

Prévalence et facteurs de risque d'hyperprolactinémie au sein d'une cohorte de patients atteints de schizophrénie du Centre Expert de Clermont-Ferrand

Pierre Baisson

▶ **To cite this version:**

Pierre Baisson. Prévalence et facteurs de risque d'hyperprolactinémie au sein d'une cohorte de patients atteints de schizophrénie du Centre Expert de Clermont-Ferrand. Médecine humaine et pathologie. 2021. dumas-03329208

HAL Id: dumas-03329208

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03329208

Submitted on 30 Aug 2021

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 CAEN NORMANDIE

UFR SANTÉ

Année 2020/2021

THÈSE POUR L'OBTENTION

DU GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le : 14 avril 2021

Par Monsieur BAISSON Pierre

Né le 10/03/1990 à MONTIVILLIERS (*76)*

TITRE DE LA THÈSE :

PREVALENCE ET FACTEURS DE RISQUE D'HYPERPROLACTINEMIE

AU SEIN D'UNE COHORTE DE PATIENTS ATTEINTS DE SCHIZOPHRENIE

DU CENTRE EXPERT DE CLERMONT-FERRAND

Président : Madame le Professeur BRAZO Perrine

Membres : Monsieur le Professeur DELAMILLIEURE Pascal

Monsieur le Professeur BUI T.H Eric

Monsieur le Docteur SAMALIN Ludovic

Directeur de thèse : ***Dr SAMALIN Ludovic***

UNIVERSITÉ DE CAEN · NORMANDIE

UFR SANTÉ - FACULTE DE MEDECINE

Année Universitaire 2020/2021

Doyen
Professeur Emmanuel TOUZÉ

Assesseurs
Professeur Paul MILLIEZ (pédagogie)
Professeur Guy LAUNOY (recherche)
Professeur Sonia DOLLFUS & Professeur Evelyne EMERY (3ème cycle)

Directrice administrative
Madame Sarah CHEMTOB

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

M.	**AGOSTINI Denis**	Biophysique et médecine nucléaire
M.	**AIDE Nicolas**	Biophysique et médecine nucléaire
M.	**ALLOUCHE Stéphane**	Biochimie et biologie moléculaire
M.	**ALVES Arnaud**	Chirurgie digestive
M.	**AOUBA Achille**	Médecine interne
M.	**BABIN Emmanuel**	Oto-Rhino-Laryngologie
M.	**BÉNATEAU Hervé**	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
M.	**BENOIST Guillaume**	Gynécologie - Obstétrique
M.	**BERGER Ludovic**	Chirurgie vasculaire
M.	**BERGOT Emmanuel**	Pneumologie
M.	**BIBEAU Frédéric**	Anatomie et cytologie pathologique
Mme	**BRAZO Perrine**	Psychiatrie d'adultes
M.	**BROUARD Jacques**	Pédiatrie
M.	**BUSTANY Pierre**	Pharmacologie
Mme	**CHAPON Françoise**	Histologie, Embryologie
Mme	**CLIN-GODARD Bénédicte**	Médecine et santé au travail
M.	**DAMAJ Ghandi Laurent**	Hématologie
M.	**DAO Manh Thông**	Hépatologie-Gastro-Entérologie
M.	**DEFER Gilles**	Neurologie
M.	**DELAMILLIEURE Pascal**	Psychiatrie d'adultes
M.	**DENISE Pierre**	Physiologie
Mme	**DOLLFUS Sonia**	Psychiatrie d'adultes
M.	**DREYFUS Michel**	Gynécologie - Obstétrique
M.	**DU CHEYRON Damien**	Réanimation médicale
Mme	**ÉMERY Evelyne**	Neurochirurgie

M.	**ESMAIL-BEYGUI Farzin**	Cardiologie
Mme	**FAUVET Raffaèle**	Gynécologie – Obstétrique
M.	**FISCHER Marc-Olivier**	Anesthésiologie et réanimation
M.	**GÉRARD Jean-Louis**	Anesthésiologie et réanimation
M.	**GUILLOIS Bernard**	Pédiatrie
Mme	**GUITTET-BAUD Lydia**	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M.	**HABRAND Jean-Louis**	Cancérologie option Radiothérapie
M.	**HAMON Martial**	Cardiologie
Mme	**HAMON Michèle**	Radiologie et imagerie médicale
M.	**HANOUZ Jean-Luc**	Anesthésie et réa. médecine péri-opératoire
M.	**HULET Christophe**	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M.	**ICARD Philippe**	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
M.	**JOIN-LAMBERT Olivier**	Bactériologie - Virologie
Mme	**JOLY-LOBBEDEZ Florence**	Cancérologie
M.	**JOUBERT Michael**	Endocrinologie
M.	**LAUNOY Guy**	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M.	**LE HELLO Simon**	Bactériologie-Virologie
Mme	**LE MAUFF Brigitte**	Immunologie
M.	**LOBBEDEZ Thierry**	Néphrologie
M.	**LUBRANO Jean**	Chirurgie viscérale et digestive
M.	**MAHE Marc-André**	Cancérologie
M.	**MANRIQUE Alain**	Biophysique et médecine nucléaire
M.	**MARCÉLLI Christian**	Rhumatologie
M.	**MARTINAUD Olivier**	Neurologie
M.	**MAUREL Jean**	Chirurgie générale
M.	**MILLIEZ Paul**	Cardiologie
M.	**MOREAU Sylvain**	Anatomie/Oto-Rhino-Laryngologie
M.	**MOUTEL Grégoire**	Médecine légale et droit de la santé
M.	**NORMAND Hervé**	Physiologie
M.	**PARIENTI Jean-Jacques**	Biostatistiques, info. médicale et tech. de communication
M.	**PELAGE Jean-Pierre**	Radiologie et imagerie médicale
Mme	**PIQUET Marie-Astrid**	Nutrition
M.	**QUINTYN Jean-Claude**	Ophtalmologie
Mme	**RAT Anne-Christine**	Rhumatologie
M.	**RAVASSE Philippe**	Chirurgie infantile
M.	**REPESSE Yohann**	Hématologie
M.	**REZNIK Yves**	Endocrinologie

M.	**ROD Julien**	Chirurgie infantile
M.	**ROUPIE Eric**	Médecine d'urgence
Mme	**THARIAT Juliette**	Radiothérapie
M.	**TILLOU Xavier**	Urologie
M.	**TOUZÉ Emmanuel**	Neurologie
M.	**TROUSSARD Xavier**	Hématologie
Mme	**VABRET Astrid**	Bactériologie - Virologie
M.	**VERDON Renaud**	Maladies infectieuses
Mme	**VERNEUIL Laurence**	Dermatologie
M.	**VIVIEN Denis**	Biologie cellulaire

PROFESSEURS ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS A MI-TEMPS

M.	**DE LA SAYETTE Vincent**	Neurologie
Mme	**DOMPMARTIN-BLANCHÈRE Anne**	Dermatologie
M.	**GUILLAUME Cyril**	Médecine palliative
M.	**LE BAS François**	Médecine Générale
M.	**SABATIER Rémi**	Cardiologie

PRCE

Mme	**LELEU Solveig**	Anglais

PROFESSEURS EMERITES

M.	**HURAULT de LIGNY Bruno**	Néphrologie
Mme	**KOTTLER Marie-Laure**	Biochimie et biologie moléculaire
M.	**LE COUTOUR Xavier**	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M.	**LEPORRIER Michel**	Hématologie
M.	**VIADER Fausto**	Neurologie

UNIVERSITÉ DE CAEN · NORMANDIE

UFR SANTÉ - FACULTE DE MEDECINE

Année Universitaire 2020/2021

Doyen
Professeur Emmanuel TOUZÉ

Assesseurs
Professeur Paul MILLIEZ (pédagogie)
Professeur Guy LAUNOY (recherche)
Professeur Sonia DOLLFUS & Professeur Evelyne EMERY (3ème cycle)

Directrice administrative
Madame Sarah CHEMTOB

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

M.	**ALEXANDRE Joachim**	Pharmacologie clinique
Mme	**BENHAÏM Annie**	Biologie cellulaire
M.	**BESNARD Stéphane**	Physiologie
Mme	**BONHOMME Julie**	Parasitologie et mycologie
M.	**BOUVIER Nicolas**	Néphrologie
M.	**COULBAULT Laurent**	Biochimie et Biologie moléculaire
M.	**CREVEUIL Christian**	Biostatistiques, info. médicale et tech. de communication
M.	**DE BOYSSON Hubert**	Médecine interne
Mme	**DINA Julia**	Bactériologie - Virologie
Mme	**DUPONT Claire**	Pédiatrie
M.	**ÉTARD Olivier**	Physiologie
M.	**GABEREL Thomas**	Neurochirurgie
M.	**GRUCHY Nicolas**	Génétique
M.	**GUÉNOLÉ Fabian**	Pédopsychiatrie
M.	**HITIER Martin**	Anatomie - ORL Chirurgie Cervico-faciale
M.	**ISNARD Christophe**	Bactériologie Virologie
M.	**JUSTET Aurélien**	Pneumologie
Mme	**KRIEGER Sophie**	Pharmacie
M.	**LEGALLOIS Damien**	Cardiologie
Mme	**LELONG-BOULOUARD Véronique**	Pharmacologie fondamentale
Mme	**LEVALLET Guénaëlle**	Cytologie et Histologie
M.	**MITTRE Hervé**	Biologie cellulaire
M.	**SESBOÜÉ Bruno**	Physiologie

