



HAL
open science

L'adénome hypophysaire à prolactine

Marion Flahaut

► **To cite this version:**

Marion Flahaut. L'adénome hypophysaire à prolactine. Sciences pharmaceutiques. 2015. dumas-01301575

HAL Id: dumas-01301575

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01301575>

Submitted on 12 Apr 2016

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITÉ DE PICARDIE JULES VERNE
UFR DE PHARMACIE
Année Universitaire 2014/2015

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Soutenue publiquement le **vendredi 22 mai 2015**
Par Melle **FLAHAUT Marion**

L'adénome hypophysaire
à prolactine

Membres du jury :

Président : SIX Isabelle, MCU, Amiens

Directeur : METZINGER Laurent, PRU, Amiens

Membre extérieur : HUYGHE Amélie, Pharmacien en officine, Nouvion

Thèse n° 3018

Remerciements

A ma présidente de thèse, Madame Isabelle Six, maître de conférences à l'Université de Picardie Jules Verne à Amiens.

Pour l'honneur que vous me faites de bien vouloir assurer la présidence de ce jury. J'ai eu la chance de vous avoir comme professeur mais aussi de vous côtoyer sur les bancs au cours de ces années à la fac. Je vous remercie pour ce que vous nous avez appris et pour votre gentillesse. Veuillez trouver ici l'expression de mon plus profond respect.

A mon directeur de thèse, Monsieur Laurent Metzinger, professeur à l'Université de Picardie Jules Verne à Amiens.

Pour avoir accepté de diriger ce travail. J'ai pu bénéficier de votre enseignement au cours de mes études et je vous remercie pour toute l'aide que vous m'avez apportée quant à la réalisation de ce mémoire. Veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements.

Au membre du jury, Madame Amélie Huyghe, pharmacien assistant à la pharmacie Bruyer-Contessotto à Nouvion.

Pour l'honneur que tu me fais de siéger parmi les membres du jury et de juger ce travail. J'ai beaucoup aimé travailler avec toi pendant ces cinq années. Je te remercie pour ta pédagogie, ton aide à ma formation et pour m'avoir donné goût au métier de pharmacien. Je te prie de trouver ici l'expression de mon respect et de mon amitié.

A mes parents,

Pour m'avoir soutenue aussi bien financièrement que moralement au cours de mes études. Je sais que je n'ai pas toujours été facile mais je suis là aujourd'hui grâce à vous et je ne vous remercierai jamais assez pour tout ce que vous avez fait pour moi.

A mes sœurs, Caroline et Sophie pour leur écoute et leurs conseils ainsi qu'à **Hélène**, je te remercie de m'avoir aidé pour la rédaction de ce mémoire et surtout pour le merveilleux petit neveu que tu nous as fait. Je te remercie aussi **Sophie**, pour tout le temps que tu as passé à la correction.

A ma meilleure-amie, Valérie,

Nous sommes toujours là l'une pour l'autre, dans les bons comme dans les mauvais moments. Peu importe l'endroit où tu décideras de faire ta vie, je sais que nous pourrons toujours compter l'une sur l'autre. Merci pour tous ces fous rires, ces bons moments passés ensemble et ceux à venir. Nos déjeuners au soleil vont me manquer.

A Maryne,

Ensemble depuis nos tous premiers jours sur les bancs de la fac, nous avons affronté les difficultés du concours de pharmacie, nous nous sommes soutenues et même si nous nous voyions moins, tu resteras une amie sincère sur qui je peux compter. Merci d'être là pour moi.

A Quentin, Flavien, Antoine et Guillaume,

Pour cette fidèle amitié qui dure depuis dix ans maintenant et tous ces bons souvenirs. Même si la vie nous a mis à plusieurs kilomètres les uns des autres, je sais que je pourrais toujours compter sur vous. Je vous souhaite de réussir et de vous épanouir dans vos vies respectives.

A mes amis rencontrés pendant mes études, **Maxime, Morgane, Domitille, Anaïs, Vital, Sandrine**, merci pour tous ces merveilleux moments passés avec vous, toutes ces soirées qui nous ont laissé de très bons souvenirs plus ou moins flous et de nombreux fous rires en prime.

A l'ensemble de ma famille, pour leur soutien et leur confiance et particulièrement à **Dominique et Loulou**, j'aurais vraiment aimé que vous soyez là aujourd'hui.

A la **pharmacie Bruyer-Contessotto** à Nouvion, pour m'avoir permis de faire mes premières armes et avoir contribué à mon apprentissage.

A la **pharmacie Saint-Maurice** à Amiens, pour m'avoir acceptée en stage et parfaire ma formation. Une bonne ambiance avec vous les filles dont je garderai un très bon souvenir.

Enfin à **Quentin**, pour ton soutien mais surtout pour la patience dont tu fais preuve à mon égard. Je te remercie pour tout le bonheur que tu me procures, ces merveilleux moments passés ensemble et tous ceux à venir.

Table des Matières

1. Introduction	1
2. Epidémiologie	3
3. Système hypothalamo-hypophysaire : rappels anatomiques et physiologiques	5
3.1. L'hypothalamus.....	5
3.1.1. Le système magnocellulaire.....	6
3.1.2. Le système parvocellulaire	6
3.2. L'hypophyse.....	7
3.3. Le système hypothalamo-hypophysaire.....	8
3.3.1. La post-hypophyse.....	9
3.3.2. L'antéhypophyse	9
4. La prolactine : rappels physiologiques	12
4.1. La prolactine.....	12
4.2. Structure de la prolactine	12
4.3. Synthèse de la prolactine	14
4.4. Le récepteur de la prolactine.....	14
4.4.1. Structure	14
4.4.2. Activation du récepteur par la protéine	15
4.4.3. Transmission du signal par le récepteur de la prolactine.....	16
4.5. Régulation de la prolactine	18
4.5.1. La régulation hypothalamique	18
4.5.1.1. Les facteurs inhibiteurs	18
4.5.1.1.1. <i>La dopamine</i>	18
4.5.1.1.2. <i>L'acide gamma amino-butyrique (GABA)</i>	18
4.5.1.1.3. <i>La somatostatine</i>	19
4.5.1.1.4. <i>Le gonadotrophin releasing hormone associated peptide</i>	19
4.5.1.2. Les facteurs stimulateurs.....	19
4.5.1.2.1. La thyrotropin releasing hormone (TRH).....	19
4.5.1.2.2. Le peptide vaso-intestinale (VIP).....	19
4.5.1.2.3. <i>L'angiotensine II (AII)</i>	20
4.5.1.2.4. La sérotonine	20
4.5.2. La régulation périphérique	20
4.5.2.1. L'oestradiol.....	20
4.5.2.2. Autres hormones	21

4.6.	Taux de prolactine dans des conditions physiologiques.....	23
4.7.	Rôles de la prolactine	24
5.	L'adénome hypophysaire à prolactine.....	25
5.1.	Eléments cliniques.....	25
5.2.	Signes d'hyperprolactinémie	26
5.3.	Syndrome tumoral	27
5.4.	Syndrome d'insuffisance antéhypophysaire	28
5.4.1.	Panhypopituitarisme	28
5.4.2.	Signes liés au déficit des fonctions hypophysaires.....	29
5.4.2.1.	Insuffisance gonadotrope	29
5.4.2.2.	Insuffisance corticotrope.....	29
5.4.2.3.	Insuffisance thyroïdienne.....	29
5.4.2.4.	Insuffisance somatotrope	29
5.5.	Diagnostic.....	30
5.5.1.	Diagnostiques différentiels	30
5.5.2.	Biologie	32
5.5.2.1.	Diagnostic positif.....	32
5.5.2.1.1.	Dosage de base	32
5.5.2.1.2.	Tests dynamiques.....	34
5.5.2.1.2.1.	Test de stimulation à la TRH	34
5.5.2.1.2.2.	Test au Primpéran®	34
5.5.3.	Bilan des autres axes hypophysaires	35
5.5.4.	Imagerie.....	35
6.	Prise en charge des adénomes hypophysaire à prolactine	37
6.1.	Les traitements médicamenteux.....	38
6.1.1.	Les agonistes dopaminergiques	38
6.1.1.1.	La bromocriptine	40
6.1.1.2.	La cabergoline	41
6.1.1.3.	La quinagolide	42
6.1.2.	Mécanisme d'action.....	43
6.1.3.	Effets indésirables.....	43
6.1.4.	Traitement médicale à vie ?.....	44
6.2.	Les traitements radicaux	45
6.2.1.	La chirurgie	45
6.2.1.1.	Les microadénomes	45
6.2.1.2.	Les macroadénomes.....	45

6.2.1.2.1.	Technique chirurgicale.....	46
6.2.1.2.2.	Risques de la chirurgie.....	47
6.2.1.3.	La radiothérapie.....	47
6.2.1.3.1.	Principe de la radiothérapie.....	47
6.2.1.3.2.	La radiochirurgie.....	47
6.2.1.3.3.	La radiothérapie conventionnelle.....	49
6.3.	Actualités thérapeutiques.....	51
7.	Dostinex® (cabergoline) : Risque cardiaque	53
7.1.	Physiopathologie : mécanisme supposé de la valvulopathie cardiaque sous cabergoline.....	53
7.2.	Etudes sur la relation cabergoline et valvulopathies cardiaques	55
7.2.1.	En ce qui concerne la maladie de parkinson	55
7.2.2.	En ce qui concerne les prolactinomes	56
7.2.3.	Effet dose-dépendant des valvulopathies sous traitement par des agonistes dopaminergiques ?.....	59
7.2.4.	Différences entre les patients parkinsoniens et les patients hyperprolactinémiques	61
8.	Adénome à prolactine chez la femme.....	63
8.1.	Prolactinome et contraception	63
8.1.1.	Les contraceptifs oestrogéniques	63
8.1.2.	Autres contraceptifs.....	65
8.2.	Prolactinome et désir de grossesse.....	65
8.2.1.	En cas de microprolactinome.....	65
8.2.2.	En cas de macroprolactinome	66
8.3.	Prolactinome et grossesse	66
8.3.1.	Grossesse et hypophyse	66
8.3.2.	Evolution tumorale au cours de la grossesse.....	68
8.3.2.1.	Cas du microadénome.....	68
8.3.2.2.	Cas du macroadénome	70
8.3.3.	Molécules et grossesse.....	72
8.3.3.1.	La Bromocriptine.....	72
8.3.3.2.	La cabergoline	73
8.3.3.3.	La quinagolide	74
8.4.	Prolactinome et traitement hormonal substitutif	75
9.	Conclusion.....	76
10.	Bibliographie	78

1. Introduction

Les adénomes hypophysaires à prolactine sont généralement des tumeurs bénignes qui apparaissent à la suite de l'expansion monoclonale d'une lignée cellulaire de l'adénohypophyse : les cellules lactotropes (*Molitch ME, 2002*). C'est l'adénome hypophysaire le plus souvent retrouvé (environ 50% des cas). Les femmes sont généralement plus touchées que les hommes. Le diagnostic est posé dans la majeure partie des cas entre 20 et 50 ans. On parle de macroprolactinome quand la tumeur mesure plus de 1 cm et en deçà, on parle de microprolactinome (environ 90% des cas).

Ces tumeurs sont à l'origine de divers symptômes dus à la sécrétion excessive d'une hormone, la prolactine, mais aussi selon la taille de la tumeur, à une compression des structures adjacentes. Le diagnostic clinique de la maladie est fait par un dosage quantitatif du taux de prolactine dans le sang ainsi qu'à une évaluation morphologique de la tumeur avec la réalisation d'une imagerie par résonance magnétique (IRM).

Les agonistes dopaminergiques constituent le traitement de première intention avec la cabergoline qui est préférée à la bromocriptine en raison de sa meilleure tolérance et de sa facilité de prise. En effet, cette molécule ne nécessite bien souvent qu'une seule prise hebdomadaire. Cependant en raison de données sur une éventuelle augmentation de la prévalence de valvulopathies chez les patients parkinsoniens traités par la cabergoline, sa sécurité d'utilisation a été remise en question. Nous verrons ce qu'il en est réellement et si l'on peut établir la même relation chez les patients traités par cabergoline pour un prolactinome.

Le traitement médicamenteux permet bien souvent le retour à une prolactinémie normale, à un bon fonctionnement de l'axe gonadotrope ainsi qu'à une réduction de la taille de l'adénome permettant une diminution ou une disparition des symptômes. En revanche il existe des cas où le recours à la chirurgie est nécessaire en raison d'une résistance au traitement dopaminergique ou d'un volume tumoral trop important. Lorsque ces traitements n'ont pas eu la réponse attendue, une thérapie par radiation peut alors être mise en place. Les analogues de la somatostatine ont fait l'objet d'études encourageantes concernant leur utilisation dans le traitement des prolactinomes. Ils pourraient représenter une alternative aux autres traitements.

L'hyperprolactinémie induite par cette tumeur est à l'origine de l'inhibition de la sécrétion pulsatile de l'hormone gonadotrope (Gn-Rh) entraînant une altération de l'axe gonadotrope. Ceci induit la survenue de galactorrhée, aménorrhée, dysovulation ou anovulation responsables 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. C'est également le cas pour les hommes dont la fertilité peut être altérée.

Certaines patientes arrivent toutefois à tomber enceinte grâce aux traitements qui normalisent leur prolactinémie et rétablissent le bon fonctionnement de l'axe gonadotrope. Il convient alors de s'interroger sur la poursuite du traitement médicamenteux et sur la balance bénéfice risque à le continuer ou le suspendre durant la grossesse. Il faut savoir que la grossesse est une situation d'hyperoestrogénie naturelle qui tend à augmenter le taux de prolactine. Dans les cas des adénomes hypophysaires à prolactine, la grossesse pourrait entraîner une aggravation de la pathologie. Comment doit-on prendre alors en charge une patiente atteinte par cette pathologie souhaitant être enceinte, pendant sa grossesse et en post-partum ?

Enfin, le problème se pose également chez les patientes qui ne souhaitent pas être enceintes mais qui suite à leur traitement, retrouvent une fertilité normale. Quelle contraception peuvent-elles adopter ? En effet, il serait normal de penser que l'utilisation d'une contraception oestroprogestative apportant une dose supplémentaire d'oestrogènes pourrait avoir un effet délétère sur le prolactinome et ne serait donc pas indiquée. Qu'en est-il réellement ?

2. Epidémiologie

On distingue les adénomes en fonction de leur caractère : sécrétant ou non et de leur taille. Les adénomes sécrétants représentent 80 % des adénomes hypophysaires. Dans le premier cas, ce sont les symptômes exprimant la sécrétion exagérée d'une hormone hypophysaire qui révèlent souvent l'adénome alors que dans le second cas, l'expression clinique dépend principalement du volume tumoral.

Les adénomes hypophysaires à prolactine, appelés également prolactinomes sont les tumeurs hypophysaires les plus fréquentes (*Bronstein MD, 2005*). Ils constituent 30 à 35% des adénomes hypophysaires et 40 à 75% des adénomes sécrétants mais ne représentent que 15% des causes d'élévation de la prolactine.

On retrouve également d'autres types d'adénomes à la fréquence suivante :

- 14 - 24% : adénome somatotrope
- 14 - 16% : adénome corticotrope
- 6 - 8% : adénome gonadotrope
- 0.5 - 0.9% : adénome thyrotrope
- 1% : adénome mixte (le plus retrouvé étant GH/Prolactine) (*cours DCEM2, Endocrinologie*)

L'adénome hypophysaire à prolactine représente 10% des tumeurs intracrâniennes. Son incidence est de 6 à 10 cas par million et sa prévalence clinique a été récemment réévaluée à 60 à 100 cas par million soit un chiffre qui situe cette pathologie en dehors des maladies rares (*Daly AF et al., 2006*). Il est 5 fois plus fréquent chez les femmes que chez les hommes, en effet elles représentent 80% des cas de prolactinome. 1 femme sur 1000 est porteuse d'un adénome à prolactine. Le diagnostic chez les femmes est posé généralement entre 20 et 50 ans. Pour les hommes cet âge se situe le plus souvent autour de 40 ans.

Les adénomes hypophysaires sont répartis selon 3 critères d'après la classification radiologique de Hardy :

- Volume de l'adénome
 - o < 3 mm : picroadénome
 - o < 10 mm : microadénome

- > 10 mm : macroadénome (*Harzallah L et al., 2006*)
- Expansion sellaïre ou non
- Envahissement de la dure-mère qui tapisse le plancher sellaïre (*cours DCEM2, Endocrinologie ; Université Pierre et Marie Curie, Endocrinologie. Examen National Classant, 2006*)

Les microadénomes sont largement majoritaires (90%) avec une prédominance féminine très marquée, peut-être en raison d'un diagnostic plus facile chez la femme (aménorrhée) (*Delemer B, 2009*). En revanche, dans les macroadénomes la répartition hommes/femmes est équivalente avec même une large majorité d'hommes pour les tumeurs géantes agressives. Les microadénomes n'évoluent généralement pas en macroadénomes (93 à 97% des cas). (*Delgrange E et al., 1997*).

3. Système hypothalamo-hypophysaire : rappels anatomiques et physiologiques (Przysiek Delphine, 2007)

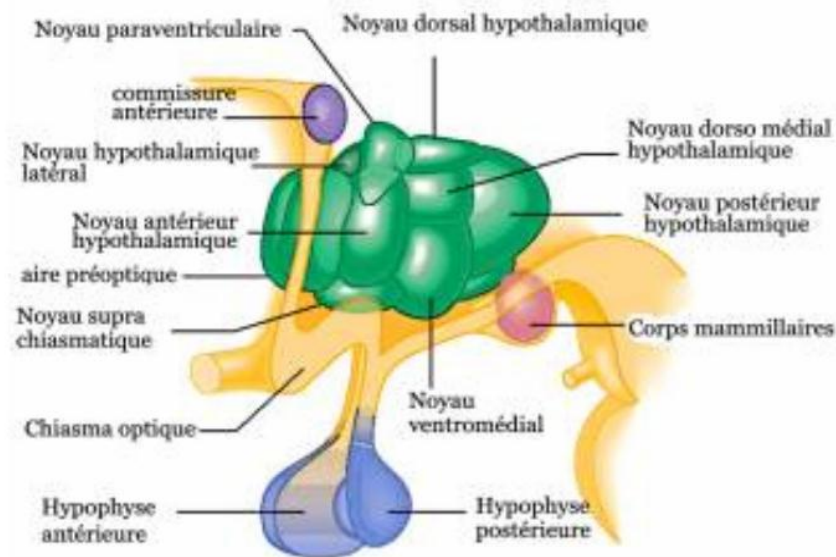


Figure 1 : Anatomie hypophysaire

3.1. L'hypothalamus

L'hypothalamus se situe à la base de l'encéphale, sous le 3^{ème} ventricule et juste au-dessus du chiasma optique. L'hypothalamus a plusieurs fonctions essentielles :

- Maintien de l'homéostasie du milieu intérieur
- Coordination des glandes endocrines
- Métabolisme hydrique du corps
- Métabolisme thermique du corps
- Régulation de l'alimentation
- Régulation du système nerveux périphérique végétatif
- Régulation des fonctions sexuelles
- Comportement, affecte, motivation

Il contient des cellules neurosécrétoires, associées pour former des noyaux. Ces neurones sont regroupés en deux systèmes selon leur taille : le système magnocellulaire et le système parvocellulaire.

3.1.1. Le système magnocellulaire

Le système magnocellulaire est constitué de deux noyaux : le noyau supraoptique et la partie latérale du noyau paraventriculaire.

Les neurones de ces noyaux produisent l'ADH (hormone antidiurétique) ou vasopressine qui régule la diurèse par réabsorption rénale de l'eau. Ceci va induire un effet hypertenseur mais l'ADH a également un effet bronchodilatateur. A noter que ces neurones synthétisent aussi l'ocytocine qui commande la contraction des lobules mammaires et de l'utérus gravide. Cette hormone joue un rôle dans la régulation de la sécrétion de prolactine.

3.1.2. Le système parvocellulaire

Le système parvocellulaire est constitué par des neurones dont les corps cellulaires sont de 30 à 50% plus petits que ceux du système magnocellulaire. Ils sont regroupés en plusieurs noyaux : le noyau arqué, la partie interne du noyau paraventriculaire, les noyaux de l'aire pré-optique et de l'hypothalamus antérieur.

Les neurones du système parvocellulaire projettent leurs fibres au contact des capillaires du plexus porte primaire de l'éminence médiane (zone la plus superficielle de l'hypothalamus). Ils sécrètent les neurohormones, qui vont moduler les sécrétions de l'antéhypophyse. Ces neurones envoient aussi des projections au centre du système nerveux autonome, au centre de la rétículo dans le tronc cérébral, et au thalamus.

Les noyaux hypothalamiques sont richement innervés par des projections de nombreux territoires du système nerveux : thalamus, tronc cérébral, ganglions de la base, cortex cérébral, aires olfactives... ces afférences nerveuses sont le support anatomique du contrôle nerveux des fonctions hypothalamiques.

Un noyau parvocellulaire, le noyau suprachiasmatique, ne projette pas sur les vaisseaux portes mais sur les autres noyaux hypothalamiques et sur d'autres structures nerveuses. Il constitue une véritable horloge interne et contrôle l'organisation des rythmes biologiques notamment la sécrétion des hormones hypophysaires.

Les neurones hypothalamiques sécrètent des neuromédiateurs activateurs ou inhibiteurs de la sécrétion des hormones hypophysaires appelés *Releasing Factors* ou facteur de libération hormonale.

3.2. L'hypophyse (Léger J et al., 2004)

L'hypophyse ou glande pituitaire est une glande endocrine multisécrétante en relation étroite avec l'hypothalamus par la tige pituitaire ou infundibulum qui contient des fibres nerveuses et des petits vaisseaux sanguins.

L'hypophyse se situe dans une cavité osseuse de la fosse hypophysaire qui se trouve dans l'os sphénoïde. Elle est protégée par la selle turcique et est située en arrière du chiasma optique. Chez l'homme, l'hypophyse est composée de deux lobes, l'un est formé de tissu nerveux et l'autre de tissu glandulaire (Ducornet B., 2005). Le lobe antérieur ou adénohypophyse est constitué de cellules endocrines qui produisent et libèrent plusieurs hormones indispensables à la croissance, reproduction, homéostasie ... Le lobe postérieur ou neurohypophyse est formé essentiellement d'axones et de cellules gliales.

Les différences histologiques entre les deux lobes de l'hypophyse s'expliquent par la double origine de cette glande sur le plan embryologique. 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 provient d'une invagination du pharynx appelée poche de Rathke et est dérivée du tissu épithélial.

Les cellules antéhypophysaires sont organisées en travées irrégulières. 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 sont soit acidophiles (40%), soit basophiles (10%), et les cellules chromophobes (50%) qui sont dépourvues de granulations.

L'antéhypophyse sécrète de nombreuses hormones, les principales (70%) étant :

- Les cellules somatotropes (à hormone de croissance ou GH, 50%)
- Les cellules lactotropes (à prolactine, 10 à 30%)

On trouve également les cellules :

- Corticotropes (à ACTH)

- Thyroïotropes (à TSH)
- Gonadotropes (à LH, FSH et sous-unités alpha)

Elles sont en quantité moins importante et correspondent respectivement à 10,5 et 20% des cellules.

3.3. Le système hypothalamo-hypophysaire

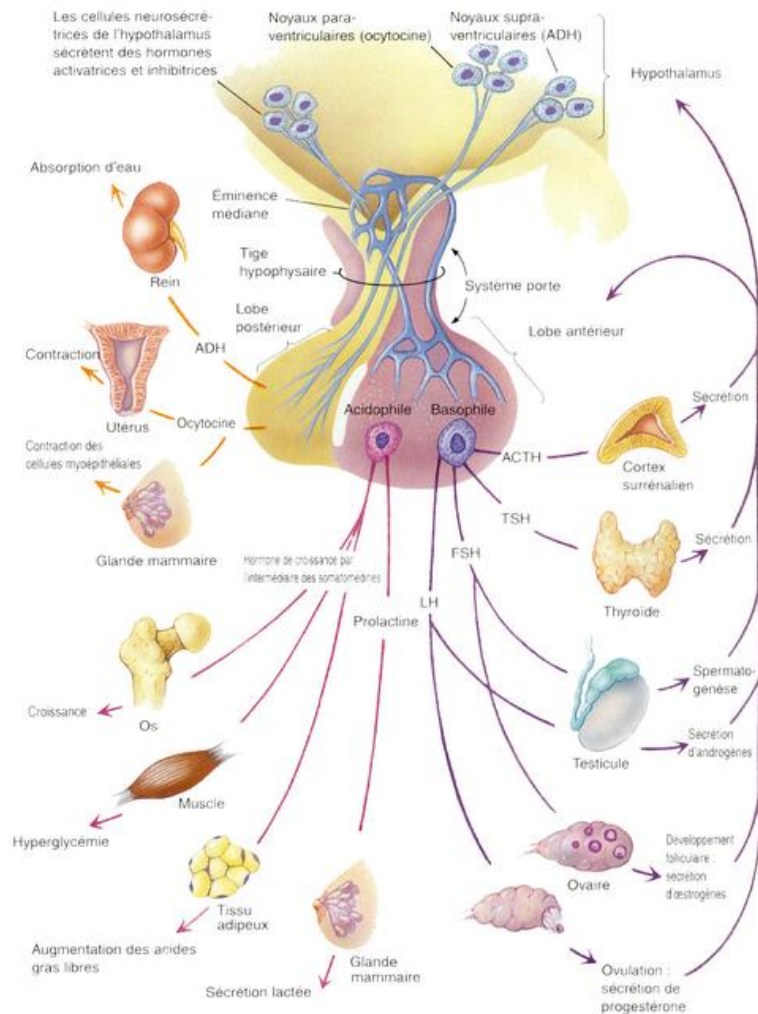


Figure 2 : L'axe hypothalamo-hypophysaire (Poirier J., Ribadeau D. et al., 1997)

Les liaisons entre l'hypothalamus et l'hypophyse diffèrent selon s'il s'agit de l'antéhypophyse ou la post-hypophyse.

