peut confirmer la réaccension progressive du taux de prolactine et la réapparition du syndrome clinique pouvant nécessiter un traitement médical. Enfin, la fécondité est rétablie dans 80% des cas.

Pour conclure, la finalité du geste chirurgical hypophysaire est de guérir définitivement le patient ou à défaut de décompresser les voies optiques.

Les microadénomes intrasellaires ont les meilleures chances d'exérèse complète.

La chirurgie des macroadénomes permet de réduire leur volume et s'accompagne souvent d'une diminution de leur sécrétion éventuelle.

Certains adénomes avec des extensions multiples peuvent nécessiter des abord chirurgicaux en deux temps avec dans un premier temps l'exérèse de la portion sellaire par voie transsphénoïdale puis dans un second temps l'exérèse de la portion « cérébrale ».

Par ailleurs, l'ablation d'un macroadénome ne permet que rarement à l'hypophyse de retrouver ses fonctions antérieures car les mécanismes de sécrétions hormonales sont fragiles et complexes. C'est pourquoi il est préférable de retirer chirurgicalement l'adénome avant que ces troubles ne se manifestent.

D'autre part, si le bilan hormonal initial est déficitaire, il sera probablement nécessaire même après l'opération de prendre un traitement médical afin de palier à ce déficit hormonal.

### III. Radiothérapies <sup>115</sup>

La radiothérapie et la radiochirurgie ne sont utilisées qu'en deuxième ou troisième intention après échec du traitement chirurgical et/ou médical et concernent environ 1% des patients ayant un prolactinome. A l'heure actuelle, leur utilisation est de plus en plus rare du fait de l'efficacité croissante des thérapeutiques disponibles.

Deux méthodes de radiothérapie peuvent être proposées dans le cadre du traitement des adénomes hypophysaires à prolactine.

La première est la radiothérapie conventionnelle, fractionnée, fondée sur la sélectivité biologique.

La seconde est la radiochirurgie, délivrée en une dose, fondée sur la sélectivité anatomique et indiquée préférentiellement pour des tumeurs de faible volume situées à une distance suffisante du chiasma.

### **1. La radiothérapie conventionnelle = radiothérapie stéréotaxique fractionnée (RSF) <sup>116,117</sup>**

Elle nécessite une prise en charge en ambulatoire et est envisageable pour traiter des adénomes un peu plus grands.

Les cellules tumorales étant plus sensibles d'un point de vue métabolique par rapport aux tissus environnants, elles sont la cible de la radiothérapie fractionnée qui va permettre une régénération des tissus sains périphériques à la lésion pendant l'intervalle entre les doses reçues

La dose totale recommandée est de 50 Gray avec un fractionnement maximale de 200 cgray par séance.

Par ailleurs, elle ne peut s'appliquer que sous certaines conditions imposant une distance entre le prolactinome et le chiasma optique de 5 mm minimum et une tumeur de moins de 20 mm.

Elle est réservée en tant que thérapie adjuvante pour le contrôle post opératoire d'adénome grandissant ou ne répondant pas au traitement médical. On note une activité antisécrétoire qui n'est pas immédiate puisque l'efficacité peut intervenir entre 5 et 10 ans après la radiothérapie. Cela nécessite donc d'instaurer un traitement antisécrétoire en attendant la rémission. Bien que son efficacité soit différée, elle le reste à long terme.

Le résultat obtenu dépend de la dose délivrée mais au-delà de 50 Gray, l'efficacité ne semble pas meilleure et le risque de complications augmente.

En ce qui concerne l'efficacité de la radiothérapie dans les adénomes hypophysaires, les résultats sont comparables dans les différentes études, quelle que soit la méthode de radiothérapie utilisée.

Le contrôle tumoral s'observe chez plus de 90% des patients dont 60 à 80% observe une diminution de taille de la lésion.

L'efficacité antisécrétoire est nettement moindre et largement fonction de la durée de l'étude puisque le contrôle de la sécrétion intervient en moyenne 1 à 4 ans après le traitement. Que ce soit pour l'acromégalie, le Cushing ou le prolactinome, la rémission de la sécrétion hormonale est de l'ordre de 40% avec une variabilité importante selon les études. Dans les études avec les suivis les plus longs, l'amélioration du contrôle de la sécrétion se poursuit plus de 5 ans après le traitement et semble atteindre 50 à 60%.

Au total, l'utilisation de la radiothérapie hypophysaire permet un bon contrôle tumoral de la lésion. Son effet antisécrétoire est plus modeste et plus long à se mettre en place mais reste intéressant en cas d'échec thérapeutique.

En ce qui concerne les effets indésirables, on retrouve dans 50% des cas une insuffisance antéhypophysaire dont l'apparition est retardée, des nécroses optiques cérébrale mais aussi des tumeurs radio-induits le plus souvent malignes. Également des troubles cognitifs et mnésiques, plus difficile à évaluer.

Ces complications sont difficilement prévisibles et peuvent survenir indépendamment du terrain ou de la dose.

Les contre-indications sont un mauvais terrain vasculaire ainsi qu'un âge supérieur à 65 ans.

Compte tenu de ces effets indésirables, la radiothérapie ne doit être envisagée qu'en cas de non-contrôle chirurgical et médicamenteux.

## **2. La radiochirurgie ou Gamma Knife <sup>118</sup>**

Il s'agit d'une procédure neurochirurgicale où des faisceaux étroits de rayonnements ionisants délivrés en une seule fois vont venir détruire ou modifier l'activité biologique d'une cible prédéfinie (ici le prolactinome) avec une précision stéréotaxique, sans craniotomie et avec un risque minimisé de dommages pour les structures nerveuses saines adjacentes à la tumeur.

Le Gamma knife comporte 201 sources convergentes de Cobalt radioactif, ce sont des énergies qui s'additionnent. Il s'agit d'un rayonnement électromagnétique, avec une énergie plus importante que celle de la lumière.

L'irradiation « multi-isocentrique » permet de délimiter au mieux le volume de la cible en épargnant théoriquement les structures saines voisins.

La dose délivrée sera déterminée en fonction de l'effet antisécrétoire et ou antitumoral recherché, du volume de la cible et de la nature de la lésion.

### **Déroulement d'une séance de radiochirurgie :**

Tout d'abord, on maintient la tête du patient dans un cadre de stéréotaxie fixé fermement sous anesthésie locale afin que seul le tissu tumoral à traiter soit au niveau du point de convergence des faisceaux. Puis un casque en demi-sphère en acier est ajusté à ce cadre (voir figure 38), il comprend des repères que l'on appelle fiduciaires aidant à la localisation radiologique.

La demi sphère est percé de 201 canaux (ce qui correspond aux nombres de sources) de façon à ce que tous les faisceaux convergent au niveau du foyer au millimètre près (voir figure 39).

Puis, on réalise une IRM avec des coupes dans les trois plans de l'espace, sans puis avec injection du produit de contraste ainsi qu'un scanner pour éliminer les effets de distorsion de l'IRM.

Le patient est ensuite solidarisé à l'appareil par l'intermédiaire du cadre qui se fixe entre les deux parties du robot de déplacement et qui assure ainsi le bon positionnement de la tête du patient.

La radiochirurgie a une efficacité antisécrétoire dans 40 à 50 % des cas et comme la radiothérapie, les résultats ne sont pas immédiats. Ils peuvent apparaître dans les mois ou les années qui suivent la séance, en moyenne dans les 2 à 3 ans.

Après le traitement, les lésions peuvent légèrement augmenter de volume, puis vont alors se stabiliser, diminuer voire finir par disparaître. C'est souvent le cas des petites tumeurs.

En ce qui concerne les effets indésirables, on retrouve dans 20% des cas l'apparition d'un hypopituitarisme, des neuropathies optiques (avec un risque minime si la distance entre la cible et le chiasma est supérieure à 5mm) ainsi que dans 1% des cas, des névrites optiques et des névrites crâniennes. Enfin, il est classique de noter des céphalées importantes dans les 48 heures suivant la radiochirurgie : ces céphalées sont en général bien calmées par des antalgiques de niveau I ou II.



Figure 38 : Casque et cadre stéréotaxique

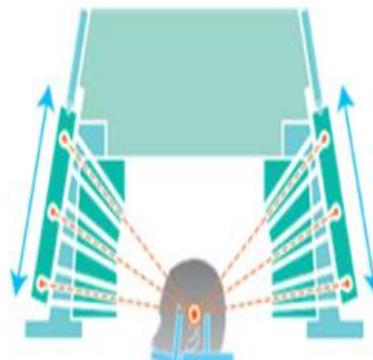


Figure 39 : Faisceaux de convergence

### 3. Conclusion

La radiochirurgie et la radiothérapie conventionnelle conservent une place dans l'arsenal thérapeutique des adénomes hypophysaires. Cependant, en cas d'hypersécrétion, l'écueil du délai d'efficacité est problématique, car il justifie un autre traitement antisécrétoire dans l'intervalle.

Avec l'efficacité des traitements médicamenteux, les indications de la radiochirurgie et de la radiothérapie sont de plus en plus limitées.

Les indications préférentielles de chacune de ces deux modalités thérapeutiques sont différentes, les effets secondaires également.

