

Diagnostic et prise en charge des hyperprolactinémies

Consensus d'experts de la Société Française d'Endocrinologie (SFE)

Thierry Brue, Brigitte Delemer, et les membres du groupe de travail de la SFE pour le consensus sur les hyperprolactinémies : Jérôme Bertherat, Jean-François Bonneville, Françoise Borson-Chazot, Olivier Chabre, Philippe Chanson, Sophie Christin-Maitre, Bruno Claustrat, Christine Cortet-Rudelli, Henry Dufour, Bruno Estour, Michel Jan, Philippe Jaquet, Paul Kelly, Gilles Perrin, Rémy Sapin, Philippe Touraine, Jacqueline Trouillas, Jacques Young.

Thierry Brue :
Service d'Endocrinologie,
CHU Timone,
13385 Marseille Cedex 5

Brigitte Delemer :
Service d'Endocrinologie,
CHU de Reims,
51092 Reims Cedex

Jérôme Bertherat :
Service d'Endocrinologie,
CHU Cochin,
75674 Paris Cedex 14

Jean-François Bonneville :
Service de Neuroradiologie B,
CHU Jean Minjoz,
25030 Besançon

Françoise Borson-Chazot :
Service d'Endocrinologie,
Groupement hospitalier Est,
69677 Bron Cedex

Olivier Chabre :
Service d'Endocrinologie,
CHU de Grenoble,
38043 Grenoble Cedex

Philippe Chanson :
Service d'Endocrinologie,
CHU de Bicêtre,
94275 le Kremlin-Bicêtre

Sophie Christin-Maitre :
Service d'Endocrinologie,
Hôpital Saint-Antoine,
75571 Paris Cedex 14

Bruno Claustrat :
Service de Radio-Analyse,
Groupement hospitalier Est,
69677 Bron cedex

Christine Cortet-Rudelli :
Service
d'Endocrinologie,
CHU de Lille,
59037 Lille Cedex

Henry Dufour :
Service de Neurochirurgie,
CHU Timone,
13385 Marseille Cedex 5

Bruno Estour :
Service d'Endocrinologie,
CHU de Saint-Étienne,
42055 Saint-Étienne Cedex

Michel Jan :
Service de Neurochirurgie,
CHU de Tours,
27044 Tours Cedex 1

Philippe Jaquet :
Service d'Endocrinologie,
CHU Timone,
13385 Marseille Cedex 5

Paul Kelly :
Unité INSERM 584,
Université René Descartes-
Paris 5,
Site Necker,
75730 Paris Cedex 15

Gilles Perrin :
Service de Neurochirurgie,
Groupement hospitalier Est,
69677 Bron cedex

Rémy Sapin :
Laboratoire d'Explorations
Fonctionnelles,
par les Isotopes,
Hôpital Civil,
67091 Strasbourg Cedex

Philippe Touraine :
Service d'Endocrinologie,
Groupe Hospitalier
Pitié-Salpêtrière,
75651 Paris Cedex 13

Jacqueline Trouillas :
Laboratoire d'Histologie,
Faculté de Médecine Lyon,
RTH-Laennec,
69732 Lyon Cedex 8

Jacques Young :
Service d'Endocrinologie,
CHU de Bicêtre,
94275 le Kremlin-Bicêtre

Correspondance :
Thierry Brue :
Fédération d'Endocrinologie,
Diabète,
Maladies Métaboliques
et Nutrition,
Hôpital de la Timone,
264 rue St Pierre,
13385 Marseille Cedex 5
Tél. : 04 91 38 55 05.
Fax : 04 91 38 45 42.
Email : thierry.brue@mail.ap-hm.fr

Mots-clé :
Prolactine,
Adénome hypophysaire,
prolactinome,
Neurochirurgie,
Agonistes dopaminergiques

Les du Congrès de la SFE à Strasbourg en octobre 2005, une session de consensus a été consacrée à une thématique fréquente et importante pour les endocrinologues : le diagnostic et la prise en charge des hyperprolactinémies. Le présent texte représente l'aboutissement du travail issu de la deuxième édition de cette série de « consensus », la première ayant porté en 2004 sur « la prise en charge de l'hyperparathyroïdie primaire asymptomatique » (publiée dans un numéro spécial de Médecine Clinique Endocrinologie et Diabète en 2005).

Les symptômes liés à l'hyperprolactinémie, représentent un motif fréquent de consultation en particulier en Médecine Générale, en Endocrinologie, en Gynécologie et Médecine de la Reproduction. De nombreux aspects de ce thème sont sujets à controverse. Ainsi, nombre de médecins dans leur pratique quotidienne se posent des questions face à des situations cliniques particulières et souhaiteraient savoir s'il existe des positions consensuelles, ou des bases bien établies pour y répondre [1].