M.	**TOUTIRAIS Olivier**	Immunologie
M.	**VEYSSIERE Alexis**	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS A MI-TEMPS

Mme	**ABBATE-LERAY Pascale**	Médecine générale
M.	**COUETTE Pierre-André**	Médecine générale
Mme	**NOEL DE JAEGHER Sophie**	Médecine générale
M.	**PITHON Anni**	Médecine générale
M.	**SAINMONT Nicolas**	Médecine générale
Mme	**SCHONBRODT Laure**	Médecine générale

MAITRES DE CONFERENCES EMERITES

Mme	**DEBRUYNE Danièle**	Pharmacologie fondamentale
Mme	**DERLON-BOREL Annie**	Hématologie
Mme	**LEPORRIER Nathalie**	Génétique

Remerciements

A Madame le Professeur Perrine Brazo,

Merci de me faire l'honneur de présider ce jury. Veuillez trouver ici l'expression de ma profonde et respectueuse reconnaissance pour m'avoir accompagné tout au long de mon internat et de m'avoir permis de réaliser ce travail.

A Monsieur le Docteur Ludovic Samalin,

Tous mes remerciements pour avoir accepté de diriger cette thèse et de m'avoir apporté ton soutien, ta rigueur et tes critiques constructives tout au long de l'élaboration de ce travail mais aussi durant mon internat. Tu trouveras ici l'expression de ma profonde gratitude.

A Monsieur le Professeur Pascal Delamillieure,

Merci pour votre réactivité et de l'honneur que vous me faites en acceptant de juger et critiquer mon travail. Veuillez trouver ici le témoignage de mon respect.

A Monsieur le Professeur Bui,

Tous mes remerciements pour votre intérêt à ce travail, pour votre disponibilité et votre participation au jury. Soyez assuré de mon estime et de ma reconnaissance.

A Monsieur Olivier blanc,

Merci pour ta réactivité, ton écoute et ton travail sans quoi je n'aurais jamais pu aboutir à cette étude. Je t'en remercie infiniment.

A mes pairs et aux équipes avec lesquels j'ai travaillé:

Docteur Ludovic Samalin: Je te remercie une nouvelle fois infiniment, de m'avoir proposé de m'encadrer sur ce travail. Depuis mon arrivée au sein du service Pariou du CMP B, jusqu'au titre de Docteur en médecine, tu m'as accompagné, conseillé et rassuré. Je n'aurais pas pu trouver meilleur guide. Je te remercie encore pour cela.

Docteur Benoit Chabot: Tu as pu au travers de ta finesse clinique m'apprendre beaucoup. Par tes qualités humaines tu m'as été d'une grande aide à des moments compliqués de mon internat. Tu viens cristalliser pour moi, le positif de mon passage à Caen.

A l'ensemble de l'équipe du service de Médecine du Travail du CHU de Caen, au **Professeur Bénédicte Clin-Godard**, au **Docteur Sophie Roger-Leenaert**, au **Docteur Marie-France Marquignon**, au **Docteur Bénédicte Leneindre**, au **Docteur Philippe Gauberti** et plus particulièrement au **Docteur Karine Bignon**: Tu as pris du temps pour moi, à un moment capital de mon parcours. Tu as su trouver les mots et si je suis psychiatre aujourd'hui c'est aussi grâce à toi.

Docteur Caroline Bimier: Parce que tu es le premier médecin psychiatre avec qui j'ai travaillé et qu'une partie de mon positionnement à l'autre émane de ton enseignement.

Docteur Julien Derdour: Tu as toujours été là pour moi, j'ai aimé travailler à tes cotés et j'espère bien revenir de temps en temps au sein de la fondation pour faire perdurer mon séjour Saint-Loi !

Docteur Catherine Postel: Parce que tu es le meilleur médecin généraliste avec qui j'ai travaillé. Tu as su par ta présence, m'apporter de la douceur mais aussi une certaine sérénité.

Docteur Emilie Pierron: J'ai beaucoup apprécié mon dernier semestre de psychiatrie adulte à tes côtés. Tu m'as écouté et m'as épaulé. Tu as su me rassurer et m'as permis d'avancer à un moment difficile.

Docteur Hilda Smadja: Parce que ta présence à quelque chose de l'ordre de la dimension maternelle. J'espère qu'on aura l'occasion de retourner aux capucines tous ensemble.

A l'ensemble des équipes du Bon Sauveur de Saint-Lô, en passant par Île-de-France-Picardie, Jean-Baptiste Pussin, Savoie, l'UAEO, l'AMP et bien sûr le service Auvergne.
L'Auvergne qui aura été le fil conducteur, d'abord détestée puis appréciée pour finir par me manquer et enfin la vénérer.

Docteur Estelle Vaille-Perret: Merci pour ton écoute.

A l'ensemble de **l'équipe du Pariou 2018-2019**, merci pour votre accueil, votre bienveillance et votre professionnalisme.

A l'ensemble de mes co-internes avec qui j'ai pu travailler, aux équipes que j'ai rencontrées, aux patients qui ont croisé ma route et me rappellent chaque jour pourquoi je fais ce métier.

A Monsieur le Doyen Touzé: Je vous remercie pour votre soutien.

A Madame Curto Valérie: Pour tout ce que vous avez fait pour Julia et moi.

A mes co-internes:

Bao: On s'est marrés même si c'était pas facile en vrai ! Je peux te compter parmi mes amies et ça j'en suis fier. Je t'embrasse ma poulette.

Marie-Camille: Ce que j'ai vécu à tes cotés durant ce stage d'inter-CHU d'hiver, restera gravé à jamais en moi. C'était génial même si les 10 premiers jours, j'ai bien cru que j'allais tout abandonner. Merci pour tout Marie K, merci d'avoir fait preuve de souplesse quant à mon organisation stricte de sportif obsessionnel !

Daniel: On a formé un binôme d'interne de choc, je suis heureux de te connaitre et hâte qu'on se voie davantage. Tu es la force tranquille de mes amis.

Hasan: Parce que la Suisse pourrait être notre futur pays d'adoption, et que je suis très heureux que nos chemins se soient croisés durant cet internat. Merci pour tes conseils avisés d'endocrinologue.

Pierre: Dès ma venue sur Caen, j'ai su que tu étais un de ces gars avec qui j'allais bien m'entendre, je ne me suis pas trompé. Bon vent le Parisien.

Aude: On a su faire front à deux ! Je me souviendrai de notre premier semestre à Bayeux et de notre dernier à Saint-Lô. Tu restes pour moi la meilleure des pédopsychiatres ☺

A mes amis:

Thomas et Chloé: Impossible de ne pas vous associer, vous avez été la rencontre de mes années fac, on s'est éloignés c'est vrai, mais vous êtes avec moi partout où je vais. Accroche toi Toto, tu as de la force, beaucoup de force. Tu fais preuve d'un grand courage. Tu es un exemple de ténacité.
Hâte d'être à votre mariage.

Xard: J'arrive enfin à rallier les Alpes et la vie est bien faite car monsieur exerce l'art de la chirurgie à deux pas de cette contrée ! Cette thèse aura été compliquée à porter, mais je te promets que maintenant je serai disponible pour le Matterhorn, alors à nos crampons et puis à nous.
Ps : On se fait l'arête du Lion, c'est bien ça ?!

Sébastien: On aura fait l'intégralité de nos études de psychiatre à distance, mais c'est pour mieux se retrouver un jour en cabinet sur La Rochelle. En attendant on va bien se gaver, toi avec tes black crows et moi mes dictator dans la poudreuse de la Plagne. A très vite mon ami.

Florian: Voilà, c'est le point final à toutes nos sous colles Flo…
Je te dois toujours un leash man! Tu m'as appris ce qu'était la vague métaphysique. Tu es un homme de l'océan et j'aime ça. Ce qui t'anime, je le partage et je te le dis ici, tu as raison mon pote. A très vite sur un de tes spots pour un Take Off.

Tonton: Il est vrai qu'on ne se voit pas aussi souvent qu'on aimerait, la vie est ainsi mais je pense souvent à toi pierrot et j'ai bien l'intention d'arriver à ce qu'on s'organise un voyage avec le Xard. Je suis heureux de te compter parmi mes amis Pierre. On aura passé de bonnes années sur Poitiers, mais je crois que le meilleur arrive !

Tony: J'aurai mis un peu plus de temps que notre travail de TPE, mais n'est-ce-pas la finalité qui compte ?! Je te rejoins enfin parmi le club des « Docteurs ». A très vite.