3.3.1. La post-hypophyse

Les liaisons avec la post-hypophyse sont purement nerveuses : les hormones hypothalamiques sont acheminées le long des axones uniquement jusqu'au lobe postérieur de l'hypophyse où elles sont stockées.

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. Des potentiels d'action sont engendrés dans les neurones par divers stimulus (hormone ou neurotransmetteur). Ces derniers se propagent ensuite vers les terminaisons axoniques et déclenchent la libération de l'hormone par exocytose. L'hormone passe ensuite dans la circulation sanguine. Ainsi la post-hypophyse peut modifier la fonctionnalité d'organes lointains.

Les deux hormones post-hypophysaires sont l'ocytocine et la vasopressine. 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. Elle est appelée aussi : hormone antidiurétique.

3.3.2. L'antéhypophyse

Les liaisons avec l'antéhypophyse sont mixtes, neuro-vasculaires : les produits de la sécrétion hypothalamique sont acheminés d'abord le long des axones qui se dirigent vers l'hypophyse puis déversés dans le réseau vasculaire hypophysaire qui les conduit jusqu'aux cellules antéhypophysaires.

La liaison anatomique et fonctionnelle entre l'hypothalamus et l'antéhypophyse est réalisée par une connexion particulière, entre deux réseaux de capillaires, appelée le système porte-hypothalamo-hypophysaire. 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 : 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 (ou hormones hypophysiotropes stimulantes) sont:

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

Les hormones hypothalamiques inhibitrices sont :

- GHIH (Somatostatine) : inhibe la sécrétion de GH et diminue celle de TSH
- PIF (Facteur inhibiteur de la PRL ou dopamine) : inhibe la sécrétion de PRL

L'hypothalamus et l'hypophyse contrôlent la concentration sanguine des hormones sécrétées par les organes cibles c'est-à-dire qu'il existe un rétro-contrôle positif ou négatif (*feed back*) selon si elles sont trop hautes ou trop basses.

Il existe un rétrocontrôle négatif 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.

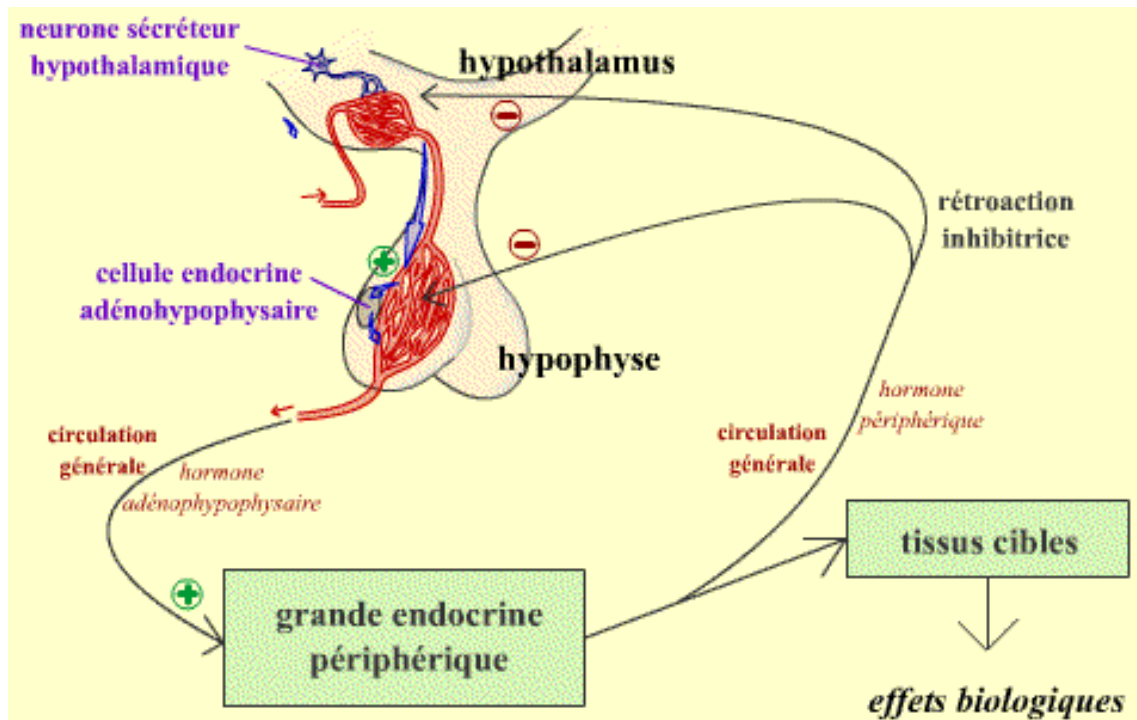


Figure 3 : Système hypothalamo-hypophysaire et rétrocontrôle (Furelaud G, Calvino B)

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 autre 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.

4. La prolactine : rappels physiologiques (Touraine P et al., 2005)

4.1. La prolactine

La prolactine (PRL) est une hormone synthétisée par l'hypophyse, dont le rôle principal est la lactation chez les mammifères mais on lui a également découvert une action sur la différenciation du tissu mammaire, dans le contrôle des échanges d'eau et d'électrolytes ainsi que dans les réponses du système immunitaire.

Longtemps, on a pensé que son rôle était le même que celui de l'hormone de croissance (GH) mais qu'en plus de son action somatotrope, elle disposait d'une action lactogénique. Il a fallu attendre la découverte de Friesen en 1970 pour que la distinction entre les deux hormones soit faite (Friesen H et al., 1970) et la mise au point du dosage radio-immunologique en 1971 afin que le rôle de la prolactine soit précisé (Hwang P et al., 1971). Les connaissances sur cette hormone se sont ainsi enrichies grâce au développement de nombreux outils biochimiques et moléculaires.

4.2. Structure de la prolactine

La PRL est une hormone peptidique synthétisée par les cellules lactotropes de l'adénohypophyse. Chez l'homme, l'hormone mature est composée de 199 acides aminés et a une masse moléculaire de 23 kDa. La prolactine a une structure tridimensionnelle constituée de 4 hélices alpha antiparallèles (Keeler C et al., 2003). Cette dernière est similaire à celle de l'hormone de croissance et de l'érythropoïétine. Elles font parties de la superfamille des cytokines hématopoïétiques (Horseman ND et al., 1994).

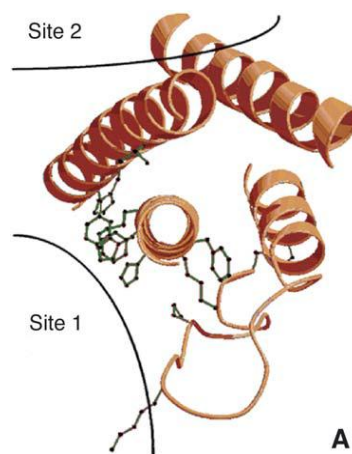


Figure 4 : Structure tridimensionnelle de la prolactine

La PRL appartient à une famille hormonale comprenant l'hormone de croissance (GH) et le lactogène placentaire (Miller WL et al., 1983). Ces trois hormones proviennent donc d'un gène commun ancestral ce qui leur confère de nombreuses similitudes fonctionnelles et structurales (Muller M et al., 1998). Le gène de la prolactine est situé sur le chromosome 6 et comporte cinq exons.

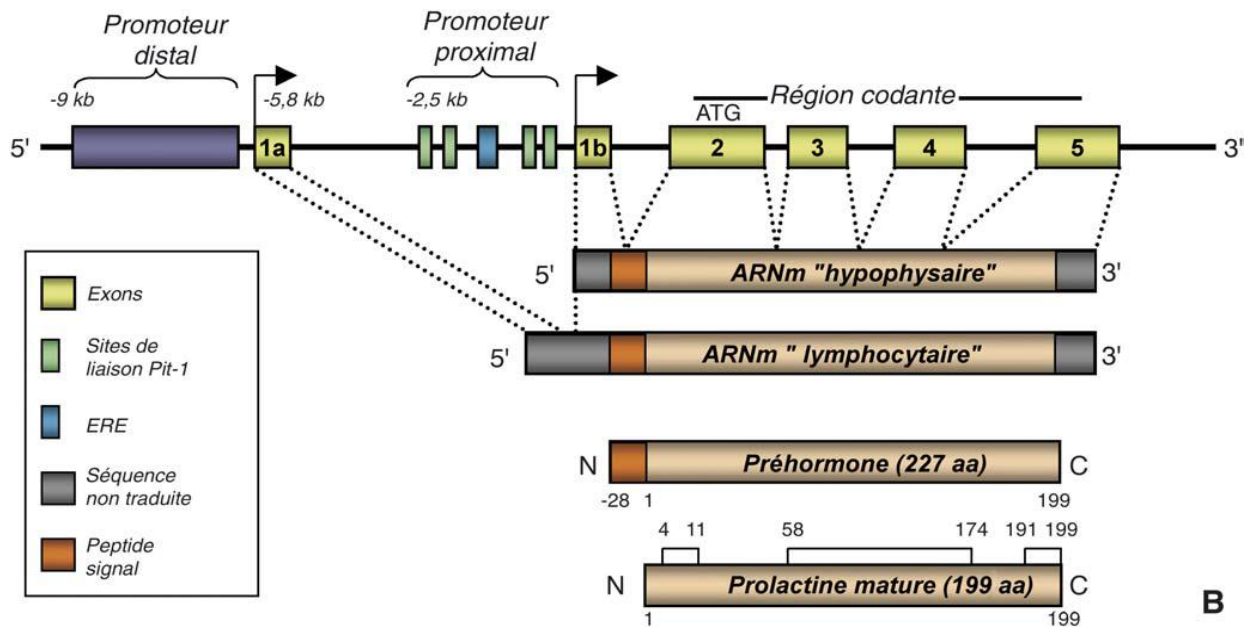


Figure 5 : Gène de la prolactine

La synthèse de la prolactine se fait à partir d'un précurseur ou pré-prolactine qui possède une séquence signale de 28 AA et qui est nécessaire pour le transport de l'hormone dans la cellule. Elle circule dans la lumière du réticulum endoplasmique puis dans l'appareil de golgi avant de se concentrer dans les granules sécrétion où elle sera libérée par la suite dans la circulation sanguine après exocytose (Dannies PS., 1990).

La prolactine peut subir diverses modifications post-traductionnelles (Sinha YN., 1995). On retrouve plus souvent les formes glycosylées sur l'asparagine 31 et phosphorylées sur la sérine 179. On ne connaît pas exactement leur impact physiologique mais il apparaîtrait que la forme phosphorylée exercerait un effet antagoniste de la PRL. On peut également avoir des isoformes de prolactine correspondant à une protéolyse de cette hormone et conduisant à des fragments de tailles variables. On retrouve la PRL dans le sang sous plusieurs isoformes :

- Hormone monomérique et oxydée de 23 kDa possédant 3 ponts disulfures (mPRL), la plus active biologiquement
- Les prolactines glycosylées de 25-27 kDa

- Les mélanges de dimères et de trimères de prolactine de 50-60 kDa : big-PRL (bPRL)
- La prolactine liée à une IgG de poids supérieur à 150 kDa : big-big-PRL (bbPRL ou macroprolactine) (*Sinha YN., 1995*)

Le temps de demi-vie de la mPRL est de 30 minutes. Celle de la bbPRL est plus longue. Les deux dernières formes peuvent être à l'origine d'une fausse hyperprolactinémie en surestimant sa valeur lors de l'immunodosage de la PRL. Elles constitueraient des réserves de PRL étant moins sensibles aux protéases et à l'élimination rénale (*Touraine P et al., 2005*).

4.3. Synthèse de la prolactine

La prolactine est synthétisée par les cellules lactotropes, de types acidophiles, située dans les zones latérales de l'antéhypophyse. Leur aspect apparaît hyperplasié au cours de la grossesse où elles forment alors un cordon de cellules volumineuses envahissant l'antéhypophyse.

La source principale de prolactine est donc l'hypophyse mais il existe également une sécrétion périphérique découverte il y a plus de 20 ans. Ces sources sont à ce jour : la glande mammaire, la prostate, le cerveau, mais aussi les cellules lymphocytaires (*Ben-Jonathan N, 1996*). Cependant cette prolactine produite localement n'est pas encore connue. La synthèse extrahypophysaire ne répond pas aux mêmes facteurs de régulation que dans l'hypophyse et ces facteurs de régulations sont encore inconnus. Cette différence de régulation pourrait provenir du fait que le gène de la PRL possède deux promoteurs distincts, dont l'un serait actif au niveau de l'hypophyse (promoteur proximal ou hypophysaire) et l'autre au niveau des tissus producteurs de PRL (promoteur distal ou lymphocytaire ou décidual). Ce domaine reste encore à être exploré.

4.4. Le récepteur de la prolactine

4.4.1. Structure

Le récepteur de la PRL ou récepteur lactogénique comporte, chez l'homme, un domaine extracellulaire interagissant avec l'hormone de 210 acides aminés (aa), un seul domaine transmembranaire de 24 aa et un domaine cytoplasmique de 364 aa (contre 57 aa chez le rat) et qui est impliqué dans la transmission du signal hormonal dans la cellule.

Bien que le gène du récepteur de la prolactine (PRLR) soit unique, il existe de nombreuses isoformes dues à un épissage alternatif du transcrit primaire. Les protéines codées par ces différents ARNm se distinguent le plus souvent par la longueur et parfois la composition de leur domaine cytoplasmique (varient de 50 à 350 aa). A ce jour, 11 isoformes du récepteur humain ont été décrits variant souvent par leur domaine cytoplasmique ou plus rarement par la perte de sous domaine de la partie extracellulaire.

Des études préliminaires réalisées *in vitro* ont montré que ces isoformes possèdent de réelles spécificités fonctionnelles, ce qui s'explique par le fait que la région impliquée dans la transmission du signal (la partie cytoplasmique) est souvent divergente.

Ces différentes isoformes du PRLR intègrent diverses modifications post traductionnelles telles que la glycosylation ou, lorsque le récepteur est activé, la phosphorylation sur diverses tyrosines du domaine intracellulaire.

Il existe également une forme soluble du PRLR aussi appelée PRL *binding protein* (PRLBP) correspondant au seul domaine extracellulaire du récepteur membranaire. Selon les espèces, la BP est générée soit par épissage alternatif du transcrit primaire, codant alors pour un récepteur sans domaine d'ancrage dans la membrane, soit par protéolyse limitée du récepteur membranaire, voire par les deux mécanismes.

Elle a été identifiée dans le lait et le sérum humains il y a quelques années (*Kline JB, 2001*). Son rôle physiologique n'est pas encore complètement connu mais elle semble contribuer à augmenter le temps de demi-vie de la PRL dans la circulation étant donné que la masse moléculaire du complexe PRL-PRLBP est plus élevée que celle de la protéine monomérique seule, ce qui limite sa filtration glomérulaire (*Touraine P et al., 2005*).

4.4.2. Activation du récepteur par la protéine

Une des caractéristiques des récepteurs de cytokines est que leur forme activée est constituée de 2 ou plusieurs chaînes de protéines transmembranaires, identiques ou non. Il n'est pas encore clairement défini si l'oligomérisation est induite lors de l'interaction avec le ligand ou si les récepteurs sont pré-oligomérisés à la membrane sous une forme inactive, l'interaction avec le ligand conduisant ensuite à des changements conformationnels synonymes d'activation (*Wells JA et al., 1996*).

Des travaux, réalisés en 1989, ont conduit à identifier sur le PRLR, deux régions fonctionnellement importantes pour la liaison au récepteur et son inactivation subséquente, régions appelées sites de liaison 1 et 2.

Il a été proposé alors que la forme active du PRLR soit un complexe trimérique, formé d'une molécule de prolactine et d'un homodimère de récepteur. La formation de ce complexe PRL-PRLR implique l'interaction de chacun des 2 sites de liaison avec une molécule de récepteur. Une fois sous cette forme homodimérisée, le récepteur peut activer les cascades de signalisation intracellulaire aboutissant à l'expression des multiples fonctions biologiques de la PRL (*Goffin V et al., 1996*). Certains récepteurs sont internalisés suite à l'interaction avec la prolactine et sont soit recyclés soit dégradés.

4.4.3. Transmission du signal par le récepteur de la prolactine

Le PRLR est comme l'ensemble de la superfamille des cytokines, dépourvu de toute activité enzymatique intrinsèque. Ainsi la transmission du signal fait donc appel à diverses kinases associées.

En plus des voies de signalisation classiques (protéine kinase C, phospholipase, acide adénosique monophosphorique [AMP] cyclique ...), la tyrosine kinase JAK2 semble un élément essentiel de la signalisation intracellulaire par le PRLR (*Lebrun JJ et al., 1994*). Son activation est requise pour l'expression de la majorité, sinon de toutes les activités biologiques transmises par ce récepteur (*Bole-Feysot C et al., 1996*). L'interaction de JAK2 avec le récepteur implique la présence dans ce dernier d'une région appelée boîte 1, riche en résidus prolines située dans la partie cytoplasmique du PRLR proche de la membrane cellulaire.

Les substrats les plus connus de JAK2 sont les JAK STATs (*signal transducer and activator of transcription*). La kinase s'active elle-même par autophosphorylation mais le PRLR et les protéines de la famille des STATs sont également phosphorylées au niveau des tyrosines par JAK2 lors de l'activation par le ligand. 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. Les STATs sont à la fois des protéines

cytoplasmiques de la transmission du signal et des facteurs de transcription d'où leur nom de signal *transducer and activator of transcription*. Parmi les 7 membres de la famille des STATs, le PRLR active STAT 1, STAT 3 et STAT 5 (=MGF=mammary gland factor).

Interagissant avec le complexe PRLR/JAK2, les STATs sont phosphorylés à leur tour par la kinase puis se dissocient du récepteur et migrent sous forme dimérique dans le noyau où elles activent directement la transcription de gènes cibles de la PRL. Par exemple dans la cellule épithéliale mammaire, STAT5 transactive les gènes codant pour les protéines de lait (caséine, lactoglobuline).

Il existe aussi d'autres voies de signalisation comme celles des MAP kinases ou de certains membres de la famille des tyrosines kinases Src même si celle de JAK/STAT semble être primordiale.

Les voies de signalisation du PRLR 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 PRLR, on retrouve une interaction de ce type entre les récepteurs nucléaires et STAT5 (*Touraine P et al., 2005*)

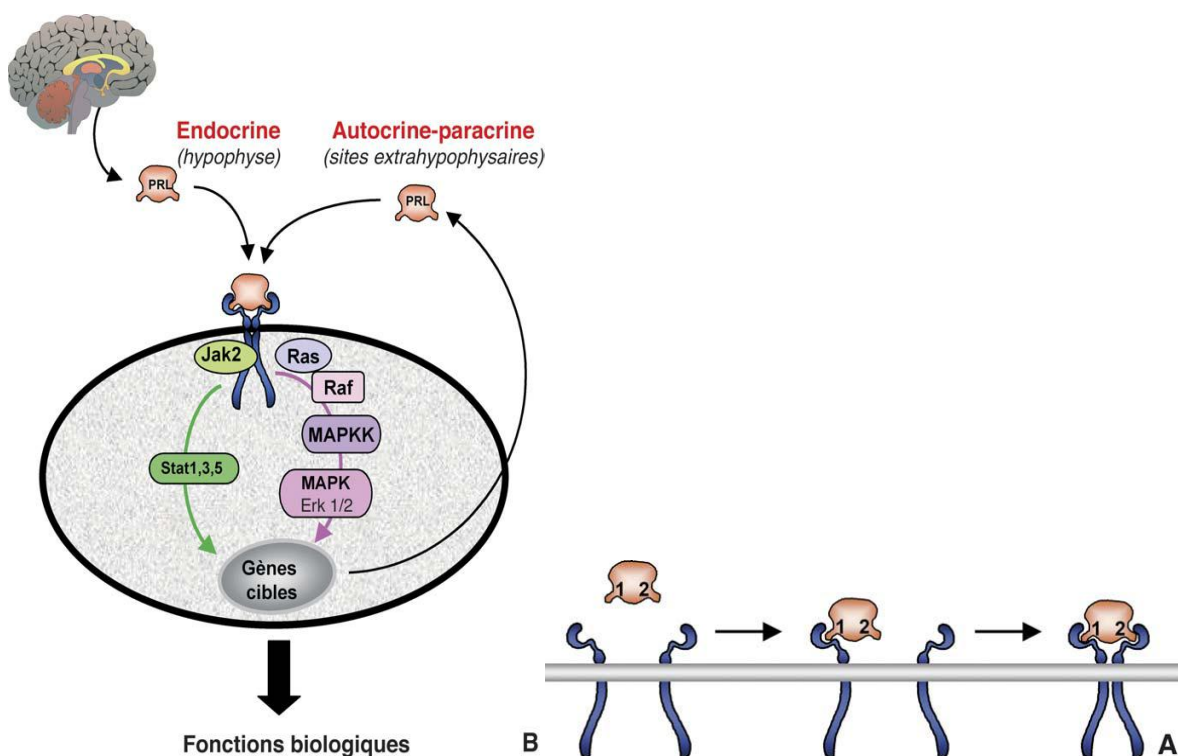


Figure 6 : Transmission du signal par le récepteur de la prolactine (*Touraine P et al., 2005*).

4.5. Régulation de la prolactine

La biosynthèse et la sécrétion de la prolactine sont régies par des facteurs centraux (hypophysaires) ou périphériques (gonade, thyroïde).

4.5.1. La régulation hypothalamique

4.5.1.1. Les facteurs inhibiteurs

4.5.1.1.1. La dopamine

La dopamine constitue l'inhibiteur essentiel de la prolactine et porte également le nom de *Prolactin Inhibiting Factor* (PIF) hypothalamique. Il est sécrété par le noyau arqué et les neurones tubéro-infundibulaires de l'hypothalamus. La dopamine est alors soit stockée et désaminée par une monoamine oxydase (MAO), soit libérée au niveau de la zone externe de l'éminence médiane. Elle circule ensuite dans le tronc porte hypophysaire puis se lie au niveau des récepteurs dopaminergiques de type D2 situés sur les cellules lactotropes antéhypophysaires où elle va inhiber la sécrétion de prolactine.

Ces récepteurs ont été caractérisés et identifiés sur les cellules antéhypophysaires même si on les retrouve en plus grand nombre sur les cellules lactotropes (*Lefkowitz R et al., 1978*). Ils sont couplés à une protéine G1. Les mécanismes d'inhibitions de la prolactine par la dopamine sont multiples et impliquent la modulation des canaux calciques, l'inhibition du couplage du récepteur D2 à l'adénylate cyclase ainsi que la diminution des phosphosinositides (*Jarvis WD et al., 1988*).

4.5.1.1.2. L'acide gamma amino-butyrique (GABA)

Le GABA semble jouer un rôle dans l'inhibition de la prolactine. En effet on retrouve des terminaisons nerveuses au GABA dans les couches internes et externes de l'éminence médiane (*Vincent S et al., 1982*) et des récepteurs spécifiques au GABA au niveau des cellules lactotropes (*Grossman A et al., 1981*). De plus le GABA ou ses agonistes inhibent la sécrétion de prolactine dans les cellules hypophysaires en culture.

Cet effet n'est pas bloqué par les neuroleptiques (antagonistes des récepteurs à la dopamine), il est donc totalement indépendant de celui de la dopamine. La manière dont le GABA atteint la cellule hypophysaire ainsi que l'importance de son rôle physiologique restent encore floues (*Touraine P et al., 2005*).

4.5.1.1.3. *La somatostatine*

La somatostatine est une hormone peptidique hypothalamique connue pour son action inhibitrice sur l'hormone de croissance (GH). Il a été démontré chez l'homme et le rat qu'elle inhibe également la sécrétion de la *thyroid stimulating* hormone (TSH) et celle de la prolactine (Touraine P et al., 2005). Des récepteurs de la somatostatine ont été identifiés sur des cellules provenant de prolactinome (Moyses E et al., 1985).

4.5.1.1.4. *Le gonadotrophin releasing hormone associated peptide (GAP)*

Le GAP est un peptide de 56 aa co-traduit avec la *gonadotrophin releasing* hormone puisque sa séquence est contenue dans le même précurseur.

Le GAP stimule très efficacement la sécrétion de LH et inhibe in vitro celle de la prolactine chez le rat et même à des concentrations plus faibles que la dopamine. Il pourrait donc constituer un facteur inhibiteur de la prolactine et expliquer les inter-régulations entre l'hormone lutéinisante (LH) et la PRL (Touraine P et al., 2005).

4.5.1.2. *Les facteurs stimulateurs*

4.5.1.2.1. *La thyrotropin releasing hormone (TRH)*

La TRH est un tripeptide hypothalamique induisant la libération de TSH mais également un puissant stimulateur de la prolactine.