L'hyperprolactinémie

Sécrétée par les cellules lactotropes du lobe antérieur de l'hypophyse, la prolactine est soumise à une régulation inhibitrice prédominante par le contrôle inhibiteur permanent de la dopamine hypothalamique. Toute levée de ce frein, d'origine lésionnelle ou pharmacologique, s'accompagne d'une augmentation de la sécrétion de prolactine et aboutit à une hyperprolactinémie. À la différence des stimulines hypophysaires la prolactine agit directement sur les tissus cibles effecteurs de l'action biologique finale, en l'occurrence la lac-

tation. Sur la *glande mammaire*, la prolactine joue un rôle essentiel de préparation et de stimulation de la lactation. Cette hormone agit également sur les neurones hypothalamiques sécrétant la gonadolibérine (LHRH, ou GnRH, *Gonadotropin Releasing Hormone*). Les hyperprolactinémies provoquent un *hypogonadisme* par altération de la sécrétion pulsatile de GnRH, entraînant un défaut de stimulation de la production d'hormones gonadotropes (LH et FSH).

Cause de 20 à 25 % des consultations pour aménorrhée secondaire, l'hyperprolactinémie représente une situation clinique fréquente. Elle se définit par une élévation de la concentration plasmatique de la prolactine au-delà de la limite supérieure du dosage, variant selon la méthode utilisée le plus souvent de 15 à 25 ng/ml (soit 300 à 500 UI/ml environ). Les valeurs moyennes de prolactine sont légèrement plus faibles chez l'homme et chez la femme ménopausée, en l'absence de l'effet stimulateur des oestrogènes.

Quand doser la prolactine ?

Un dosage de prolactine doit être réalisé essentiellement devant des symptômes pouvant accompagner une hyperprolactinémie ou dans le cadre de pathologies pouvant révéler une atteinte hypophysaire comme certaines infertilités ou retards de croissance [2-5].

Devant des symptômes d'hyperprolactinémie

Chez la femme avant la ménopause, la première manifestation de l'excès de prolactine est généralement une *perturbation du cycle menstruel* : aménorrhée secondaire, oligo-spanioménorrhée (règles peu abondantes et espacées). Ce symptôme est évidemment masqué chez les femmes recevant une contraception hormonale. L'hyperprolactinémie peut se révéler alors seulement par les troubles du cycle après interruption de cette contraception : c'est la classique aménorrhée post-pilule. La *galactorrhée* peut aussi révéler un excès de prolactine, même si dans la majorité des cas les galactorrhées sont normoprolactinémiques. Des *troubles sexuels* comme une baisse de libido ou une dyspareunie

liées à l'hypoœstrogénie accompagnent fréquemment l'hyperprolactinémie. Le retentissement osseux de la carence prolongée en oestrogènes peut également se traduire par une *ostéopénie* découverte dans le cadre d'un bilan osseux plus souvent qu'à l'occasion d'une fracture pathologique [6]. Chez la femme ménopausée, la galactorrhée est beaucoup plus rare, en raison de l'hypoœstrogénie endogène et l'excès de prolactine se manifeste par très peu de signes fonctionnels. Chez la jeune fille on observe une aménorrhée primaire et selon l'âge d'apparition de l'excès de prolactine, une absence ou un *arrêt du développement pubertaire*.

Chez l'homme, les manifestations fonctionnelles de l'hyperprolactinémie touchent essentiellement la *fonction sexuelle* : baisse de la libido, dysérection [7-9]. A l'examen on peut trouver une *gynécomastie* et, beaucoup plus rarement, une galactorrhée. Le dosage de la prolactine doit faire partie du bilan biologique systématique pratiqué devant une gynécomastie de l'adolescent même si le rendement diagnostique en est faible.

Une hyperprolactinémie survenant à l'âge pédiatrique chez le garçon se manifeste par un *retard pubertaire* ou un arrêt pubertaire. *Les retards de croissance* qui peuvent être dus à un défaut de sécrétion d'hormone de croissance justifient un dosage de prolactine qui peut faire suspecter, en cas d'élévation, l'existence d'un syndrome de masse hypothalamo-hypophysaire (crâniopharyngiome, germinome, voire un macroprolactinome ...).

Un autre cas particulier est représenté par le *bilan d'une infertilité* au cours duquel le dosage de prolactine doit être réalisé au moins en cas de troubles du cycle chez la femme ou de baisse de la libido chez l'homme.

Devant un syndrome tumoral hypophysaire

Une hyperprolactinémie peut accompagner une tumeur intracrânienne soit par compression de la tige pituitaire par une lésion hypophysaire (adénome non sécrétant) ou suprasellaire (crâniopharyngiome, méningiome, germinome...) soit par sécrétion tumorale par un adénome à prolactine (prolactinome) ou un adénome à sécrétion mixte (hormone de croissance et prolac-

tine le plus souvent). Les symptômes les plus typiques d'une masse hypophysaire ou supra-hypophysaire sont de deux ordres : céphalées et troubles visuels.

Les *céphalées* en rapport avec un adénome hypophysaire sont habituellement à prédominance frontale, plus rarement orbitaire ou bi-temporale. Elles ne sont pas pulsatiles, leur intensité n'est pas directement corrélée au volume de la tumeur. 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.

Les troubles visuels liés à une compression chiasmatique ne sont souvent perçus que tardivement par les patients car ils concernent le champ visuel avant d'atteindre l'acuité visuelle. Il s'agit typiquement d'une hémianopsie bitemporale, mais toutes les variantes sont possibles. Ces troubles seront précisés par campimétrie. Ils impliquent une prise en charge rapidement efficace, médicale ou chirurgicale.