Vincent: Tu m'as accompagné tout le long des berges de l'Allier, jusqu'à la tombée de la nuit, ce travail est à l'image de cette course, longue et difficile mais le passage de la ligne d'arrivée n'en est que plus époustouflant. Je suis très content de te retrouver.

Victor et Cécilia: vous aurez été un sacré binôme de soirée durant cette difficile année de D4. Merci à vous deux et à bientôt j'espère.

Thibault: Je n'aurais pas pu trouver meilleur binôme de Swim-run. Merci pour ta générosité, ta joie de vivre et ta simplicité. Je te dis au 13 juin 2022 par la pensée sur la ligne de départ, pour une course d'anthologie, un voyage intérieur, une aventure en soi.

Paul-Henri: Je ne te remercierai jamais assez pour tout ce que tu as fait pour moi, cette thèse c'est aussi grâce à toi. Tu as permis le lancement de ce travail, tu n'as pas hésité une seule seconde à passer 3h à réanimer mon ordinateur.
Ps : Grimper le Mont Rinjani tient toujours coco.

A Flo et Tom: Pour toutes les sorties route, piscine et course à pied qui m'ont permis de prendre du recul et d'avancer dans la rédaction de ce travail. Je suis libre comme l'air, alors ça va y aller les gars : Norseman?!

Matthieu Monier: J'ai souvenir d'avoir dit dans la cour du prieuré il y a de cela 20 ans, que je ferai une thèse ; c'est chose faite ! A bientôt sur LR.

A mon coach Rémi:

Parce que tu m'as concocté un training progressif et bien construit, que j'ai pu apprendre à mieux me connaitre au travers de tes entrainements et que je me sers de tout ça, même pour écrire une thèse. Sortir de sa zone de confort, c'est parfois, devoir passer du temps devant un ordinateur, quand on brûle intérieurement de découvrir le monde.

A ma famille:

Maman et Papa: Je n'aurais pas pu rêver meilleurs parents. Vous nous avez tout donné à Romane et à moi, sans compter. Vous avez été présents à chaque étape, chaque embûche, d'une écoute et d'un amour inconditionnel. En passant par la seconde, puis l'inscription à Ipecco, par la DCEM4, l'internat et enfin les travaux universitaires, vous m'avez soutenu, encouragé et aimé. Tout cela n'aurait évidemment pas pu exister sans vous, alors merci.

Romane: Ma petite sœur qui n'a pas arrêté de croire en moi. Merci d'avoir relu l'intégralité de ce travail. Tu es la meilleure orthophoniste que je connaisse, je suis très fier de toi tu sais. C'est l'esprit libre qu'on va pouvoir aller kiter sur l'Île de Ré à ton retour, sans oublier le Mont Rose ou Paradis, ou les deux !!

A Dany et Alain: C'est toujours un plaisir de passer du temps à vos côtés. Merci pour votre soutien. Alain il faut vraiment qu'on arrive à faire le triathlon de la côte de beauté en binôme…

A mon binôme de cordée:

Bibi: On apprend à s'apprivoiser à chaque expédition, je suis heureux de notre première discussion au milieu d'un couloir de faculté, il y a quelques années maintenant. Tu es un modèle de travail pour moi et tu m'as accompagné dans la réalisation de ma thèse par la force qui t'habite et que je respecte énormément.
Je crois que la Corse nous a fait passer un sacré cap. On se voit pour l'Elbrouz mon Bibi ou pour l'Island Peak en octobre si la crise sanitaire nous laisse un peu tranquille. D'ici là, je compte sur toi pour continuer à alimenter une partie du Québec en électricité à l'aide de ton HT, car l'IM Mont-Tremblant nous attend !

Ps : Je n'ai pas dit mon dernier mot, concernant un certain record que tu détiens à 5300m environ, je compte bien l'améliorer très prochainement ! Il nous en reste six ☺

A Julia:

Aujourd'hui on s'extrait d'un système mal pensé, impersonnel et parfois même déshumanisant, n'ayons pas peur des mots ; maux. Tout peut à présent rentrer dans le champ des possibles. Maintenant qu'il n'y a plus d'obstacle dans nos vies, on va pouvoir vivre comme on l'entend, libre. Je te fais la promesse de tout mettre en œuvre pour les courir ces 166 kilomètres avec ou sans toi.

A mes parents,
A ma sœur,
A mes grands-parents, qui j'espère sont fiers de moi,

« Tout ce que l'on a envie de faire dans la vie est dans la tête.
Pourquoi moi je pense que c'est possible et lui il pense que ce n'est pas possible. C'est l'opinion qui est différente, c'est tout.
Mais parce que l'on a peur de perdre, on ne peut pas gagner.
Changer la manière dont on voit les choses. Et ça va vous permettre de faire des choses qui sortent de l'ordinaire. Je suis quelqu'un à cent pour cent ordinaire. Chacun de nous peut avoir ce courage, parce que ça se cultive à l'intérieur de nous. C'est nous qui faisons la différence, c'est tout. »

Mike Horn, 2020

A mon professeur de mathématiques de seconde : Ne jamais laisser personne te dire ce que tu peux ou ne peux pas faire.

« Don't mind
Don't care
Just dream it
Just think it
Power to the people »

Yesse Lema, Guide de haute montagne, Kilimanjaro

Pole Pole

ABREVIATIONS

APA: American Psychiatric Association

AP1G: Antipsychotique de première génération

AP2G: Antipsychotique de seconde génération

DMO: Densité minérale osseuse

DT1: Diabète de type 1

DT2: Diabète de type 2

GABA: Acide gamma amino-butyrique

GAP: Gonadotropin associated peptide

GH: Hormone de croissance

GHIH: Growth Hormone-Inhibiting Hormone

HyperPRL: Hyperprolactinémie

HTA: Hypertension artérielle

IMC: Indice de masse corporelle

OMS: Organisation Mondiale de la Santé

PIF: Prolactin Inhibiting Factor

PRL: Prolactine

SNC: Système nerveux central

SRIF: Somatotrophin Release-Inhibiting Factor

TRH: Thyrotropin Releasing Hormone

TSH: Thyroid stimulating hormone

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Tableau 1: Etiologies d'hyperprolactiémie 18
Tableau 2: AP1G et AP2G et physiopathologie 54
Tableau 3: Caractéristiques sociodémographiques de la population étudiée 65
Tableau 4: Caractéristiques cliniques de la population étudiée 68
Tableau 5: Thérapeutiques (pouvant être hyperprolactinémiantes) de la population étudiée71
Tableau 6: Statut prolactinique et variables sociodémographiques 74
Tableau 7: Statut prolactinique et variables cliniques 75
Tableau 8: Statut prolactinique et traitements en cours 79
Tableau 9: Patients inclus 105
Tableau 10: Patients sous AP1G avec hyperprolactinémie 108
Tableau 11: Patients sous AP1G sans hyperprolactinémie 109
Tableau 12: Patients sous amisulpride..... 110
Tableau 13: Médicamenteux qui peuvent augmenter les taux de prolactine après revue de la littérature..... 111

Figure 1: Axe hypothalamo-hypophysaire 5
Figure 2: Axe hypothalamo-hypophysaire boucle de régulation..... 7
Figure 3: Axe lactotrope 9

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION……..1
PREMIERE PARTIE : APPROCHE THEORIQUE……..3
I-PROLACTINE 3
A-GENERALITES 3
1/ DEFINITION ET RAPPELS PHYSIOLOGIQUES 3
2/ STRUCTURE 3
3/ LES DIFFERENTS ISO FORMES DE LA PROLACTINE 4
4/ SYNTHESE 5
5/ ROLES PHYSIOLOGIQUES DE LA PRL 6
B-SECRETION ET REGULATION 7
1/ TAUX DE PRL DANS LES CONDITIONS PHYSIOLOGIQUES 7
2/ LA REGULATION HYPOTHALAMIQUE 8
C-SUBSTANCES AUGMENTANT LA SECRETION DE LA PRL 14
II- HYPERPROLACTINEMIE 16
A-GENERALITES 16
1/ DEFINITION 16
2/ ÉTIOLOGIES D'HYPERPROLACTINEMIE EN DEHORS DES CAUSES PHYSIOLOGIQUES 18
3/ PHYSIOPATHOLOGIE ET CLINIQUE……19
4/ CONSEQUENCES CLINIQUES 19
B- CONSEQUENCES A COURT TERME 20
C- CONSEQUENCES A LONG TERME 25
III-TROUBLES PSYCHOTIQUES ET HYPERPROLACTINEMIE 29
A- SPECTRE DE LA SCHIZOPHRENIE ET AUTRES TROUBLES PSYCHOTIQUES : GENERALITES 29
1/ BREF HISTORIQUE 29
2/ TROUBLES PSYCHOTIQUES ET FORMES CLINIQUES 30
3 /ÉPIDEMIOLOGIE 31
B-DIAGNOSTIC AU SEIN DES CLASSIFICATIONS INTERNATIONALES 31
1/ CRITERES DIAGNOSTIQUES DE LA SCHIZOPHRENIE SELON LE DSM-5 EN DATE DE 2013 : CODE F.20: 32
2/ CRITERES DE LA SCHIZOPHRENIE SELON LA CIM-10 : (MADELON, S. D.) ... 34
C-DONNEES DE LA LITTERATURE : RELATION ENTRE SCHIZOPHRENIE ET HYPERPROLACTINEMIE 36
1/ ETIOPATHOGENIE 36