La spécificité de la TRH est qu'elle induit une sécrétion biphasique de la PRL en agissant à la fois sur sa libération à partir des granules de sécrétion et à la fois sur sa biosynthèse. Les hormones thyroïdiennes circulantes T3 et T4 agissent aussi sur la libération de la prolactine en inhibant physiologiquement la sécrétion de TRH (Touraine P et al., 2005).

4.5.1.2.2. *Le peptide vaso-intestinale (VIP)*

Le VIP est un peptide de 28 AA retrouvé dans le tractus gastro-intestinal et dans le système nerveux central. Son effet sur la libération de prolactine est indépendant de ceux provoqués par les autres facteurs de stimulation connus et a été démontré in vivo et in vitro.

Au niveau cellulaire, le VIP stimule l'activité de l'adénylate cyclase qui exerce son action stimulatrice sur la synthèse de la PRL (Yen SSC, 1991).

4.5.1.2.3. L'angiotensine II (AII)

L'AII stimule la sécrétion de la prolactine, ceci a été démontré *in vivo* et *in vitro*. Cet effet peut être bloqué par les inhibiteurs de l'angiotensine II. Il pourrait être relié au rôle de la prolactine sur l'équilibre du sodium car cet ion module les niveaux d'AII.

De plus on a retrouvé de la rénine et de l'angiotensinogène dans les cellules hypophysaires lactotropes. Ils pourraient donc exercer un contrôle autocrine sur la sécrétion de prolactine (Aguilera G *et al.*, 1982).

4.5.1.2.4. La sérotonine

La sérotonine semble également être un facteur stimulant de la prolactine. Plusieurs expérimentations pharmacologiques vont dans ce sens :

- la quipazine, agoniste du récepteur sérotoninergique, stimule la sécrétion de prolactine (Clemens JA *et al.*, 1977)
- une augmentation brève de la prolactine est retrouvée après infusion de 10 mg de L-tryptophane, substrat de la biosynthèse de la sérotonine (Macindoe JH *et al.*, 1973)
- le méthylsergide, antisérotoninergique, diminue le taux de PRL

D'autres facteurs comme la bradykinine, les opioïdes, la neurotensine, la bombésine et l'ocytocine, sont capables d'augmenter la synthèse de la prolactine mais leurs effets ne sont pas encore bien caractérisés et leur importance physiologique reste à éclaircir (Touraine P *et al.*, 2005).

4.5.2. La régulation périphérique

4.5.2.1. L'oestradiol

L'oestradiol semble être l'hormone périphérique jouant le rôle plus important dans la régulation de la prolactine. Plusieurs arguments suggèrent un rôle stimulateur :

- Chez la femme enceinte, l'hyperplasie des cellules lactotropes ainsi que l'élévation du taux de prolactine pendant la grossesse, ont été attribuées à l'action oestrogénique.
- l'augmentation physiologique du taux de prolactine chez la femme ainsi que la réponse ample au cours du test à la TRH sont liées à l'imprégnation oestrogénique existant chez les femmes ; c'est pour cette raison qu'il n'existe pas de différence du

taux de prolactine basal ou au cours des tests dynamiques chez les garçons et les filles prépubères (*Aubert ML, 1982*).

- Lors du traitement chez la femme par un anti-œstrogène, par exemple le tamoxifène, on observe une diminution du taux de prolactine (*Groom GV et al., 1976*).
- Chez le rat, l'administration chronique d'œstrogène, est à l'origine de la formation d'un prolactinome (*Wiklund J et al., 1981*).

Vingt minutes après l'injection d'un traitement par stéroïde, on observe une hypertrophie des cellules lactotropes ainsi qu'une augmentation de la production de prolactine ce qui suggère une action directe du complexe œstradiol-récepteur sur le gène de la prolactine (*Maurer RA, 1982*).

Les œstrogènes peuvent aussi moduler la sensibilité de la cellule hypophysaire à d'autres facteurs régulant la sécrétion de la prolactine. En effet l'œstradiol diminue l'action inhibitrice de la dopamine et augmente le nombre de récepteurs à la TRH (*Raymond V et al., 1978*).

In vitro, l'œstradiol affecte négativement les mécanismes de couplage des récepteurs dopaminergiques.

4.5.2.2. Autres hormones

La progestérone semble avoir des effets contradictoires sur la sécrétion de prolactine. Ainsi, il a été démontré sur les cellules tumorales hypophysaires de rat sécrétant de la prolactine, que le traitement simultané par l'œstradiol et la progestérone entraînait une diminution de 80% de la synthèse de la prolactine induite par les œstrogènes seuls. Cette diminution de la réponse s'accompagne d'une diminution du nombre de récepteurs des œstrogènes (*Haug E, 1979*). Un des mécanismes pouvant être à l'origine de cette réponse serait la restauration du nombre de récepteurs dopaminergiques diminués sous l'effet des œstrogènes. Ceci suggérerait donc un effet inhibiteur des œstrogènes sur la sécrétion de prolactine.

Toutefois, une expérience menée sur les primates a mis en évidence que c'est l'effet combiné de la progestérone et de l'œstradiol qui a été à l'origine de l'induction d'une hyperprolactinémie. Il semblerait alors que l'effet stimulateur éventuel de la progestérone sur la sécrétion de prolactine passerait par une action sur la Gn-RH hypothalamique, à l'origine d'un effet paracrine des gonadotrophines sur la cellule lactotrope (*Williams RF et al., 1981*).

La testostérone semblerait avoir une action stimulatrice sur la prolactine probablement due à une aromatisation de ces molécules en œstrogènes.

En ce qui concerne les hormones thyroïdiennes, deux mécanismes peuvent expliquer leur effet modulateur sur la sécrétion de prolactine :

- Le rétrocontrôle négatif exercé par les hormones thyroïdiennes sur la TRH hypothalamique
- L'effet stimulateur exercé par les hormones thyroïdiennes sur la dopamine hypothalamique

En cas d'hypothyroïdie périphérique, ces deux mécanismes régulateurs sont levés et entraînent une hyperprolactinémie.

Les glucocorticoïdes exercent un effet inhibiteur sur la synthèse de prolactine de même que la vitamine D3 qui est d'ailleurs proposée dans le traitement des hyperprolactinémies chez les insuffisants rénaux (Touraine P et al., 2005).

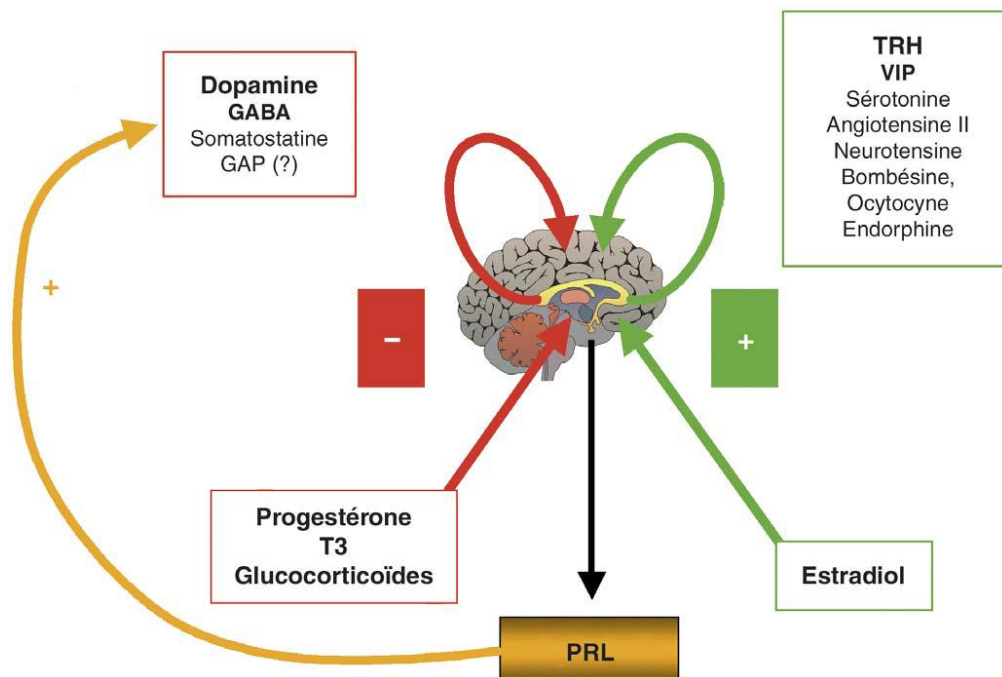


Figure 7 : Régulation de la synthèse de la prolactine (Touraine P. et al., 2005).

4.6. Taux de prolactine dans des conditions physiologiques

Les taux de prolactine sont normalement faibles chez l'adulte : 3 à 20 ng/ml chez la femme et 3 à 15 ng/ml chez l'homme (normes pouvant varier selon les laboratoires).

Pendant la grossesse la prolactinémie s'élève régulièrement jusqu'à l'accouchement pour atteindre 150 à 300 ng/ml. Ensuite, en l'absence d'allaitement, le taux revient à la normale en une quinzaine de jours. Dans ce cas les taux restent élevés car la sécrétion de prolactine est stimulée par la succion du mamelon.

Les taux sont identiques chez le garçon et la fille jusqu'à la puberté. Ils s'élèvent ensuite chez la femme car la sécrétion de prolactine est stimulée par les œstrogènes.

La sécrétion de la prolactine est pulsatile et dépend des effets combinés des facteurs hypothalamiques mais elle est également basée sur un rythme circadien. En effet chez l'homme le taux de prolactine s'élève au cours du sommeil, environ 30 minutes à 1 heure après l'endormissement alors qu'1 à 2 heures après le réveil, il est au plus bas (*Sassin JF ; et al., 1972*).

D'autres facteurs physiologiques peuvent entrer en compte dans la libération de la prolactine. Le stress peut notamment entraîner une augmentation de la prolactinémie mais aussi, l'exercice physique, l'hypoglycémie, les rapports sexuels ou encore l'alimentation (repas riche en protides).

4.7. Rôles de la prolactine

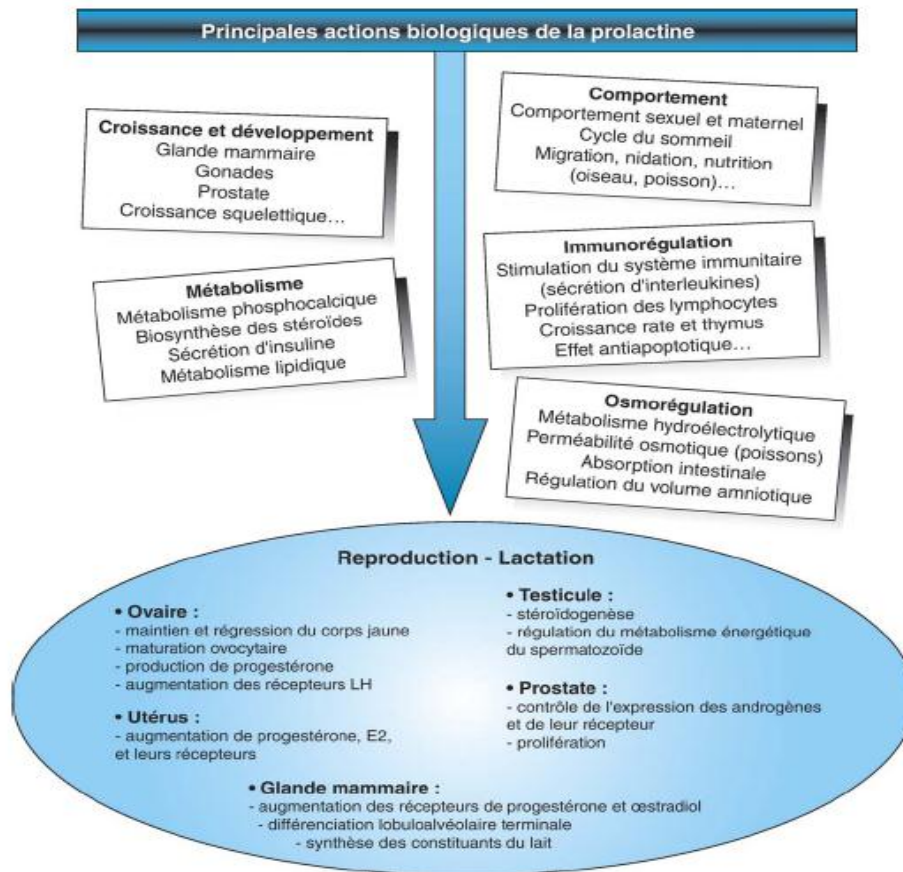


Figure 8 : Principales actions biologiques de la prolactine (Touraine P. et al., 2005)

La prolactine a plusieurs rôles :

- Pendant la grossesse, la PRL s'élève sous l'effet des œstrogènes et participe au développement de la glande mammaire pour l'allaitement (effet mammatrope). Ces mêmes œstrogènes inhibent la sécrétion lactée.
- Après l'accouchement, les œstrogènes chutent, d'où la levée de l'inhibition sur la sécrétion lactée. La PRL peut alors exercer pleinement son rôle de stimulation de la lactation (effet lactotrope).
- Chez l'homme, la prolactine faciliterait plusieurs aspects de la fonction reproductrice, comme la stimulation de la production de récepteurs testiculaires de LH, mais ses effets précis restent mal connus.
- Dans tous les cas une hyperprolactinémie altère la pulsatilité de GnRH et crée ainsi une insuffisance gonadotrope fonctionnelle.

Une élévation prolongée de la prolactine entraîne donc une sécrétion inappropriée de lait et à une insuffisance gonadotrope.

5. L'adénome hypophysaire à prolactine

L'adénome hypophysaire à prolactine est une tumeur généralement bénigne qui se développe aux dépens des cellules hypophysaires de l'antéhypophyse (*Molitch ME, 2002*). La lignée cellulaire en cause est celle des cellules lactotropes. La pathogénèse n'est pas encore clairement élucidée.

On distingue les microadénomes (<10 mm), retrouvés dans 90% des cas et plus souvent chez les femmes, des macroadénomes où la répartition homme/femme est relativement équivalente bien que la prévalence des tumeurs agressives compressant les structures voisines soit plus importante chez les hommes (*Delgrange E et al., 1997*). Les microadénomes restent en général stables et évoluent rarement alors que les macroadénomes sont plus agressifs et évolutifs. A noter qu'il a été décrit de très rares cas de carcinome à prolactine (*Gurlek A et al., 2007*).

Certaines anomalies moléculaires à l'origine du développement de ces tumeurs ont été retrouvées dans plusieurs cas comme les proto-oncogènes (ras, PTTG) ou des facteurs de croissance et leurs récepteurs (NGF, TGFB RD2, FGFR) sans qu'un modèle précis ne puisse être défini. Les études familiales ont également permis d'impliquer le gène suppresseur de tumeurs NEM1 qui est impliqué dans la néoplasie endocrinienne multiple (NEM) de type 1 et le gène AIP, les prolactinomes faisant partie de l'expression de ces maladies (*Mancini T et al., 2008*).

Certains prolactinomes se développent aux dépens de cellules pouvant sécréter plusieurs hormones, l'association *Growth* Hormone (GH)-Prolactine (PRL) est la plus fréquente et il faut procéder à une recherche systématique de la présence d'une acromégalie chez le patient qui modifierait sa prise en charge et son diagnostic (*Castinetti F et al., 2009*).

5.1. Eléments cliniques

On peut être amené à poser le diagnostic d'adénome hypophysaire devant :

- Des signes endocriniens d'hypersécrétion pituitaire
- Devant des complications telles que :
 - o Signes tumoraux, liés à l'envahissement ou à la compression des structures avoisinantes par un macroadénome
 - o Plus rarement, insuffisance antéhypophysaire, par destruction des cellules saines par la tumeur ou compression/envahissement de la tige pituitaire

- Ou fortuitement, sur un scanner ou une IRM demandés pour une autre raison. On parle de l'« incidentalome hypophysaire ».

5.2. Signes d'hyperprolactinémie

Le prolactinome est responsable d'une hyperprolactinémie (HPRL) dont le tableau le plus typique est le syndrome aménorrhée-galactorrhée. L'HPRL est responsable de la suppression de la sécrétion gonadotrope par inhibition de la sécrétion hypothalamique de Gn-RH.

Ce hypogonadisme se manifeste de façon plus précoce chez la femme que chez l'homme. Chez la femme, on retrouve :

- Une perturbation du cycle menstruel avec dysovulation, anovulation puis oligoménorrhée (moins de 4 cycles par an) et plus souvent, aménorrhée avec infertilité. L'HPRL est donc à rechercher systématiquement en cas d'infertilité. Elle est parfois masquée par la prise d'une contraception et est révélée à l'arrêt de cette dernière.
- Les troubles des règles sont d'autant plus importants que la concentration de la prolactine est élevée. Toutefois un chiffre très élevé peut s'accompagner de faibles perturbations du cycle.
- Galactorrhée bilatérale, multi-pore, spontanée ou provoquée, de type lactescent, due à une stimulation directe de la glande mammaire.
- Des signes d'hypo-oestrogénie, par exemple : baisse de libido, sécheresse vaginale

La recherche de la galactorrhée se fait selon une technique particulière : la glande mammaire doit être comprimée de façon concentrique au niveau de l'aréole, entre le pouce et l'index d'une ou des deux mains. Cette manœuvre est suivie d'une pression concentrique du mamelon mais sans le pincer de façon trop rigoureuse au risque d'obstruer les canaux galactophores et d'empêcher la sortie du lait.

La galactorrhée n'est significative que si elle est faite de liquide lactescent contenant de la caséine et qu'elle survient à distance du post-partum. La découverte d'une galactorrhée n'est pas forcément synonyme d'hyperprolactinémie en effet 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 une inhibition de la dopamine, une élévation de la TRH et des œstrogènes, une insuffisance hépatique ou rénale. Il ne faut donc pas oublier de rechercher d'autres étiologies. Cependant toute galactorrhée impose un dosage de prolactine. Plus de 10% des femmes hyperprolactinémiques ont une galactorrhée isolée sans troubles des règles.

Chez l'homme, l'expression de l'hyperprolactinémie peut être tardive et précédée du syndrome tumoral. On observe une baisse de la libido, une impuissance, une infertilité voire une diminution du volume testiculaire. La galactorrhée et la gynécomastie sont observées de manière exceptionnelle.

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.

Chez l'adolescent, on retrouve surtout un impubérisme et un retard pubertaire. L'hyperprolactinémie est exceptionnelle.

Les signes d'insuffisance gonadotrope peuvent conduire à la découverte d'une HPRL (infertilité, troubles sexuels, ostéoporose).

5.3. Syndrome tumoral

Ce syndrome peut varier en fonction du type d'expansion (vers le haut, latérale, intrasphénoïdale) et du volume de l'adénome. En effet il est présent généralement qu'en cas de macroadénome.

On retrouve :

- Des céphalées typiquement frontales ou orbitaires avec irradiations fréquentes au vertex (sommet du crâne). Elles sont peu spécifiques, non pulsatiles et le plus souvent calmées par les antalgiques habituels. Elles peuvent être présentes même dans les cas de microadénome par mise sous tension du diaphragme sellaire (expansion de la dure-mère qui vient entourer la tige pituitaire).
- Une amputation du champ visuel surtout en cas de macroadénome ayant une extension suprasellaire (développement vers le haut) atteignant les voies optiques. Du fait de la répartition des fibres nerveuses au niveau du chiasma, le champ temporal de chaque

côté est le premier affecté. L'intensité de l'atteinte est croissante avec le degré de compression : exclusion de la tâche aveugle, aplatissement des isoptères, quadranopsie temporale supérieure et enfin l'hémianopsie bitemporale typique, jusqu'à la cécité. L'expansion suprasellaire étant le plus souvent médiane, le retentissement est généralement bilatéral. L'examen du champ visuel (campimétrie de Goldman, ou encore champ visuel automatisé) sera complété par une mesure de l'acuité visuelle et un examen du fond d'œil.



Figure 9 : Modifications possibles du champ visuel dues à un adénome hypophysaire

- Une diplopie qui est observée en cas de compression d'un nerf oculomoteur du fait d'une extension tumorale dans le sinus caverneux. Elle peut être recherchée par un test de Lancaster.
- Une apoplexie hypophysaire correspondant à une brusque hémorragie intra-adénomateuse, peut entraîner un tableau évoquant une hémorragie méningée avec céphalées intenses d'apparition brutale, fébricule, diplopie, syndrome confusionnel.

5.4. Syndrome d'insuffisance antéhypophysaire

5.4.1. Panhypopituitarisme

Le panhypopituitarisme est une insuffisance de l'ensemble des glandes périphériques sous contrôle de l'hypophyse et des métabolismes correspondants. Les causes peuvent être une nécrose hypophysaire, une rupture de la tige pituitaire ou bien une tumeur.

Au niveau de l'aspect clinique : le faciès est pâle, on a une dépigmentation des aréoles mammaires et des organes génitaux. La peau est mince, froide et sèche. Les rides au niveau du front et de la partie externe des orbites sont fines. Il existe une dépilation complète des

aisselles et du pubis, signe intéressant chez le sujet en-dessous de 60 ans, consécutive à l'absence d'androgènes surrénaliens et gonadiques.

5.4.2. Signes liés au déficit des fonctions hypophysaires

5.4.2.1. Insuffisance gonadotrope

Cette insuffisance est systématique en cas de prolactinome car l'HPRL inhibe la sécrétion de Gn-RH. Les signes sont donc ceux vus dans le paragraphe 5.2.

5.4.2.2. Insuffisance corticotrope

Ce déficit est responsable d'une asthénie importante et d'une tendance à l'hypotension. On retrouve souvent un amaigrissement associé à une anorexie. Le déficit en cortisol entraîne une diminution de la néoglucogénèse, il y a donc un risque d'hypoglycémie.

Il peut mettre la vie du patient 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, traumatique ou chirurgical. Il peut également développer une hypoglycémie et une hyponatrémie peut apparaître.

5.4.2.3. Insuffisance thyroïdienne

Ce déficit entraîne une carence en hormones thyroïdiennes d'intensité variable mais souvent de manière moins sévère que celle observée au cours des hypothyroïdies périphériques. Les signes sont donc modérés.

5.4.2.4. Insuffisance somatotrope

Chez l'adulte, la diminution de la sécrétion de GH n'a pas de conséquence clinique évidente sauf une diminution de la masse et de la force musculaire, une tendance à l'adiposité abdominale, une fatigue et une diminution de la qualité de vie.

Chez l'enfant, le déficit en GH est responsable d'un retard de croissance. Les accidents hypoglycémiques chez l'enfant, conséquences des déficits somatotrope et corticotrope sont très fréquents et souvent révélateurs.

5.5. Diagnostic

5.5.1. Diagnostics différentiels

De nombreuses pathologies peuvent être à l'origine d'une hyperprolactinémie ce qui peut compliquer le diagnostic. Le prolactinome n'est à l'origine que de 15% des HPRL. De nombreux diagnostics différentiels sont à envisager :

- Tout d'abord il faut éliminer la principale cause physiologique d'hyperprolactinémie : la grossesse. En effet la prolactinémie s'élève tout au long de la grossesse jusqu'à atteindre 200 à 300 ng/ml et parfois plus. Devant une aménorrhée avec ou sans hyperprolactinémie et avant de se lancer dans des examens plus coûteux risquant d'être inutiles il est indispensable d'éliminer une grossesse. Pour cela il est nécessaire de réaliser un interrogatoire, un examen physique et de doser les Béta-HcG.
- Hyperprolactinémie de cause iatrogène : il est important de rechercher toute prise éventuelle de médicaments pouvant être à l'origine d'un tel symptôme comme tous les neuroleptiques qui sont anti-dopaminergiques. Ces derniers peuvent augmenter dans certains cas la prolactinémie à un taux près de 10 fois la normale. L'éventualité d'arrêt du traitement hyperprolactinémiant doit alors être envisagée et une discussion entre le médecin traitant, les spécialistes et le patient est nécessaire. Parfois on peut juste remplacer par un produit moins hyperprolactinémiant. Si cette solution n'est pas possible, il faut réaliser une IRM afin d'être sûr de ne pas passer à côté d'une pathologie hypophysaire.

En cas d'interruption du traitement, un contrôle de la prolactinémie devra être réalisé selon un délai variable en fonction des cas : quelques heures pour les anti-émétiques, quelques jours pour les neuroleptiques non retard et plusieurs semaines pour les neuroleptiques retard.

Médicaments	Effet hyperprolactinémiant
Neuroleptiques	
Phénothiazines	+++
Butyrophénones	+++
Thioxanthènes	+++
Benzamides	+++
Risperidone	+++
Veralipride	++
Lopaxine	+
Clozapine	0
Aripipazole	0
Olanzapine	+
Pimozide	+
Antidépresseurs	
Tricycliques	+
Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine	Cas rapportés
Fluoxetine	Cas rapportés
Paroxetine	+/-
Citaprolam	+/-
Fluvoxamine	+/-
Sertraline	
Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline	+/-
Venlafaxine	
Traitement 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]	+

Figure 10 : Liste des principaux médicaments pouvant entraîner une hyperprolactinémie (Brue T et al.,2007).