Cependant, même si en l'état actuel de nos connaissances, il semble que la radiochirurgie soit moins nocive que la radiothérapie, il manque des études avec un suivi très prolongé pour confirmer ces données.

#### **IV. Suivi** 37,38,82,83

L'ANSM a imposé le rajout dans le registre caractéristique produit (RCP) du médicament la nécessité de pratiquer une échographie cardiaque annuelle. Cependant une échographie en début de traitement paraît légitime pour dépister le sujet à risque puisque la présence d'une valvulopathie préexistante est probablement un des principaux facteurs de risque.

Une surveillance médicale est nécessaire au long cours dans plusieurs cas :

Tout d'abord s'il existe un résidu adénomateux, il faudra alors surveiller sa taille ainsi que les éventuelles répercussions de son volume sur le champ visuel et les autres hormones antéhypophysaires.

Si le patient est traité médicalement, un suivi s'impose afin de surveiller l'efficacité et la tolérance du traitement tout comme la taille de l'adénome, les potentielles répercussions de son volume sur les autres hormones antéhypophysaire mais aussi sur le champ visuel.

Peu importe la méthode de traitement utilisée (chirurgical, radiothérapie, médicamenteuse), le champ visuel et les différents axes hypothalamo- hypophysaires sont surveillés.

Si le patient est considéré en rémission, il est nécessaire de rechercher une éventuelle sécrétion résiduelle de prolactine qui signerait une récurrence de la maladie. Cette surveillance à vie est très régulière au début puis peut être espacée dans les situations de rémission.

Elle comprend bien sûr un examen clinique complet à la recherche de signes cliniques de récurrence ou de complications (troubles de la fonction sexuelle, gynécomastie, galactorrhée, troubles du cycle menstruel chez la femme, céphalées, troubles visuels...).

Elle peut inclure d'autres examens, dont l'intérêt est évalué au cas par cas :

- Dosages de la prolactine
- Dosages des autres hormones synthétisées par l'hypophyse.
- Imagerie par résonance magnétique (IRM) de l'hypophyse en cas de macroprolactinome.
- Champ visuel s'il existe un résidu adénomateux à proximité du chiasma optique.
- Surveillance des organes ou des fonctions sur lesquels l'hyperprolactinémie peut avoir un retentissement comme les os ou la fertilité...

# PARTIE 5 : PARTICULARITÉS DE LA PRISE EN CHARGE DE LA FEMME

## I. La grossesse <sup>119,120,121 122,123,124,127,129</sup>

### 1. Prolactinome et désir de grossesse

En plus d'une baisse de la libido, l'hyperprolactinémie entraîne un déficit gonadotrope fonctionnel responsable d'une infertilité.

C'est donc la normalisation de la prolactinémie qui entrainera la correction de ce déficit.

Cependant certains macroadénomes se compliquent parfois d'une atteinte organique de l'axe gonadotrope justifiant alors d'associer en plus du traitement médicamenteux des inducteurs de l'ovulation.

Si la patiente souhaite avoir un enfant, la thérapeutique sera poursuivie jusqu'à l'obtention d'une grossesse et l'agoniste dopaminergique arrêté dès le diagnostic biologique de grossesse posé.

Sera alors débutée une surveillance clinique et hormonale trimestrielle, et cela tout au long de la grossesse ainsi qu'en post-partum.

### 2. Grossesse et hypophyse

La grossesse a des répercussions majeures sur l'hypophyse à la fois sur le plan histologique, fonctionnel et morphologique.

Le volume hypophysaire augmente au cours de la grossesse selon les trois dimensions (voir figure 40). Cette augmentation résulte de l'hyperplasie exclusive des cellules lactotropes sous l'effet des œstrogènes qui représentent alors au troisième trimestre 50 % des cellules hypophysaires tandis que leur représentation est de 15 % en dehors de la grossesse.

L'hypophyse va croître de façon linéaire d'environ 0,08 mm par semaine pour un accroissement final en fin de grossesse de 3 mm, cette augmentation de volume viendra représenter une réelle menace pour le chiasma optique.

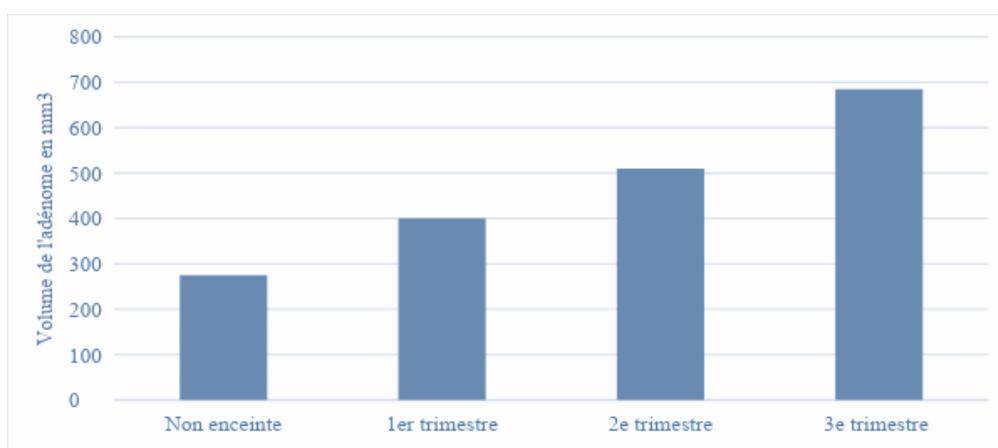


Figure 40 : Évolution physiologique du volume hypophysaire au cours de la grossesse (en millimètre cube)

Le comportement de la prolactine chez une patiente atteinte d'un prolactinome est différent de celui observé lors d'une grossesse normale puisqu'après l'arrêt du traitement médicamenteux, elle conservera un taux de prolactine supérieur à celui d'une femme saine.

Lors du premier trimestre, la prolactinémie restera supérieure à celle d'une femme enceinte saine mais elle atteindra aux second et troisième trimestre un taux stable et comparable (voir figure 41).

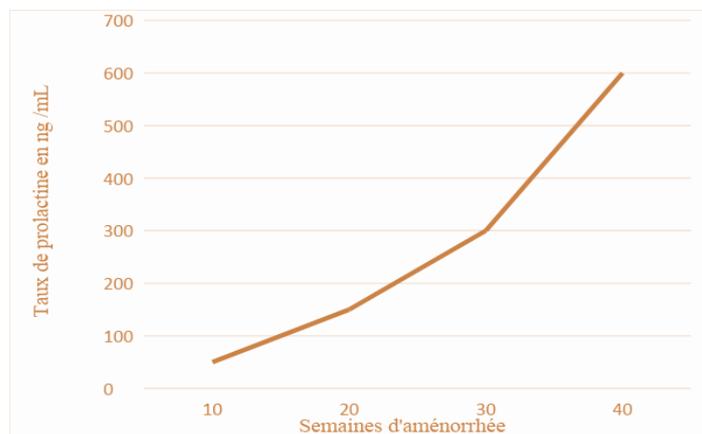


Figure 41 : Évolution physiologie du taux de prolactinémie (ng/mL) en cours de grossesse

La physiologie exacte de ces mécanismes reste en partie inconnue mais on sait que l'œstradiol stimule la sécrétion de prolactine et augmente l'activité mitotique des cellules lactotropes.

L'accouchement chez une femme porteuse d'un prolactinome reste un moment délicat pour l'hypophyse qui a été rendu vulnérable sur le plan vasculaire puisque son hyperplasie cellulaire augmente le risque de survenue de thrombose ou d'hémorragie.

### 3. Evolution tumorale <sup>129</sup>

Comme vu précédemment, les complications éventuelles du prolactinome durant la grossesse sont liées à l'augmentation du volume de la tumeur.

Les nombreux récepteurs aux œstrogènes situés sur les cellules lactotropes adénomateuses potentialisent l'effet de l'hyperœstrogénie sur l'évolutivité de l'adénome.

Le risque d'expansion tumorale est réel puisque les œstrogènes entraînent des modifications de la vascularisation de l'adénome favorisant ainsi un remaniement nécrotique, des hémorragies, voire une apoplexie de l'adénome hypophysaire. Ce risque reste néanmoins faible, dépendant de la taille de l'adénome et du traitement préalablement instauré.

Bien que le prolactinome ne soit pas une contre-indication à la grossesse, il reste recommandé de réaliser une évaluation neuroradiologique avant, en particulier pour les macroadénomes.

On note qu'en moyenne, un tiers de prolactine montre une croissance au cours de la grossesse.

Par ailleurs, il n'est pas utile d'effectuer un dosage de la prolactinémie pendant la grossesse chez les patientes porteuses d'un adénome, que ce soit un microadénome ou un macroadénome puisque celui-ci n'est pas corrélé à une augmentation de volume de l'adénome.

Le diagnostic de cette augmentation de volume et de son retentissement se fait principalement par un suivi clinique à la recherche d'un syndrome tumoral et la réalisation d'une IRM hypophysaire pour mettre en évidence la masse tumorale.

Il faudra avertir la patiente de la nécessité de consulter devant l'apparition de céphalées ou des troubles du champ visuel.