Dans le bilan d'une pathologie hypophysaire

Quelle que soit la pathologie hypophysaire suspectée, le dosage de prolactine apportera une information essentielle sur l'une des cinq lignées hormonales antéhypophysaires. En cas de macroadénome (lésion de plus de 10 mm) une élévation modérée de prolactine (inférieure à 100 ou 150 voire 200 ng/ml, soit 2000 à 4000 mUI/l) évoquera un mécanisme de compression de la tige pituitaire plutôt qu'un macroprolactinome car il existe une bonne corrélation entre le niveau de prolactine circulante et le volume des prolactinomes. Une volumineuse lésion hypophysaire s'accompagnant d'une hyperprolactinémie modérée correspond donc plutôt à un macroadénome non fonctionnel (le plus souvent gonadotrope), un méningiome, un crâniopharyngiome ou d'autres lésions ne sécrétant pas de prolactine mais interférant avec la régulation négative des cellules à prolactine. Dans l'acromégalie, comme dans tout adénome hypophysaire, il est tout particulièrement nécessaire de rechercher une sécrétion mixte [10].

Une situation de plus en plus fréquente est représentée par la découverte fortuite

d'une lésion hypophysaire sur une imagerie cérébrale (scanner ou Imagerie par Résonance Magnétique nucléaire : IRM) réalisée pour une raison indépendante de toute pathologie hypophysaire (par exemple lors d'un traumatisme crânien). Devant ces lésions dénommées « *incidentalomes hypophysaires* », le dosage de prolactine doit être systématique car les *microadénomes à prolactine* représentent le plus fréquent des adénomes sécrétants hypophysaires.

Diagnostic étiologique de l'hyperprolactinémie

L'hyperprolactinémie peut avoir de nombreuses étiologies

Il convient tout d'abord d'éliminer les *causes physiologiques*, en tout premier lieu une *grossesse*. La possibilité d'élévation de la prolactine –très minime- en réponse à un *stress* incite à recommander un prélèvement effectué dans des conditions de repos, mais n'impose pas la pose d'un cathéter et ne justifie pas de réaliser systématiquement des prélèvements multiples. En pratique, il n'apparaît pas nécessaire de tenir compte de la période du cycle, de l'horaire (en évitant la fin de nuit) ou des repas. Toutefois, compte tenu des diverses causes de fluctuations possibles, il est suggéré de ne poursuivre la démarche diagnostique en cas d'hyperprolactinémie modérée (moins de 5 fois la normale) qu'après contrôle de la concentration élevée sur un *deuxième prélèvement* en l'absence de toute prise médicamenteuse pouvant influencer ce dosage et si possible avec une trousse de dosage différente (autre laboratoire) afin de s'affranchir le cas échéant d'un artefact lié à des formes lourdes (cf. ci-dessous).

A ce stade, il est essentiel de rechercher systématiquement la *prise de médicaments* (Tableau) pouvant élever les concentrations de prolactine. En cas de prise de neuroleptiques, ces concentrations peuvent occasionnellement s'élever au-delà de 10 fois la limite supérieure de la normale. L'éventualité d'arrêt des thérapeutiques hyperprolactinémiantes doit être discutée avec le médecin traitant, les spécialistes concernés et le patient. Parfois peut être envisagé, ce remplacement par

Tableau. Liste des principaux médicaments hyperprolactinémiant.

Neuroleptiques	Effet hyperprolactinémiant
Phénothiazines	+++
Butyrophénones	+++
Thioxanthènes	+++
Benzamides	+++
Rispéridone	+++
Veralipride	++
Loxapine	+
Clozapine	0
Aripiprazole	0
Olanzapine	+
Pimozide	+
Antidépresseurs	
Tricycliques	+
Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine	
Fluoxétine	cas rapportés
Paroxétine	cas rapportés
Citaprolam	+/-
Fluvoxamine	+/-
Sertraline	+/-
Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline	
Venlafaxine	+/-
Traitements des nausées et vomissements	
Benzamides	+++
Dérivés des phénothiazines	+++
Antihistaminiques H2	
Cimetidine (Tagamet®)	+
Ranitidine (Azantac®)	+
Famotidine (Pepsidac®)	Cas rapportés
Antihypertenseurs	
Verapamil (Isoptine®, Tarka LP®)	++
Méthyl dopa (Aldomet®)	+
Reserpine (Tensionorme®)	+
Autres	
Morphine	+
Méthadone	+
Estrogènes à forte dose	+

un produit (neuroleptique par exemple) moins hyperprolactinémiant (Cf. Tableau). Lorsque l'arrêt du médicament hyperprolactinémiant a été jugé non souhaitable, la réalisation d'une IRM hypophysaire sera la seule manière de ne pas méconnaître une pathologie tumorale pouvant être la cause de l'hyperprolactinémie. Il n'est pas justifié d'interrompre une contraception orale ou un traitement hormonal substitutif dans

la plupart des cas. Si le médicament peut être interrompu, la prolactine devra être contrôlée dans un délai variable selon les cas : quelques heures pour les anti-émétiques, quelques jours pour les neuroleptiques non retard, plusieurs semaines pour les neuroleptiques retard, par exemple.