- **Hypothyroïdie** : l'hyperprolactinémie consécutive à une hypothyroïdie est due à une stimulation de la prolactine par l'intermédiaire de l'augmentation de la TRH. Il faut réaliser un dosage de la TSH. Elle constitue un piège car elle s'accompagne souvent d'une aménorrhée et d'un élargissement de la selle turcique par hyperplasie hypophysaire. Elle régresse avec un traitement par thyroxine (Lévothyrox®).
- **Macroprolactinémie** : si l'hyperprolactinémie n'a 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. Il s'agit d'un artefact qui provient du dosage de la bigbigPRL, forme circulante lourde de la prolactine en rapport avec des autoanticorps anti-prolactine, entraînant la mise en évidence d'une fausse hyperprolactinémie. Il faut également rechercher cette étiologie 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 le même patient. Pour le nouveau dosage, il est préférable d'utiliser une trousse moins sensible à la macroprolactinémie qui selon le résultat orientera vers ce diagnostic. La méthode de référence est la chromatographie. Cependant elle est longue et coûteuse et peut être remplacée au moins en dépistage, par la précipitation au polyéthylène glycol (PEG), à condition que la technique soit correctement validée sur le plan méthodologique par le laboratoire qui la réalise.

- Cirrhose ou insuffisance rénale chronique : elles entraînent un HPRL par défaut d'élimination de l'hormone.
- Hyperprolactinémie de déconnexion ou par désafférentation, consécutive à une lésion hypothalamique ou de la tige pituitaire qui provoque une suppression du tonus dopaminergique. Cela peut être due à toute tumeur située dans la région hypothalamo-hypophysaire comme craniopharyngiome, méningiome, gliome ou encore à un processus infiltrant telle une sarcoïdose, tuberculose.
- HPRL fonctionnelle ou idiopathique retenue après élimination des autres causes et après un bilan complet n'ayant pas permis de conclure à un adénome à prolactine. Elle est très réactive aux tests de stimulations.
- Le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) : on a une oligo ou spanioménorrhée associée à une hyperprolactinémie modérée (*Prabhakar VK et al., 2008 ; Cortet-Rudelli et al., 2007*).

Le diagnostic positif d'un adénome hypophysaire à prolactine correspond à une HPRL avec manifestations cliniques, une faible réactivité aux tests de stimulation, une visualisation à l'IRM hypophysaire et une élimination des autres causes d'HPRL.

5.5.2. Biologie

Un dosage de la prolactine doit être réalisé lorsque l'on a des signes d'hyperprolactinémie, devant un syndrome tumoral, dans le bilan d'une pathologie hypophysaire.

5.5.2.1. Diagnostic positif

5.5.2.1.1. Dosage de base

Etant donné que la sécrétion de prolactine est pulsatile et suit un rythme nyctéméral, il est nécessaire d'avoir des conditions de prélèvement rigoureuses : le matin entre 8 et 10h, patient au repos allongé depuis au moins 15 min avec le système de prélèvement en place.

Ces conditions sont celles qui sont les plus favorables afin d'obtenir une prolactinémie la plus proche possible de la réalité. Cependant selon un consensus fait en 2005 par la Société Française d'Endocrinologie (*Brue T et al., 2007*), la possibilité d'un stress entraînant une élévation du taux de prolactine impose des conditions de repos mais ne justifie pas forcément la pose d'un cathéter, ni la réalisation de prélèvements multiples dans le cas d'un bilan de 1^{ère} intention. En pratique il ne parait pas nécessaire de tenir compte de la période du cycle, de l'horaire (en évitant la fin de nuit), ou des repas.

Cependant, au vu des multiples causes existant pouvant modifier la prolactinémie, 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 second prélèvement en l'absence de toute prise médicamenteuse pouvant influencer ce dosage et si possible avec une trousse de dosage différente et donc un autre laboratoire afin d'éviter le risque d'artefact lié à des formes lourdes. Les conditions doivent donc être plus strictes dans le cas d'une vérification.

Un prélèvement réalisé sur un tube sec sans aucun additif est le plus sûr car toutes les techniques peuvent être réalisées sur sérum. Au préalable il est nécessaire de recueillir certains renseignements cliniques comme la date des dernières règles, la prise éventuelle de médicaments même de manière transitoire ainsi que les résultats précédents.

La prolactine est déterminée par des dosages immunométriques non compétitifs de type sandwich utilisant deux anticorps généralement monoclonaux. Les méthodes automatisées avec marqueurs enzymatiques ou luminescents sont très majoritaires (*Sapin R., 2011*).

Un taux de prolactine supérieur à 20 ng/ml est pathologique. Les valeurs peuvent parfois dépasser plus de 100 fois la normale. Un taux de prolactine supérieur à 200 ng/ml est en faveur d'un adénome à prolactine. Entre 100 et 200 ng/ml, un microadénome est probable. Entre 20 et 100 ng/ml, on ne peut pas différencier une hyperprolactinémie par prolactinome d'autres causes d'hyperprolactinémie.

Quand le dosage de la prolactine et/ou l'imagerie sont douteux, on peut réaliser des tests dynamiques mais ces derniers sont de moins en moins utilisés.

5.5.2.1.2. Tests dynamiques

5.5.2.1.2.1. Test de stimulation à la TRH

La TRH (Protiréline®) exerce un effet biphasique avec libération initiale de PRL préformée et stockée, puis stimulation secondaire de la synthèse de la PRL. En cas d'hyperprolactinémie, la réponse est modifiée.

Le test est réalisé le matin à jeun. On réalise un prélèvement sanguin pour le dosage de la prolactine puis injection par IV de 200 µg de TRH. Le dosage de la PRL est réalisé 15, 30, 60 et 120 min après l'injection.

Les résultats sont les suivants :

- réponse normale (positive) : la prolactine doit être multipliée par 3 à 6 après l'injection de TRH. Elle est retrouvée dans les hyperprolactinémies iatrogènes ou de déconnexion
- réponse anormale (négative) :
 - une hyperprolactinémie de base avec une réponse absente ou insuffisante est caractéristique des adénomes à prolactine : la sécrétion de prolactine ne peut être stimulée car elle est autonome
 - une réponse insuffisante ou nulle s'observe dans l'insuffisance antéhypophysaire, l'hyperthyroïdie et certaines dépressions.
 - Une réponse exagérée avec une prolactinémie de base augmentée peut s'observer dans les hyperprolactinémies fonctionnelles : hypothyroïdie, insuffisance rénale et hépatique

5.5.2.1.2.2. Test au Pimpéran®

Ce test est moins utilisé que le test à la TRH mais son principe est le même. Le Pimpéran® 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 (absence d'élévation de la PRL) et positif dans les HPRL fonctionnelles. En l'absence d'adénome, on observe une réponse explosive de la PRL. En effet le taux est triplé en moyenne. Le test au Pimpéran® peut être négatif alors même que celui à la TRH est positif. Dans ce cas on parle d'une HPRL de déconnexion ou d'une lésion hypothalamique.

Le test de freinage à la L-Dopa ou à la bromocriptine (Parlodel®) n'est plus utilisé (*Lecomte P, 1996*).

Il faut ensuite rechercher la présence d'un adénome mixte.

5.5.3. Bilan des autres axes hypophysaires

L'étude des fonctions gonadotrope, thyrotrope, somatotrope et corticotrope a deux buts :

- (1) rechercher une sécrétion mixte par l'adénome hypophysaire qui est le plus souvent PRL et GH
- (2) éliminer une insuffisance antéhypophysaire par compression due à un possible macroadénome.

5.5.4. Imagerie

Une fois que toutes les autres causes étiologiques d'hyperprolactinémie ont été éliminées et s'il n'y a pas d'autres explications possibles, la réalisation d'une IRM est nécessaire.

L'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) est devenue la méthode de choix dans le diagnostic des adénomes hypophysaires. Malgré sa plus grande disponibilité, la tomodensitométrie (TDM) n'a plus que d'exceptionnelles indications en matière de pathologies hypophysaires, son principal intérêt résidant en une étude plus fine des structures osseuses. En cas de contre-indication à l'IRM (pacemaker ou claustrophobie non contrôlée), un scanner pourra être réalisé (*Cortet-Rudelli C. et al., 2007*).

L'IRM grâce à son approche multi-planaire et à son excellente résolution en contraste améliorée par l'injection en mode dynamique de gadolinium, a rendu plus facile le diagnostic des microadénomes voire même des picoadénomes. En ce qui concerne les macroadénomes, son intérêt essentiel est de faire un bilan d'extension précis et de chercher une éventuelle complication.

L'IRM est basée 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.

Il n'y a pas de protocole précis pour l'exploration de l'hypophyse. Généralement on commence à explorer la région hypophysaire par :

- Des coupes sagittales (coupes verticales dans le sens antéro-postérieur) de 3 mm en SE T1
- Des coupes coronales (coupes perpendiculaires au plan médian) en SE T2
- Et des coupes coronales en SE T1

Des coupes coronales en acquisitions T2, puis T1 avant et après injection sont habituellement suffisantes pour identifier les microadénomes. L'IRM dynamique lors d'injection de gadolinium doit être interprétée avec prudence à cause de son risque fréquent de donner des faux positifs (*Harzallah et al., 2006*).

6. Prise en charge des adénomes hypophysaire à prolactine

Tous les adénomes hypophysaires ne sont pas nécessairement traités. La décision de le faire repose sur la taille de la tumeur et le retentissement de celle-ci sur la fonction gonadotrope.

Les indications au traitement sont :

- Macroadénome
- Microadénome expansif
- Infertilité
- Galactorrhée gênante
- Gynécomastie
- Déficience en testostérone
- Oligoménorrhée ou aménorrhée
- Acné et hirsutisme.

Pour les patients porteurs d'un microadénome ne présentant pas ces indications, les symptômes et la prolactinémie peuvent être surveillés et des IRM sont réalisées pour suivre la taille et le volume de la tumeur. Le risque qu'un microadénome s'élargisse est faible, environ 20%.

Chez les patients stables, un contrôle annuel par une IRM pendant 3 ans puis tous les 2 ans suffit car la prolactinémie n'est pas forcément corrélée au volume tumoral.

La résolution spontanée de l'HPRL peut arriver dans certains cas chez des patients non traités notamment chez les femmes ne présentant pas de troubles à la découverte de la pathologie et chez les femmes après la ménopause. On traite donc ces femmes seulement si elles présentent un macroadénome ou des signes cliniques ou bien encore des galactorrhées gênantes.

Le traitement de première intention des prolactinomes repose sur l'utilisation des agonistes dopaminergiques, du fait de leur très bonne efficacité et des risques de récurrence après la chirurgie (*Delemer B, 2009*).

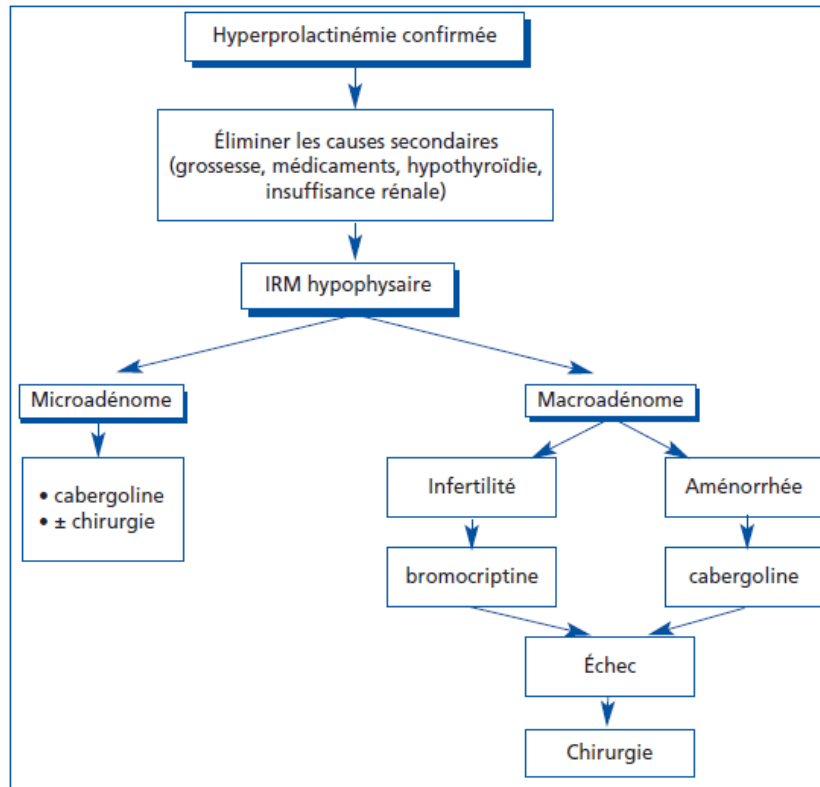


Figure 11 : Conduite à tenir devant une hyperprolactinémie en fonction de la taille de l'adénome et du motif de consultation (Bachelot A et al., 2005)

6.1. Les traitements médicamenteux

6.1.1. Les agonistes dopaminergiques

Le traitement médicamenteux de l'adénome hypophysaire est le traitement de première intention, qu'il s'agisse d'un microadénome ou bien d'un macroadénome, même s'il existe une compression chiasmatique.

Il repose essentiellement sur des molécules appartenant à la classe des agonistes dopaminergiques. Le but est de :

- traiter l'hyperprolactinémie et supprimer la galactorrhée
- diminuer le volume tumoral
- rétablir l'ovulation
- éviter les troubles dus à l'hypogonadisme prolongé et notamment l'ostéoporose.

En cas de macroadénome, le but est également de prévenir les complications neurologiques incluant les céphalées et les syndromes de compression du nerf crânien (Delemer B, 2009).

Un rétrécissement de la tumeur ainsi qu'une amélioration du champ visuel sont observés après quelques semaines de traitement.

Le traitement par les agonistes dopaminergiques permet généralement le contrôle de la prolactinémie au bout de 4 à 6 semaines après le début de son instauration. Elle est ensuite vérifiée au 3^{ème}, 6^{ème} et 12^{ème} mois puis de manière annuelle.

En cas de microprolactinome, une IRM est réalisée au bout d'un an afin de vérifier la réduction du volume tumorale puis après 5 ans (*Bachelot A et al., 2005*). En ce qui concerne les macroprolactinomes, une surveillance tumorale est réalisée après 3 mois de traitement, puis après 1 an, puis tous les ans pendant 5 ans lorsque le volume de l'adénome est stable.

Une fois que l'on a obtenu la normalisation de la prolactinémie, on peut essayer d'arrêter le traitement de deux manières afin de prévenir les risques de récives :

- soit on arrête le traitement directement tout en maintenant une surveillance en mesurant la prolactinémie ou en réalisant une IRM car les taux peuvent remonter après plusieurs mois voire plusieurs années
- soit on réalise une fenêtre thérapeutique en diminuant progressivement les doses de l'agoniste dopaminergique ou sa fréquence d'administration jusqu'à la plus faible dose thérapeutique permettant de garder une prolactinémie normale et un volume adénomateux stable.

Ces agonistes sont : la bromocriptine (Parlodel®), le lisuride (Dopergine® ou Arolac®), la quinagolide (Norprolac®) et la cabergoline (Dostinex®) (*Brue T et al., 2007*). Les nouvelles molécules (cabergoline principalement mais aussi quinagolide) sont le plus souvent utilisées en première intention en raison de leurs avantages en termes de tolérance et d'efficacité.

Nous nous intéresserons plus particulièrement à ces deux molécules ainsi qu'à la bromocriptine, chef de file des agonistes dopaminergiques, utilisées dans le traitement des prolactinomes (*Leiter L et al., 2003 ; Université Pierre et Marie Curie. Examen national classant, 2006*).

6.1.1.1. La bromocriptine

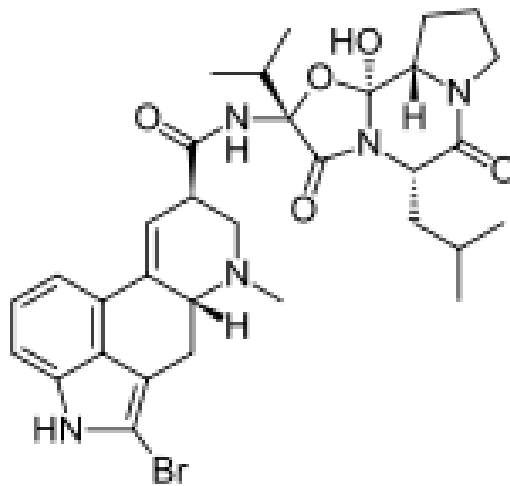


Figure 12 : Parlodel®, bromocriptine

La bromocriptine a été le premier traitement médicamenteux des prolactinomes introduit il y a plus de 25 ans. Sa découverte a constitué une grande avancée dans le traitement des adénomes hypophysaires à prolactine et son efficacité en fait le traitement de référence dans cette indication.

Il s'agit d'un agoniste des récepteurs D2 et antagoniste des récepteurs D1 avec un temps de demi-vie relativement court de quatre à 8 heures, c'est pourquoi il nécessite d'être pris 2 à 3 fois par jour, bien qu'une fois par jour puisse être efficace chez certains patients. La molécule réduit la synthèse de prolactine, diminue celle de l'ARN messager, la multiplication cellulaire et réduit le volume tumorale (*Molitch ME, 2002*).

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 de 20 à 30 mg par jour peuvent être nécessaires chez 30 % des malades. Les comprimés doivent être pris au cours des repas.

Chez des patients ayant des micro ou macroprolactinomes, la bromocriptine :

- normalise les taux de prolactine
- restaure les fonctions gonadiques
- réduit la masse tumorale (80 à 90 % de contrôle de l'hyperprolactinémie dans les microprolactinomes avec réduction tumorale et correction de l'hypogonadisme ; 70 % de contrôle dans les macroadénomes et notamment de contrôle tumoral) (*Gilliam MP et al., 2006*)

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.

6.1.1.2. La cabergoline

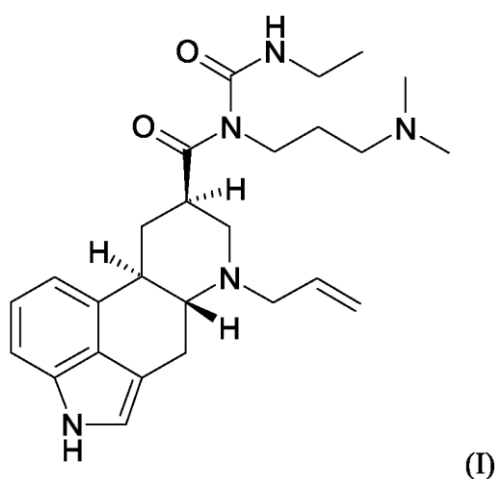


Figure 13 : Dostinex®, cabergoline

La cabergoline est un agoniste sélectif des récepteurs D2 dérivé de l'ergoline qui exerce une action inhibitrice puissante et prolongée sur la sécrétion de prolactine. Si son action pharmacologique est semblable à celle de la bromocriptine, son affinité pour les récepteurs dopaminergiques est plus grande (Liu C et al., 2001). Elle inhibe la sécrétion de prolactine en stimulant directement les récepteurs D2-dopaminergiques des cellules lactotropes hypophysaires.

A des doses orales supérieures à celles utilisées pour abaisser la prolactinémie, la cabergoline exerce un effet dopaminergique central par stimulation des récepteurs D2. En raison d'un temps de demi-vie long (65 heures), une prise hebdomadaire du Dostinex® est suffisante. Ce mode de prise permet d'améliorer l'observance thérapeutique (Molitch ME, 2002). La clairance du produit est obtenue après 14 jours d'arrêt du traitement.

La posologie initiale recommandée est de 0.5 mg par semaine. On augmente graduellement la dose hebdomadaire, de préférence par tranche de 0.5 mg par semaine, jusqu'à l'obtention de

la réponse thérapeutique efficace. La posologie thérapeutique est de 0.25 mg à 2 mg par semaine et habituellement elle est de 1 mg. Selon la tolérance du patient, il est possible de fractionner les prises dans la semaine en 2 ou plus si nécessaire. En effet la tolérance peut être mauvaise surtout si la posologie est supérieure à 1 mg par semaine (*RCP Dostinex®*, 2004).

La prolactinémie est contrôlée toutes les mois ce qui permet de constater le plus tôt possible la dose thérapeutique efficace. Une fois atteinte, la normalisation du taux de prolactine est généralement constatée dans les 2 à 4 semaines qui suivent.

6.1.1.3. La quinagolide

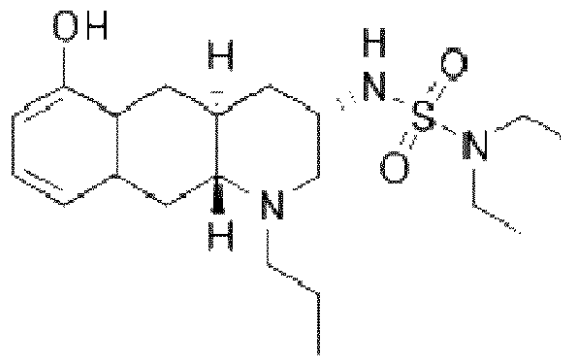


Figure 14 : Norprolac®, quinagolide

La quinagolide est moins utilisée bien qu'elle soit relativement bien tolérée. Cette molécule n'est pas dérivée de l'ergot de seigle et représente donc une bonne alternative en cas de mauvaise tolérance de la bromocriptine ou de la cabergoline. Son temps de demi-vie est estimé à 11.5 heures. Sa prise est quotidienne à la dose de 75 à 150 µg et est introduite de manière progressive (*Bachelot A et al.*, 2005).

Traitement médical des hyperprolactinémies

Caractéristiques	Bromocriptine	Quinagolide	Cabergoline
Dose	2,5 et 10 mg	75 et 150 µg	0,5 mg
Posologie	2 à 3 cp./j	1 cp./j	1 à 2 cps/semaine
Efficacité	+++	+++	+++
Tolérance	Moyenne	Moyenne	Bonne
Prix (2005)	19,52 €/mois (2 cps./j)	30,93 €/mois (1 cp. 75 µg/j)	42,81 €/mois (2 cps./sem)
Avantages	Recul Prix	1 prise/j	Tolérance Acceptabilité
Inconvénients	Mauvaise tolérance Contrainte	Prix	Prix

Figure 15 : Tableau récapitulatif des traitements donnés dans les hyperprolactinémies
(Bachelot A et al., 2005)

6.1.2. Mécanisme d'action

Les agonistes dopaminergiques stimulent les récepteurs D2 dopaminergiques, entraînant une diminution de la production d'AMPc intracellulaires dans les cellules lactotropes et donc une inhibition de la prolactine. Ils diminuent la taille de la tumeur en réduisant son volume et la fibrose. De plus, ils possèdent un effet anti-tumoral.

La bromocriptine et la cabergoline sont des dérivés de l'ergot de seigle. Par conséquent, ils stimulent les récepteurs de la noradrénaline et de la sérotonine ce qui entraînent plus d'effets indésirables. La bromocriptine diminuerait la synthèse de l'ARNm et de l'ADN de la prolactine, la multiplication cellulaire et la croissance tumorale (Leiter L et al., 2003).

6.1.3. Effets indésirables

Les effets indésirables rencontrés sont souvent les mêmes quelle que soit la molécule. Ils semblent cependant mieux tolérés avec la cabergoline que la bromocriptine. Des nausées et vomissement sont fréquemment retrouvés. Une instauration progressive des doses ainsi qu'une prise au cours des repas peuvent aider à limiter ses effets.

Ces molécules entraînent également parfois une hypotension orthostatique et des sensations de somnolence. Il est donc préférable de prendre les comprimés au repas du soir ou au coucher avec une collation et d'éviter de se lever trop brusquement.

Des troubles du comportement comme une dépendance aux jeux, des achats compulsifs ou une hypersexualité ont été décrits. Ces effets sont présentés chez une minorité des patients traités mais peuvent avoir de graves conséquences personnelles. Ces patients doivent donc être étroitement surveillés et rapidement signalés si on observe un comportement inhabituel (*Maitier D et al., 2012*).

6.1.4. Traitement médicale à vie ?

Ce traitement médical permet d'atteindre les objectifs thérapeutiques dans plus de 90 % des cas c'est-à-dire le contrôle de l'hyperprolactinémie et de ses conséquences et également le contrôle tumoral avec fréquemment une disparition de l'image d'adénome à l'IRM.

Pour la bromocriptine, le taux de rémission à long terme reste faible surtout dans les macroadénomes (*Gilliam MP et al., 2006*). Pour la cabergoline, les résultats sont meilleurs avec, selon l'étude de Colao et al. (2003), une récurrence chez 32,6 % des patients présentant des microprolactinomes et 43,3 % des patients présentant des macroprolactinomes 5 ans après l'arrêt du traitement. Le meilleur paramètre prédictif d'une rémission à long terme était l'absence (ou la petite taille) du résidu tumoral à l'IRM. Quand une récurrence survenait, celle-ci s'accompagnait de taux de prolactine inférieurs à ceux constatés lors du diagnostic. Dans ces conditions, l'arrêt du traitement par cabergoline est envisageable même dans les macroprolactinomes après obtention d'un bon contrôle et avec, si possible, quasi disparition du résidu tumoral. Une surveillance longitudinale doit ainsi être établie, et expliquée au patient qui pourrait se croire « guéri » (*Castinetti F et al., 2009*).

Il existe des phénomènes de résistance au traitement qui peuvent être observés en cas d'une mauvaise observance, d'un traitement par des œstrogènes/testostérone, d'un macroadénome, de cancer ou encore de polymorphisme génétique. Ainsi on peut observer une résistance chez 25 % des patients traités par bromocriptine. Dans 58% des cas, ces patients répondent à la cabergoline à forte dose, jusqu'à 3 mg par semaine. 17% des patients traités sont résistants à la cabergoline à une dose de 2 mg par semaine.