2/ SCHIZOPHRENIE ET FACTEURS SIGNIFICATIVEMENT ASSOCIES A L'HYPERPROLACTINEMIE 37

IV-HYPERPROLACTINEMIE INDUITE PAR LES ANTIPSYCHOTIQUES 41

A-GENERALITES 41

1/ ÉPIDEMIOLOGIE 41

2/ PHYSIOPATHOLOGIE 42

B-EFFETS DES ANTIPSYCHOTIQUES DE PREMIERE ET DE SECONDE GENERATION SUR LA PROLACTINE 45

1/ ANTIPSYCHOTIQUES DE PREMIERE GENERATION 45

2/ ANTIPSYCHOTIQUES DE SECONDE GENERATION 46

DEUXIEME PARTIE : PREVALENCE ET FACTEURS DE RISQUE D'HYPERPROLACTINEMIE AU SEIN D'UNE COHORTE DE PATIENTS SOUFFRANT DE SCHIZOPHRENIE DU CENTRE EXPERT DE CLERMONT-FERRAND ……..56

I-INTRODUCTION……..56

II-OBJECTIFS ……56

III-MATERIELS ET METHODES ……57

1/DESCRIPTION DE L'ETUDE ET MODALITES DE RECRUTEMENT…….58

2/CRITERES D'ELIGIBILITES ……58

3/CRITERES DE JUGEMENT ……..58

4/ANALYSES STATISTIQUES ……62

IV-RESULTATS 63

1/ STATISTIQUES DESCRIPTIVES : ORGANIGRAMME……..63

2/ CARACTERISTIQUES SOCIODEMOGRAPHIQUES, CLINIQUES ET THERAPEUTIQUES DE LA POPULATION ETUDIEE ……..64

3/ PREVALENCE DE L'HYPERPROLACTINEMIE ……..73

4/ FACTEURS ASSOCIES A L'HYPERPROLACTINEMIE……73

V-DISCUSSION..... 80

1/ POPULATION ……..…..80

2/ PRINCIPAUX RESULTATS ……81

3/ LIMITE ……...……..84

4/ PERSPECTIVES ……..87

CONCLUSION 88

REFERENCES 90

ANNEXES 105

SERMENT D'HIPPOCRATE 118

INTRODUCTION

La schizophrénie est une pathologie fréquente et sévère qui touche environ 600 000 personnes en France. On retrouve une prévalence d'environ 1% au sein de la population avec un sur-risque de mortalité de l'ordre de 2,6 (Krebs et al., 2020). A l'échelle mondiale, c'est un trouble mental qui affecte plus de 23 millions de personnes.

La schizophrénie concerne autant les femmes que les hommes, ces derniers étant plus touchés par des formes cliniques plus précoces et invalidantes. La pathologie se révèle généralement pendant l'adolescence, entre l'âge de 15 et 25 ans (*OMS, 2019*). La symptomatologie persiste tout au long de la vie pour une grande majorité des personnes et entrave le développement socioprofessionnel et personnel. Elle constitue un problème de santé publique majeur, nécessitant un diagnostic précoce pour une prise en charge la plus adaptée.

Les comorbidités somatiques des patients ayant un diagnostic de schizophrénie ont une prévalence et un impact majeur sur leur qualité de vie entrainant un excès de mortalité. Elles sont favorisées par la pathologie psychotique en elle-même, les conduites addictives et les effets indésirables des antipsychotiques. On retrouve essentiellement, l'obésité, les troubles cardiovasculaires iatrogènes, les effets extrapyramidaux et endocriniens (diabète, hyperprolactinémie (hyperPRL) et dyslipidémie) secondaires aux antipsychotiques (Lefevre et al., 2005).

L'hyperPRL est un effet secondaire courant et parfois grave des traitements antipsychotiques (Haddad & Wieck, 2004), en particulier chez les femmes, avec une prévalence comprise entre 42% et 66% selon les études.

L'hyperPRL a des effets conséquents à court et à long terme. Certaines personnes restent asymptomatiques, mais d'autres peuvent présenter un large éventail de symptômes résultant soit des effets directs de la prolactine sur les tissus corporels (galactorrhée, gynécomastie), soit des effets secondaires liés au système endocrinien (dysfonctionnement sexuel et reproductif à court terme, et éventuellement un risque de tumorigenèse et d'ostéoporose à plus long terme) ; (Halbreich & Kahn, 2003).

Les effets secondaires à court terme peuvent avoir un impact négatif sur l'observance du traitement, et les effets à long terme peuvent avoir des conséquences graves sur la santé. Les médicaments antipsychotiques ont des propensions différentes à provoquer une élévation de la PRL. Il a été démontré que les antipsychotiques de première génération (AP1G) présentaient le plus grand risque de provoquer une hyperPRL. Cependant, les antipsychotiques de deuxième génération (AP2G), en particulier la rispéridone et son métabolite actif, la palipéridone, ainsi que l'amisulpride augmentent également fréquemment la sécrétion de PRL (M. Byerly et al., 2007).

La littérature actuelle est très pauvre quant à l'étude de la relation entre les troubles psychotiques et l'hyperPRL, on ne retrouve aucune donnée concernant la prévalence en France ainsi que sur les caractéristiques des patients associées à l'hyperPRL.

L'objet de notre travail est donc :

- **De déterminer la prévalence de l'hyperPRL dans une cohorte française de patients souffrant d'une schizophrénie**
- **D'étudier les facteurs associés au risque d'hyperPRL au sein de cette population.**

Dans une première partie, nous développerons des généralités concernant la synthèse et la régulation de la PRL ainsi que sur l'hyperPRL et ses conséquences cliniques à court et à long terme.

Après un bref rappel théorique sur la population étudiée, nous détaillerons les données de la littérature concernant la relation entre la schizophrénie et les facteurs significativement associés à l'hyperPRL.

Dans une seconde partie, nous présenterons la méthodologie de notre étude ainsi que ses résultats.

Enfin, dans une troisième partie, nous discuterons de nos résultats et des perspectives en termes de prise en charge chez les patients souffrant d'une schizophrénie.

PREMIERE PARTIE : APPROCHE THEORIQUE

I-PROLACTINE

A-Généralités

1/ Définition et rappels physiologiques

La PRL est une hormone synthétisée par l'hypophyse, plus précisément par l'antéhypophyse, dont le rôle principal est la lactation chez les mammifères. Elle est également impliquée au niveau du contrôle des échanges d'eau et d'électrolytes, de la différenciation du tissu mammaire ainsi que dans les réponses du système immunitaire (Touraine & Goffin, 2005).

On a longtemps pensé que son rôle était identique à celui de l'hormone de croissance (GH), mais qu'elle disposait d'une action lactogénique en plus de son action somatotrope. C'est en 1970 que Friesen fit la distinction entre les deux hormones (Friesen et al., 1970) avec la mise au point du dosage radio-immunologique en 1971. Les fonctions et rôles de la PRL ont ainsi été précisés. Les connaissances sur la PRL n'ont fait que s'enrichir par la suite avec l'émergence et le développement de nombreux outils moléculaires et biochimiques (Touraine & Goffin, 2005).

2/ Structure

Chez l'Homme, la PRL est une hormone peptidique constituée de 199 acides aminés, avec un poids moléculaire de 23 kilodalton (kDa). Elle a une structure tridimensionnelle et est composée de quatre hélices α antiparallèles ; structure similaire à celle de la GH et de l'érythropoïétine, faisant partie de la superfamille des cytokines hématopoïétiques (Haddad & Wieck, 2004).

La PRL fait partie d'une famille hormonale comprenant avec elle, la GH et le lactogène placentaire. Toutes trois ayant un gène commun ancestral, qui leur confère des similitudes fonctionnelles et structurales. Le gène de la PRL est situé sur le chromosome 6 et est composé de cinq exons (Muller et al., 1998).

3/ Les différents iso formes de la prolactine

Il est important de savoir que la PRL circule sous quatre formes une fois sécrétée. On retrouve :

- La forme monomérique (little-PRL) et oxydée d'un poids moléculaire de 23 kDa, bioactive et majoritaire (plus de 70% de l'ensemble des molécules), est constituée de trois ponts disulfures (mPRL) ; forme la plus active biologiquement.

-Les PRL glycosylées de 25-27kDa.

-La big-PRL (bPRL) : mélange de dimères et de trimères de PRL de 50-60 kDa. Le fait qu'elle puisse être bioactive n'est pas prouvé avec certitude à ce jour.