Si l'hyperprolactinémie n'entraîne pas de retentissement sur la fonction gonadique ou si les troubles du cycle peuvent

s'expliquer par d'autres causes, il est recommandé de rechercher une *macroprolactinémie*, prédominance de formes lourdes circulantes de prolactine en rapport avec des auto-anticorps antiprolactine. Cette situation artéfactuelle doit être également évoquée en cas d'IRM normale ou douteuse, de discordance dans la réponse aux traitements médicaux ou chirurgicaux, de grosses variations d'un dosage à l'autre chez un même patient [11, 14]. Un contrôle du dosage avec une trousse moins « sensible » à la macroprolactinémie oriente parfois vers ce diagnostic. La méthode de référence est la chromatographie. Mais longue et coûteuse, elle peut être remplacée, au moins en dépistage, par la précipitation au polyéthylène glycol (PEG), à condition que la technique soit correctement validée sur la plan méthodologique par le laboratoire qui la réalise. Une méthode de recherche de macroprolactinémie doit être à la disposition des centres référents de pathologie hypophysaire [15-22].

Le recours à des *tests dynamiques* n'est pas nécessaire en première intention. Ces tests ne doivent pas guider la décision d'indication d'une IRM. Ils peuvent toutefois être utiles dans certains cas [23-25], notamment lorsque l'IRM est douteuse : une stimulation insuffisante (< 100 %) après TRH ou métoclopramide (Primperan®) suggérant un microprolactinome, par opposition à des réponses stimulatives normales qui sont exceptionnellement observées dans les prolactinomes mais peuvent être observées en cas d'images lésionnelles artéfactuelles ou de lésions telles que certains kystes intra-hypophysaires.

En l'absence de démonstration d'un rapport coût-bénéfice favorable à un dosage systématique, la mesure de la TSH est nécessaire, au moins en cas de signe ou symptôme évocateur d'*hypothyroïdie* [26, 27] ou si l'IRM montre un aspect d'hyperplasie hypophysaire. Il est classique de recommander la réalisation d'un bilan rénal [28] voire hépatique pour éliminer l'existence d'une *insuffisance rénale chronique* ou *hépatique* qui peuvent entraîner une hyperprolactinémie par diminution de la clairance métabolique de la prolactine. Cependant, dans ces situations, l'affection causale est généralement connue et sera plus simplement retrouvée à l'interrogatoire. La mise en évidence d'une hyperprolactinémie

persistante, surtout si elle dépasse le double de la limite supérieure du dosage chez une patiente avec *syndrome des ovaires micropolykystiques (SOPK)* doit conduire, après avoir éliminé une macroprolactinémie, à la réalisation d'une IRM. Retenir un SOPK comme cause d'hyperprolactinémie (peut-être par l'intermédiaire d'une hyperœstrogénie relative) doit rester un diagnostic d'élimination [29].

Au terme de cette démarche diagnostique, si l'hyperprolactinémie confirmée n'a pas trouvé d'explication, la *réalisation d'une IRM hypophysaire* est nécessaire [30, 31]. Des coupes coronales en acquisitions T2, puis T1 avant et après injection sont habituellement suffisantes pour identifier les microadénomes. L'IRM dynamique lors de l'injection de gadolinium doit être interprétée avec prudence car elle est susceptible d'entraîner fréquemment de faux positifs. Des coupes dans les 2 autres plans sont nécessaires en cas de syndrome de masse. Dans les prolactinomes, la concentration de prolactine et le volume de l'adénome sont assez bien corrélés. En cas de valeurs de prolactine modérément élevées malgré une lésion volumineuse, il faut évoquer un mécanisme d'hyperprolactinémie par compression de la tige par une lésion non lactotrope, sans méconnaître la possibilité d'un « *effet crochet* » [32, 33]. Cet artefact de dosage conduit à trouver une valeur modérément augmentée en cas de concentration au contraire extrêmement élevée. Il doit faire demander un dosage après dilution (au 1/100^e par exemple).

Les prolactinomes

Les différents types de prolactinomes

Les adénomes hypophysaires sécrétant la prolactine sont appelés « prolactinomes » et représentent les plus fréquentes des tumeurs hypophysaires [34]. Ils sont classés selon leur taille, déterminée par IRM ou scanner : les microadénomes ont un diamètre inférieur à 10 mm tandis que les macroadénomes ont un diamètre supérieur ou égal à cette valeur arbitraire [35-39] et leur traitement a évolué au cours des dernières années [40].

Les adénomes à prolactine sont dans leur grande majorité bénins, d'origine monoclonale. Occasionnellement, un pro-

lactinome peut être agressif ou invasif localement, entraînant la compression des structures de voisinage. Ce type d'adénome est plus fréquent chez l'homme que chez la femme [41]. Des prolactinomes malins résistants aux traitements et disséminés à l'intérieur ou à l'extérieur du SNC ont été décrits mais sont extrêmement rares. Les adénomes mixtes sécrétant l'hormone de croissance et la prolactine sont bien connus; en général ces patients ont le tableau clinique de l'acromégalie et de l'hyperprolactinémie. La possibilité d'une cosécrétion d'hormone de croissance (*Growth Hormone, GH*) par un prolactinome doit être évaluée au moindre doute avant mise en route d'un traitement médical. Cette possibilité d'adénome mixte doit en particulier être évoquée lors du diagnostic d'un macroprolactinome.