Face à ces patients des traitements plus radicaux sont alors envisagés pour réduire le volume tumoral et si nécessaire, c'est-à-dire si la prolactinémie n'est toujours pas contrôlée alors un traitement médicamenteux pourra être réintroduit.

6.2. Les traitements radicaux

6.2.1. La chirurgie

L'efficacité des agonistes dopaminergiques pour contrôler l'hypersécrétion de prolactine et réduire la masse tumorale dans la grande majorité des cas, ne justifie pas le recours à la chirurgie en première intention. Il n'est pas démontré que le traitement dopaminergique puisse influencer la qualité du 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 imagerie, moins précise.

Il est donc préférable d'avoir une discussion multidisciplinaire avant la mise en route du traitement. Le geste chirurgical peut être indiqué dans des circonstances qui varient selon s'il s'agit d'un microadénome ou d'un macroadénome.

6.2.1.1. Les microadénomes

Dans le cas d'un microadénome, les indications à la chirurgie sont les suivantes :

- La résistance rare (5 à 10%) ou la réponse partielle avec prolactinémie non normalisée malgré des doses élevées d'agonistes et persistance d'une infertilité, de règles irrégulières ou d'aménorrhée
- L'intolérance persistante ou gênante aux agonistes dopaminergiques.
- Le 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
- Les microadénomes pluri-sécrétants (PRL et GH par exemple) (*Testa G et al., 1999*).

6.2.1.2. Les macroadénomes

Le recours à la chirurgie en cas de macroadénomes est préféré suite aux indications suivantes :

- Résistance au traitement (10% des cas) et/ou augmentation de la prolactinémie. Le traitement médical est repris après réduction tumorale et décompression
- Rhinorrhée traduisant une fuite de liquide céphalorachidien 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 partielle au traitement dopaminergique d'épreuve.

Dans ce cas l'efficacité du traitement dopaminergique ne doit pas être évaluée sur la réponse prolactinique mais sur la réponse tumorale

- Apoplexie sous traitement, de survenue exceptionnelle, lorsqu'elle met en jeu le pronostic vital.

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. Dans 90% des cas une réponse est obtenue avec les agonistes dopaminergiques. Ainsi même en présence de troubles visuels, le traitement médical peut être utilisé en première intention. Il est alors nécessaire de vérifier que l'on obtient une régression rapide des troubles visuels sous traitement, ce qui peut parfois justifier une hospitalisation lors de l'instauration du traitement (*Brue T et al., 2007*).

6.2.1.2.1. Technique chirurgicale

Il s'agit d'une adénomectomie élargie afin de limiter le risque de récurrence. Les prolactinomes sont donc généralement opérés par voie transsphénoïdale (ou rhinoseptale) utilisant un abord trans-narinaire ou sous-labiale (*Brue T et al., 2007*). Cette technique est utilisée même en cas d'extension suprasellaire importante ou d'invasion intracaverneuse.

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 terme de résultat entre la chirurgie utilisant un microscope opératoire et celle réalisée sous endoscopie. La chirurgie dure en moyenne 45 min à 1h15.

Lorsque l'évidement tumoral des volumineux adénomes, comportant une extension suprasellaire, ne peut être complète d'emblée, c'est-à-dire dans 50 à 70% des cas, une deuxième procédure, habituellement par voie basse est pratiquée quelques semaines plus tard. Dans le meilleur des cas, on peut espérer 75 à 90% de normalisation de la prolactinémie en postopératoire immédiate et une fécondité rétablie dans plus de 80% des cas. Le taux de récurrence à 5 ans est de 20% (*Roux F et al., 2002*).

6.2.1.2.2. Risques de la chirurgie

La mortalité varie entre 0 et 0.5% (tous les adénomes hypophysaires confondus) et la morbidité qui comprend : insuffisance hypophysaire partielle ou méningite, est inférieure à 4%. Dans 5-15% des cas on peut observer un diabète insipide transitoire et dans 1 à 2% des cas, il peut être définitif.

On peut également observer :

- Perforation septale : 3-5% des cas
- Rhinorrhée : 5%
- Aggravation visuelle : 2%

Les patients opérés par voie sous labiale se plaignent le plus souvent d'algies gingivodentaires 30% mais qui sont inexistantes dans la voie transnasale. En effet, cette voie permet de limiter les inconvénients de la voie translabiale qui sont douleurs gingivales ou dentaires et séquelles rhinologiques telles rhinite crouteuse ou encore déformation du septum nasale (*Roux F et al., 2002*). Néanmoins il ne faut pas sous-estimer ces risques auprès des patients qui, comparativement à d'autres adénomes hypophysaires aux symptômes plus lourds, ne se considèrent pas comme réellement malades suite à l'hyperprolactinémie même si la stérilité est souvent mal vécue.

6.2.1.3. *La radiothérapie*

6.2.1.3.1. Principe de la radiothérapie

Dans la radiothérapie on distingue deux principes : la radiothérapie conventionnelle, fractionnée, fondée sur la sélectivité biologique et la radiochirurgie, délivrée en une dose, fondée sur la sélectivité anatomique, indiqué de préférence dans les tumeurs de faible volume à distance suffisante du chiasma.

En cas de résistance aux traitements médicamenteux, d'inefficacité ou de contre-indication à la chirurgie, la radiothérapie conventionnelle ou la radiochirurgie *Gamma Knife* (GK) peuvent être des options thérapeutiques intéressantes.

6.2.1.3.2. La radiochirurgie

La radiochirurgie est une procédure neurochirurgicale où des faisceaux étroits de rayonnement ionisants, délivrés en une session unique, sont utilisés pour détruire ou modifier

l'activité biologique d'une cible prédéfinie, avec une précision stéréotaxique, sans craniotomie et avec un risque minimisé de dommage pour les structures nerveuses saines adjacentes à la cible. Son principe est fondé sur la sélectivité anatomique. En effet la cible tumorale se retrouve avec une précision stéréotaxique au point de croisement de multiples faisceaux de rayon ionisants appelé isocentre. Une énergie totale très élevée atteint alors la tumeur en épargnant théoriquement les régions adjacentes.

L'irradiation multi-isocentrique permet de délimiter au mieux le volume cible en épargnant les structures saines adjacentes. La dose délivrée est déterminée en fonction de l'effet antisécrétoire ou anti-tumoral recherché (dose classiquement plus élevée en cas d'effet antisécrétoire), du volume cible et de la nature de la lésion. Une fois le cadre de Leksell posé (permet de déterminer les coordonnées de la cible à atteindre), une IRM est effectuée avec des coupes dans les trois plans de l'espace, sans, puis avec injection de produit de contraste. Un scanner est également effectué dans le but d'éliminer les effets de distorsion de l'IRM. L'efficacité de la radiochirurgie est directement dépendante de la qualité de cette définition préalable de la cible tumorale (*Delemer B, 2009*).

Les taux de rémission après la radiochirurgie par Gamma Knife vont de 15 à 100% pour les prolactinomes (*Petrovich Z et al., 2003*). Cependant la plupart de ces études comportaient un nombre restreint de patients. Une seule comptait une cohorte de 128 patients (*Landolt AM et al., 2000*). Du fait de la faible efficacité rapportée (15%), il est probable que certaines indications du GK ont été mal évaluées et que le taux de rémission se rapprocherait vraisemblablement de 50% des cas.

L'étude publiée en 2000 par Landolt et al. sur la radiothérapie par Gamma Knife pour les prolactinomes soulevait la question d'un possible effet radio-protecteur des agonistes dopaminergiques sur la sécrétion de prolactines par les cellules tumorales. En effet ils ont notés qu'aucun des 9 patients traités par des agonistes dopaminergiques n'ont développé une rémission totale alors que chez 5 patients sur 11 non traités, il y avait une rémission totale sur un délai de 5 à 41 mois.

La limite principale de la radiochirurgie, outre son efficacité inconstante (50% des cas), est l'existence d'un délai entre la procédure et l'efficacité antisécrétoire qui est de 18 à 36 mois et impose l'utilisation d'un traitement médicamenteux pendant l'intervalle afin de contrôler l'hypersécrétion (*Delemer B, 2009*).

Au niveau des effets secondaires, il est très difficile de connaître les risques à long terme (10 ans et plus) car la plupart des études portant sur la radiochirurgie à GK ont une durée inférieure à 5 ans et qu'il n'y a pas toujours de suivi effectué après. Les études récentes soulignent que le risque principal après ce traitement est le développement d'un panhypopituitarisme dans 20% des cas. Ce taux est d'autant plus élevé qu'il augmente avec le délai après la radiochirurgie, en cas de chirurgie ou de radiothérapie au préalable, avec la dose et il est en général corrélé avec l'efficacité (Brada M et al.; Laws ER et al., 2004). Ainsi le nombre de cas de panhypopituitarisme est plus élevé chez les personnes avec un taux de rémission plus important. On peut également retrouver des neuropathies optiques. Ce risque est diminué si la distance entre la cible et le chiasma (< 5 mm) et la dose au chiasma ($< 8-10$ Gray) sont respectées. Souvent on peut noter la survenue de céphalées dans les 48h suivant la chirurgie qui sont rapidement calmées par la prise d'antalgique de pallier I ou II (Delemer B, 2009).

La dose utilisée en radiochirurgie Gamma Knife est théoriquement inférieure à celle utilisée en radiothérapie conventionnelle.

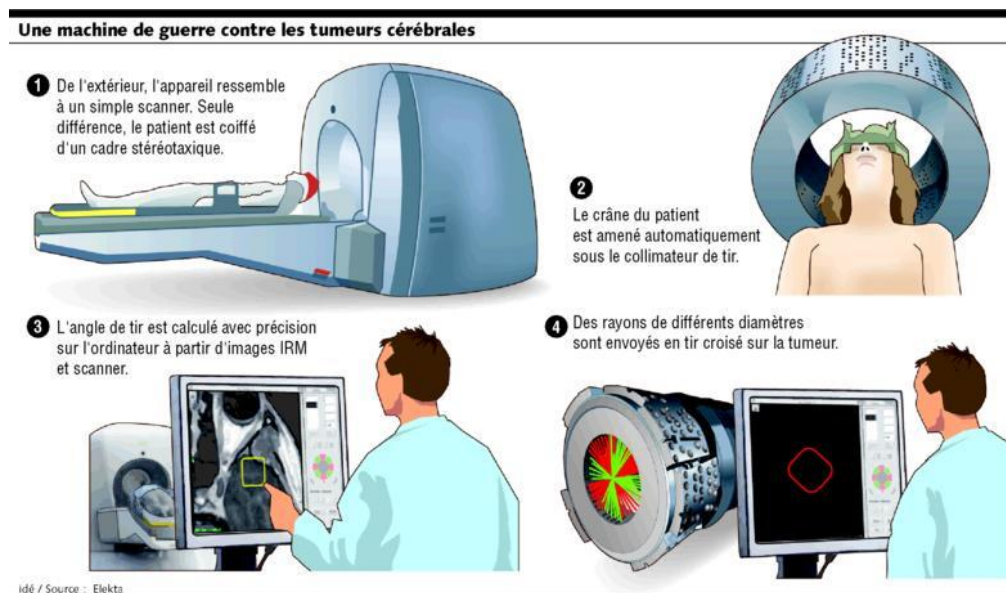


Figure 16 : Principe de la radiochirurgie Gamma knife

6.2.1.3.3. La radiothérapie conventionnelle

Le principe de la radiothérapie conventionnelle est fondé quant à lui, sur la sélectivité biologique : les cellules tumorales, plus actives d'un point de vue métabolique, sont en effet plus radiosensibles par rapport aux tissus environnants. De plus les irradiations sont ici

délivrées en plusieurs fractions permettant la régénération des tissus sains périphériques à la lésion pendant l'intervalle entre les doses reçues.

Selon les études, le taux de rémission des adénomes à prolactine traités par radiothérapie conventionnelle est de l'ordre de 25 à 90% et plus proche de 50% lors d'un suivi en moyenne de 10 ans. Ces résultats sont donc supérieurs à ceux observés dans la radiochirurgie GK. Toutes les études montrent une stabilisation ou une diminution du volume tumoral dans la majorité des cas traité par radiothérapie conventionnelle.

Cependant il existe également un délai avant rémission qui est plus long avec cette technique qu'avec celle de la radiochirurgie. L'efficacité antisécrétoire est maximale au cours des 2 premières années pour atteindre un plateau 10 ans environ après la thérapie. Un traitement antisécrétoire est également nécessaire au cours de cette période.

Les effets secondaires de la radiothérapie sont nombreux et augmentent proportionnellement en fonction du temps écoulé depuis la radiothérapie. On retrouve un risque élevé d'hypopituitarisme (25 à 80% des patients traités), des troubles vasculaires et des tumeurs radio-induites avec troubles cognitifs. Il y a également un risque multiplié par 3 de faire un accident vasculaire cérébral par rapport à la population générale, pour les patients ayant reçu une dose de plus de 50 Gray, et de 1.7 pour des doses entre 45 et 50 Gray. Ce risque augmente aussi avec le temps d'hypopituitarisme de ces patients. Le taux de névrite optique est évalué à environ 5%.

Le risque de tumeurs radio-induites est inférieur à 1% des cas mais le délai de survenue de ces tumeurs est long et est évalué à entre 7 et 24 ans après la radiothérapie conventionnelle (*Delemer B, 2009*).

Ces traitements présentent donc un taux d'efficacité et de rémission relativement moyen avec de nombreux effets secondaires à prendre en compte. Il est important qu'il y ait une discussion pluridisciplinaire entre les endocrinologues, neurochirurgiens, radiologues et radiothérapeutes avant de prendre la décision d'irradier l'hypophyse. De plus ces méthodes ne seront à envisager le plus souvent qu'après échec des thérapeutiques médicamenteuses ou chirurgicales.

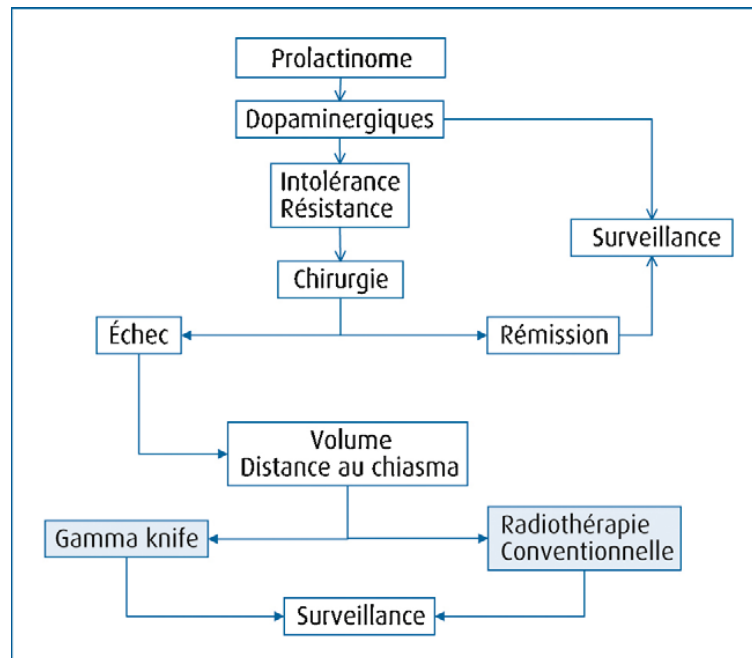


Figure 17 : Suggestion d’algorithme thérapeutique (Delemer B, 2009)

6.3. Actualités thérapeutiques

Dix pour cent des patients porteurs d’un prolactinome ne sont pas contrôlés par les agonistes dopaminergiques soit pour cause d’intolérance ou de phénomène de résistance. Cette dernière est liée à une perte de l’expression des récepteurs dopaminergiques.

Le fait que les adénomes hypophysaires à prolactine expriment simultanément les récepteurs dopaminergiques et somatostatinerigiques (Sst1, Sst2 et Sst5), pourrait suggérer que les analogues de la somatostatine constituent une alternative thérapeutique d’autant plus que la somatostatine est un facteur inhibiteur de la prolactine.

Hofland et al. (2010) a montré que le SOM-230 est significativement plus efficace que l’octréotide (agoniste de la somatostatine préférentiellement Sst2) pour inhiber la sécrétion de prolactine dans 3 cas d’adénomes sensibles aux agonistes dopaminergiques. L’inhibition de la sécrétion semble liée à l’expression des récepteurs Sst5 à la surface cellulaire et non Sst2, expliquant l’inefficacité d’octréotide. Au niveau des cultures cellulaires, avec expression quasi exclusive de Sst5, l’inhibition de la sécrétion par le SOM-230 était équivalente à celle obtenue par la bromocriptine.

Cependant les perspectives thérapeutiques liées à ces données doivent être largement pondérées par des données préliminaires, où l’utilisation d’agonistes spécifiques de Sst5

montrait des résultats comparables aux agonistes dopaminergiques en ce qui concerne l'inhibition de la sécrétion de prolactine mais pour des concentrations plus élevées, en particulier dans le cas d'adénomes résistants aux agonistes dopaminergiques. En effet il semble que ces adénomes n'expriment pas non plus les récepteurs Sst5.

Enfin Fusco et al. (2008) a très récemment montré la supériorité de la dopastatine (BIM-23A760, molécule chimérique agoniste des récepteurs dopaminergiques et somatostatinerigiques) dans la prise en charge des prolactinomes. Au sein des adénomes sensibles aux agonistes dopaminergiques, elle entraîne in vitro une inhibition de la sécrétion de prolactine équivalente à la cabergoline mais pour des concentrations très inférieures ; au sein des adénomes résistants, l'inhibition est équivalente. Dans les deux situations, le SOM-230 apparait moins efficace que la cabergoline et la dopastatine. Au vu de ces données, l'utilisation des agonistes de la somatostatine ou de la thérapie combinée pourrait représenter une alternative à la chirurgie des prolactinomes résistants aux agonistes dopaminergiques (Cuny T et al. 2012).

7. Dostinex® (cabergoline) : Risque cardiaque

7.1. Physiopathologie : mécanisme supposé de la valvulopathie cardiaque sous cabergoline

Les agonistes dopaminergiques sont des dérivés de l'ergot de seigle et ont une activité sérotoninergique 5HT2B potentiellement responsable de valvulopathies cardiaques. Le mécanisme physiopathologique évoqué implique donc ce sous-type de récepteur de la sérotonine, le récepteur 5-hydroxytryptamine (sérotonine) 2B (5HT2B) (*Bhat MH et al., 2011*). La stimulation du récepteur entraînerait la prolifération de fibroblastes pouvant conduire à une sclérose valvulaire.

L'activation du 5HT2B provoque une cascade menant à la phosphorylation de la protéine du rétinoblastome (Rb). Celle-ci favoriserait une prolifération et une activation des fibroblastes menant à des dépôts de collagène et de glycosaminoglycanes à la surface de la valve.

Les agonistes dopaminergiques ont, en général, une affinité pour ce récepteur mais il semblerait que la cabergoline ait une affinité plus élevée que les autres ce qui expliquerait notamment qu'il n'y ait moins ou pas de risque de valvulopathie associé à l'utilisation de la bromocriptine par exemple (*Sedda A et al., 2011*).

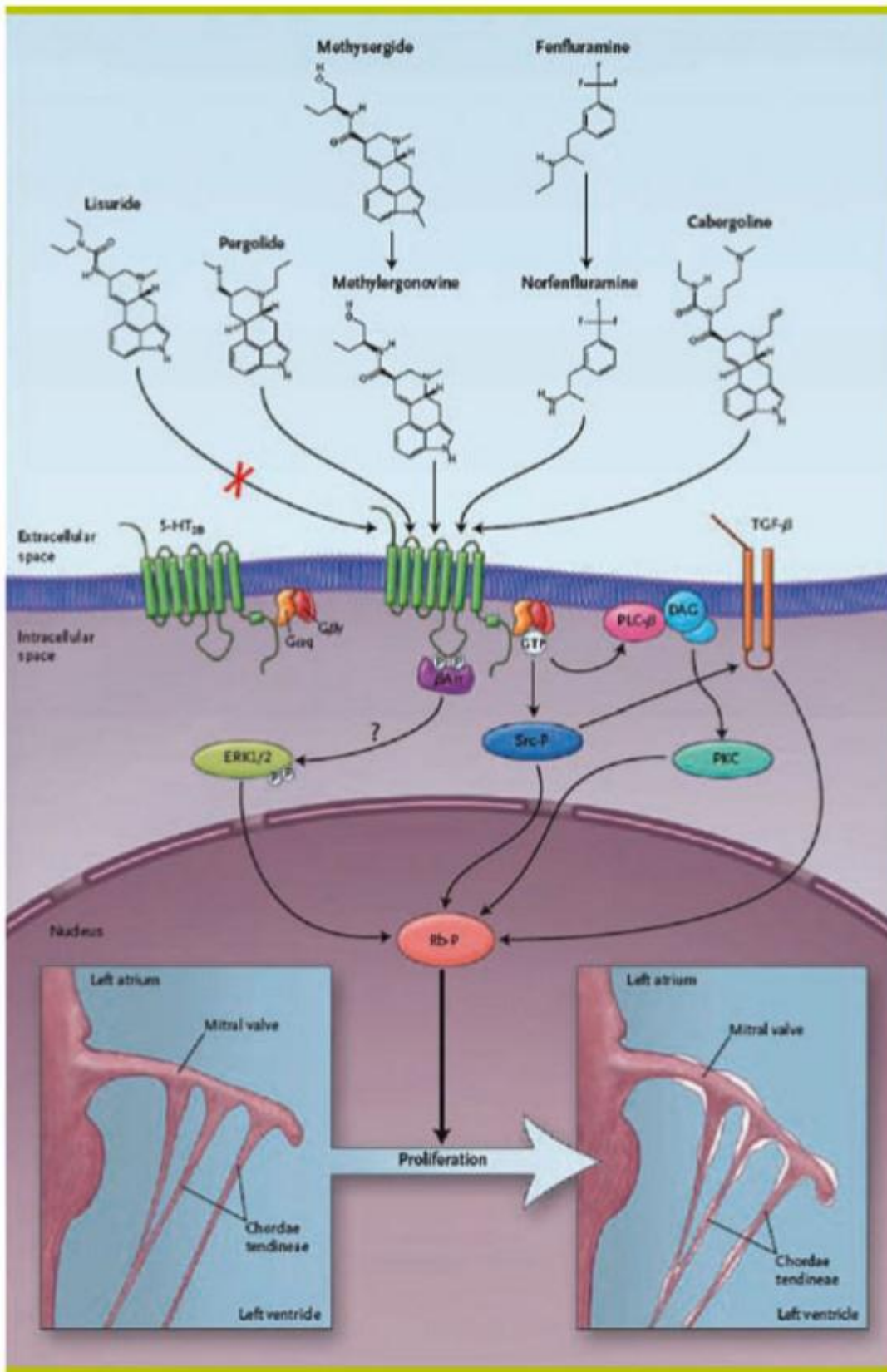


Figure 18 : Mécanisme supposé de la valvulopathie cardiaque sous cabergoline
(Roth BL., 2007).

7.2. Etudes sur la relation cabergoline et valvulopathies cardiaques

La cabergoline utilisée donc dans le traitement des prolactinomes est associée à une augmentation du risque de valvulopathie cardiaque dans le traitement de la maladie de Parkinson.

La sécurité d'utilisation de la cabergoline a été mise en cause dans plusieurs études notamment 2 études qui ont été publiées en 2007 (*Zanettini R et al., 2007 ; Schade R et al., 2007*). Celles-ci démontraient un accroissement du risque de régurgitation des valves cardiaques après traitement par cabergoline et pergolide. Elles mettaient également en évidence que ces molécules étaient associées à un risque d'augmentation de modifications fibreuses des feuillets des valves cardiaques. Ceci est à l'origine d'un épaissement, d'une rétractation et d'un durcissement des valves causant une mauvaise fermeture des valves et donc une régurgitation le plus souvent asymptomatique cliniquement.

7.2.1. En ce qui concerne la maladie de parkinson

Des études et des cas rapportés ont montré une association entre le traitement par des agonistes dopaminergiques et la survenue de valvulopathies chez des patients atteints de la maladie de Parkinson et prenant ce type de médicaments (*Horvath J et al., 2004 ; Pinero A et al., 2005*).

Dès les années 1990, des rapports ont décrits l'apparition de valvulopathies et de péricardite constrictive en lien avec l'utilisation de la cabergoline et encore plus spécialement avec la pergolide chez certains sujets (*Scheithauer BW et al., 1999 ; Flowers CM et al., 2003*).

Deux études plus larges et publiées en 2007 ont confirmées cette relation. Une étude rapporte que l'incidence des valvulopathies modérées à sévères était de 23.4% et de 28.6% respectivement avec la cabergoline et la pergolide. Ces données sont significativement plus élevées que chez les patients du groupe témoin ou ceux traités par des agonistes dopaminergiques non dérivés de l'ergot de seigle.

Il faut noter que les patients présentant des manifestations cliniques de régurgitation ont été exposés à des doses cumulatives plus élevées (4015 +/- 3208 mg) que les patients atteints de régurgitations moins sévères (2341 +/- 2039 mg) (*Zanettini R et al., 2007*). Cette association entre la survenue de valvulopathies et les doses cumulées de cabergoline ont été confirmées par d'autres études (*Yamamoto M et al., 2006 ; Yamashiro K et al., 2008*).