Un traitement par agoniste dopaminergique sera utilisé en première intention en cas de complications. Il est exceptionnellement envisagé une décision d'intervention en cours de grossesse ou un déclenchement.

### **3.1. Le microprolactinome**

Pour les microadénome (voir figure 42), exceptionnellement, une imagerie ou un champ visuel sont réalisés, mais ils ne doivent pas être pratiqués en systématique.

Lorsqu'ils ont été traités médicalement ou par une chirurgie hypophysaire, l'augmentation du volume au cours de la grossesse est très peu fréquente.

Des études existent et sont rassurantes en ce qui concerne l'évolution des microprolactinomes au cours de la grossesse.

Selon une étude de 1979, sur 91 femmes enceintes porteuses d'un microadénome non traité préalablement par chirurgie, il n'a été retrouvé qu'un seul cas de céphalées associées à des troubles visuels et 3 cas de céphalées seules.<sup>125</sup>

En 2006, Molitch dressa une méta-analyse incluant 457 patientes et conclut que le risque évolutif d'un microadénome au cours de la grossesse est de 2,6 %. Aucune patiente n'a nécessité un recours au traitement chirurgical.<sup>127</sup>

À la vue de ces données, on peut conclure que le risque évolutif cliniquement significatif des micro adénomes à prolactine, sans traitement chirurgical préalable à la grossesse reste faible estimé entre 0,9 et 6,1 % selon les séries.

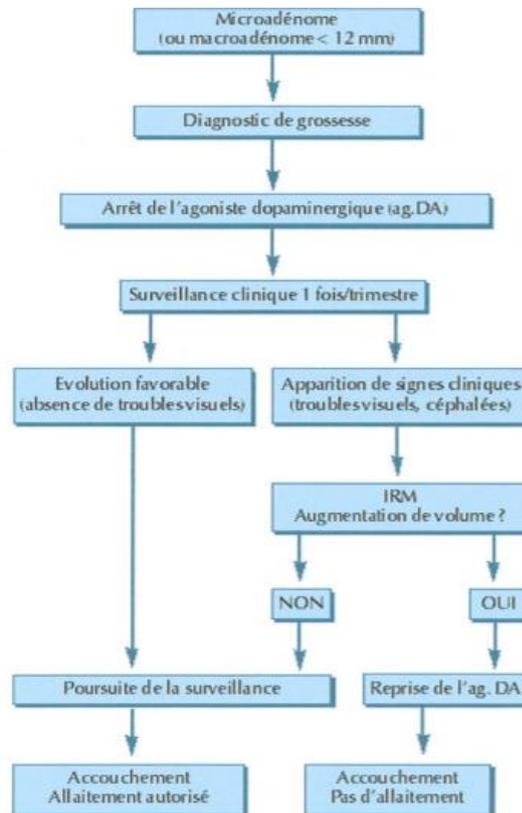


Figure 42 : Prise en charge des patientes présentant un microprolactinome au cours de la grossesse

### 3.2. Le macroprolactinome

En ce qui concerne les macroprolactinomes, on retrouve un risque évolutif plus important, à la fois sur les plans clinique et radiologique. Toutefois, ce risque évolutif est fonction du statut thérapeutique préexistant à la grossesse.

Une étude de Gemzell et Wang (1979)<sup>125</sup> a été menée sur deux groupes de patientes enceintes et porteuses d'un macroadénome.

Le premier groupe comportait 56 patientes non traitées par chirurgie ou radiothérapie au préalable. Ils ont alors constaté 19 cas évolutifs symptomatiques, soit 34%, ayant nécessité un recours au traitement chirurgical pour cinq femmes et médicamenteux pour deux autres.

Quant au second groupe comportant 70 patientes traitées en période pré-conceptionnelle par chirurgie, radiothérapie ou les deux combinées, une évolution clinique a été constatée dans 5 cas soit 7% d'évolution. L'étude de Molitch <sup>126</sup> menée sur 91 patients confirmait ces données.

Ainsi parmi les 45 patientes non traitées au préalable, 11 cas ont présenté une évolution clinique ou radiologique, soit 24.4%, 4 ont eu recours à une prise en charge chirurgicale et 2 à une prise en charge médicamenteuse. Seulement deux parmi les 46 patientes traitées avant la grossesse ont présenté des symptômes d'aggravation tumorale, soit 4.3%.

La durée du traitement durant la période pré-conceptionnelle pourrait jouer un rôle dans l'évolution tumorale au cours de la grossesse.

Pour conclure, le risque évolutif du macroadénome à prolactine en cours de grossesse est estimé à 5% si un traitement préalable a été instauré et de 30% dans le cas contraire.

La prise en charge diffère selon le volume tumoral (voir figure 43) :

- Pour les macroadénomes de petite taille (<12mm) ou avec une extension infrasellaire, ne menaçant pas les voies optiques :

Le traitement par agoniste dopaminergique sera stoppé dès le diagnostic de grossesse posé. Le suivi clinique sera plus strict avec un champ visuel réalisé systématiquement tous les 2 à 3 mois, ainsi qu'une IRM sans injection après le premier trimestre de grossesse. En cas d'involution tumorale, le traitement par agoniste dopaminergique sera repris.

- Pour les adénomes de plus grande taille ou avec une extension suprasellaire, menaçant les voies optiques :

Si le traitement médicamenteux est inefficace sur le volume adénomateux, une décompression chirurgicale est nécessaire avant le début de la grossesse. Le traitement médicamenteux par la bromocriptine sera poursuivi tout au long de la grossesse. Si le traitement ne s'avère pas efficace, un changement de molécule sera effectué en faveur de la cabergoline ou du quinagolide.

Le suivi clinique, biologique et radiologique sera le même que pour les macroadénomes ne menaçant pas les voies optiques.

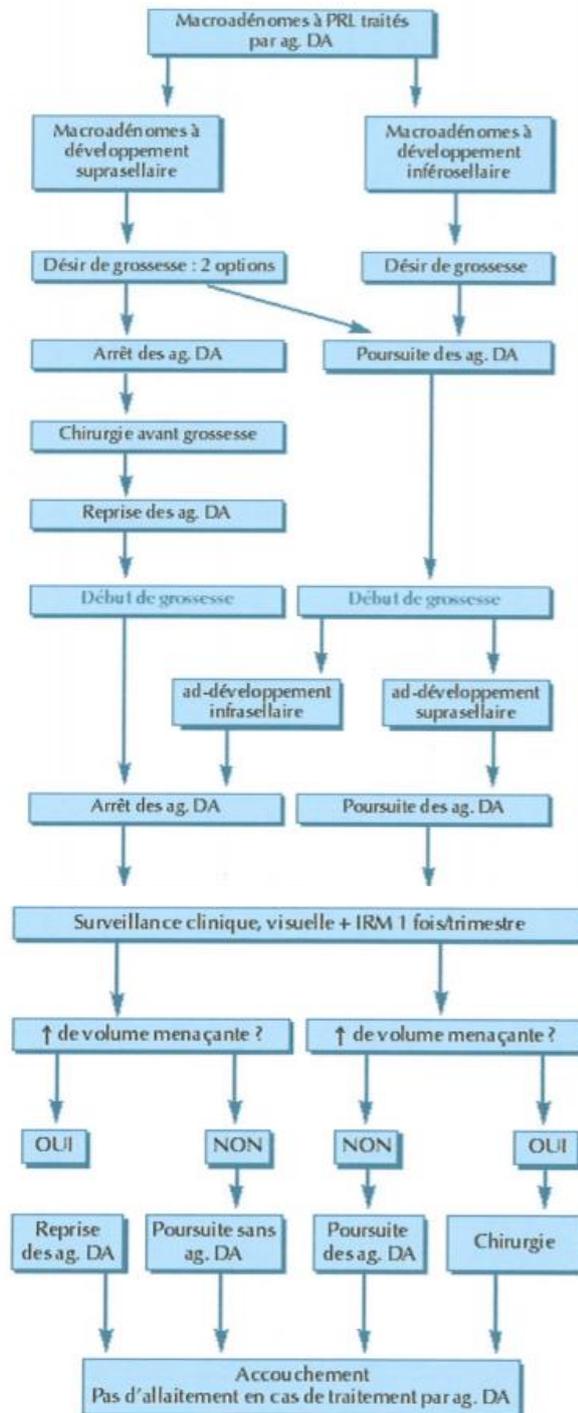


Figure 43 : Prise en charge des patientes présentant un macroprolactinome au cours de la grossesse

#### 4. Après la grossesse

Après une grossesse, on observe une diminution de l'hyperprolactinémie chez plus de la moitié des patientes.

On constate une réduction du volume dans environ 30% des cas voire une guérison chez 10% des patientes porteuses d'un macroadénome. Ce phénomène n'est pas encore clairement expliqué mais pourrait être lié aux modifications vasculaires dues à l'hyperœstrogénie passagère qui serait à l'origine de modifications inflammatoires entraînant une nécrose ou un micro-infarctus adénomateux

Une grossesse à terme favorise donc la réduction ultérieure des taux de prolactine et souvent l'involution de la tumeur de sorte que l'on considère la grossesse comme une forme de « traitement » des adénomes hypophysaires à prolactine.