Prolactinome et grossesse

Au cours de la grossesse normale, les œstrogènes exercent un effet stimulant sur la synthèse et la sécrétion de prolactine et favorisent la prolifération des cellules lactotropes. Chez la femme enceinte, l'hyperplasie hypophysaire est physiologique [42].

Dans les *microprolactinomes* les traitements par agonistes dopaminergiques rétablissent la fertilité dans plus de 90 % des cas. Un traitement chirurgical est parfois préconisé notamment en cas de résistance, intolérance, ou de souhait de la patiente. La bromocriptine est l'agoniste dopaminergique pour lequel on dispose du plus grand recul quant à l'utilisation pendant la grossesse. Ce médicament n'entraîne pas de risque fœtal ou maternel connu. Il n'a pas été observé d'effet tératogène sur un nombre plus limité de cas rapportés dans la littérature avec les autres agonistes dopaminergiques. Le quinagolide ou surtout la cabergoline, souvent mieux tolérés et plus efficaces, tendent à devenir le traitement médical de première intention malgré un recul moindre justifiant les précautions d'emploi de principe figurant dans les « mentions légales » de ces médicaments en France. Ces traitements pourront être utilisés en cas de désir de grossesse si le bénéfice en terme d'efficacité et de tolérance est jugé important [43-49]. Le risque de complications liées à l'augmentation de volume d'un microprolactinome en cours de grossesse est

exceptionnel (0,5 à 2 %); aussi dès le diagnostic de grossesse, le traitement par agoniste peut-il être interrompu, sauf cas particuliers. Il n'est pas recommandé de doser la prolactine pendant la grossesse (les valeurs normales pouvant atteindre plus de 300 ng/ml en fin de grossesse), d'effectuer de champ visuel ou IRM systématiques, mais uniquement en cas de céphalées ou de troubles visuels).

- *Dans les macroprolactinomes*, une augmentation de volume pendant la grossesse est observée dans 15 à 30 % des cas. Ceci peut justifier la poursuite du traitement agoniste dopaminergique pendant la grossesse. Un arrêt du traitement ne sera proposé qu'en l'absence de risque tumoral, en particulier un développement suprasellaire menaçant les voies optiques. Tous les deux à trois mois, un champ visuel sera réalisé et une IRM sans injection en cas de signes tumoraux (à éviter au premier trimestre). Une surveillance spécialisée (endocrinologue) est souhaitable en liaison avec le médecin traitant et l'obstétricien.

- *Dans le post-partum*, en cas de microadénome, l'allaitement est possible avec parfois une rémission de l'hyperprolactinémie. En cas de macroadénome, l'allaitement est contre indiqué si les agonistes sont poursuivis ou doivent être repris rapidement, comme en cas d'extension suprasellaire. Dans certains cas de macroprolactinomes n'ayant occasionné aucune complication tumorale pendant la grossesse, à discuter individuellement, cette reprise du traitement dopaminergique peut être différée pour permettre l'allaitement. C'est le cas dans les macroadénomes enclos par exemple.

Contraception et prolactinome

Les données de la littérature sont limitées. L'évolution de l'hyperprolactinémie sous contraceptifs oraux œstrogénostatifs ne semble pas révéler de modification de la concentration de prolactine et de l'imagerie. Les œstrogénostatifs font surtout courir le risque de masquer une hyperprolactinémie [50]. La contraception micro et macroprogestative (chez la femme de plus de 40 ans) présente des inconvénients de tolérance et ses effets ne sont pas évalués sur les concentrations de prolactine. Une contraception contenant une dose

d'éthynil estradiol inférieure à 35 microgrammes peut ainsi être proposée chez certaines patientes ayant un microadénome à prolactine sous réserve d'une surveillance plus particulière. La bonne tolérance des œstrogénostatifs doit être évaluée en effet par un dosage de la prolactinémie avant et 3 mois après mise sous pilule. Une évaluation de la taille de l'adénome par IRM dans la première année de leur utilisation pour s'assurer de l'absence d'effet sur la croissance tumorale est proposée par certains auteurs.

Traitements radicaux des prolactinomes

La chirurgie

L'efficacité des agonistes dopaminergiques pour contrôler l'hypersecretion de prolactine et réduire la masse tumorale dans la grande majorité des adénomes enclos ou invasifs ne justifie pas la chirurgie en tant qu'indication de première intention [51-53]. Il n'est pas démontré que le traitement dopaminergique puisse influencer la qualité d'un geste chirurgical ultérieur. Cependant la réduction ou la nécrose d'un adénome sous traitement médical peut rendre la visualisation de l'adénome et de ses limites par l'imagerie moins précise. Il est donc préférable d'avoir une discussion multidisciplinaire avant mise en route du traitement. Le geste chirurgical peut être indiqué dans des circonstances qui varient selon qu'il s'agit de microprolactinome ou de macroprolactinome [54, 55].