L'étude de Schade (2007) basée sur une population de 11 417 sujets a observé une augmentation de nouveau diagnostic de régurgitation de valves cardiaques chez les patients traités par pergolide ou cabergoline, plus particulièrement à des doses supérieures à 3 mg par jour et administrées sur une période minimale de 6 mois. Cette étude n'a pas relevé une augmentation du risque en ce qui concerne les autres molécules telles bromocriptine, lisuride, pramipexole, ou ropinirole (*Shade R et al., 2007*). La pergolide a été retirée du marché aux Etats-Unis en 2007, conséquence directe de ces publications (*FDA Public Health Advisory, 2007*).

Un rapport de 2009 recensant tous les cas de fibroses sous traitement par agonistes dopaminergiques aux Etats-Unis a identifié 159 cas de régurgitation de valves cardiaques chez des patients traités par des agonistes dopaminergiques dérivés de l'ergot de seigle et dont 57% était sous cabergoline. Bien que ce rapport ne fasse aucune distinction entre les patients traités pour la maladie de Parkinson et ceux traités pour des hyperprolactinémies, il a montré que le risque de régurgitation associé aux dérivés ergotés était significativement dose-dépendant (*Andersohn F et al., 2009*).

7.2.2. En ce qui concerne les prolactinomes

Dans l'ensemble les études semblent rassurantes même s'il n'y a pas d'étude menée sur le long terme à ce jour. Dans la plupart des études, les régurgitations valvulaires ont été définies et classées selon les recommandations de la société américaine d'échocardiographie comme :

- Absence = grade 0
- Trace = grade 1
- Légère = grade 2
- Modérée = grade 3
- Sévère = grade 4

On considérait comme cliniquement significatives les régurgitations de la valve mitrale ou tricuspide à partir du grade 3 (*Zoghbi WA et al., 2003*).

Colao et al (2008) ont étudié 50 patients recevant de la cabergoline et ont trouvé une prévalence significativement plus élevée de régurgitation modérée de la valve tricuspide comparé aux 50 patients appariés selon l'âge et le sexe (0%) recrutés dans l'équipe médicale et un groupe témoin de 20 sujets avec une hyperprolactinémie *de novo* (18%). L'apparition de régurgitation modérée de la valve tricuspide était significativement plus fréquente chez les

patients qui ont été traités avec des doses de cabergoline cumulées au-dessus de la médiane (72%) que ceux recevant des doses plus faibles (36%).

L'observation d'une augmentation du nombre de régurgitations valvulaires modérées cliniquement significatives retrouvées dans cette étude n'a pas été confirmée par beaucoup d'autres études. En particulier Bogazzi et al.(2008), ont évalué 100 sujets et ont montré que la prévalence de cette anomalie n'était pas différente si on prenait en comparaison des individus témoins appariés selon l'âge et le sexe recrutés parmi des membres sains de l'équipe médicale. Dans cette étude un seul opérateur était chargé de l'étude des scanners.

Valette et al. (2009), ont étudié 70 sujets atteints de prolactinome qui ont pris de la cabergoline sur une durée minimale de 55 mois. Ils ont détecté des régurgitations valvulaires modérées chez 5.7% des patients. Cette conclusion n'est pas significativement différente de la prévalence de 7.1% chez les sujets témoins appariés selon l'âge et le sexe.

Il convient de prendre en compte le fait que cette étude met dans le même groupe les patients sans régurgitations et ceux avec une valvulopathie légère. Il est donc difficile de comparer ces conclusions avec celles des autres rapports suivant strictement la définition de la société américaine d'échocardiographie (*Zoghbi WA et al., 2003*).

Herring et al. (2009), ont étudié 50 patients atteints d'adénome à prolactine et prenant de la cabergoline à des doses cumulées plus élevées que dans d'autres études et n'ont pas trouvé de modification de la prévalence au niveau de la survenue de régurgitation comparé aux sujets témoins.

Dans une série décrite par Nachtigall et al. (2009), une régurgitation aortique légère a été rapportée chez seulement un des 100 patients traités avec une dose minimale cumulée de 253 +/- 52 mg ce qui n'est pas différent de ce qui a été décrit dans la même tranche d'âge par la *Framingham study* (*Singh JP et al., 1999*). En général l'étude de Nachtigall et al. (2009) n'a pas trouvé de différence en ce qui concerne la prévalence des régurgitations valvulaires au niveau d'aucune valve qu'elle soit mineure ou sévère chez 100 patients comparé avec un nombre égal de sujets témoins qui ont été appariés soigneusement selon l'âge, le sexe, IMC et la pression artérielle. La lecture des électrocardiogrammes dans cette étude s'est fait à l'aveugle.

Une autre étude portant sur 78 patients (dont 47 traités par de la cabergoline et 31 utilisant d'autres traitements comme la bromocriptine ou ayant subi une chirurgie) n'ont trouvé aucune

différence en ce qui concerne la prévalence de valvulopathie modérée ou sévère chez des patients traités par des agonistes dopaminergiques comparés aux sujets témoins. Par contre la fréquence de régurgitation de la valve tricuspide est plus élevée chez les patients prenant de la cabergoline : 43 % vs 26% ($p = 0.050$) (Kars M et al., 2008).

Wakil et al. (2008), ont également constaté cette augmentation de prévalence ainsi que celle de la régurgitation de la valve pulmonaire dans une série de 44 patients traités par de la cabergoline en comparaison à 566 patients sains qui avaient subis une échocardiographie pour palpitations. Il n'y a pas eu de régurgitation sévère ou modérée dans cette étude.

Dans l'étude de Kars et al. (2008), la prévalence des régurgitations légères de la valve tricuspide de 43% n'est pas significativement plus élevée que celle de 40% retrouvée dans certaines séries de la population générale. Ainsi il est nécessaire de réaliser des études plus larges pour voir l'effet réel de la cabergoline et pouvoir en tirer une conclusion commune. Kars et al. (2008) ont décrit certains effets supplémentaires de la cabergoline comme une importante calcification aortique et mitrale ainsi qu'un épaissement important de la valve tricuspide qui a également été retrouvé dans l'étude de Colao et al. (2008).

Cependant d'autres études ne sont pas arrivées aux mêmes conclusions et n'ont pas trouvé de différence significative à ce niveau par rapport aux groupes témoins (Valette S et al., 2009 ; Herring N et al., 2009 ; Wakil A et al., 2008).

Même si Lancellotti et al. (2008) ont constaté un épaissement du feuillet de la valve mitrale chez six des 102 patients traités par cabergoline, leur dose cumulée était légèrement inférieure à celle donnée aux patients qui ne présentaient aucun signe de valvulopathie. Dans cette étude rétrospective, les valvulopathies ont été retrouvées de manière équivalente entre le groupe traité par la cabergoline et le groupe des sujets témoins recrutés dans l'équipe médicale ou parmi des patients ayant subi un suivi écho-cardiographique pour une évaluation de la condition physique ou du risque coronarien. Cependant dans cette même étude, les auteurs ont trouvé que l'aire de la valve mitrale qui est un indice quantitatif de restriction valvulaire, était significativement plus grande chez les patients sous cabergoline. Cette aire augmente de manière proportionnelle à la sévérité de la régurgitation. Au contraire, Herring et al. (2009), n'ont trouvé aucune différence sur ce point entre les patients traités et les patients témoins.

Chez les patients souffrant de la maladie de Parkinson, une augmentation de l'aire de la valve mitrale est observée chez tous les patients traités par pergolide ou cabergoline même ceux ne

présentant pas de régurgitation (*Ling LH et al., 1999*). La signification clinique de ces observations reste donc à élucider car une augmentation de la surface de la valve est observée chez les patients parkinsoniens indépendamment du traitement (*Antonini A et al., 2007*).

Cependant la cabergoline peut induire de manière précoce une modification de l'architecture des valves qui peut s'aggraver si le traitement est prolongé. L'augmentation de la prévalence des régurgitations chez les patients traités par cabergoline décrites dans certaines études vont dans ce sens. En revanche, il ne semble pas y avoir de relation entre le sexe et la survenue de ces valvulopathies (*Kars M et al., 2008 ; Lancellotti P et al., 2008*).

7.2.3. Effet dose-dépendant des valvulopathies sous traitement par des agonistes dopaminergiques ?

Dans les études portant sur les patients hyperprolactinémiques, il n'a pas été retrouvé d'association entre les doses cumulées et le degré des valvulopathies contrairement à ce qui a été observé dans la pathologie de Parkinson (*Vallassi E et al., 2010*). La différence peut être due au fait que les doses cumulées administrées en cas d'hyperprolactinémie sont significativement plus basses que celles utilisées chez les patients parkinsoniens. La durée du traitement semble également être un facteur aggravant.

Les résultats des études en ce qui concerne cet effet dose-dépendant sont assez contradictoires. Par exemple, chez Herring et al. (2009), la dose cumulée était bien supérieure à celle d'autres études et ils n'ont cependant pas retrouvé de corrélation entre la prévalence de survenue de régurgitation significative et la dose cumulée de cabergoline. Malgré les informations contradictoires recueillies dans les différentes études, il ne faut pas exclure une relation entre les hautes doses administrées de cabergoline et l'incidence des valvulopathies. Une susceptibilité individuelle pourrait également expliquer le fait que moins de la moitié des patients sous dérivés ergotés présentent ces fibroses valvulaires comme un polymorphisme du récepteur 5HT2B (*Vallassi E et al., 2010*).

TABLE 1. Studies of cardiac valves and cabergoline use in patients with hyperprolactinemia

First author, year (Ref.)	No. of patients	Gender (M/F)	Age (yr) (mean ± sd)	Cumulative cbg dose (mg), mean ± sd (range)	Treatment duration (months), mean ± sd (range)	Valvulopathy moderate/severe	Association with cumulative dose	Echocardiographer Characteristics	
								n	Blinded
Bogazzi, 2008 (28)	100	21/79	41 ± 13	279 ± 301 (15–1327)	67 ± 39 (3–199)	7% (moderate)	No	Regurgitation grade at each valve and mean total regurgitation score not different from controls	1 n/a
Colao, 2008 (26)	50	6/44	36 ± 10	414 ± 390 (32–1938)	74 (median) (16–260)	54% (moderate)	Yes	Higher prevalence of moderate tricuspid regurgitation in patients than in controls	n/a n/a
Devlin, 2008 (35)	45	14/31	41 ± 10	146 ± 220	39 ± 29	0%	No	Prevalence of valve abnormalities not different from that reported in normal populations	Several No
Wakid, 2008 (33)	44	12/32	42 ± 13	311	44.8	0%	No	Higher prevalence of mild tricuspid and pulmonary regurgitation in patients than in controls	1 No
Kar's, 2008 (32)	78						No	Mild tricuspid regurgitation more prevalent in group A than either group B or controls. Aortic calcifications more prevalent in groups A+B and A alone than controls; mitral calcifications and thickening of the tricuspid leaflets more prevalent in group A than controls	1 Yes
Lancellotti, 2008 (34)	102	29/73	51 ± 14	204 (median) (18–1718)	79 (median) (12–228)	1.9%	No	Regurgitation grade at each valve not different from controls; significantly higher mitral tenting area in patients	2 PB
Nachtigall, 2009 (31)	100	48/52	44 ± 13	253 ± 52 (15–2520)	48 ± 4 (6–200)	0%	No	Regurgitation grade at any valve not different from controls	Several Yes
Valliet, 2009 (29)	70	33/37	44	282 ± 271	55 ± 22	5.7%	No	Regurgitation grade at any valve not different from controls	2 PB
Herring, 2009 (30)	50	30/20	51 ± 2	443 ± 53	79 ± 6 (12–156)	0%	No	Regurgitation grade at any valve, valvular thickening and mitral valve tenting area not different from controls	2 PB

M, Males; F, females; cbg, cabergoline; DA, dopamine agonists; CD, cumulative dose; n/a, not available; PB, partially blinded. All echocardiograms were performed by two experienced operators and interpreted by a third echocardiographer who was blinded to the study group (29, 30, 34).

Figure 19 : Tableau récapitulatif des études sur les effets de la cabergoline sur les valves cardiaques chez les patients hyperprolactinémiques (Vallassi E et al., 2010).

7.2.4. Différences entre les patients parkinsoniens et les patients hyperprolactinémiques

Il existe de nombreuses différences entre la dose et la durée du traitement par cabergoline dans la maladie de Parkinson et l'hyperprolactinémie.

Les doses moyennes hebdomadaires administrées sont beaucoup plus élevées chez les sujets parkinsoniens, environ 25 mg par semaine, alors qu'elles ne sont que de 0.5 à 3 mg par semaine en cas d'hyperprolactinémie. Cependant la durée de traitement est significativement inférieure dans la maladie de Parkinson (quelques mois) que celle des sujets hyperprolactinémiques (plusieurs années). Chez ces derniers, la durée du traitement minimale est de 12 jusqu'à 260 mois avec une durée moyenne de 74 mois pour l'étude de Colao et al. (2008) et de 79 mois pour celle de Lancellotti et al (2008). En ce qui concerne les doses cumulées de cabergoline, elles variaient dans plusieurs études sur la maladie de Parkinson entre 2600 mg et 6700 mg, alors qu'elles étaient seulement de 200 à 443 mg dans celles publiées sur l'hyperprolactinémie.

Cependant en raison de la durée parfois longue du traitement pour l'hyperprolactinémie, les doses cumulées pouvaient se rapprocher de celles des sujets parkinsoniens. Ainsi les doses cumulées maximales rapportées dans les études de Nachtigall et al.(2009) et de Colao et al. (2008) étaient respectivement de 2520 mg et de 1938 mg. De plus les patients traités pour une hyperprolactinémie commencent la cabergoline à un âge beaucoup moins élevé que les patients parkinsoniens. On peut souligner que l'avancement de l'âge est fortement associé à l'augmentation de la prévalence de valvulopathie sur une ou plusieurs valves dans la population générale et il est également positivement corrélé à la sévérité de la régurgitation dans les deux sexes.

Dans les études futures, une attention particulière devrait être accordée aux patients qui ont été exposés à de fortes doses de cabergoline pendant une période de temps prolongée. En résumé, il n'a pas retrouvé de valvulopathies cliniquement significatives. Cependant au vu de certaines études et de cas rapportés, on peut craindre la survenue de lésions au niveau cardiaque. La réalisation de nouvelles études multicentriques réalisées sur des échantillons plus larges et à plus long terme, permettrait d'éclaircir certains points et d'enrichir les données disponibles (*Valassi E et al., 2010*).

Afin de prévenir tout risque de valvulopathies et dans l'attente de nouvelles études, il est donc nécessaire de prendre quelques mesures de précautions, ainsi :

- Tous les microprolactinomes ne doivent pas être systématiquement traités. Par exemple, dans les cas où ils sont asymptomatiques, une simple surveillance de la prolactinémie avec la réalisation d'une IRM peut suffire
- Le traitement par la cabergoline doit être administré à la plus faible dose possible permettant une normalisation du taux de prolactine
- En cas de normalisation du taux de prolactine et de disparition de l'adénome à l'IRM après au moins deux ans de traitement de cabergoline, un arrêt de celle-ci peut être envisagé compte tenu des chances de rémission
- Il est nécessaire de réaliser une échographie du cœur avant l'instauration de la cabergoline puis régulièrement tout au long du traitement surtout pour des doses supérieures à 3 mg par semaine et/ou sur du long terme (*La lettre de l'hypophyse, 2011*)
- Si une valvulopathie est décelée, un arrêt de la cabergoline et un relais par un autre agoniste dopaminergique doit être réalisé ou il faut à défaut envisager une autre thérapie. (*Sedda A et al., 2011*)

8. Adénome à prolactine chez la femme

Comme nous l'avons vu précédemment, les œstrogènes sont responsables d'une augmentation de la sécrétion de la prolactine et stimulent également la prolifération des cellules lactotropes. Nous pouvons donc nous demander s'il existe un effet délétère des œstrogènes, retrouvés notamment dans les contraceptifs, sur les adénomes hypophysaires à prolactine. Il en est de même pour la grossesse qui se trouve être aussi une situation d'hyperœstrogénie et qui pourrait entraîner un risque plus important de survenue ou d'aggravation de la pathologie.

8.1. Prolactinome et contraception

L'hyperprolactinémie a pour conséquence une infertilité féminine par inhibition de la sécrétion pulsatile de GnRH ce qui entraîne une altération du rétrocontrôle positif de l'oestradiol sur la sécrétion de gonadotrophine ainsi qu'une inhibition de la production de progestérone par les cellules de la granulosa (*Melmed S et al., 2011*). Une multiplication par deux du taux de prolactine suffit à altérer l'axe gonadique (*Casanueva FF et al., 2006*).

La mise en place d'un traitement par les agonistes dopaminergiques permettent rapidement la normalisation des taux de prolactine et donc par la même occasion, la reprise de cycles ovulatoires réguliers et normaux. Ceci a pour conséquence un retour de la fertilité chez les patientes atteintes qui sont alors susceptibles de démarrer une grossesse. De plus une hyperprolactinémie modérée n'empêche pas toujours la survenue d'une grossesse (*Brue T et al., 2007*).

Chez les patientes qui ne désirent pas une grossesse, il est alors impératif de débiter une contraception efficace, d'autant plus que, hormis pour la bromocriptine, l'on n'a pas un grand recul sur l'utilisation des agonistes dopaminergiques au cours de la grossesse.

8.1.1. Les contraceptifs œstrogéniques

Les œstrogènes stimulent donc la sécrétion de prolactine et augmentent l'activité des cellules lactotropes. L'utilisation d'une contraception par des œstrogènes pourrait donc avoir un effet sur la stabilité du prolactinome mais peu d'études ont été réalisées sur le sujet (*Brue T et al., 2007*).

Les études sur lesquelles nous pouvons nous appuyer sont peu nombreuses et anciennes. L'étude de Shy and al. (*Shy KK et al., 1983*) menée il y a 30 ans a cherché à montrer un lien

entre l'utilisation d'une contraception oestroprogestative et la survenue d'un adénome hypophysaire à prolactine. Il s'agissait d'une étude rétrospective portant sur une petite cohorte de femme et a mis en évidence que chez les patientes prenant ce type de contraception, les situations d'hyperprolactinémie étaient plus fréquentes que dans la population générale. Cependant, l'indication de la mise en place de la contraception était la même dans les deux populations. L'indication retenue était la présence de troubles des règles. Il faut savoir que celle-ci est naturellement retrouvée chez les femmes hyperprolactinémiques et il semblerait donc qu'il s'agissait plutôt d'une hyperprolactinémie pré-existante non diagnostiquée.

D'autres études anciennes menées sur des femmes hyperprolactinémiques dont la maladie était d'origine tumorale ou idiopathique, recevant des oestroprogestatifs, n'ont pas mis en évidence d'aggravation de la prolactinémie. En effet le suivi réalisé jusqu'à plus de deux ans a montré une stabilité ou une diminution des taux de prolactine sans modification de l'imagerie (Corenblum B et al., 1993 ; Testa G et al., 1998).

La prescription de contraceptifs oestroprogestatifs est fréquente et la pharmacovigilance n'a pas relevé d'information négative à l'heure actuelle. En ce qui concerne les macroprolactinomes, nous n'avons pas de renseignements précis.

Chez une femme traitée pour un prolactinome, la prescription d'une pilule oestroprogestative est possible tout en surveillant la prolactinémie de façon régulière. Les oestroprogestatifs sont d'utilisation plus simple, mieux tolérés et il n'y a pas de contre-indication formelle dans la littérature à leur utilisation même si des précautions sont nécessaires. Sachant que les grossesses, qui induisent des taux plasmatiques d'estradiol très élevés sont autorisées chez ces patientes, la prescription de pilule oestroprogestative semble peu risquée. Leur emploi nous semble nécessiter la poursuite d'un agoniste dopaminergique du moins pendant quelques années.

Leur tolérance doit être évaluée par un dosage de la prolactinémie avant et 3 mois après l'instauration de la contraception. Une IRM sera réalisée pour évaluer la taille de l'adénome durant la première année d'utilisation pour s'assurer de l'absence de la croissance tumorale.

Il faut cependant mettre en garde les patientes sur le fait de rester attentive à leur pathologie. En effet les oestroprogestatifs peuvent masquer les signes d'hyperprolactinémie. Le risque principal étant de masquer les symptômes et d'oublier la maladie. En effet, les patientes

pourront ainsi présenter des cycles réguliers et la galactorrhée sera rare et peu gênante (*Brue T et al., 2007*).

8.1.2. Autres contraceptifs

Les micro et macroprogestatifs présentent une alternative aux pilules avec oestrogènes. Cependant elles présentent elles-mêmes des inconvénients.

En effet, les microprogestatifs nécessitent une observance parfaite pour éviter les échecs de contraception et présentent un risque de grossesse extra-utérine. Ils peuvent également occasionner des troubles des cycles et être mal tolérés. Ils peuvent donc être préconisés mais la présence d'un prolactinome n'est pas une indication en soi.

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. Cependant ils ne possèdent pas d'AMM pour cette indication. En outre ils sont souvent responsables de troubles des règles et d'un état d'hypoestrogénie à long terme. De plus leur effet sur l'évolution de l'hyperprolactinémie est non évalué. Ils peuvent donc être proposés mais doivent se limiter aux patientes qui tolèrent mal les oestroprogestatifs (*Brue T et al., 2007*).

8.2. Prolactinome et désir de grossesse

En raison de leur physiopathologie, les prolactinomes sont responsables de troubles de la reproduction dans les deux sexes (*Fatfouta I et al., 2013*). Elle est notamment à l'origine d'anovulation et d'aménorrhées, symptômes d'une infertilité posant problème lorsque désir de grossesse il y a.

C'est d'ailleurs souvent lorsque les patientes sont confrontées à ce genre de situation, que des tests sont réalisés afin de comprendre les raisons de ces échecs, et que le diagnostic d'adénome hypophysaire à prolactine est posé.

8.2.1. En cas de microprolactinome

Selon les recommandations sur le diagnostic et la prise en charge des hyperprolactinémies faites par la société française d'endocrinologie et de *l'Endocrine Society*, le traitement

médical est défini comme celui qui doit être instauré en première intention (*Melmed S et al., 2011 ; Brue T et al., 2007*).

Il a été ainsi démontré que la mise en place d'un traitement par agoniste dopaminergique restaure de façon équivalente à l'adénoïdectomie sélective une ovulation dans 90% des cas et reste un moyen beaucoup moins traumatique que la chirurgie. La chirurgie se retrouve être un traitement de seconde intention en cas d'intolérance ou de résistance aux médicaments (*Brue T et al., 2007*).

La molécule de première intention est la cabergoline puisqu'elle est mieux supportée. Cependant au vu de sa longue demi-vie et du peu de données sur son utilisation au cours de la grossesse, la cabergoline doit être administrée sous contraception efficace. En effet même si le traitement est arrêté dès la survenue de la grossesse, on peut s'attendre à une exposition in utéro d'au moins 30 jours (*Sadoul J, 2004*).

8.2.2. En cas de macroprolactinome

Le traitement médical est également le traitement de première intention et permet une réduction du volume tumorale et sécrétoire notable ainsi que la reprise de cycles réguliers. La cabergoline se trouve être la molécule de choix associée à une contraception efficace.

La grossesse pourra être autorisée dès l'obtention de la régression tumorale et sa stabilisation afin d'éviter tout risque au niveau du champ visuel.

La chirurgie est indiquée en seconde intention s'il existe une résistance au traitement médical, une rhinorrhée témoignant d'une brèche méningée, en cas de doute diagnostique quant à la composition tumorale et s'il existe une apoplexie mettant en jeu le champ visuel (*Brue T et al., 2007*).

8.3. Prolactinome et grossesse

8.3.1. Grossesse et hypophyse

La grossesse entraîne des modifications importantes de l'hypophyse sur les plans histologique, fonctionnel et morphologique.

Sous l'effet de l'hyperoestrogénie induite par la grossesse, on assiste à une hyperplasie exclusive des cellules lactotropes qui représentent au 3^{ème} trimestre 50% au moins des cellules de l'hypophyse contre 15% hors période gestationnelle (Fatfouti I et al., 2013). Ainsi les cellules gonadotropes et somatotropes diminuent en nombre tandis que la quantité des cellules corticotropes et thyrotropes restent stables (Asa SL et al., 1982 ; Scheithauer BW et al., 1990).

Cette hyperplasie est due à l'augmentation de la sécrétion d'oestradiol et celle progressive des taux circulants de prolactine au cours de la grossesse. Ce dernier peut être 5 à 10 fois plus élevé en fin de grossesse.

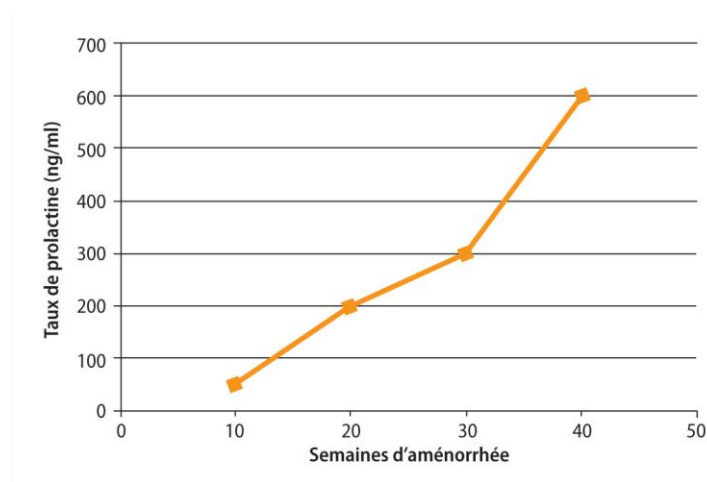


Figure 20 : Evolution physiologique de la prolactinémie (ng/ml) au cours de la grossesse (Scheithauer BW et al., 1990)

La physiologie précise de ces mécanismes est encore inconnue même si certaines idées sont avancées.