Après la grossesse et l'arrêt de l'allaitement si celui-ci a eu lieu, une IRM permettra d'évaluer les conséquences de la grossesse sur l'évolution de la taille de l'adénome ainsi que des éventuels remaniements de celui-ci. Une prolactinémie sera également effectuée et un traitement médical mis en place si nécessaire.

## **II. Sécurité des agonistes dopaminergiques pendant la grossesse et l'allaitement** <sup>123,124,131</sup>

Le traitement par agonistes dopaminergiques doit être si possible arrêté dès le diagnostic de la grossesse posé. Néanmoins, un traitement par la bromocriptine peut être instauré et poursuivi jusqu'à l'accouchement si la patiente présente un syndrome tumoral.

La bromocriptine et la cabergoline sont des agonistes dopaminergiques présentant un bon profil de sécurité. Les données publiées à ce sujet sont nombreuses pour la bromocriptine mais reste moins importantes pour la cabergoline et le quinagolide.

### **1. La bromocriptine**

C'est le seul agoniste dopaminergique à avoir l'autorisation de mise sur le marché en cours de grossesse mais également celui pour lequel il y a le plus grand recul. Il est préférablement utilisé en première intention chez la femme enceinte.

En clinique, l'analyse d'un nombre élevé de grossesses exposées n'a révélé aucun effet malformatif ou foetotoxique particulier, son utilisation est donc possible quel que soit le terme de la grossesse.

### **2. La cabergoline**

Les données de pharmacovigilance sont peu fournies comparativement à la bromocriptine puisqu'aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été menée sur l'utilisation de la cabergoline chez la femme enceinte.

La cabergoline doit être utilisée pendant la grossesse uniquement si cela est réellement indiqué et après une évaluation précise du rapport bénéfice / risque.

Etant donné la longueur de la demi-vie de ce médicament et les données limitées sur les risques pour le bébé, il est recommandé aux femmes qui prévoient une grossesse d'arrêter le traitement par cabergoline un mois avant le moment prévu de la conception. Par ailleurs, si la patiente débute une grossesse pendant, celui-ci doit être suspendu dès que la grossesse est confirmée afin de limiter l'exposition du fœtus au médicament.

### **3. Le quinagolide**

Les données chez l'animal montrent l'absence de potentiel embryotoxique ou tératogène mais l'expérience clinique chez la femme enceinte est limitée.

Comme pour la cabergoline, il est préconisé d'arrêter ce médicament dès le diagnostic de grossesse établi même si aucun élément inquiétant n'est à signaler à ce jour.

### **III. L'allaitement** <sup>119,120,122</sup>

L'allaitement est envisagé au cas par cas dans la mesure où il n'y a pas eu d'évolution tumorale pendant la grossesse. En cas d'augmentation significative du volume adénomateux, les agonistes dopaminergiques seront repris et l'allaitement maternel contre-indiqué.

En cas de microprolactinome, l'allaitement maternel est autorisé car le risque de poussée tumorale est négligeable.

A l'inverse, en cas de macroprolactinome induisant une menace d'extension suprasellaire, il sera formellement contre-indiqué.

Dans certains cas, le traitement par agoniste dopaminergique est poursuivi pendant la grossesse, avec un arrêt éventuel en fin de grossesse dans le but d'autoriser l'allaitement en l'absence de menace chiasmatique.

### **IV. La contraception** <sup>132,133,134</sup>

#### **1. Contraception oestroprogestative et fréquence des prolactinomes**

Les œstrogènes ont un rôle stimulant sur la sécrétion de prolactine mais aussi sur la prolifération ainsi que la survie des cellules lactotropes. Il est donc logique de penser que les œstrogènes présents dans certains contraceptifs pourraient avoir un effet sur la stabilité du prolactinome.

Les études sur lesquelles s'appuyer sont par ailleurs peu nombreuses et anciennes.

Il n'y a pas de preuve d'une augmentation de la fréquence des prolactinomes chez les patientes sous contraception oestroprogestative.

Les études de Shy et coll <sup>137</sup> ont montré que le risque relatif d'avoir un adénome à prolactine n'était pas significativement différent chez des femmes n'ayant jamais reçu d'oestroprogestatif et chez les femmes ayant reçu ce traitement pour un souhait de contraception.

Cependant, ils constatent que le risque relatif est significativement augmenté lorsque les femmes ont reçu un oestroprogestatif dans le but de corriger des troubles du cycle menstruel.

L'hypothèse de ces auteurs est que le prolactinome préexiste probablement lors de la mise en route de la contraception.

Les contraceptions oestroprogestatives ont longtemps été contre-indiquées en cas d'adénomes à prolactine, cependant il n'a pas été démontré d'augmentation de la fréquence des adénomes à prolactine chez les patientes sous contraception oestroprogestative.

## 2. Quelle contraception utiliser ?

Le traitement par agonistes dopaminergique va avoir pour conséquence la normalisation de la prolactinémie ainsi que la reprise des cycles ovulatoires. La patiente verra alors sa fertilité retrouvée et sera susceptible de tomber enceinte ce qui va nécessiter la mise en place d'une contraception efficace si une grossesse n'est pas souhaitée.

Par ailleurs, une hyperprolactinémie modérée n'empêche pas toujours la survenue d'une grossesse.

A cela s'ajoute le fait qu'hormis la bromocriptine, le recul concernant les risques pour le fœtus dont la mère est traitée par agonistes dopaminergiques n'est pas assez important.

On a pu voir que les œstrogènes tendent à augmenter l'activité des cellules lactotropes et par la même occasion induisent une augmentation de la prolactine.

Le problème du choix de la contraception hormonale chez les patientes ayant un adénome à prolactine a fait l'objet d'une réflexion au sein de la Société française d'endocrinologie, et un consensus a été publié en 2007.<sup>136</sup>

Il affirme qu'il n'y a pas de contre-indication formelle à l'utilisation d'une contraception oestroprogestative chez une patiente ayant un prolactinome bien contrôlé par un traitement par agoniste dopaminergique, à condition qu'il soit poursuivi pendant toute la durée de la contraception.

Bien que les données concernant ce point dans la littérature soient limitées, elles semblent rapporter que la prescription de contraceptifs oestroprogestatifs ne semble pas modifier les taux de prolactine, ni même le volume tumoral.

Sachant que les grossesses qui induisent des taux plasmatiques d'œstradiol très élevés sont autorisées chez ces patientes, la prescription de pilule oestroprogestative semble peu risquée en comparaison.

Il est donc autorisé de prescrire une pilule contraceptive si elle contient moins de 35µg d'éthynylestradiol chez une patiente porteuse d'un microadénome à prolactine.

Il sera cependant nécessaire d'évaluer la prolactinémie par un dosage sanguin avant et trois mois après la mise en place de la contraception.

Chez les patientes présentant un microprolactinome, une IRM sera réalisée dans l'année qui suit la mise en route de la contraception afin de s'assurer qu'elle ne provoque aucune croissance tumorale, plus rapidement s'il existe une augmentation des taux de prolactine.

Concernant la prescription d'une contraception oestroprogestative chez les patientes porteuses d'un macroadénome à prolactine, elle doit être évaluée au cas par cas et l'impact du médicament sur l'adénome doit être étroitement surveillé.

Chez ces patientes, l'IRM sera réalisée plus précocement, à 3 mois et la surveillance clinique et biologique sera plus régulière.

Enfin, en cas d'intolérance aux agonistes dopaminergiques, l'indication éventuelle d'une contraception oestroprogestative est discutée au cas par cas pour les patientes présentant un microadénome.

Bien évidemment, il conviendra d'informer les patientes sur le fait que ce type de prescription masque les conséquences cliniques de l'hyperprolactinémie et qu'elles doivent rester attentives à leur pathologie.

Les microprogestatifs et macroprogestatifs semblent être une alternative possible aux œstrogènes.

Par ailleurs, les microprogestatifs nécessitent une observance très stricte, peuvent occasionner des troubles du cycles et sont moins bien tolérés.

Les macroprogestatifs quant à eux sont très prescrits en pratique et présentent une plus grande sécurité contraceptive que les microprogestatifs et même un effet anti prolactine pour les norstéroïdes qui ne possèdent cependant pas d'AMM pour cette indication.

Néanmoins, ils sont souvent responsables de troubles des règles et d'un état d'hypoestrogénie à long terme.

Pour terminer, leur impact sur la prolactinémie n'étant pas évalué, leur prescription doit se limiter aux patientes qui tolèrent mal les oestroprogestatifs.

## **V. La ménopause** <sup>119, 135, 136</sup>

### **1. Ménopause et arrêt des agonistes dopaminergiques**

En cas de microadénome, le traitement par agonistes dopaminergiques peut être stoppé lors de la ménopause puisque l'hyperprolactinémie dans ce cas n'a pas d'effets délétères éventuels en dehors de ses effets sur la fonction gonadotrope.

Le risque d'évolutivité tumorale est très faible, le respect de la fonction gonadotrope n'est plus un objectif et la galactorrhée s'efface parallèlement à l'installation de l'hypoestrogénie.