- *Dans les microadénomes* [56, 57] :

- résistance : rare (environ 5 à 10 %), ou réponse partielle avec prolactinémie non normalisée malgré des doses élevées d'agonistes et persistance d'une infertilité ou de règles irrégulières ou d'aménorrhée,
- intolérance persistante et gênante aux agonistes dopaminergiques (hypotension, troubles digestifs,...),

- choix du patient avec refus d'un traitement au long cours, désir de grossesse rapproché, anxiété que peut engendrer la présence d'une tumeur ou l'incertitude de l'évolution pendant la grossesse,

- microadénomes plurisécétrants : par exemple PRL et GH.

Il s'agit d'une adénomectomie élargie, visant à limiter le risque de récurrence. Elle

est réalisée par voie transsphénoïdale utilisant un abord transnasal ou souslabial.

Il n'y a pas de différence démontrée en terme de résultat entre la chirurgie utilisant un microscope opératoire et celle réalisée sous endoscopie. Dans les meilleures mains, on peut espérer 75 à 90 % de normalisation en post opératoire immédiat et une fécondité rétablie dans plus de 80 % des cas. Un diabète insipide transitoire peut survenir, mais il n'est qu'exceptionnellement définitif. Il est essentiel que l'intervention soit réalisée par un chirurgien expérimenté, effectuant un nombre suffisamment élevé d'interventions hypophysaires.

A long terme (à un an et plus), une ré-ascension des concentrations de prolactine est observée dans 15 à 20 % des cas par infiltration du parenchyme antéhypophysaire ou de la dure mère par les îlots tumoraux.

- *Dans les macroadénomes* :

- résistance au traitement (10 % des cas) et/ou ré-ascension des concentrations de prolactine. Le traitement médical sera repris après réduction tumorale et décompression,

- rhinorrhée, traduisant une fuite de liquide céphalo-rachidien à travers une brèche méningée, révélée par la fonte tumorale de l'adénome sous traitement médical,

- doute diagnostique notamment en cas de dissociation entre le volume tumoral et la prolactinémie et/ou de réponse tumorale partielle au traitement dopaminergique d'épreuve. Dans ce cas l'efficacité du traitement dopaminergique ne doit pas en effet être évaluée sur la réponse prolactinique mais sur la réponse tumorale,
- apoplexie sous traitement, de survenue exceptionnelle, lorsqu'elle met en jeu le pronostic visuel.

On peut différencier les macroadénomes invasifs qui envahissent les structures qu'ils rencontrent (capsule, sinus caverneux, base du crâne) et les macroadénomes extensifs. Pour les invasifs, il n'existe aucune chance que le traitement chirurgical soit curatif alors que dans 90 % des cas une réponse est obtenue avec les agonistes dopaminergiques. Ainsi même en présence de troubles visuels, le traitement médical peut être proposé en première intention. Il est nécessaire alors de

vérifier que l'on obtient rapidement une régression des troubles visuels sous traitement, ce qui peut parfois justifier une hospitalisation lors de l'instauration du traitement.

La radiothérapie

Elle a peu de place : en cas de résistance au traitement médical et lorsqu'une décompression chirurgicale n'est plus possible. La radiothérapie stéréotaxique, notamment par Gamma Knife n'a pas été évaluée sur de grandes séries à long terme [58-60].

Traitement médical de l'hyperprolactinémie

Les agonistes dopaminergiques

Le traitement médical de l'hyperprolactinémie fait appel aux agonistes dopaminergiques [61, 62] : bromocriptine (Parlodol[®], lisuride (Dopergine[®]), quinagolide (Norprolac[®]) [44], cabergoline (Dostinex[®]) [48]. L'objectif, chez la femme, est le traitement de l'hypogonadisme avec retour de cycles normaux ce qui ne signifie pas toujours prolactine normalisée. Les nouvelles molécules disponibles depuis la bromocriptine (quinagolide, et surtout cabergoline) sont désormais plus souvent utilisées en première intention, au moins en dehors de la problématique spécifique de la grossesse, en raison de leurs avantages en termes de tolérance et d'efficacité [1, 44, 63, 64]. Les effets secondaires les plus fréquents sont d'ordre digestif (nausées, vomissements) ; somnolence ou hypotension orthostatique sont aussi signalés. En cas de macroprolactinome envahissant la base du crâne, il ne faut pas méconnaître le risque de rhinorrhée sous traitement, liée à une réduction tumorale majeure désobstruant les brèches durésiennes auparavant colmatées par la tumeur [65]. La normalisation de la prolactinémie sous traitement peut être obtenue en quelques jours mais peut nécessiter plusieurs mois. Chez l'homme la normalisation de la prolactinémie s'accompagnera d'une correction des concentrations de testostérone, en dehors d'une lésion antéhypophysaire ayant détruit les cellules gonadotropes.

Résistance aux dopaminergiques [66]

Environ 5 à 10 % des patients demeurent toutefois résistants à tous les agonistes. Cette résistance a été observée plus fréquemment chez l'homme que chez la femme [67] en accord avec l'évolutivité plus grande des prolactinomes décrite dans le sexe masculin [41]. On peut observer une dissociation de l'effet antitumoral et de l'effet antisécrétoire. En cas de résistance, la chirurgie peut être proposée pour diminuer le volume tumoral avec reprise du traitement en post opératoire si celui-ci avait un effet partiel [68, 69].

Quel suivi au long cours ?