-La bigbig-PRL (bbPRL ou macroprolactine) : PRL liée à une IgG de poids moléculaire supérieur à 150kDa. Elle représente moins de 10% des molécules à l'état normal. La bio-activité est peu probable en in-vivo du fait de sa non biodisponibilité pour les récepteurs et de son incapacité à traverser l'endothélium vasculaire (Sinha, 1995).

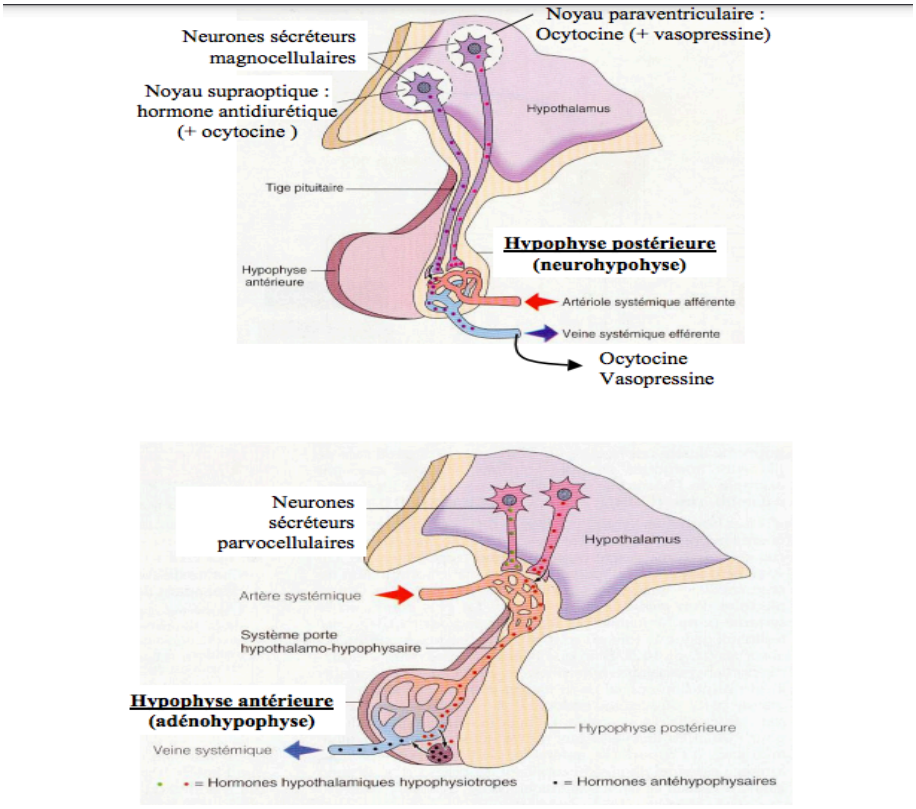
A noter que les formes big-PRL et bigbig-PRL peuvent être à l'origine d'une fausse hyperPRL en majorant sa valeur durant le test d'immunodosage. Il est important de savoir également que ces deux formes ne sont pas sécrétées par les tumeurs à PRL et ne peuvent être à l'origine d'une symptomatologie en lien avec une hyperPRL (Fahie-Wilson et al., 2005).

La PRL se lie au récepteur de la PRL, communément appelé le PRL-R, principalement au niveau de la glande mammaire chez l'Homme. C'est un récepteur transmembranaire de la famille des récepteurs des cytokines de la classe 1. La liaison s'effectue au niveau de deux sites différents sur deux récepteurs au niveau de la surface des cellules sous forme d'homodimère ; entrainant une modification du complexe (PRL et récepteurs dimérisés) ce qui active en cascade la transduction janus kinase 2 (Jack2)-signal transducer and activators of transcription phosphorylés (STAT5). La translocation des facteurs de transcription phosphorylés dans le noyau qui s'en suit ainsi que leur liaison aux séquences consensus des promoteurs des gènes cibles de l'hormone permettent la synthèse de protéines de lait dans les cellules

épithéliales mammaires (glande mammaire étant le principal tissu cible de la PRL) (Bole-Feysot et al., 1998) ; (*ANSM,* 2008).

4/ Synthèse

Figure 1: Axe hypothalamo-hypophysaire



Sa synthèse est effectuée principalement par les cellules lactotropes, de type acidophile, se situant au niveau de l'antéhypophyse (figure 1) ; (axe hypothamalo-hypophysaire-farm.ucl.ac.be). La libération de la PRL s'effectue de manière pulsatile avec des variations de concentration sanguine au cours de la journée. Le pic de sécrétion se situe entre quatre et sept heures du matin. En parallèle des pics circadiens, la prolactinémie est transitoirement augmentée par le stress, les repas ou encore l'activité physique (I. Besnard et al., 2002).

En dehors de l'axe hypothalamo-hypophysaire, il existe une sécrétion périphérique de la PRL découverte depuis les années 90. On y trouve d'autres structures du système nerveux central (SNC) comme l'hippocampe, l'amygdale ou encore le cortex cérébral

mais également la prostate, la glande mammaire, l'endomètre, les tissus sous-cutanés viscéraux, les cellules adipeuses et les cellules lymphocytaires (Marano & Ben-Jonathan, 2014). L'ensemble des tissus et types cellulaires identifiés comme sources extra-hypophysaires de PRL est non encore connu en totalité. Il faut noter que les facteurs de régulations de la synthèse de la PRL au niveau périphérique sont différents de ceux régulant l'hypophyse et sont à ce jour non connus. L'hypothèse que le gène de la PRL soit constitué de deux promoteurs différents, dont l'un serait actif au niveau de l'hypophyse (promoteur proximal ou hypophysaire) et le second au niveau tissulaire (promoteur distal ou lymphocytaire ou décidual) pourrait trouver un début de réponse à cette différence de régulation mais reste à explorer (Muller et al., 1998).

5/ Rôles physiologiques de la PRL

Chez un grand nombre d'espèces de vertébrés, on retrouve plus de 300 actions différentes de la PRL (croissance et développement, immuno-modulation, équilibre hydro-électrolytique, cerveau et comportement, etc). Chez l'espèce humaine l'ensemble de ses rôles sont encore mal connus (*ANSM,* 2008).

D'après nos connaissances actuelles, les principales fonctions physiologiques de la PRL sont l'augmentation de la taille des seins pendant la grossesse et la production de lait pendant l'allaitement, l'inhibition de l'hormone de libération de la gonadotrophine hypothalamique et le maintien d'un bon fonctionnement des ovaires et des structures de sécrétion de la progestérone (Goffin et al., 2002).

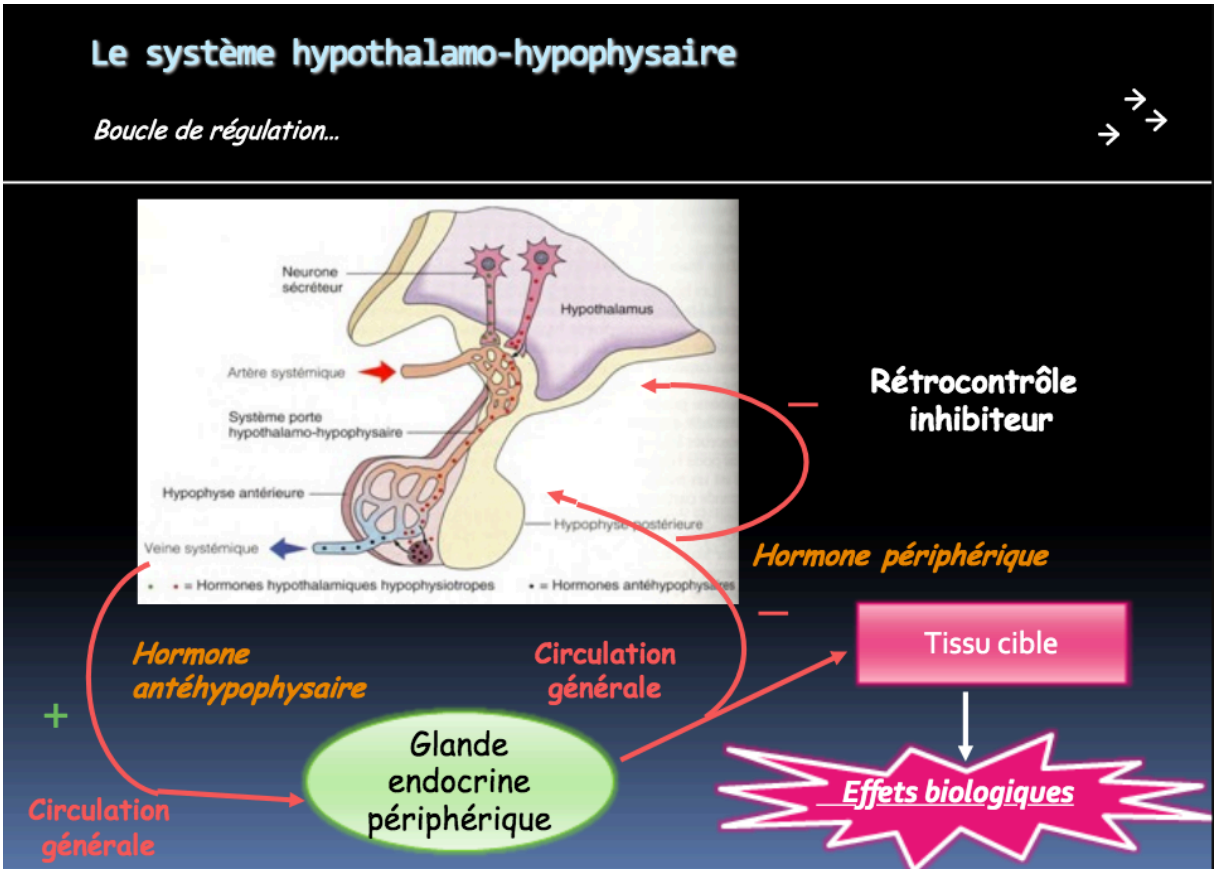
Pendant la grossesse, la PRL augmente régulièrement sous l'effet des œstrogènes (inhibant en parallèle la sécrétion de lait) participant ainsi au développement de la glande mammaire en vue d'allaiter (effet mammotrope). En post accouchement, dans les quatre à six semaines, les œstrogènes diminuent mais restent à taux subnormal ce d'autant que la mère allaite, laissant place à une levée d'inhibition sur la sécrétion lactée (effet lactotrope de la part de la PRL). Chaque tétée est à l'origine d'un pic de PRL dans les minutes qui suivent (3 à 5 fois la valeur basale), qui diminue progressivement pour rejoindre le taux basal de PRL. Durant les trois mois du post-partum, la prolactinémie basale est stimulée par les tétées puis diminue pour finir par se normaliser.