A cela s'ajoute une normalisation très fréquente de la prolactinémie après la ménopause.

Le traitement par agoniste dopaminergique ne sera donc réinstauré qu'en cas de galactorrhée gênante.

En ce qui concerne les patientes porteuses d'un macroadénome, la poursuite du traitement par agonistes dopaminergiques reste souvent nécessaire et va dépendre du volume de la tumeur.

Bien évidemment, un suivi reste indispensable dans les deux cas puisque les symptômes classiques de l'hyperprolactinémie qui sont les troubles des règles et les galactorrhées disparaissent avec l'activité ovarienne.

## **2. Ménopause et traitement hormonal substitutif œstroprogestatif**

Le traitement hormonal substitutif est prescrit dans deux situations :

- En cas d'insuffisance hypophysaire séquelle d'un macroprolactinome compressif ou d'un traitement chirurgical ayant induit une insuffisance gonadotrope
- En cas de troubles gênants pour la patiente liés à la ménopause

L'hyperprolactinémie n'est pas une contre-indication au traitement hormonal substitutif.

Il est tout à fait possible de prescrire à une patiente porteuse d'un prolactinome un traitement hormonal substitutif afin de traiter des troubles du climatère ou ostéoporotiques.

Ce traitement va prolonger l'imprégnation hormonale préexistante et aucun suivi particulier ne sera requis aux posologies habituelles.

Il convient préalablement d'évaluer la balance bénéfice – risque avant la mise en place de ce traitement. Les antécédents de cancer du sein sont une contre-indication absolue, de même que certaines lésions tumorales développées dans l'aire hypothalamo-hypophysaire et étant fortement sensibles aux œstrogènes.

L'administration d'estradiol par voie transdermique doit être préférée à la voie orale car elle permet d'éviter l'induction de la synthèse protéique par l'hépatocyte et limite ainsi le risque cardiovasculaire.

Chez les patientes non hystérectomisées, un traitement progestatif, continu ou cyclique, doit être associé afin d'éviter le risque d'hyperplasie ou de cancer de l'endomètre.



# CONCLUSION

Bien qu'il reste une pathologie assez rare, le prolactinome est la plus fréquente des tumeurs hypophysaires diagnostiquées chez la femme. Sa découverte se fait fréquemment de manière fortuite, notamment lors d'une consultation de procréation quand un couple présente des difficultés pour avoir un enfant.

La prise en charge suit un protocole assez précis et débute par l'administration d'un agoniste dopaminergique dont l'efficacité est largement démontrée même s'il n'est parfois pas suffisant à lui seul pour obtenir une guérison totale. Son efficacité étant dépendante de la bonne observance du patient qui aura également un impact non négligeable sur le risque de récurrence

Parmi les agonistes dopaminergiques prescrits, on retrouve trois molécules : La bromocriptine, la cabergoline ou encore le quinagolide avec une préférence pour la cabergoline qui semble mieux tolérée et dont la prise hebdomadaire facilite l'observance du patient.

Par ailleurs, cette dernière possède des effets indésirables rares mais gravissimes que sont la fibrose cardiaque et la régurgitation valvulaire qui nécessitent une surveillance cardiaque préalable à la mise en place du traitement et pendant toute la durée de celui-ci. Néanmoins, au vu des études réalisées sur son utilisation dans la maladie de Parkinson et dans les prolactinomes, il semble que le risque de survenue de ces valvulopathies soit moins élevé chez les patients atteints d'adénomes hypophysaires à prolactine puisque les doses utilisées chez ces derniers sont généralement plus faibles et sur des durées moins longues.

Pour les patients ne répondant pas correctement au traitement médical ou ne le supportant pas, il est possible d'avoir recours à la chirurgie

En ce qui concerne les spécificités de la femme, notamment liés à la contraception, elle doit être adaptée à chaque cas et repose essentiellement sur l'utilisation d'une molécule oestroprogestative classique en cas de microadénome.

Enfin, la grossesse nécessite une surveillance étroite et rapprochée. Le traitement par agoniste dopaminergique peut être stoppé et l'allaitement mis en place pour la majorité des patientes présentant un microadénome. En cas de macroadénome, une prise en charge spécifique est nécessaire surtout si le volume de la tumeur menace les voies optiques.

A ce jour, les données de pharmacovigilance sont très rassurantes concernant l'utilisation des agonistes dopaminergiques chez la femme enceinte, notamment pour la bromocriptine pour laquelle on a un plus grand recul. La cabergoline et la quinagolide ont bien souvent de meilleurs résultats mais étant des molécules plus récentes, on leur préférera la bromocriptine si désir de grossesse il y a ou chez les patientes enceintes. Elles constituent alors un traitement de seconde intention.



# BIBLIOGRAPHIE

- (1). Thèse L'adénome hypophysaire à prolactine - M. Flahaut - 2013 - <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01301575/document>
- (2). EMC Neurologie - Les Adénomes Hypophysaires - Article 17-260-A-10 E. Jouanneau, G.Raverot, J.Trouillas, G.Brassier - 2015, [https://www-em-premium-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/showarticlefile/963439/17-62876\\_plus.pdf](https://www-em-premium-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/showarticlefile/963439/17-62876_plus.pdf)
- (3). Tumeurs de l'hypophyse et de la région sellaie - G. Brassier & All - EMC Neurologie - Article 17.260.1.10 - 1996
- (4). Macroprolactinome géant : à propos d'un cas - Revue francophone des laboratoires - Volume 2020, numéro 518 - pages 72-75 - I. Mouayche, R. Bahri, S. Khayati, A. Boukhira, S. Chellak – 2020
- (5). Adénomes hypophysaires – Encyclopédie pratique de médecine - G. Turpin & All – 3.0600 - 1998, <https://www-em-premium-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/showarticlefile/2879/tm-19068.pdf>
- (6). Pathologie hypophysaire et NEM 1 - D.Betea, H.Valdes Socin, A.Beckers - 2000, <https://www-em-premium-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/showarticlefile/75069/index.pdf>
- (7). Adénomes hypophysaires familiaux - La Presse Médicale  
Volume 38 - numéro 1 - pages 112-116 - Maria Cristina Burlacu, Maria Tichomirowa & All - 2008
- (8). Poster du 27<sup>e</sup> congrès de la SFE - Annales d'endocrinologie - Pages 354 - 462 -Elsevier Masson – 2010
- (9). Pituitary tumors : Pathophysiology, clinical manifestations and management - Endocrine related cancer - pages 287 - 305 - B.M. Arafah & All – 2001
- (10). Le système endocrinien : l'hypothalamus et L'hypophyse - YouTube- Soulaïmane El Kaouri - 2019, <https://www.youtube.com/watch?v=yXpdij67A1c>
- (11). Medical management of prolactin-secreting pituitary adenomas - pages 55-65 - M.E.Molitch – 2002.
- (12). Hypothalamus - D.Hasboun – CHUPS Jussieu - 2007, [http://www.chups.jussieu.fr/polys/eia\\_neuro/hypothalamus\\_eia.pdf](http://www.chups.jussieu.fr/polys/eia_neuro/hypothalamus_eia.pdf)
- (13). Contrôle hypothalamique des sécrétions hormonales – M.Grino, C.Olivier – Volume 12 – 2015, [https://www-em-premium-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/showarticlefile/996904/10-64277\\_plus.pdf](https://www-em-premium-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/showarticlefile/996904/10-64277_plus.pdf)
- (14). Anatomie et histologie de l'hypophysaire humaine - J.Trouillas & All, - EMC - 2007, <https://www-em-premium-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/showarticlefile/60787/10-39075.pdf>
- (15). Hypophyse - EMC Pédiatrie - Pages 232-257 - L. Léger &All - 2004
- (16) Imagerie normale de la région hypothalamo-hypophysaire. Encycl Med Chir - Radiodiagnostic - Squelette normal – Neuroradiologie - Appareil locomoteur - 30-810-A-20 – F. Cattin & All - 1998
- (17). Contrôle hypothalamique des sécrétions hormonales antéhypophysaires- Olivier.C, Grinio.M – 2015, <file:///C:/Users/invite/AppData/Roaming/Zotero/Zotero/Profiles/c9y0j5a6.default/zotero/storage/4TNQBKPU/11.html>
- (18), Progesterone Suppression of Estrogen-Stimulated Prolactin Secretion and Estrogen Receptor Levels in Rat Pituitary Cells - Egil.Haug - Volume 104, Issue 2 - Pages 429 - 437- 1979, <https://doi.org/10.1210/endo-104-2-429>
- (19). Régulation transcriptionnelle du gène de la prolactine humaine International Journal of Medical Sciences - Marc Muler, Monique Berwaer, Laure Caccavelli & All - 1998, [http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/1096/1998\\_5\\_580.pdf?sequence=5](http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/1096/1998_5_580.pdf?sequence=5)
- (20). Physiologie de la prolactine - Gynécologie - (1) :1-13 [Article 146-G-10 -P.Touraine, V.Goffin - 2015
- (21). Régulation transcriptionnelle du gène de la prolactine humaine - International Journal of Medical Sciences - Muller, M., Berwaer & All - n° 14 -Pages 580-586 - 1998.
- (22). Extrait des Mises à jour en Gynécologie et Obstétrique - Tome 20 - M. Tournaire - 1996, [http://www.cngof.asso.fr/d\\_livres/1996\\_GO\\_129\\_lecomte.pdf](http://www.cngof.asso.fr/d_livres/1996_GO_129_lecomte.pdf)
- (23). Structural variants of prolactin : occurrence and physiological significance -Pages 354-399 - Endocrine reviews - Y.N.Sinha - 1995 .