Quand la prolactine est normalisée, on peut essayer de diminuer la posologie ou la fréquence d'administration de façon à maintenir une concentration normale de prolactine avec une posologie minimale [70, 71]. La répétition régulière d'examens par IRM n'est pas nécessaire pour les microadénomes à prolactine sous traitement quand la prolactine est normalisée ; pour les macroadénomes peut être recommandé un contrôle à 3 mois, puis annuel tant qu'on observe une poursuite de l'effet anti-tumoral, puis plus espacé (tous les 5 ans par exemple).

Il n'y a pas d'effet délétère connu au traitement au très long cours. Toutefois, après traitement prolongé, pour les microadénomes, les essais d'interruption permettent de constater dans 30 à 50 % des cas selon les séries, des concentrations de prolactine toujours normales à 5 ans et ce d'autant plus souvent que l'image de l'adénome a disparu sur l'IRM. Ceci peut être également constaté, mais plus rarement pour les macroprolactinomes, là aussi d'autant plus que l'IRM est normalisée. Plus le traitement a été prolongé, plus l'effet de l'agoniste après interruption est rémanent, ce qui implique qu'il faut attendre suffisamment longtemps (plusieurs mois ou années) pour réellement parler de « guérison » [72, 73].

Faut-il traiter les microadénomes après la ménopause ?

En règle générale, le traitement médical des microprolactinomes peut être interrompu après la ménopause [74]. Parfois,

celle-ci s'accompagne d'une disparition de l'hyperprolactinémie. De toute façon, si elle persiste, sa correction n'a pas d'effet sur l'hypogonadisme physiologique d'origine périphérique. Un effet délétère de l'hyperprolactinémie sur l'organisme n'a pas été clairement démontré à l'heure actuelle, y compris pour le lien entre hyperprolactinémie et cancer du sein. L'hyperprolactinémie ne représente pas une contre-indication au traitement hormonal substitutif dans ce contexte [75, 76]. Il n'y a pas de nécessité de poursuite systématique d'un traitement dopaminergique concomitant dans un tel cas.

Que proposer en cas d'hyperprolactinémie médicamenteuse ?

Moins fréquemment observée avec certaines molécules comme les neuroleptiques « atypiques » [77, 78], l'hyperprolactinémie médicamenteuse est le plus souvent le fait de traitements psychotropes [79, 80]. Les agonistes dopaminergiques sont souvent inefficaces voire dangereux, exposant à un risque d'aggravation des manifestations psychiatriques. Si le médicament en cause ne peut être interrompu, après vérification de l'IRM, il pourra être proposé un traitement symptomatique, par exemple un traitement œstrogénique ou œstroprogestatif (à visée substitutive et éventuellement contraceptive) pour corriger l'hypoœstrogénie.

Conclusion

L'hyperprolactinémie représente une cause fréquente de troubles des fonctions gonadiques dans les deux sexes. L'élévation de la concentration de prolactine peut être due à des causes physiologiques – comme la grossesse – ou artéfactuelles – comme la « macroprolactinémie » – à ne pas méconnaître. Elle peut aussi révéler une lésion tumorale hypothalamo-hypophysaire. La plus fréquente d'entre elles est le prolactinome dont les modalités de prise en charge ont évolué avec les progrès des moyens de traitement médicaux ou chirurgicaux, le traitement médical dopaminergique étant proposé en première intention dans la majorité des cas. Cette approche théra-

peutique doit être individualisée : souhaits que les recommandations formulées ici à partir des données de la littérature scientifique et de la pratique médicale puissent éclairer patients et médecins dans leurs choix. ■