Concernant la fonction reproductrice chez l'homme, la physiologie reste encore à ce jour floue et mal connue, mais il est retrouvé une altération de la pulsatilité de GnRH en cas d'hyperPRL à l'origine d'une insuffisance gonadotrope fonctionnelle. En cas d'élévation prolongée du taux de prolactinémie, cela engendre une sécrétion inappropriée de lait ainsi qu'une insuffisance gonadotrope.

B-Sécrétion et régulation

La sécrétion et régulation de la PRL sont effectuées à la fois par des facteurs centraux (hypophysaires) mais également par des facteurs périphériques (thyroïde, gonade). Le contrôle hypothalamique est principalement inhibiteur (figure 2 : Chevalier, 2013).

Figure 2: Axe hypothalamo-hypophysaire boucle de régulation



1/ Taux de PRL dans les conditions physiologiques

Les taux de PRL sont normalement faibles chez l'adulte. Les valeurs seuils maximales sont de 15 à 20 ng/ml chez l'homme et de 15 à 25 ng/ml chez la femme (Haddad &

Wieck, 2004 ; Peveler et al., 2008). Ces normes peuvent varier en fonction des laboratoires.

De nombreux facteurs physiologiques tels que le sommeil, le stress, les repas riches en protides, les menstruations, l'hypoglycémie ou encore l'activité physique peuvent avoir une influence sur les taux de prolactinémie.

Pour rappel, la sécrétion de la PRL est pulsatile, dépendant de facteurs hypothalamiques combinés sur un rythme circadien (Sassin et al., 1972).

Durant la grossesse, on observe une augmentation du taux de PRL dans le sang de manière linéaire jusqu'à l'accouchement pour atteindre 150 à 300 ng/ml. En l'absence d'allaitement, le taux revient à la normale en quinze jours environ. En cas d'allaitement, les taux restent élevés, la succion du mamelon étant à l'origine de la stimulation de la sécrétion de la PRL.

2/ La régulation hypothalamique

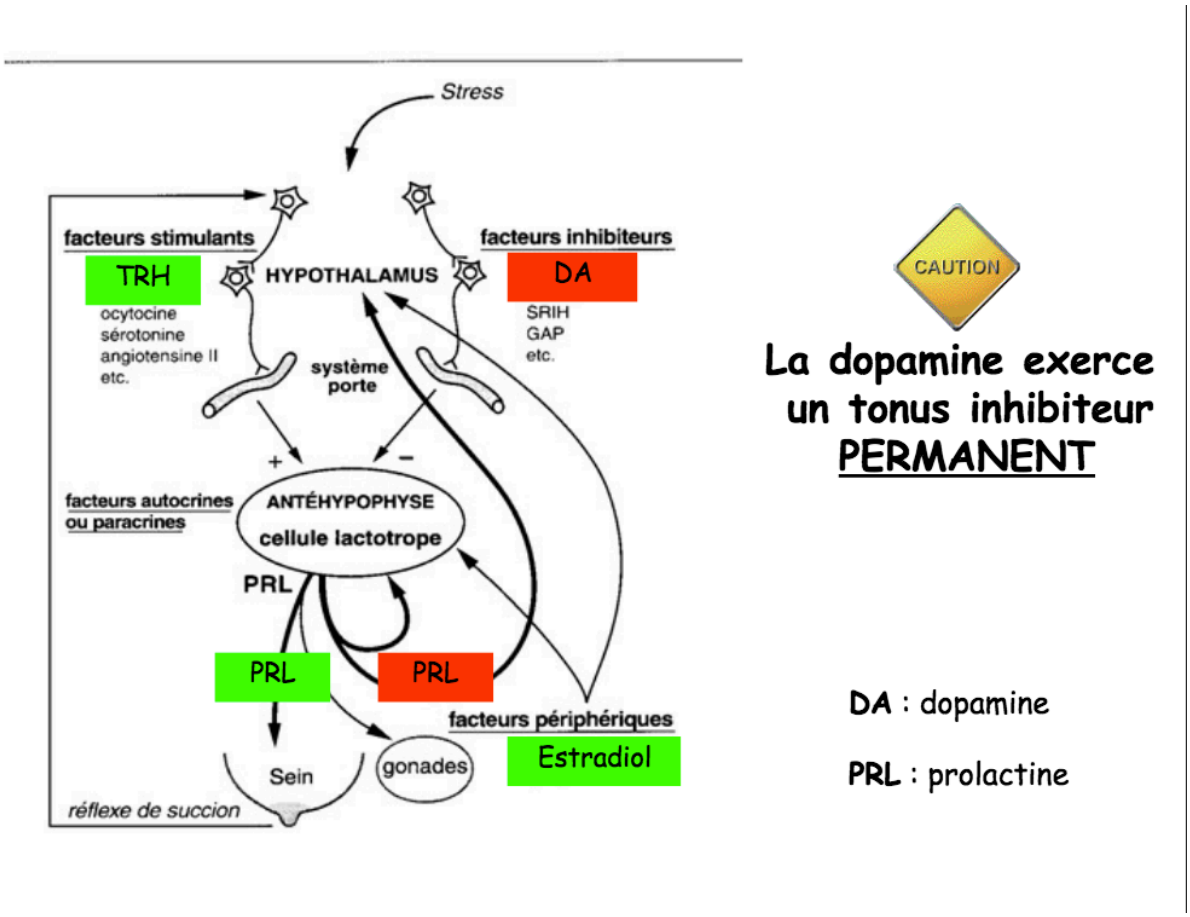
Les facteurs inhibiteurs

- La dopamine

Contrairement aux autres hormones de l'axe hypothalamo-hypophysaire, la PRL possède une sécrétion basale modulée par l'hypothalamus par contrôle majoritairement inhibiteur, exercé principalement par la dopamine (Figure 3, Chevalier, 2013). Elle porte également le nom de Prolactin Inhibiting Factor (PIF) hypothalamique. Sur le plan physiologique, les neurones tubéro-infundibulaires libèrent la dopamine produite par les neurones du noyau arqué de l'hypothalamus, qui, se fixant sur les récepteurs D2 des cellules lactotropes (récepteurs à sept domaines transmembranaires couplés à l'adénylase cyclase, au système inositol triphosphate et au transport de calcium intracellulaire), viennent diminuer la libération de PRL après avoir été relâchée dans les vaisseaux sanguins hypopthalamo-hypophysial de l'éminence médiane alimentant la glande pituitaire. Les mécanismes physiologiques par lesquels la dopamine inhibe la sécrétion de PRL sont multiples, impliquant l'inhibition du couplage du récepteur D2 à l'adénylate cyclase, la modulation des

canaux calciques ainsi que la diminution du métabolisme des phospho-inositides. Le tout étant dû à l'inhibition de la transcription du gène de la PRL.

Figure 3: Axe lactotrope



De cette manière, toute augmentation de sécrétion de la dopamine, induit une diminution de sécrétion de PRL (I. Besnard et al., 2002).
A noter que la PRL exerce un effet inhibiteur sur sa propre sécrétion par l'hypophyse (boucle de rétrocontrôle) mais également sur sa sécrétion de GnRH par l'hypothalamus (John Whitehead, 1707).

D'autres facteurs inhibiteurs ont été décrits dans la littérature, mais leur importance sur le plan physiopathologique est moindre : *acide gamma amino-butyrique* (GABA), la *somatostatine* et la *gonadotropin associated peptide* (GAP).