En effet l'oestradiol stimule la sécrétion de prolactine ce qui augmente l'activité mitotique des cellules lactotropes. D'autres facteurs sont incriminés comme la neutralisation du signal antiprolifératif dopaminergique, le *Pituitary Tumor Transforming Gene* (PTTG), *Fibroblast Growth Factor* (FGF) et le *Vasoactive Intestinal polypeptide* (VIP) (Brue T et al., 2007 ; Sadoul J, 2004)

L'hyperplasie cellulaire est responsable de modifications morphologiques de l'hypophyse mises en évidence en IRM.

Ainsi on retrouve une augmentation du volume glandulaire selon les 3 dimensions avec un accroissement linéaire de 0.08 mm par semaine et un doublement du volume en fin de grossesse (*Fatfouta I et al., 2013*).

On observe donc une élévation de l'hypophyse de plus de 3 mm et elle se sera ainsi rapprochée du chiasma optique. On constate également un discret hypersignal spontané en pondération T1 témoin de l'activation métabolique de la glande (*Soto-Ares G et al., 2002*).

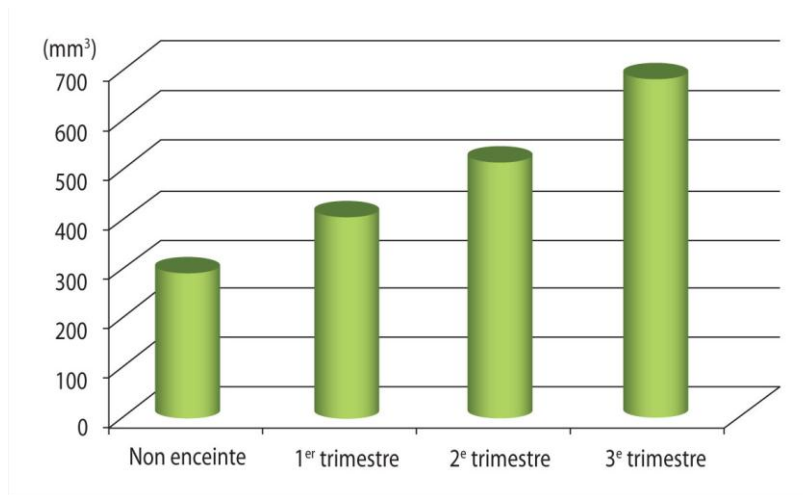


Figure 21 : Evolution physiologique du volume hypophysaire au cours de la grossesse (en mm³) (*Soto-Ares G et al., 2002*)

L'association hyperoestrogénie et hyperplasie va rendre durant l'accouchement, l'hypophyse vulnérable sur le plan vasculaire avec augmentation du risque hémorragique ou thrombotique (*Fatfouta I et al., 2013*).

8.3.2. Evolution tumorale au cours de la grossesse

L'effet stimulant de l'hyperoestrogénie gravidique peut entraîner au cours de cette période un élargissement tumoral significatif sur un adénome préexistant (*Molitch ME, 2003*). Cette évolution est différente en fonction de l'existence d'un micro- ou d'un macroadénome.

8.3.2.1. Cas du microadénome

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 (*Gemzell C et al., 1979*).

D'autres études ont confirmé ces données. Une étude de Molitch (1985) portant sur 246 femmes et au cours de laquelle 15 femmes soit 6.1% ont présenté une symptomatologie clinique ou une augmentation radiologique du volume tumoral.

Une deuxième étude menée également par Molitch (2003) et comptant 117 femmes n'a mis en évidence qu'une seule patiente avec une évolution tumorale défavorable, soit un risque de 0.86%.

En 2006, Molitch dresse une 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.

Au vue de ces données, on peut conclure que le risque évolutif cliniquement significatif des microprolactinomes sans traitement chirurgical préalable à la grossesse, reste faible et est estimé entre 0.9% et 6.1% selon les séries (*Molitch ME, 2006*).

En raison de cette évolution clinique favorable du microadénome à prolactine en cours de gestation, les auteurs s'accordent le plus souvent en faveur d'un arrêt du traitement dès que le diagnostic de grossesse est posé.

La surveillance de la prolactinémie au cours de la grossesse est inutile du fait d'une augmentation physiologique des taux rendant l'interprétation délicate. La patiente devra être informée des risques évolutifs, mêmes faibles, ainsi que des signes d'appel cliniques devant l'amener à consulter en urgence. La présence de céphalées ou de troubles visuels feront l'objet de la réalisation d'un champ visuel ainsi qu'une IRM sans injection de gadolinium. Si l'on constate une évolution volumétrique confirmée et des conséquences fonctionnelles, on sera amené à introduire au cours de la grossesse un agoniste dopaminergique, la bromocriptine en 1^{ère} intention (*Fatfouti I et al., 2013*).

Molitch propose un suivi trimestriel, l'introduction de bromocriptine en cas d'évolution tumorale et si résistance, le déclenchement de l'accouchement si le terme le permet. Un dernier recours proposé est la chirurgie transsphénoïdale en cas d'inefficacité ou de résistance au traitement médical (*Molitch ME, 2003*).

Si la tumeur n'a pas été évolutive au cours de la grossesse, il n'y a pas de contre-indication à l'allaitement maternel. Une réévaluation tumorale par IRM, deux mois après l'accouchement, devra être réalisée.

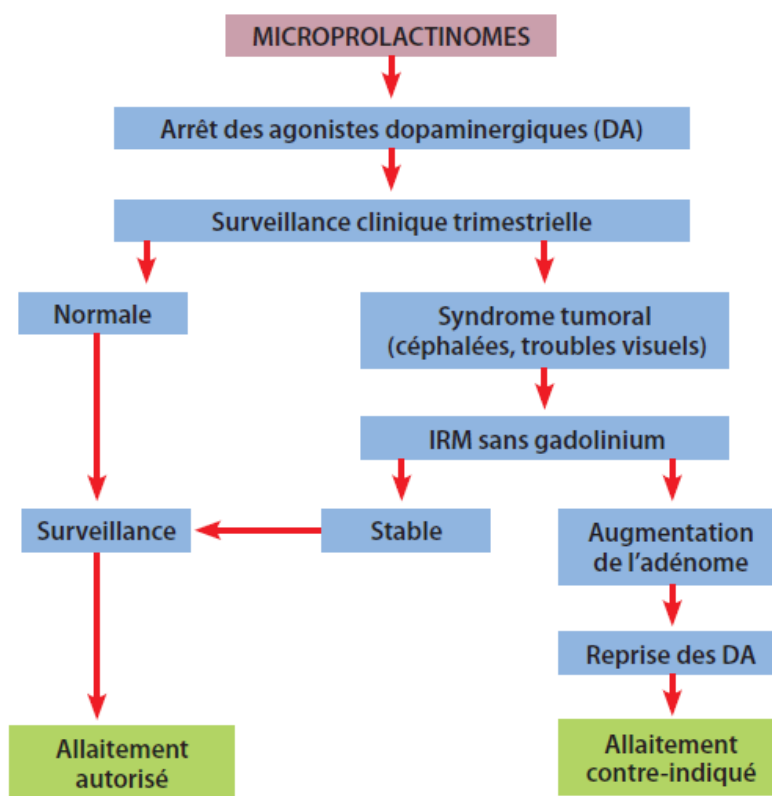


Figure 22 : Algorithme de surveillance chez les patientes présentant un microprolactinome au cours de la grossesse (Caron P, 2010)

8.3.2.2. Cas du macroadénome

En ce qui concerne les macroprolactinomes, la situation est tout à fait différente. En effet toutes les études menées chez des patientes enceintes souffrant de cette pathologie ont retrouvé un risque évolutif clinique et radiologique plus important en fonction du statut thérapeutique préexistant à la grossesse.

Une étude de Gemzell et Wang (1979) 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 (1985) 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%, quatre ont eu recours à une prise en charge chirurgicale et deux, médicamenteuse. Seulement deux parmi les 46 patientes traitées avant la grossesse ont présenté des symptômes d'aggravation tumorale, soit 4.3%.

Certains auteurs suggèrent que la durée du traitement durant la période pré-conceptionnelle pourrait jouer un rôle dans l'évolution tumorale au cours de la grossesse. En effet dans une étude proposée par Holmgren et al. (1986), on peut observer que sept patientes ayant eu un élargissement symptomatique d'adénome sur les trente-sept suivies avaient été traitées moins d'un an au préalable.

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 les cas contraire.

La prise en charge varie en fonction du volume tumorale.

Dans le cas des macroadénomes non menaçant pour les voies optiques, le traitement par agoniste dopaminergique sera arrêté 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 de signes d'alerte clinique, ces examens pourront être réalisés plus tôt (*Melmed S et al., 2011 ; Brue T et al., 2007*). Le traitement médicamenteux pourra être instauré à tout instant en cas d'évolution tumorale menaçante (*Molitch ME, 2006*). Le dosage de la prolactine pourra être utile pour le suivi car il existe moins de confusion avec l'évolution de la concentration physiologique (*Molitch ME, 1985*).

Concernant les macroadénomes menaçant les voies optiques, on pourra proposer une chirurgie de réduction tumorale qui sera complétée par l'instauration d'un traitement par agoniste dopaminergique (*Molitch ME, 2006*). Le risque évolutif important justifie la poursuite du traitement médicamenteux par la bromocriptine tout au long de la grossesse (*Brue T et al., 2007*). Si le traitement ne s'avère pas efficace, on préférera changer de molécules en faveur de la cabergoline ou quinagolide plutôt que de risquer une perte fœtale ou un accouchement prématuré en cas de recours à la chirurgie (*Sadoul J, 2004*). Le suivi clinique, biologique et radiologique est le même que pour les macroadénomes ne menaçant pas les voies optiques.

Pour la question de l'allaitement, s'il n'y a pas eu d'évolution tumorale durant la grossesse, il pourra être envisagé mais au cas par cas. En revanche en cas de macroprolactinome menaçant, l'allaitement sera formellement contre-indiqué (*Brue T et al., 2007*).

Il existe des cas où, après une grossesse, on a noté une diminution significative du volume tumorale ainsi que de la prolactinémie. Ce phénomène n'est pas encore clairement expliqué. Il pourrait être lié aux modifications vasculaires dues à l'hyperoestrogénie passagère qui serait à l'origine de modifications inflammatoires entraînant une nécrose ou un micro-infarctus adénomateux (*Bronstein MD, 2005*).

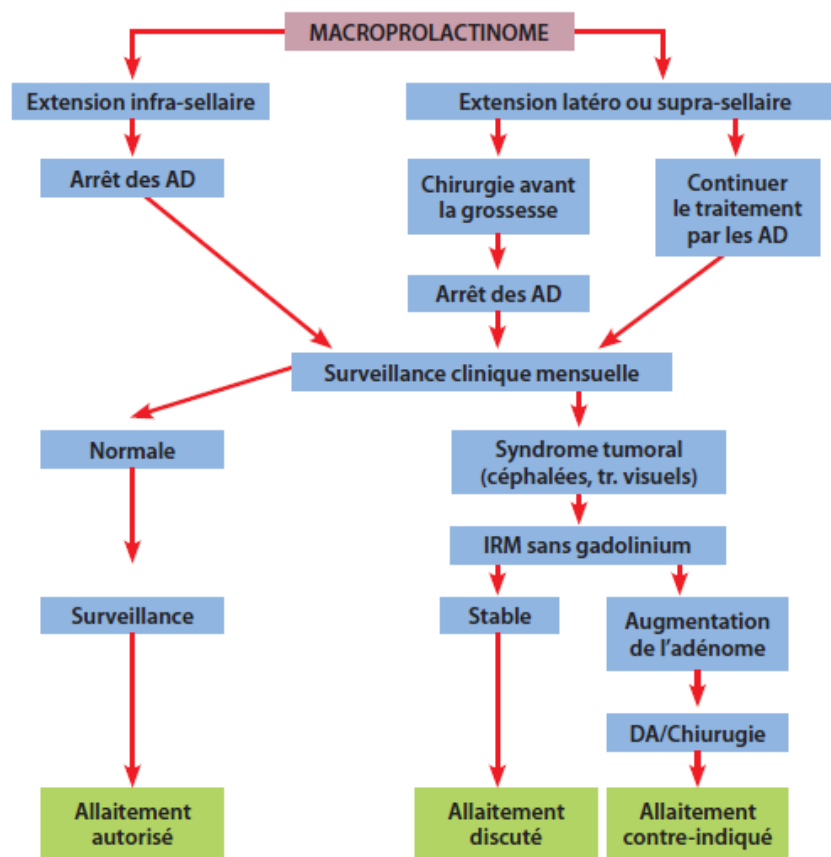


Figure 23 : Algorithme de surveillance chez les patientes présentant un macroprolactinome au cours de la grossesse (*Caron P, 2010*).

8.3.3. Molécules et grossesse

8.3.3.1. La Bromocriptine

Il s'agit du seul agoniste dopaminergique à avoir l'AMM pour une grossesse en cours. En effet c'est pour cette molécule qu'il existe le plus grand recul (*Brue T et al., 2007*).

En l'absence de contraception efficace pour les patientes traitées dans le but de restaurer leur ovulation, on peut s'attendre à une exposition *in utero* très précoce de cette molécule qui traverse le placenta. Le suivi de 6239 grossesses sous bromocriptine prise au cours des premières semaines de gestation n'a pas mis en évidence, par rapport à la population générale d'augmentation du risque de fausse couche spontanée d'implantation ectopique, de grossesse multiple, de prématurité, d'hypotrophie ou de malformation congénitale (*Molitch ME, 2003*).

Cependant, il existe moins d'études recensant les effets de la prise de bromocriptine tout au long de la grossesse. En effet seulement 1114 patientes y ont été exposées. Le risque malformatif ne s'est pas révélé être supérieur à la normale mis à part un seul cas rapporté de pied bot (*Ricci E et al., 2002*).

D'autre part, une étude réalisée sur 64 enfants âgés entre six mois et neuf ans ayant été exposés *in utero* à cette molécule n'a pas montré d'effets délétères au long cours qui n'aurait pas été diagnostiqué en *peripartum* (*Molitch ME, 2003*). Ainsi cette molécule est préférentiellement utilisée en première intention chez la femme enceinte.

8.3.3.2. La cabergoline

Il y a peu de données de pharmacovigilance sur l'utilisation de la cabergoline pendant la grossesse, cependant les études expérimentales menées par l'équipe de Beltrame et al. (1996) chez la souris, le rat et le lapin sont rassurantes.

En 1995, une étude rapportée par Rains et al. portant sur 199 grossesses traitées par cabergoline pendant 23 jours en moyenne, ne montrait pas de risques malformatifs et de fausses couches plus élevés que celui estimé dans la population générale qui est respectivement de 5 et 11.6%. Sur ces 199 grossesses, 93 enfants ont été suivis jusqu'à l'âge de 5 ans sans qu'il n'y ait aucune nouvelle anomalie psychomotrice détectée.

On a également une autre étude, portant sur 380 femmes regroupant les séries de Robert et al. de 1996, menée sur 226 patientes et les 154 patientes de Colao et al. Au final l'analyse de cette étude s'est portée sur 329 patientes. En effet 34 ont été perdues de vue et 16 n'ont pas été exposées au traitement. Le temps d'exposition de la cabergoline sur le fœtus s'étalait d'un peu plus de 150 jours avec en moyenne un tiers d'exposition inférieur à un mois et 47% d'un à deux mois. En ce qui concerne la dose administrée, 42% ont reçu moins de 0.5 mg par semaine, 41% entre 0.5 mg et 1 mg par semaine et 17% plus d'1 mg par semaine.

Les résultats suggèrent l'innocuité du traitement en période embryonnaire avec un risque faible de fausse couche spontanée de 9.1%, un risque de malformations sans distinction de sévérité de 9% qui tombe à 6% si l'on ne tient compte que des malformations majeures, 18% de prématurité et 7% d'hypotrophie (poids inférieur à 2500 g) (*Beltrame D et al., 1996 ; Colao A et al., 2008*).

Quant à Ricci et al. (2002), ils ont inclus 61 grossesses dans leur série avec une exposition à la cabergoline. Les résultats de cette étude concernant le risque malformatif de 4% (un cas de trisomie 18 et un cas d'angiome plan) et abortif spontanée de 9.8% ne diffèrent pas des données de la population générale.

Plus récemment l'équipe de Lebbe et al. (2010) ont retrouvé de façon rétrospective pour 100 grossesses sous cabergoline prise en période conceptionnelle des données similaires avec un risque malformatif, abortif et obstétrical équivalent à celui de la population générale.

Par conséquent, en cours de grossesse, la cabergoline peut être considérée comme le traitement médical de seconde intention après la bromocriptine en cas de résistance avérée ou d'intolérance sévère à cette dernière. En effet les études se montrent rassurantes quant à ses conséquences dues à son utilisation au cours de la grossesse (*Laloi-Michelin M et al., 2007*).

8.3.3.3. La quinagolide

Les données de pharmacovigilance concernant cette molécule sont encore moins nombreuses et documentées que celles sur la cabergoline.

La revue de la littérature de Webster incluait 176 grossesses exposées en moyenne à 37 jours de quinagolide. On comptabilisait 14% de fausses couches spontanées, une grossesse ectopique, une naissance prématurée, neuf cas de malformations congénitales dont trois pour lesquelles d'autres traitements avaient été pris de façon simultanée (*Webster J, 1996*).

Ces données semblent rassurantes mais comme c'est le cas avec la cabergoline, elles ne sont pas suffisantes pour une utilisation généralisée et en première intention de quinagolide au cours de la grossesse.

8.4. Prolactinome et traitement hormonal substitutif

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
- Le traitement hormonal de ménopause

L'insuffisance gonadotrope persistante après correction d'une hyperprolactinémie concerne 15% des patientes présentant un macroadénome. Les facteurs de risques sont la taille de l'adénome et les traitements agressifs notamment la radiothérapie. Les complications sont donc l'hypoestrogénie. Il est alors nécessaire d'administrer un traitement hormonal substitutif ou une pilule. Il faudra donc évaluer la prolactinémie régulièrement, réaliser une IRM afin de vérifier le volume tumoral et continuer le traitement par agoniste dopaminergique.

Pour les patientes présentant un microadénome, la ménopause est une période où il est envisageable de cesser le traitement dopaminergique. En effet, les symptômes comme les dysménorrhées ne sont plus gênantes et l'hypoestrogénie inhibe la galactorrhée.

Cependant un traitement hormonal substitutif peut être prescrit chez une patiente souffrant d'un adénome hypophysaire à prolactine pour des symptômes climatiques ou ostéoporose qui sont plus souvent présents chez les femmes hyperprolactinémiques. Dans ce cas il ne fait que prolonger une imprégnation hormonale existante antérieurement et un suivi particulier ne semble donc pas nécessaire aux posologies habituelles.

La poursuite d'un agoniste dopaminergique dans les microprolactinomes ne parait pas utile. En ce qui concerne les macroprolactinomes, la poursuite du traitement dépendra de la taille de la tumeur (*Delemer B, 2009*).

En revanche, au-delà de la ménopause un suivi reste indispensable. Les symptômes classiques de l'hyperprolactinémie c'est-à-dire troubles de règles et galactorrhées disparaissent avec l'activité ovarienne (*Brue T et al., 2007*).

9. Conclusion

L'adénome hypophysaire à prolactine est la plus fréquente des tumeurs hypophysaires même s'il reste une pathologie rare qu'on retrouve majoritairement chez la femme. La physiopathologie n'est pas encore totalement élucidée et le diagnostic est souvent posé de manière fortuite, le motif de consultation le plus retrouvé étant les troubles de la fertilité. La prise en charge actuelle des prolactinomes s'est simplifiée ces dernières années et suit des recommandations particulières.

Le traitement médical donné en première intention est efficace dans la plupart des cas même s'il ne conduit pas toujours à une guérison totale. Pour les patients ne répondant pas correctement au traitement médical ou ne le supportant pas il existe d'autres techniques plus radicales et plus invasives présentant cependant de très bons résultats. L'observance des patients et le suivi des soignants restent primordiaux pour permettre la réussite à long terme du traitement et éviter le risque de récurrence.

Au niveau des traitements médicamenteux, la bromocriptine, la cabergoline et la quinagolide sont les trois molécules les plus souvent prescrites avec une préférence pour la cabergoline qui semble mieux tolérée et dont la prise hebdomadaire facilite l'observance. Cependant cette molécule est également utilisée chez les patients parkinsoniens et sa sécurité d'utilisation a été remise en question récemment suite à des cas de fibroses et de régurgitations valvulaires.

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. En effet les doses utilisées chez ces derniers sont généralement beaucoup moins élevées. Il ne faut pourtant pas oublier l'existence d'une susceptibilité individuelle aux traitements. De plus, la cabergoline peut être administrée sur du long terme, parfois pendant plusieurs années et voire même à vie. Cependant les données sur ce problème sont encore insuffisantes pour ne plus recommander l'utilisation de la cabergoline qui reste un traitement de choix dans les prolactinomes au vu des avantages qu'elle présente. Afin de prévenir tout risque de valvulopathies et dans l'attente de nouvelles études, il est donc nécessaire de prendre quelques mesures de précautions comme la réalisation d'une échographie du cœur avant l'instauration et tout au long du traitement afin de détecter le plus tôt possible d'éventuels dommages cardiaques. Il paraît également important d'administrer la cabergoline à la dose minimale efficace pour limiter la survenue de ces événements. Une surveillance accrue est nécessaire chez ces patients.

Chez les patients ne tolérant pas les agonistes dopaminergiques ou confrontés au problème de résistance, les analogues de la somatostatine (et plus particulièrement la dopastatine) semblent être une alternative à envisager au vu des résultats encourageants amenés par de récentes études. Ceci reste à confirmer par des études supplémentaires afin de confirmer les résultats.

En ce qui concerne les problèmes liés à la contraception et la grossesse, entraînant une augmentation du taux d'œstrogènes, en cas d'adénome hypophysaire à prolactine, les études réalisées et l'expérience professionnelle permettent de mieux les appréhender. La prise en charge doit être individualisée et adaptée à chaque cas.

En cas de microadénome à prolactine, une contraception oestroprogestative peut être prescrite. Lors de la grossesse, le traitement par agoniste dopaminergique peut être suspendu et l'allaitement autorisé tout en conservant une surveillance clinique (*Fatfouta I et al., juin 2013*).

Pour ce qui est des macroadénomes à prolactine, une prise en charge spécifique est nécessaire surtout si le volume tumoral est important et que le chiasma optique est proche. La mise en place d'une contraception ou la survenue d'une grossesse nécessiteront des précautions ainsi qu'une surveillance accrue des patientes. Le traitement sera maintenu le plus souvent et réévalué en fonction du rapport bénéfice risque. Cela dépendra également si les voies optiques sont menacées. (*Brue T et al., 2007*).

Les données de pharmacovigilance sont cependant très rassurantes concernant l'utilisation des agonistes dopaminergiques et notamment de 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 (*Fatfouta I et al., juin 2013*).

10. Bibliographie

- Aguilera, G., Hyde, C. L., & Catt, K. J. (1982). Angiotensin II receptors and prolactin release in pituitary lactotrophs. *Endocrinology*, *111*(4), 1045-1050.
- Andersohn, F., & Garbe, E. (2009). Cardiac and noncardiac fibrotic reactions caused by ergot- and nonergot-derived dopamine agonists. *Movement Disorders*, *24*(1), 129-133.
- Antonini, A., & Poewe, W. (2007). Fibrotic heart-valve reactions to dopamine-agonist treatment in Parkinson's disease. *The Lancet Neurology*, *6*(9), 826-829.
- Asa, S. L., Penz, G., Kovacs, K., & Ezrin, C. (1982). Prolactin cells in the human pituitary. A quantitative immunocytochemical analysis. *Archives of pathology & laboratory medicine*, *106*(7), 360-363.
- Aubert ML. (1982). Hormone de croissance et prolactine. *Endocrinologie pédiatrique*. 50-9.
- Bachelot, A., Courtillot, C., & Touraine, P. (2005). Quand et comment traiter une hyperprolactinémie?. *La Presse Médicale*, *34*(10), 731-737.
- Beltrame, D., Longo, M., & Mazué, G. (1996). Reproductive toxicity of cabergoline in mice, rats, and rabbits. *Reproductive Toxicology*, *10*(6), 471-483.
- Ben-Jonathan, N., Mershon, J. L., Allen, D. L., & Steinmetz, R. W. (1996). Extrapituitary Prolactin: Distribution, Regulation, Functions, and Clinical Aspects*. *Endocrine reviews*, *17*(6), 639-669.
- Bhat, M. H., Mushtaq, S., Saba, S., Saif, R., & Ali, G. (2011). Cabergoline-induced tricuspid regurgitation: Case report and review of literature. *Indian journal of endocrinology and metabolism*, *15*(2), 137.
- Bogazzi, F., Buralli, S., Manetti, L., Raffaelli, V., Cigni, T., Lombardi, M., ... & Martino, E. (2008). Treatment with low doses of cabergoline is not associated with increased prevalence of cardiac valve regurgitation in patients with hyperprolactinaemia. *International journal of clinical practice*, *62*(12), 1864-1869.
- Bole-Feysot, C., Goffin, V., Edery, M., Binart, N., & Kelly, P. A. (1998). Prolactin (PRL) and its receptor: actions, signal transduction pathways and phenotypes observed in PRL receptor knockout mice. *Endocrine reviews*, *19*(3), 225-268.
- Bonneville, J. F. (2002). When the pituitary swells up a little. *Journal de radiologie*, *83*(3), 319.
- Brada, M., Ajithkumar, T. V., & Minniti, G. (2004). Radiosurgery for pituitary adenomas. *Clinical endocrinology*, *61*(5), 531-543.