- (24). Physiologie de la prolactine – P.Tourraine & All – 2020 , <https://www-em-premium-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/showarticlefile/29161/10-39550.pdf>
- (25). Prolactinoma through the female life cycle - Cocks Eschler D, Javanmard P, Cox K, Geer EB - 2017, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29177641>
- (26). Contraception – Hormonologie – Chapitre 4.4- Elsevier Masson - 2011
- (27). Physiologie de la prolactine – Endocrinologie - Nutrition - S1155-1941(16)64278-6
- (28). Cycle menstruel – Gynécologie – P.Merviel & All – 2020, [https://www-em-premium-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/showarticlefile/1329845/00-942534\\_plus.pdf](https://www-em-premium-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/showarticlefile/1329845/00-942534_plus.pdf)
- (29). Le retour du nouveau-né -Physiologie de la lactation -Chapitre 14 - M.Groussin-Weyland – 2010
- (30). La structure des récepteurs de la prolactine et de l'hormone de croissance est maintenant connue - Synthèse MS – Paul A.Kelly & All – pages 77 - 784 – 1990, [http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/4235/MS\\_1990\\_8\\_778.pdf?sequence=1](http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/4235/MS_1990_8_778.pdf?sequence=1)
- (31) . Impact de la signalisation constitutive du récepteur de la prolactine sur la physiopathologie mammaire – Thèse doctorat – I.Cherifi – 2014, <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-01195990/document>
- (32) . Biologie de la lactation – Obstétrique - [5-008-A-30] – Louise.M.Audebine – 1997
- (33). Breast cancer risk in hyperprolactinemia:- a population-based cohort study and meta-analysis of the literature - Dekkers OM, Ehrenstein V, Bengtsen M et al. - European J of Endocrinology – 2015, <https://www.gyneco-online.com/endocrinologie/risque-de-cancer-du-sein-en-cas-d%e2%80%99hyperprolactin%c3%a9mie>
- (34). Prolactine et risque de cancer du sein - V.Goffin, P.Tourraine - pages 145 -163 - - 2013, [file:///C:/Users/invite/Downloads/Prolactine\\_et\\_risque\\_de\\_cancer\\_du\\_sein%20\(4\).pdf](file:///C:/Users/invite/Downloads/Prolactine_et_risque_de_cancer_du_sein%20(4).pdf)
- (35). Diagnostic étiologique d'une hyperprolactinémie -Annales d'endocrinologie -Vol. 68 - pages 15-22) - Cortet-Rudelli, C., Sapin, R., Bonneville, J. F- Brue, T – 2007
- (36). Adémone hypophysaire Collège des Enseignants d'Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (CEEDMM) – Item 220 – 2011, <http://campus.cerimes.fr/endocrinologie/enseignement/item220/site/html/cours.pdf>
- (37). Diagnostic et prise en charge des hyperprolactinémies Consensus d'experts de la Société Française d'Endocrinologie (SFE), T.Brue & All – 2008, [http://fr.ap-hm.fr/sites/default/files/files/defhy/defhy\\_Brue2006MCEDconsensusHPRL\(3\).pdf](http://fr.ap-hm.fr/sites/default/files/files/defhy/defhy_Brue2006MCEDconsensusHPRL(3).pdf)
- (38). Prise en charge d'une galactorrhée – G.Canlorbe, C.Uzan – Traité de Médecine AKOS – 2016, [https://www-em-premium-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/showarticlefile/1074570/tm-55730\\_plus.pdf](https://www-em-premium-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/showarticlefile/1074570/tm-55730_plus.pdf)
- (39). Hyperprolactinémie - hypogonadismes centraux – les aménorrhées hypothalamo-hypophysaires – A.Bennet – 2007, <http://www.medecine.ups-tlse.fr/desc/fichiers/Hypogonadisme%20central%20et%20HyperPRL.pdf>
- (40). Insuffisance anté-hypophysaire – J.N.Kuhn & All – 2005, <https://www-em-premium-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/showarticlefile/31083/10-40232.pdf>
- (41). Hypogonadisme hypogonadotrope congénital – Annales d'endocrinologie – Volume 70 n°1 – Pages 2-13 – 2009
- (42). Tumeurs de l'hypophyse et de la région sellaire – Neurologie- 17.260.A.10 – G.Brassier – 1996, <https://www-em-premium-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/article/2548/resultatrecherche/7>
- (43). Apoplexie hypophysaire et baisse d'acuité visuelle bilatérale sévère : à propos d'un cas - G.Baglin & All - Journal Français d'Ophtalmologie - Volume 32, numéro 8 - pages 572-576 – 2009.
- (44). Apoplexie hypophysaire – Revue Neurologique – Volume 161, N°5 – Pages 587-589 – V.Biousse & All - 2005.
- (45). Insuffisance anté-hypophysaire – Médecine Sorbonne Université - I.Leroy, C.Jublanc – 2005, <http://www.chups.jussieu.fr/polys/endocrino/poly/POLY.Chp.21.html>
- (46). Adémone hypophysaire - Collège des Enseignants d'Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (CEEDMM) – Item 220- Université virtuelle médicale francophone - 2011 - <http://campus.cerimes.fr/endocrinologie/enseignement/item220/site/html/cours.pdf>
- (47). Insuffisance hypophysaire acquise de l'adulte - Endocrinologie-Nutrition - [64283] - pages 1155-1941- L. Moreau-Grangé & All- 2016.
- (48). Hypogonadismes hypogonadotrophiques chez l'homme – Endocrinologie et Nutrition – J.Young – 2000, <https://www-em-premium-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/showarticlefile/10485/10-24228.pdf>

- (49). Pièges diagnostiques des hyperprolactinémies chez la femme- Gynécologie Obstétrique & Amp - Fertilité - Volume 44, numéro 3 pages 181-186 – 2016, <https://www-em-premium-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/showarticlefile/1039790/main.pdf>
- (50). Prolactine – Biomnis – Biologie médicale spécialisée – 2013, <https://www.eurofins-biomnis.com/referentiel/liendoc/precis/PROLACTINE.pdf>
- (51). Méthodes physiques de séparation et d'analyse et méthodes de dosages des biomolécules – R.Lafont 2007, <http://www.snv.jussieu.fr/bmedia/lafont/dosages/D3.html>
- (52). Prolactine : pièges et difficultés pour le laboratoire - RFL - Revue francophone des laboratoires - Volume 2009, numéro 414 - pages 41-49 – C.Coussieu , 2009.
- (53). Référentiel des examens Biologie Clinique – CHU Liège – 2020, [https://www.chu.ulg.ac.be/jcms/c\\_351720/fr/prolactine-dosage](https://www.chu.ulg.ac.be/jcms/c_351720/fr/prolactine-dosage)
- (54). Test à la TRH – Biomnis – Euuofins- 2020, <https://www.eurofins-biomnis.com/services/tests-dynamiques/test-a-la-trh/>
- (55). Macroprolactine et test TRH – test MCP- Annales d'Endocrinologie - Vol 63, N° 4 Pages 310 –N.Jourdan & All 2002
- (56). Vraies et fausses hyperprolactinémies : comment les distinguer, dans le cadre du bilan d'infertilité ? Gynécologie Obstétrique & amp; Fertilité - Volume 30, numéro 4 - pages 276-281 -C.Decanter – 2002.
- (57). Pièges diagnostiques des hyperprolactinémies chez la femme –Gynécologie et fertilité – Volume 44 – pages 181-186- L.Veron & All – 2016.
- (58). Diagnosis and management of hyperprolactinemia: expert consensus – French Society of Endocrinology, T.Brue - 2007, <https://www-em-consulte.com/showarticlefile/77272/main.pdf>
- (59). Syndrome de la selle turcique vide - Troubles hormonaux et métaboliques - Ian M. Chapman , MBBS, PhD, University of Adelaide, Royal Adelaide Hospital – 2019, <https://www.msmanuals.com/fr/accueil/troubles-hormonaux-et-metaboliques/troubles-de-l'hypophyse/syndrome-de-la-selle-turcique-vide>
- (60). Hyperprolactinémies induites par les antipsychotiques : physiopathologie, clinique et surveillance - I - L'Encéphale - Volume 40, Issue 1, Pages 86-94 - .Besnard & All- 2014.
- (61) . Bases biochimiques et neurobiologiques de la psychiatrie – Psychiatrie - [37-040-A-10] –R.De.Beaurepaire - 2016, <https://www-em-premium-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/showarticlefile/29673/37-16945.pdf>
- (62). Suivi de patients sous médicaments neuroleptiques – Thèse – C.Abel.Coindoz – 2017, [file:///C:/Users/invite/Downloads/THph\\_2017\\_ABEL\\_COINDOZ\\_Chlo%C3%A9.pdf](file:///C:/Users/invite/Downloads/THph_2017_ABEL_COINDOZ_Chlo%C3%A9.pdf)
- (63) . Adénomes hypophysaires, Mise au point sur la pathologie et les techniques d'irradiation modernes – M.E.Chand-Fouché , P.Colin, P.Y.Blondiau- 2012, <https://www-em-premium-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/showarticlefile/734938/main.pdf>
- (64). IRM et adénomes hypophysaires - Annales d'EndocrinologieVol 67, N° 4 – pages 325-333- L. Harzallah , S. Boudabbous , H. Migaw , F. Harzallah , K. Ach , I. Hamdi , D. Bakir , L. Chaieb , C. Kraiem - 2006
- (65). L'IRM hypophysaire : indications et résultats en gynécologie et en obstétrique - Gynécologie Obstétrique & Fertilité - Volume 33, numéro 3 - pages 147-153 -J.-F. Bonneville, F. Bonneville, F. Cattin- 2005.
- (66). Imagerie par résonance magnétique de la région hypophysaire : aspects pathologiques - RADIOLOGIE ET IMAGERIE MÉDICALE : Musculosquelettique - Neurologique – Maxillofaciale - [31-630-A-10] – F.Bonneville, F.Cattin, J-F.Bonneville – 2007.
- (67). Imagerie par résonance magnétique : Bases physiques et contrastes – R.Felizardo & All – 2008, <https://www-em-premium-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/showarticlefile/1097911/28-53199.pdf>
- (68). Radiologie imagerie médicale – Saint Martin Boulogne - 2020, <https://www.rim-radiologie.fr/precautions.php>
- (69). Site de L'ANSM – Produits de contraste et IRM – 2020
- (70). Imagerie par résonance magnétique chez les patients porteurs de stimulateurs cardiaques et de défibrillateurs automatiques implantables : revue de la littérature - Annales de cardiologie et d'angiologie- Volume 59, numéro 4 - pages 221-228- R.P. Martins & All - 2010.