Il est important de noter que des variations intra-individuelles existent. Sur le plan génétique, le rôle de l'allèle A1 du polymorphisme taq1 du gène codant pour le récepteur dopaminergique D2 a une action sur l'inhibition de la sécrétion de la PRL. En effet, les porteurs de cet allèle ont une densité de récepteurs D2 plus faible au niveau du striatum, conduisant à une action inhibitrice de la part de la dopamine sur la PRL moins importante ; ce qui augmente par conséquent le risque d'hyperPRL induit par les antipsychotiques (Nordström & Farde, 1998 ; Young et al., 2004).

- L'acide gamma amino-butyrique (GABA)

Il semblerait que le GABA joue un rôle dans l'inhibition de la PRL. En condition in vitro, il s'avère que le GABA et ses agonistes inhibent la sécrétion de PRL au sein des cellules hypophysaires.
On retrouve également des terminaisons nerveuses au GABA dans les couches externes et internes de l'éminence médiane (se situant à la base de l'hypohalamus) ; ainsi que des récepteurs spécifiques au GABA au niveau des cellules lactotropes (Grossman, A., *1981) ; (Vincent, S.R., 1982)*.
Cet effet est indépendant de celui de la dopamine puisqu'il s'avère qu'il n'est pas bloqué par les antipsychotiques qui sont des antagonistes des récepteurs dopaminergiques.
La manière dont le GABA atteint la cellule hypophysaire et l'importance de son rôle physiologique sont encore à ce jour mal connues (Touraine & Goffin, 2005).

- La somatostatine

La somatostatine ou GHIH (Growth Hormone-Inhibiting Hormone) ou encore SRIF (Somatotrophin Release-Inhibiting Factor) est une hormone peptidique sécrétée principalement par l'hypothalamus. Elle est connue pour son action inhibitrice exercée sur la GH. Elle inhiberait également la libération de la thyroid stimulating hormone (TSH) et celle de la PRL chez le rat et l'homme ; s'opposant ainsi à l'action stimulante de la Thyrotropin Releasing Hormone (TRH) et du vaso-intestinal peptide (VIP). Des expériences d'immunisation passive à l'aide d'anticorps anti somatostatine ont conduit à une augmentation des niveaux d'hormone de croissance et de PRL en parallèle, renforçant cette hypothèse (Touraine & Goffin, 2005).

- Le gonadotrophin releasing hormone associated peptide (GAP)

Le GAP (GnRH-Associated Peptide) est un peptide de 56 acides aminés co-traduit avec le GnRH (Gonadotrophin Releasing Hormone), sa séquence étant contenue dans le même précurseur. Il stimule la sécrétion de LH et inhibe celles de la PRL chez le rat en in vitro. Cette inhibition s'effectue à des concentrations inférieures à celle de la dopamine, permettant d'émettre l'hypothèse qu'il pourrait constituer un PIF physiologique et ainsi aider à mieux comprendre les interactions entre la LH (Luteinizing Hormone) et la PRL (Bouligand et al., 2009).

Les facteurs stimulateurs

- La Thyrotropin Releasing Hormone (TRH)

C'est un tripeptide hypothalamique induisant la libération de TSH mais également un puissant stimulateur de la PRL.

La TRH induit une sécrétion biphasique de la PRL en agissant sur sa libération à partir des granules de sécrétion et sur sa biosynthèse. Les hormones thyroïdiennes circulantes T3 et T4 agissent aussi sur la libération de la PRL en inhibant physiologiquement la sécrétion de TRH (Engelking & Rebar, 2012 ; Touraine & Goffin, 2005).

- Le peptide vaso-intestinale (VIP)

Le VIP est un peptide de 28 acides aminés se situant dans le tractus gastro-intestinal ainsi que dans le SNC. Son effet activateur sur la PRL est indépendant à la différence de l'ensemble des autres facteurs de stimulation connus. Sur le plan cellulaire, le VIP stimule l'activité de l'adénylate cyclase qui exerce à son tour son action stimulatrice sur la synthèse de la PRL (Yen SSC, 1991).

- La sérotonine

La sérotonine interagit également par action activatrice de la libération de la PRL par l'intermédiaire des récepteurs 5-HT1A et 5-HT2. En effet, la sérotonine par une action sur des facteurs de sécrétion de la PRL (PRF: Prolactine Releasing Factors) tels que le peptide vaso-actif intestinal (VIP), la thyreotrophin-releasing-hormon (TRH), l'ocytocine ou d'autres neuropeptides, vient moduler la prolactinémie en ayant une action activatrice. Le VIP est libéré par l'hypothalamus et vient se lier aux récepteurs des cellules lactotropes décrits ci-dessus et induit la transcription du gène de la PRL stimulant ainsi sa libération (Emerson, 2007 ; *Goodman & Gilman's, 2005)*.

- Autres facteurs

On retrouve l'angiotensine II (A II), les tachykinines (substance P, neurokinines A et B, neuropeptide K), les opioïdes, la neurotensine, la bombésine et l'ocytocine, tous capables d'augmenter la synthèse de la PRL mais leurs effets ne sont pas encore bien connus ni caractérisés et leur importance physiologique reste à ce jour très floue (Touraine & Goffin, 2005).

Autorégulation

Comme énoncé précédemment au niveau du paragraphe dédié aux facteurs inhibiteurs (en particulier celui concernant la dopamine), de nombreux éléments plaident en faveur d'un rétrocontrôle de la PRL sur sa propre sécrétion par une boucle de type paracrine. Il a été retrouvé au niveau de l'éminence médiane des sites de liaison de la PRL (Barton et al., 1989).

En condition in vivo chez le rat, l'injection intraventriculaire de PRL a pour conséquence une augmentation du métabolisme de la dopamine et une augmentation des concentrations de la dopamine dans le tronc porte (Gudelsky & Porter, 1980).

Enfin, l'administration de bromocriptine s'accompagne elle d'une diminution des taux de PRL mais également aussi du métabolisme de la dopamine dans l'éminence médiane pendant la grossesse et la lactation (Hökfelt & Fuxe, 1972).

A noter qu'il existe très certainement un effet paracrine exercé par les gonadotrophines hypophysaires sur la cellule lactotrope, entrainant une sécrétion de PRL sous l'effet de la GnRH ou de ses agonistes (Denef & Andries, 1983).

Régulation périphérique

- L'œstradiol

Il semblerait d'après les données scientifiques actuelles, que l'œstradiol (un des trois types d'œstrogènes naturels) soit l'hormone périphérique jouant le rôle le plus important dans la régulation de la PRL. En effet, l'augmentation physiologique des taux de PRL chez la femme ainsi que l'obtention d'une réponse ample au cours du test TRH (test fréquemment utilisé pour stimuler la relâche de PRL post administration IV de TRH) sont liées à l'imprégnation oestrogénique existant chez les femmes. Ce qui explique l'absence de différence de taux de PRL basal ou au cours des tests dynamiques chez les garçons et les filles prépubères (Sizonenko et al., 1982). De nombreux autres exemples de stimulation endocrinienne chez l'animal comme chez l'Homme vont dans ce sens (formation de prolactinome chez le rat post administration chronique d'œstrogène, ou encore diminution du taux de PRL chez la femme post prise d'anti- œstrogène) (Groom & Griffiths, 1976 ; Wiklund et al., 1981).

Sur le plan des mécanismes, on retrouve une action directe du complexe œstradiol-récepteur sur le gène de la PRL par l'intermédiaire du VIP qui active sa transcription ainsi qu'une modulation au niveau de la sensibilité hypophysaire à d'autres facteurs régulant la sécrétion de la PRL. L'œstradiol affecte négativement les mécanismes de couplage des récepteurs dopaminergiques en bloquant partiellement l'effet inhibiteur de la dopamine sur la cellule lactotrope au niveau de l'hypothalamus (Raymond et al., 1978).

- Autres hormones

Concernant la progestérone, il a été démontré des effets contradictoires sur la sécrétion de la PRL. En effet, il a été rapporté un effet inhibiteur sur la sécrétion de la PRL en condition in vitro chez le rat normal. Cette hypothèse pourrait être due à la restauration de récepteurs dopaminergiques diminués sous l'effet des œstrogènes. Sur le plan clinique chez l'homme, l'administration de traitements séquentiels par des progestatifs ou de la bromocriptine chez des patients présentant une dysovulation avec hyperœstrogénie relative et des taux diminués de progestérones en phase lutéale, a permis une amélioration du tableau clinique, venant renforcer cette hypothèse (Peillon et al., 1991).

A l'inverse, une expérience scientifique chez les singes Rhésus a mis en évidence, bien que difficilement interprétable, un effet stimulateur potentiel de la progestérone sur la sécrétion de la PRL. Une hyperPRL a été induite sous l'effet additionnel de la progestérone et de l'œstradiol. Une hypothèse sous-tend que l'éventuel effet stimulateur de la progestérone sur la sécrétion de la PRL passerait par une action sur la GnRH hypothalamique, à l'origine d'un effet paracrine des gonadotrophines sur la cellule lactotrope (Williams et al., 1981).