Références

1. Biller BM et al, J Reprod Med. 1999 ; 44 (12 Suppl):1075.
2. Serri O et al, Cmaj 2003 ; 169:575.
3. Biller BM, J Reprod Med 1999 ; 44 (12 Suppl): 1095.
4. Jaquet P & Moatti P, Ann Biol Clin (Paris). 1999 ; 57:330.
5. Mah PM & Webster J, Semin Reprod Med 2002 ; 20:365.
6. Abraham G et al, Am J Psychiatry 2003 ; 160:1618.
7. Acar D et al, Arch Androl 2004 ; 50:247.
8. Buvat J & Lemaire A, J Urol 1997 ; 158:1764.
9. Delavierre D et al, Prog Urol 1999 ; 9:1097.
10. Brue T, Rev Prat 2000 ; 50:1149.
11. Vallette-Kasic S et al, J Clin Endocrinol Metab 2002 ; 87:581.
12. Ahlquist JA et al, Clin Endocrinol (Oxf) 1998 ; 48:123.
13. Cavaco B et al, J Endocrinol Invest 1999 ; 22:203.
14. Ellis AR et al, Ann Clin Biochem 2006 ; 43:57.
15. Hattori N, J Pharmacol Sci 2003 ; 92:171.
16. Gibney J et al, Clin Endocrinol (Oxf) 2005 ; 62:633.
17. Fahie-Wilson MN et al, Clin Endocrinol (Oxf) 2006 ; 64:226.
18. Amadori P et al, Eur J Endocrinol 2004 ; 150:93.
19. De Schepper J et al, Eur J Endocrinol 2003 ; 149:201.
20. Sapin R et al, Ann Biol Clin (Paris). 2000 ; 58:729.
21. Schlechte JA, J Clin Endocrinol Metab 2002 ; 87:5408.
22. Mounier C et al, Hum Reprod 2003 ; 18:853.
23. Bussen S et al, Gynecol Endocrinol. 1996 ; 10:83.
24. Fideleff HL et al, J Pediatr Endocrinol Metab. 2003 ; 16:163.
25. Sawers HA et al, Clin Endocrinol (Oxf). 1997 ; 46:321.
26. Abram M et al, Ann Endocrinol (Paris) 1992 ; 53:215.
27. Raber W et al, Clin Endocrinol (Oxf) 2003 ; 58:185.
28. Holley JL, Adv Chronic Kidney Dis 2004 ; 11:337.
29. Bracero N & Zacur HA, Obstet Gynecol Clin North Am 2001 ; 28:77.
30. Bayrak A et al, Fertil Steril 2005 ; 84:181.
31. Bonneville JF et al, Gynecol Obstet Fertil 2005 ; 33:147.
32. Frieze TW et al, Endocr Pract 2002 ; 8:296.
33. Schofl C et al, Pituitary 2002 ; 5:261.
34. Ciccarelli A et al, Pituitary 2005 ; 8:3.
35. Schlechte JA, N Engl J Med 2003 ; 349:2035.
36. Molitch ME, Adv Intern Med 1999 ; 44:117.
37. Hortin GL, N Engl J Med 2004 ; 350:1054-7; author reply -7.
38. Friedman TC, N Engl J Med 2004 ; 350:1054-7; author reply -7.
39. Brue T et al, Rev Prat. 1996 ; 46:1486.
40. Gillam MP et al, Endocr Rev 2006 ; 27:485.
41. Delgrange E et al, J Clin Endocrinol Metab 1997 ; 82:2102.
42. Molitch ME, J Reprod Med 1999 ; 44(12 Suppl):1121.
43. Ciccarelli E et al, J Endocrinol Invest 1997 ; 20:547.
44. Barlier A & Jaquet P, Eur J Endocrinol 2006 ; 154:187.
45. Crosignani PG, Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2006 ; 125:152.
46. de Turriz P et al, Pediatr Med Chir. 2003 ; 25:178.
47. Colao A et al, 2000 ; 1:555.
48. Verhelst J et al, J Clin Endocrinol Metab 1999 ; 84:2518.
49. Robert E et al, Reprod Toxicol 1996 ; 10:333.
50. Davis JR, Curr Opin Obstet Gynecol 2004 ; 16:331.
51. Zacur HA, J Reprod Med 1999 ; 44 (12 Suppl):1127.
52. Colao A et al, Ann Med 1998 ; 30:452.
53. Couldwell WT et al, N Engl J Med 2004 ; 350:1054-7; author reply -7.
54. Massoud F et al, Surg Neurol 1996 ; 45:341.
55. Nomikos P et al, J Neurooncol 2001 ; 54:139.
56. Turner HE et al, Eur J Endocrinol 1999 ; 140:43.
57. Tyrrell JB et al, Neurosurgery 1999 ; 44:254 ; discussion 61.
58. Zhang N et al, Stereotact Funct Neurosurg 2000 ; 75:123.
59. Pan L et al, J Neurosurg 2000 Dec ; 93 (Suppl 3):10.
60. Landolt AM & Lomax N, J Neurosurg 2000 ; 93 (Suppl 3):14.
61. Ben-Jonathan N & Hnasko R, Endocr Rev 2001 ; 22:724.
62. Molitch ME, Endocrinol Metab Clin North Am 1999 ; 28:143.
63. Webster J, J Reprod Med 1999 ; 44 (12 Suppl):1105.
64. De Luis DA et al, J Endocrinol Invest 2000 ; 23:428.
65. Jones SE et al, Clin Endocrinol (Oxf) 2000 ; 53:529.
66. Molitch ME, Pituitary 2005 ; 8:43.
67. Trouillas J et al, Ann Endocrinol (Paris) 2000 ; 61:253.
68. Bachelot A et al, Presse Med 2005 ; 34:731.
69. Bankowski BJ & Zacur HA, Clin Obstet Gynecol 2003 ; 46:349.
70. Berinder K et al, Clin Endocrinol (Oxf) 2005 ; 63:450.
71. Touraine P et al, s. Acta Obstet Gynecol Scand 2001 ; 80:162.
72. Jeffcoate WJ et al, Clin Endocrinol (Oxf) 1996 ; 45:299.
73. Biswas M et al, Clin Endocrinol (Oxf) 2005 ; 63:26.
74. Karunakaran S et al, Clin Endocrinol (Oxf) 2001 ; 54:295.
75. Foth D & Romer T, Gynecol Obstet Invest 1997 ; 44:124.
76. Touraine P et al, J Endocrinol Invest 1998 ; 21:732.
77. Bunker MT et al, J Child Adolesc Psychopharmacol 1997 ; 7:65.
78. Canuso CM et al, Psychiatry Res 2002 ; 111:11.
79. Molitch ME, Endocr Pract 2000 ; 6:479.
80. Molitch ME, Mayo Clin Proc. 2005 ; 80: 1050.