- (71). Adénomes à prolactine : diagnostic et prise en charge - La Presse Médicale - Volume 38, numéro 1 – B.Delemer - pages 117-124 – 2009.
- (72). Endocrinologie. Traitement des prolactinomes : quoi de neuf en 2010 ? – A.Sedda - Service de diabétologie, endocrinologie et nutrition HUG Genève -2011, <https://www.revmed.ch/RMS/2011/RMS-277/Endocrinologie.-Traitement-des-prolactinomes-quoi-de-neuf-en-2010>
- (73). Pituitary Incidentaloma - Freda et al, J Clin Endocrinol Metab - 2011, [https://www.hug-ge.ch/sites/interhug/files/structures/endocrinologie\\_diabetologie\\_hypertension\\_et\\_nutrition/documents/incidentalome\\_hypophyse\\_01\\_03\\_2012.pdf](https://www.hug-ge.ch/sites/interhug/files/structures/endocrinologie_diabetologie_hypertension_et_nutrition/documents/incidentalome_hypophyse_01_03_2012.pdf)
- (74). Advances in the treatment of prolactinomas – Endocrinology Revue- pages 485-534\_Gillam MP<sup>1</sup>, Molitch ME, Lombardi G, Colao A – 2006
- (75) . Session gynécologie médicale CNIT Paris-La Défense - N. Proust, C. Morinière S. Lemerle, P. May-Panloup, 2013, <https://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/21215.pdf>
- (76) . Thèse Hyperprolactinémie secondaire à un microadénome, à un macroadénome enclos ou idiopathique traitée par agonistes dopaminergiques : devenir des patients après la première fenêtre thérapeutique - Le Guillon Anne Claire - 2012, <https://pepite-depot.univ-lille2.fr/nuxeo/site/esupversions/a60fc451-d1a6-463b-b735-7d8c9df19615>
- (77). Les récepteurs dopaminergiques centraux : Aspects généraux - Revue Neurologique - Volume 160, numéro 8-9 - pages 862-870 – R.Bordet – 2004.
- (78). Ergot du Seigle – Wikipedia – 2019, [https://fr.wikipedia.org/wiki/Ergot\\_du\\_seigle](https://fr.wikipedia.org/wiki/Ergot_du_seigle)
- (79). Hyperprolactinémie secondaire à un micro-adénome, à un macro-adénome enclos ou à une hyperprolactinémie primaire idiopathique traitée par agonistes dopaminergiques : devenir des patients après plusieurs fenêtres thérapeutiques - A.-C. Le Guillou & All - Service d'endocrinologie, CHRU de Lille – 2013, <https://www-em-premium-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/article/835178/resultatrecherche/56>
- (80). Relations structure-activité: quelques notions utiles (ou éclairantes) - FARM 2219 - Université partenaire de l'Académie universitaire Louvain - Pages 46-48 – 2009, <https://www.farm.ucl.ac.be/FARM2129/2008-2009/Tulkens/SAR/Relations-structure-activite-2008-2009-07-05-09-NB.pdf>
- (81). Les récepteurs dopaminergiques centraux : Aspects généraux – Partie 1 – Neurologie – Volume160, N°6-9 – Pages 862-870 - R.Bordet – 2004
- (82). Pratiques de prescription des dérivés de l'ergot de seigle dans l'inhibition de la lactation en France – Volume 41 n°2 – Pages 167-173 – A.Mirkou & All – 2012
- (83). Pratiques de prescription des dérivés de l'ergot de seigle dans l'inhibition de la lactation en France – Actualités pharmaceutiques – Volume 57 – n°574S – pages 22-25 – V.Reyt & All – 2018
- (84). Bromocriptine et inhibition de la lactation : révision du rapport bénéfice-risque – Actualités pharmaceutiques – Volume 53 – Numéro 536 – Pages 45-47- A.Vuillet-A-Ciles – 2014
- (85). Bromocriptine (Parlodel) – VIDAL – 2013
- (86). Bromocriptine et inhibition de la lactation : utilisation restreinte et sous surveillance renforcée – D .Paitraud – 2015, [https://www.vidal.fr/actualites/15021/bromocriptine\\_et\\_inhibition\\_de\\_la\\_lactation\\_utilisation\\_restreinte\\_et\\_sous\\_surveillance\\_renforcee/](https://www.vidal.fr/actualites/15021/bromocriptine_et_inhibition_de_la_lactation_utilisation_restreinte_et_sous_surveillance_renforcee/)
- (87). Cabergoline – A review of its pharmacological properties and therapeutic potential in the treatment o hyperprolactinaemia and inhibition of lactation – Druges – pages 255-279 – A.Pitton & All – 1995
- (88). Avis de la comission de la transparence – HAS – Dostinex- 2004, <http://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/ct031562.pdf>
- (89). Cabergoline versus bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemia: a systematic review of randomized controlled trials and meta-analysis – Pituitary – N.Dos.Santos & All – pages 259-265- 2011.
- (90). Inhibition de la lactation : fin de la bromocriptine, longue vie à la cabergoline ? - Gynécologie Obstétrique & amp - Fertilité Volume 42, numéro 4 - pages 197-199 - L.Sentilhes - 2014
- (91) – VIDAL – Norprolac – 2020
- (92). Stérilités endocriniennes – Encyclopédie médico-chirurgicale –739. B.10. P.Lecomte & All – 2000, <https://www-em-premium-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/showarticlefile/1942/00-22226.pdf>