Bronstein, M. D. (2005). Prolactinomas and pregnancy. *Pituitary*, 8(1), 31-38.

Brue, T., & Delemer, B. (2007, February). Diagnosis and management of hyperprolactinemia: expert consensus—French Society of Endocrinology. In *Annales d'endocrinologie* (Vol. 68, No. 1, pp. 58-64). Elsevier Masson.

Caron, P., (2010, Mars-avril) Pathologie hypophysaire et grossesse. *Médecine clinique endocrinologie et diabète*, 45, 61-66 .

Casanueva, F. F., Molitch, M. E., Schlechte, J. A., Abs, R., Bonert, V., Bronstein, M. D., ... & Giustina, A. (2006). Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas. *Clinical endocrinology*, 65(2), 265-273.

Castinetti, F., & Brue, T. (2009). Radiothérapie et radiochirurgie des adénomes hypophysaires. *La Presse Médicale*, 38(1), 133-139.

Christin-Maître, S., Delemer, B., Touraine, P., & Young, J. (2007, June). Adénomes à prolactine et estrogènes: grossesse, contraception, traitement hormonal estroprogestatif. In *Annales d'endocrinologie* (Vol. 68, No. 2, pp. e23-e29). Elsevier Masson.

Clemens, J. A., Sawyer, B. D., & Cerimele, B. (1977). Further evidence that serotonin is a neurotransmitter involved in the control of prolactin secretion. *Endocrinology*, 100(3), 692-698.

Colao, A., Abs, R., Bárcena, D. G., Chanson, P., Paulus, W., & Kleinberg, D. L. (2008). Pregnancy outcomes following cabergoline treatment: extended results from a 12-year observational study. *Clinical endocrinology*, 68(1), 66-71.

Colao, A., Di Sarno, A., Cappabianca, P., Di Somma, C., Pivonello, R., & Lombardi, G. (2003). Withdrawal of long-term cabergoline therapy for tumoral and nontumoral hyperprolactinemia. *New England Journal of Medicine*, 349(21), 2023-2033.

Colao, A., Galderisi, M., Di Sarno, A., Pardo, M., Gaccione, M., D'Andrea, M., ... & Lombardi, G. (2008). Increased prevalence of tricuspid regurgitation in patients with prolactinomas chronically treated with cabergoline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 93(10), 3777-3784.

Corenblum, B., & Donovan, L. (1993). The safety of physiological estrogen plus progestin replacement therapy and with oral contraceptive therapy in women with pathological hyperprolactinemia. *Fertility and sterility*, 59(3), 671-673.

Cortet-Rudelli, C., Sapin, R., Bonneville, J. F., & Brue, T. (2007, June). Diagnostic étiologique d'une hyperprolactinémie. In *Annales d'endocrinologie* (Vol. 68, No. 2, pp. e15-e22). Elsevier Masson.

http://www.dematice.org/ressources/DCEM2/endocrinologie/D2_endocrino_001/co/Module_AH_12.html

Cuny, T., Mohamed, A., Graillon, T., Roche, C., Defilles, C., Germanetti, A. L., ... & Saveanu, A. (2012). Somatostatin receptor sst2 gene transfer in human prolactinomas in vitro: impact on sensitivity to dopamine, somatostatin and dopastatin, in the control of prolactin secretion. *Molecular and cellular endocrinology*, 355(1), 106-113.

Daly, A. F., Rixhon, M., Adam, C., Dempegioti, A., Tichomirowa, M. A., & Beckers, A. (2006). High prevalence of pituitary adenomas: a cross-sectional study in the province of Liege, Belgium. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 91(12), 4769-4775.

Dannies, P. S. (1999). Protein Hormone Storage in Secretory Granules: Mechanisms for Concentration and Sorting 1. *Endocrine reviews*, 20(1), 3-21.

Delemer, B. (2009). Adénomes à prolactine: diagnostic et prise en charge. *La Presse Médicale*, 38(1), 117-124.

Delgrange, E., Trouillas, J., Maiter, D., Donckier, J., & Tourniaire, J. (1997). Sex-Related Difference in the Growth of Prolactinomas: A Clinical and Proliferation Marker Study 1. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 82(7), 2102-2107.

Ducornet, B., Abiven, G., & Raffin-Sanson, M. L. (2005). Contrôle hypothalamique des sécrétions hormonales antéhypophysaires. *EMC-Endocrinologie*, 2(4), 209-230.

Fatfouta, I., Delotte, J., Mialon, O., Isnard, V., & Bongain, A. (2013). Adénome à prolactine: du désir de grossesse à l'accouchement. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*, 42(4), 316-324.

FDA Public Health Advisory (2007, March 29) : pergolide. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PublicHealthAdvisories/ucm051192.htm>

Flowers, C. M., Racoosin, J. A., Lu, S. L., & Beitz, J. G. (2003, June). The US Food and Drug Administration's registry of patients with pergolide-associated valvular heart disease. In *Mayo Clinic Proceedings* (Vol. 78, No. 6, pp. 730-731). Elsevier.

Friesen, H., Guyda, H., & Hardy, J. (1970). Biosynthesis of human growth hormone and prolactin. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 31(6), 611-624.

Furelaud G, Calvino B <http://www.snv.jussieu.fr/vie/dossiers/cybernetique/03homme.htm>

- Fusco, A., Gunz, G., Jaquet, P., Dufour, H., Germanetti, A. L., Culler, M. D., ... & Saveanu, A. (2008). Somatostatinergic ligands in dopamine-sensitive and-resistant prolactinomas. *European Journal of Endocrinology*, 158(5), 595-603.
- Gemzell, C. A., & Wang, C. F. (1979). Outcome of pregnancy in women with pituitary adenoma.
- Gillam, M. P., Molitch, M. E., Lombardi, G., & Colao, A. (2006). Advances in the treatment of prolactinomas. *Endocrine reviews*, 27(5), 485-534.
- Goffin, V., Shiverick, K. T., Kelly, P. A., & Martial, J. A. (1996). Sequence-Function Relationships Within the Expanding Family of Prolactin, Growth Hormone, Placental Lactogen, and Related Proteins in Mammals. *Endocrine Reviews*, 17(4), 385-410.
- Groom, G. V., & Griffiths, K. (1976). Effect of the anti-oestrogen tamoxifen on plasma levels of luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone, prolactin, oestradiol and progesterone in normal pre-menopausal women. *Journal of Endocrinology*, 70(3), 421-428.
- Grossman, A., Delitala, G., Yeo, T., & Besser, G. M. (1981). GABA and muscimol inhibit the release of prolactin from dispersed rat anterior pituitary cells. *Neuroendocrinology*, 32(3), 145-149.
- Gürlek, A., Karavitaki, N., Ansorge, O., & Wass, J. A. (2007). What are the markers of aggressiveness in prolactinomas? Changes in cell biology, extracellular matrix components, angiogenesis and genetics. *European Journal of Endocrinology*, 156(2), 143-153.
- Harzallah, L., Boudabbous, S., Migaw, H., Harzallah, F., Ach, K., Hamdi, I., ... & Kraiem, C. (2006, September). IRM et adénomes hypophysaires. In *Annales d'endocrinologie* (Vol. 67, No. 4, pp. 325-330). Elsevier Masson.
- Haug, E. (1979). Progesterone Suppression of Estrogen-Stimulated Prolactin Secretion and Estrogen Receptor Levels in Rat Pituitary Cells*. *Endocrinology*, 104(2), 429-437.
- Herring, N., Szmigielski, C., Becher, H., Karavitaki, N., & Wass, J. A. (2009). Valvular heart disease and the use of cabergoline for the treatment of prolactinoma. *Clinical endocrinology*, 70(1), 104-108.
- Hofland, L. J., Feelders, R. A., De Herder, W. W., & Lamberts, S. W. (2010). Pituitary tumours: the sst/D 2 receptors as molecular targets. *Molecular and cellular endocrinology*, 326(1), 89-98.
- Holmgren, U., Bergstrand, G., Hagenfeldt, K., & Werner, S. (1986). Women with prolactinoma—effect of pregnancy and lactation on serum prolactin and on tumour growth. *Acta endocrinologica*, 111(4), 452-459.

- Horseman, N. D., & Yu-Lee, L. Y. (1994). Transcriptional regulation by the helix bundle peptide hormones: growth hormone, prolactin, and hematopoietic cytokines. *Endocrine reviews*, *15*(5), 627-649.
- Horvath, J., Fross, R. D., Kleiner-Fisman, G., Lerch, R., Stalder, H., Liaudat, S., ... & Lang, A. E. (2004). Severe multivalvular heart disease: a new complication of the ergot derivative dopamine agonists. *Movement Disorders*, *19*(6), 656-662.
- Hwang, P., Guyda, H., & Friesen, H. (1971). A radioimmunoassay for human prolactin. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *68*(8), 1902-1906.
- Jarvis, W. D., Judd, A. M., & Macleod, R. M. (1988). Attenuation of Anterior Pituitary Phosphoinositide Phosphorylase Activity by the D2 Dopamine Receptor*. *Endocrinology*, *123*(6), 2793-2799.
- Kars, M., Delgado, V., Holman, E. R., Feelders, R. A., Smit, J. W., Romijn, J. A., ... & Pereira, A. M. (2008). Aortic valve calcification and mild tricuspid regurgitation but no clinical heart disease after 8 years of dopamine agonist therapy for prolactinoma. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *93*(9), 3348-3356.
- Keeler, C., Dannies, P. S., & Hodsdon, M. E. (2003). The tertiary structure and backbone dynamics of human prolactin. *Journal of molecular biology*, *328*(5), 1105-1121.
- Kline, J. B., & Clevenger, C. V. (2001). Identification and characterization of the prolactin-binding protein in human serum and milk. *Journal of Biological Chemistry*, *276*(27), 24760-24766.
- La lettre de l'hypophyse, 2011 <http://www.s fendocrino.org/article/337/la-lettre-de-l-hypophyse-avril-2011>
- Laloi-Michelin, M., Ciraru-Vigneron, N., & Meas, T. (2007). Cabergoline treatment of pregnant women with macroprolactinomas. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, *99*(1), 61-62.
- Lancellotti, P., Livadariu, E., Markov, M., Daly, A. F., Burlacu, M. C., Beta, D., ... & Beckers, A. (2008). Cabergoline and the risk of valvular lesions in endocrine disease. *European Journal of Endocrinology*, *159*(1), 1-5.
- Landolt, A. M., & Lomax, N. (2000). Gamma knife radiosurgery for prolactinomas. *Journal of neurosurgery*, *93*, 14-18.
- Laws, E. R., Sheehan, J. P., Sheehan, J. M., Jagnathan, J., Jane Jr, J. A., & Oskouian, R. (2004). Stereotactic radiosurgery for pituitary adenomas: a review of the literature. *Journal of neuro-oncology*, *69*(1-3), 257-272.
- Lebbe, M., Hubinont, C., Bernard, P., & Maiter, D. (2010). Outcome of 100 pregnancies initiated under treatment with cabergoline in hyperprolactinaemic women. *Clinical endocrinology*, *73*(2), 236-242.

- Lebrun, J. J., Ali, S., Sofer, L., Ullrich, A., & Kelly, P. A. (1994). Prolactin-induced proliferation of Nb2 cells involves tyrosine phosphorylation of the prolactin receptor and its associated tyrosine kinase JAK2. *Journal of Biological Chemistry*, 269(19), 14021-14026.
- Lecomte P., 1996 COLLÈGE NATIONAL DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIENS FRANÇAIS
Président : Professeur M. Tournaire *Extrait des Mises à jour en Gynécologie et Obstétrique – Tome XX* publié le 4.12.1996 http://www.cngof.asso.fr/d_livres/1996_GO_129_lecomte.pdf
- Léger, J., & Czernichow, P. (2004). Hypophyse. *EMC-Pédiatrie*, 1(2), 232-257.
- Leitter, L., Booth, G., Connelly, P., Derzko, C., Goguen, J., Hanna, A., ... & Zeman, R. (2003). Traitement des prolactinomes. *Endocrinologie*, 3(1).
- Lefkowitz, R. J., & Labrie, F. (1978). Dopaminergic receptors in the anterior pituitary gland. *The Journal of Biological Chemistry* 253,2244–53.
- Ling, L. H., Ahlskog, J. E., Munger, T. M., Limper, A. H., & Oh, J. K. (1999, April). Constrictive pericarditis and pleuropulmonary disease linked to ergot dopamine agonist therapy (cabergoline) for Parkinson's disease. In *Mayo Clinic Proceedings* (Vol. 74, No. 4, pp. 371-375). Elsevier.
- Liu, C., & Tyrrell, J. B. (2001). Successful treatment of a large macroprolactinoma with cabergoline during pregnancy. *Pituitary*, 4(3), 179-185.
- MacIndoe, J. H., & Turkington, R. W. (1973). Stimulation of human prolactin secretion by intravenous infusion of L-tryptophan. *Journal of Clinical Investigation*, 52(8), 1972.
- Maiter, D., & Primeau, V. (2012, April). 2012 update in the treatment of prolactinomas. In *Annales d'endocrinologie* (Vol. 73, No. 2, pp. 90-98). Elsevier Masson.
- Mancini, T., Casanueva, F. F., & Giustina, A. (2008). Hyperprolactinemia and prolactinomas. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*, 37(1), 67-99.
- Maurer, R. A. (1982). Estradiol regulates the transcription of the prolactin gene. *Journal of Biological Chemistry*, 257(5), 2133-2136.
- Melmed, S., Casanueva, F. F., Hoffman, A. R., Kleinberg, D. L., Montori, V. M., Schlechte, J. A., & Wass, J. A. (2011). Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 96(2), 273-288.

- Miller, W. L., & Eberhardt, N. L. (1983). Structure and evolution of the growth hormone gene family. *Endocrine Reviews*, 4(2), 97-130.
- Molitch, M. E. (1985). Pregnancy and the hyperprolactinemic woman. *The New England journal of medicine*, 312(21), 1364-1370.
- Molitch, M. E. (2002). Medical management of prolactin-secreting pituitary adenomas. *Pituitary*, 5(2), 55-65.
- Molitch, M. E. (2003). Pituitary tumors and pregnancy. *Growth hormone & IGF research*, 13, S38-S44.
- Molitch, M. E. (2006). Prolactin-secreting tumors: what's new?. *Expert Review of Anticancer Therapy*. 6, S29-35.
- Moyse, E., DAFNIET, M. L., Epelbaum, J., Pagesy, P., Peillon, F., Kordon, C., & Enjalbert, A. (1985). Somatostatin receptors in human growth hormone and prolactin-secreting pituitary adenomas. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 61(1), 98-103.
- Muller, M., Berwaer, M., Caccavelli, L., Manfroid, I., Nalda, A., Pendeville, H., ... & Martial, J. A. (1998). Régulation transcriptionnelle du gène de la prolactine humaine. *International Journal of Medical Sciences*, 14, 580-6
- Nachtigall, L. B., Valassi, E., Lo, J., McCarty, D., Passeri, J., Biller, B. M., ... & Klibanski, A. (2010). Gender effects on cardiac valvular function in hyperprolactinaemic patients receiving cabergoline: a retrospective study. *Clinical endocrinology*, 72(1), 53-58.
- Pan, L., Zhang, N., Wang, E. M., Wang, B. J., Dai, J. Z., & Cai, P. W. (2000). Gamma knife radiosurgery as a primary treatment for prolactinomas. *Journal of neurosurgery*, 93, 10-13.
- Petrovich, Z., Yu, C., Giannotta, S. L., Zee, C. S., & Apuzzo, M. L. (2003). Gamma knife radiosurgery for pituitary adenoma: early results. *Neurosurgery*, 53(1), 51-61.
- Pinero, A., Marcos-Alberca, P., & Fortes, J. (2005). Cabergoline-related severe restrictive mitral regurgitation. *New England Journal of Medicine*, 353(18), 1976-1977.
- Poirier J., Ribadeau D. & al. (1997). *Histologie moléculaire*, 5ème édition, Masson
- Prabhakar, V. K. B., & Davis, J. R. E. (2008). Hyperprolactinaemia. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 22(2), 341-353.
- Przysiek Delphine. (2007). *Cours Endocrinologie IFSI*.

- Rains, C. P., Bryson, H. M., & Fitton, A. (1995). Cabergoline. *Drugs*, 49(2), 255-279.
- Raymond, V., Beaulieu, M., Labrie, F., & Boissier, J. (1978). Potent antidopaminergic activity of estradiol at the pituitary level on prolactin release. *Science*, 200(4346), 1173-1175.
- RCP Dostinex. (2004) Commission de la Transparence. <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct031562.pdf>
- Ricci, E., Parazzini, F., Motta, T., Ferrari, C. I., Colao, A., Clavenna, A., ... & Bonati, M. (2002). Pregnancy outcome after cabergoline treatment in early weeks of gestation. *Reproductive Toxicology*, 16(6), 791-793.
- Roth, B. L. (2007). Drugs and valvular heart disease. *N Engl J Med*, 356(1), 6-9.
- Roux, F. X., Nataf, F., Page, P., Devaux, B., & Brami, F. (2002). Le point sur la place de la chirurgie dans le traitement des prolactinomes. *Gynécologie obstétrique & fertilité*, 30(5), 367-373.
- Sadoul, J. L. (2004). Adénomes à prolactine et grossesse. *Médecine Thérapeutique Endocrinologie & Reproduction*, 6(5), 300-308.
- Sapin, R. (2011). La prolactine. *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée*, 26(2), 76-81.
- Sassin, J. F., Frantz, A. G., Weitzman, E. D., & Kapen, S. (1972). Human Prolactin: 24-Hour Pattern with Increased Release during Sleep. *Science*, 177(4055), 1205-1207.
- Schade, R., Andersohn, F., Suissa, S., Haverkamp, W., & Garbe, E. (2007). Dopamine agonists and the risk of cardiac-valve regurgitation. *New England Journal of Medicine*, 356(1), 29-38.
- Scheithauer, B. W., Sano, T., Kovacs, K. T., Young, W. F., Ryan, N., & Randall, R. V. (1990, April). The pituitary gland in pregnancy: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 69 cases. In *Mayo Clinic Proceedings* (Vol. 65, No. 4, pp. 461-474). Elsevier.
- Sedda, A., & Meyer, P. (2011). Endocrinologie. Traitement des prolactinomes: quoi de neuf en 2010?. *Nouveautés en médecine 2010 (première partie)*, 277(1), 20-24.
- Shy, K. K., McTiernan, A. M., Daling, J. R., & Weiss, N. S. (1983). Oral contraceptive use and the occurrence of pituitary prolactinoma. *Jama*, 249(16), 2204-2207.
- Sinha, Y. N. (1995). Structural variants of prolactin: occurrence and physiological significance. *Endocrine Reviews*, 16(3), 354-369.

- Singh, J. P., Evans, J. C., Levy, D., Larson, M. G., Freed, L. A., Fuller, D. L., ... & Benjamin, E. J. (1999). Prevalence and clinical determinants of mitral, tricuspid, and aortic regurgitation (the Framingham Heart Study). *The American journal of cardiology*, 83(6), 897-902.
- Soto-Ares, G., Cortet-Rudelli, C., Delmaire, C., & Pruvo, J. P. (2002). [Pituitary adenomas and pregnancy: morphological MRI features]. *Journal de radiologie*, 83(3), 329-335.
- Testa, G., Vegetti, W., Motta, T., Alagna, F., Bianchedi, D., Carlucci, C., ... & Crosignani, P. G. (1998). Two-year treatment with oral contraceptives in hyperprolactinemic patients. *Contraception*, 58(2), 69-73.
- Touraine, P., & Goffin, V. (2005). Physiologie de la prolactine. *EMC-Endocrinologie*, 2(1), 50-76.
- Turner, H. E., Adams, C. B., & Wass, J. A. (1999). Trans-sphenoidal surgery for microprolactinoma: an acceptable alternative to dopamine agonists?. *European journal of endocrinology*, 140(1), 43-47..
- Université Pierre et Marie Curie. Endocrinologie. (2006). Examen nationale classant. <http://www.chups.jussieu.fr/polys/endocrino/poly/POLY.Chp.20.3.html>
- Valassi, E., Klibanski, A., & Biller, B. M. (2010). Potential cardiac valve effects of dopamine agonists in hyperprolactinemia. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 95(3), 1025-1033.
- Valette, S., Serri, K., Rivera, J., Santagata, P., Delorme, S., Garfield, N., ... & Serri, O. (2009). Long-term cabergoline therapy is not associated with valvular heart disease in patients with prolactinomas. *Pituitary*, 12(3), 153-157.
- Vincent, S. R., Hökfelt, T., & Wu, J. Y. (1982). GABA neuron systems in hypothalamus and the pituitary gland. *Neuroendocrinology*, 34(2), 117-125.
- Wakil, A., Rigby, A. S., Clark, A. L., Kallvikbacka-Bennett, A., & Atkin, S. L. (2008). Low dose cabergoline for hyperprolactinaemia is not associated with clinically significant valvular heart disease. *European Journal of Endocrinology*, 159(4), R11-R14.
- Webster, J. (1996). A comparative review of the tolerability profiles of dopamine agonists in the treatment of hyperprolactinaemia and inhibition of lactation. *Drug Safety*, 14(4), 228-238.
- Wells, J. A., & de Vos, A. M. (1996). Hematopoietic receptor complexes. *Annual review of biochemistry*, 65(1), 609-634.
- Wiklund, J., Wertz, N., & Gorski, J. (1981). A Comparison of Estrogen Effects on Uterine and Pituitary Growth and Prolactin Synthesis in F344 and Holtzman Rats*. *Endocrinology*, 109(5), 1700-1707.

Williams, R. F., Barber, D. L., Cowan, B. D., Lynch, A., Marut, E. L., & Hodgen, G. D. (1981). Hyperprolactinemia in monkeys: induction by an estrogen-progesterone synergy. *Steroids*, 38(3), 321-331.

Yamamoto, M., Uesugi, T., & Nakayama, T. (2006). Dopamine agonists and cardiac valvulopathy in Parkinson disease A case-control study. *Neurology*, 67(7), 1225-1229.

Yamashiro, K., Komine-Kobayashi, M., Hatano, T., Urabe, T., Mochizuki, H., Hattori, N., ... & Mizuno, Y. (2008). The frequency of cardiac valvular regurgitation in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 23(7), 935-941.

Yen, S. S., & Jaffe, R. B. (1991). Prolactin in human reproduction. Reproductive endocrinology. Physiology, pathophysiology and clinical management. Philadelphia: Saunders, 357-88.

Zanettini, R., Antonini, A., Gatto, G., Gentile, R., Tesei, S., & Pezzoli, G. (2007). Valvular heart disease and the use of dopamine agonists for Parkinson's disease. *New England Journal of Medicine*, 356(1), 39-46.

Zoghbi, W. A., Enriquez-Sarano, M., Foster, E., Grayburn, P. A., Kraft, C. D., Levine, R. A., ... & Weissman, N. J. (2003). Recommendations for evaluation of the severity of native valvular regurgitation with two-dimensional and Doppler echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 16(7), 777-802.

Université de Picardie Jules Verne
DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Université 2014/2015

Nom : **FLAHAUT**

Prénom : **Marion**

Titre de la thèse :

L'adénome hypophysaire à prolactine

Mots-clés : Adénome, prolactine, grossesse, contraception, fibrose valvulaire.

Keywords: Adenoma, prolactin, pregnancy, contraception, valvular fibrosis.

Résumé :

L'adénome hypophysaire à prolactine est le plus souvent une tumeur bénigne consécutive à l'expansion d'une lignée cellulaire de l'adénohypophyse : les cellules lactotropes. Ils touchent majoritairement les femmes. Le traitement médicamenteux est le traitement de première intention avec en chef de file la cabergoline dont la sécurité d'utilisation a été remise en question avec la survenue de fibroses valvulaires chez des patients parkinsoniens traités par cette molécule. Des mesures de précaution sont donc à prendre.

En ce qui concerne les prolactinomes et le problème de la contraception, celle-ci sera vue au cas par cas, même s'il ne semble pas y avoir d'influence néfaste des œstrogènes sur la tumeur. Pour les femmes désirant une grossesse ou enceintes, la bromocriptine est à privilégier. Pendant la grossesse, le suivi doit être renforcé.

Summary :

Prolactinoma is usually a benign tumor subsequent to the expansion of lactotroph cells from the adenoypophysis. They mainly affect women. Drug treatment is the first-line treatment with the leading drug cabergoline. Its safe use has been questioned with the occurrence of valvular fibrosis in parkinsonian patients treated with this molecule. Precautionary measures are thus advised.

Regarding prolactinomes and the problem of contraception, it is to be examined in a case-to-case basis, although there seems to be no adverse effect of estrogen on the tumor. For women desiring pregnancy or pregnant, bromocriptine is preferred. During pregnancy, monitoring must be strengthened.

Membres du jury :

Président : SIX Isabelle, MCU, Amiens

Directeur : METZINGER Laurent, PRU, Amiens

Membre extérieur : HUYGHE Amélie, Pharmacien en officine, Nouvion