- (93). Traitement médical des adénomes hypophysaires sécrétants – Neurochirurgie - Volume 44 - N°5 - Page 309- 1998.
- (94). Reproductive toxicity of cabergoline in mice, rats, and rabbits- D.Beltrame, M.longo, G.Mazue- 1996, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8946561>
- (95). Potential cardiac valve effects of dopamine agonists in hyperprolactinemia. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism - pages1025-1033 – E.Valassi & All - 2010.
- (96). Cardiac and noncardiac fibrotic reactions caused by ergot-and nonergot- derived dopamine agonists. Movement Disorders - pages129-133 - F. Andersohn & All - 2009.
- (97). Recommendations for evaluation of the severity of native valvular regurgitation with two-dimensional and Doppler echocardiography – M. Enriquez- Sarano & All – Journal of American Society ofechocardiography – pages 777-802 – 2003.
- (98). Cabergoline and cardiac valve disease in prolactinoma patients : additional studies during long-term treatment are required - European Journal of Endocrinology – M.Kars & All- pages 363 -367 – 2008.
- (99). Long-term cardiac (valvulopathy) safety of cabergoline in prolactinoma -Indian Journal of Endocrinology and Metabolism - Shruti Khare, Anur R. Lilaag & all – pages 154-156 – 2017
- (100). Treatment with low doses of cabergoline is not associated with increased prevalence of cardiac valve regurgitation in patients with hyperprolactinaemia - F. Bogazzi & All - 2008, <https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2008.01779.x>
- (101). Long-term cabergoline therapy is not associated with valvular heart disease in patients with prolactinomas – Pituitary – S.Valiette & All – pages 153-157 – 2009.
- (102). Low dose cabergoline for hyperprolactinaemia is not associated with clinically significant valvular heart disease – Eurpean Jouenal of Endocrinology – A.Walkil & All – page 159 – 2008
- (103). Increased prevalence of tricuspid regurgitation in patients with prolactinomas chronically treated with cabergoline – A.Colao & All – Endocrinol Metab – 2008, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18682513>
- (104). Lévodopa, agonistes dopaminergiques et troubles du contrôle des impulsions – AFSSAPS – 2009, <file:///C:/Users/invite/Downloads/lp-090729-Levodopa.pdf>
- (105). Épisode maniaque et macroprolactinome : implications étiologiques et physiopathologiques - La Presse Médicale - Volume 47, numéro 7-8P1 - pages 692-695 – T.Tabril & All - 2018.
- (106). Adénomes hypophysaires agressifs et résistants au traitement - Annales d'Endocrinologie - Volume 74, numéro S1 - pages 3-12 –T.Cuny , P.Chanson -2013
- (107). Macroprolactinome invasif résistant au traitement médical chez un adolescent : à propos d'un cas - MA. Beaudoina & All – Endocrinologie - CHRU de Besançon – 2017, <https://www.congres-sfe.com/2017/eposters/bcc444a0-93e5-11e7-a5f1-e8c2100b0703.pdf>
- (108). Resistance aux agonistes dopaminergiques, que faire ? – Symposium SFE – Firendo – D.Minter - 2014 , <https://www.edimark.fr/sfe/2018/fi-2/resistance-agonistes-dopaminergiques-que-faire>
- (109). Aspects neurochirurgicaux des adénomes hypophysaires - K. Aniba, S.Gaillard - Service de neurochirurgie. Hôpital Foch - 2010, [https://www-em-premium-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/showarticlefile/243143/10-51188\\_plus.pdf](https://www-em-premium-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/showarticlefile/243143/10-51188_plus.pdf)
- (110). La neurochirurgie et les tumeurs hypophysaires - La Presse Médicale - Vol 30, N° 8 - page 391 – A. Visot – 2001.
- (111). Le point sur la place de la chirurgie dans le traitement des prolactinomes – Gynécologie obstétrique – Volume 30 N°5 -pages 367 – 373 - F.X.Roux, P.Page & All – 2006, <https://www-em-premium-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/showarticlefile/8972/main.pdf>
- (112). Interêt de la voie d'abord endonasale pour l'exerese des adénomes hypophysaires – Annales d'endocrinologie – pages 187-192 – Volume 63 n°3 – F.X.Roux & A – 2002
- (113). Trans-sphenoidal surgery for microprolactinoma : Anacceptable alternative to dopamine agonists ? – H.E.Turner& All – European Journal of endocrinology – pages140-147 – 1999.
- (114). Le point sur la place de la chirurgie dans le traitement des prolactinomes – Gynécologie obstétrique & amp – fertilité – Volume 30 n°5 – pages 367-373 – F.X.Roux & All – 2002.

- (115). Radiothérapie et radiochirurgie des adénomes hypophysaires. La Presse Médicale- pages 38, 133-139 – F.Castinetti, T.Brue – 2009.
- (116). Place de la radiothérapie dans le traitement des adénomes hypophysaires – J.M.Simon – HU Pitié salpêtrière - 2013, <https://fr.slideshare.net/all-in-web/recommandations-de-radiothrapie-dans-les-adnoms-hypophysaires-jmsimon>
- (117). Radiothérapie en conditions stéréotaxiques des tumeurs bénignes intracrâniennes - Cancer / Radiothérapie - Volume 16, numéro 5-6 - pages 410-417 – G.Noel, N.Bauer & All - 2012.
- (118). Radiosurgery for pituitary adenomas -Clinical Endocrinology - M. Brada, T. V. Ajithkumar, G. Minniti – 2004, <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/j.1365-2265.2004.02138.x>
- (119). Adénomes à prolactine et estrogènes : grossesse, contraception, traitement hormonal oestroprogestatif- Annales d'endocrinologie – pages 23-29 – S.Christin-Maître & All – 2007.
- (120) : Adénome à prolactine : du désir de grossesse à l'accouchement - Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la ReproductionVolume 42, n° 4 - pages 316-324 –I. Fatfouta & All - 2013.
- (121). Prolactinomas: how to handle prior to and during pregnancy?- - Andra.Glezer, M.D.Bronstein – 2018, <https://www.minervamedica.it/en/journals/minerva-endocrinologica/article.php?cod=R07Y2018N04A0423&acquista=1>
- (122). Pathologie hypophysaire et grossesse- Médecine clinique endocrinologie et diabète - pages 45, 61-66 – P.Caron- 2010
- (123) . Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction7 - Volume 42, n° 4, pages 316-324, Adénome à prolactine : du désir de grossesse à l'accouchement- 2013, <https://www.em-consulte.com/en/article/811149>
- (124). Pathologie endocrinienne et grossesse (en dehors du diabète sucré) - S. Gricourt : Praticien hospitalier, M. Peigne : Praticien hospitalier, D. Luton : Professeur des Universités, praticien hospitalier, chirurgien gynécologue accoucheur – 2016, <https://www.em-premium-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/showarticlefile/1107257/05-73372.pdf>
- (125) . Outcome of pregnancy in women with pituitary adenoma – C.Gemzell, C.F.Wang – 1979
- (126).Pregnancy and the hyperprolactinemic woman – The new england journal of medicine – 312.21 – pages 1364-1370 – Molitch & All - 1985
- (127). Women with prolactinoma--effect of pregnancy and lactation on serum prolactin and on tumour growth – pages 452-459 - Holmgren U, Bergstrand G, Hagenfeldt K
- (128). Prolactin secreting tumors : What's new ? Expert review of anticancer Therapy 6 – Pages 29-35 – Molitch & All – 2006
- (129). Pituitary tumors and pregnancy. Growth hormone & IGF research – N°13 – Pages 38-54 – M.E.Molitch – 2003
- (130) – Pituitary adenomas and pregnanc : Morphological MRI teatures – J.Radiol & All – pages 329-333 – 2002
- (131). CRAT- Centre de référence des agents tératogènes, <https://lecrat.fr/>
- (132). The safety of physiological estrogen plus progestin replacement therapy and with oral contraceptive therapy in women with hyperprolactinemia - pages 671-673 -L.Donovan & All - 1993
- (133). Two-yr treatment with oral contraceptives in hyperprolactinemic patients – Contraception – pages 69-73 – G. Testa & All - 1998
- (134). Hyperprolactinémie, contraception et grossesse – C.Cortet-Rudelli – 2013, [file:///C:/Users/invite/Downloads/Hyperprolactinemie\\_contraception\\_et\\_grossesse%20\(4\).pdf](file:///C:/Users/invite/Downloads/Hyperprolactinemie_contraception_et_grossesse%20(4).pdf)
- (135). Adénomes à prolactine : diagnostic et prise en charge - Traitement hormonal substitutif œstroprogestatif et adénome à prolactine - La Presse Médicale- Volume 38, n° 1, B.Delemer – 2009.
- (136). Prolactinoma and oestrogens : Pregnancy, contraception and hormonal replacement therapy – Ann Endocrinol Paris – P.Toirraïne & All – 2007
- (137). Oral contraceptive use and the occurrence of pituitary prolactinoma – 249.16 – Pages 2204-2207 – A.McTiernan & All – 1983

Université de Lille  
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE  
**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**  
Année Universitaire 2019 / 2020

**Nom : Coulon**

**Prénom : Camille**

**Titre de la thèse : L'adénome hypophysaire à prolactine ou prolactinome**

**Mots-clés : Adénome, adénome hypophysaire à prolactine, microprolactinome, macroprolactinome, prolactine, prolactinome, hyperprolactinémie, agonistes dopaminergiques, hypogonadisme, galactorrhées, Dostinex, Parlodel, hypophyse, aménorrhée, chirurgie transsphénoïdale.**

---

**Résumé :** Les prolactinomes sont les adénomes hypophysaires les plus fréquents. Leur traitement repose principalement sur l'utilisation des agonistes dopaminergiques, en particulier la cabergoline. L'efficacité de cette dernière est bien démontrée, tant pour normaliser la prolactinémie que pour réduire le volume tumoral. Un arrêt de cette dernière est envisagé après deux années de traitement lorsque la prolactine est normalisée et que les images IRM sont bonnes. Un faible risque de valvulopathie cardiaque subsiste lors de l'utilisation de la cabergoline, son emploi nécessite une surveillance rapprochée et la réalisation d'une échographie cardiaque avant tout installation de traitement.

Un recours à la chirurgie peut s'avérer nécessaire chez certains patients en cas d'adénome volumineux ou présentant un risque visuel.

Enfin, se pose la question de la prise en charge de la femme désirant un enfant et la stratégie thérapeutique à adopter pour optimiser les chances d'une grossesse et l'évolution de celle-ci.

---

**Membres du jury :**

**Président et conseiller de thèse :** Malika Balduyck, MCU-PH, HDR, Pharmacien, laboratoire de biochimie

**Assesseur :** Philippe Gervois, MCU, HDR, Pharmacien, laboratoire de Biochimie

**Membre extérieur :** Cardey Edouard, pharmacien à Lille