La testostérone aurait un effet stimulateur sur la sécrétion de la PRL dû probablement à une aromatisation en œstrogènes (Touraine & Goffin, 2005).

Quant aux glucocorticoïdes, ils exercent un effet inhibiteur sur la synthèse de la PRL, tout comme la vitamine D3.

Pour terminer, les hormones thyroïdiennes exercent quant à elles un rétrocontrôle négatif sur la TRH hypothalamique et un effet stimulateur sur la dopamine hypothalamique (Feek et al., 1980; Snyder et al., 1973 ; Sowers et al., 1977).

C-Substances augmentant la sécrétion de la PRL

L'ensemble des antagonistes dopaminergiques vient par définition freiner l'action inhibitrice de la dopamine, ayant pour effet une activation de la sécrétion de la PRL. On retrouve certains antiémétiques (principalement la dompéridone et la métoclopramide : médicaments gastro-intestinaux) qui sont des antagonistes

dopaminergiques périphériques. Mais il y a aussi les antagonistes dopaminergiques centraux, ayant une affinité avec les récepteurs de la dopamine spécifiques avec chaque molécule antipsychotique.

En raison de la régulation complexe de la libération de la PRL, diverses autres classes médicamenteuses ont été associées à l'hyperPRL, comme les antidépresseurs (antidépresseurs tri- et tétra cycliques, monoamine oxydase inhibiteurs, inhibiteurs de recapture spécifiques de la sérotonine), les antihypertenseurs (méthyldopa, vérapamil, reserpine), certains médicaments sérotoninergiques, les anti androgènes, œstrogènes ou encore les opiacés et la cocaïne (Molitch, 2005).
Les patients qui prennent ces médicaments, en particulier s'ils sont utilisés en combinaison avec les agents antipsychotiques, peuvent présenter un risque accru d'hyperPRL induit par les médicaments.
Il est important de noter que les comparaisons des niveaux de PRL observés dans la population générale avec les niveaux observés chez les patients traités pour un trouble psychiatrique (schizophrénie, troubles de l'humeur) n'ont systématiquement révélé aucune différence significative entre ces populations (Haddad & Wieck, 2004). Ces études soutiennent l'idée que la maladie mentale elle-même n'est pas associée à l'hyperPRL, mais peut se produire comme une conséquence secondaire de l'utilisation de médicaments antipsychotiques.

De nombreux autres facteurs peuvent également influencer les taux de PRL sérique, notamment l'heure de la journée, la variation circadienne ou encore le stress. Il est observé une sécrétion de peptides morphinomimétiques en réponse au stress ayant pour conséquence une diminution de l'activité des neurones tubéro-infundibulaires. Par réaction en cascade, l'action inhibitrice de la dopamine est diminuée ; ayant pour effet une majoration de la synthèse et de la libération de la PRL.

Ce premier chapitre a permis de rappeler les notions théoriques concernant les généralités, la synthèse et la régulation de la PRL ; point essentiel à la bonne compréhension de la problématique soulevée par l'étude de l'hyperPRL chez les patients souffrant d'une schizophrénie.

II- HYPERPROLACTINEMIE

A-Généralités

1/ Définition

L'hyperPRL pathologique est définie par une élévation constante du taux de PRL sérique en l'absence de tout facteur physiologique à l'origine d'une hypersécrétion de PRL.

Pour faire le diagnostic, il faut deux dosages de PRL sériques subnormaux (>20ng/ml) (Chanson, P,.&Young, J., 2015) effectués à deux moments différents (Dutta & Dilip Kumar, 2011).

La technique actuellement la plus utilisée par les laboratoires d'analyses est un dosage automatisé dit « sandwich » utilisant deux anticorps monoclonaux dont chacun est spécifique d'un épitope particulier de la molécule de PRL. L'un des anticorps est fixé à la paroi du tube (anticorps de capture) et l'autre est l'anticorps de signal porteur du marqueur (molécule fluorescente, enzyme…), dont l'intensité mesurée est parallèle à la concentration de PRL dans l'échantillon sanguin. La PRL est dite en « sandwich » entre ces deux anticorps.

Il est important de préciser que les laboratoires ont des normes de dosages de PRL qui peuvent varier d'un site à l'autre, mais les tests les plus couramment utilisés sont rattachés aux standards internationaux OMS 84/500 (à savoir 1ng= 21,2 μUI ou 1microUI= 0,047 ng). Certains laboratoires donnent des normes différentes entre les hommes et les femmes, ainsi qu'entre les femmes pré et post-ménopausées (ANSM, 2008).

Bien que la PRL soit libérée de manière pulsatile, il y a une variation diurne considérable de ses taux sériques. Les recommandations actuelles, préconisent d'effectuer le second dosage (dans l'hypothèse d'un premier dosage de PRL subnormal) dans les conditions dites « idéales », à savoir à jeun, 1 heure après le réveil, avant l'administration du médicament (la prise d'antipsychotiques retards ne le

permettant pas) et avec une technique de ponction veineuse prudente. Il n'y pas de recommandation quant à la durée à respecter entre deux dosages de PRL. Concernant les conditions de prélèvements, le dosage peut être réalisé immédiatement après la ponction veineuse car les concentrations de PRL ne se modifient pas après une période de repos de quelques minutes ; comme encore fréquemment préconisée au sein des laboratoires d'analyses médicales. Et ce même si le stress est un facteur classique de stimulation de la PRL (Chanson, P,.& Young, J., 2015).

Le second point est le fait de devoir réaliser un second dosage dans un laboratoire différent de celui du premier dosage, ou dans la même structure mais avec une technique différente ou un kit de dosage différent, afin de minimiser les artefacts de dosage. En effet, la prédominance de formes lourdes circulantes de PRL en rapport avec des auto-anticorps antiprolactine peut être à l'origine de pseudohyperprolactinémies liées à une macroprolactinémie (Chanson, P,.& Young, J., 2015).

Il existe des faux négatifs secondaires à l'effet crochet ou « hook effect » rencontrés chez les patients porteurs de macroadénome sécrétant de grandes quantités de PRL (souvent supérieures à 10 000ng/ml), là où le dosage indique des valeurs peu élevées voires normales. La seule façon de déjouer ce piège est de réaliser une dilution. Il est difficile de la réaliser de manière systématique, en dehors des centres recevant un nombre important de patients porteurs d'adénomes hypophysaires avec potentiellement des concentrations de PRL très élevées. Ce pourquoi, il est essentiel d'informer le biologiste en cas de discordance clinicobiologique (Chanson, P,.& Young, J., 2015).

2/ Étiologies d'hyperprolactinémie en dehors des causes physiologiques

Tableau 1: Etiologies d'hyperprolactiémie

Hypothalamique	Hypophysaire	Métabolique	Médicamenteuse
Craniopharyngiome -Gliome -Cysticercose -Kyste arachnoïdien, dermoïde et épidermoïde -Neuro tuberculose -Tumeur pinéale -HTIC -Sarcoïdose	-Maladie d'Addison Craniopharyngiome -Adénome hypophysaire (micro ou macro adénome) -Acromégalie -Hypothyroïdie -Syndrome de cushing -Hystiocytose -Métastases (cancer du sein et du poumon) -Syndrome de Nelson -Traumatisme de la tige pituitaire -Sarcoïdose -Tuberculose -Administration de TRH	-Cancer pulmonaire -Hypernéphrome -Cirrhose hépatique -Insuffisance rénale	-Antagonistes dopaminergiques (antipsychotiques) -Inhibiteur de la synthèse dopaminergique : méthyldopa -Opiacés -Antagonistes H2 : ranitidine, cimétidine -Imipramines : amitriptyline -ISRS :Fluoxétine -ICC : vérapamil -Réserpine (AD) -Hormones : œstrogènes, TRH, anti-androgènes (Daniels & Nicoll, 2011 ; Dutta & Dilip Kumar, 2011)

3/ Physiopathologie et clinique

L'hyperPRL est le trouble endocrinien de l'axe hypothalamo-hypophysaire le plus fréquent. Le syndrome clinique qui en résulte est reconnu chez la femme depuis longtemps, mais le trouble biochimique est quant à lui assez récent, compte tenu du fait que la PRL en tant qu'hormone n'a été différenciée de la GH que depuis 50 ans (Dutta & Dilip Kumar, 2011).
Chez la femme sur le plan clinique, on observe une aménorrhée, galactorrhée (fréquence variant entre 30 et 83%), sécheresse vaginale, infertilité, céphalées, trouble de la vision et de possibles symptômes d'ostéopénie (C. Keck et al., 2007).
L'hyperPRL induirait la suppression de l'axe ovaro-hypothalamo-hypophysaire à l'origine de libération de GnRH, qui secondairement agirait négativement sur l'ovulation par différents mécanismes :
- la réduction du nombre de cellules de la granulosa
- la diminution de l'action du FSH
- l'inhibition de la production du 17 Beta œstradiol
- la diminution de la sécrétion de la progestérone et une lutéinisation inadéquate

Chez l'homme est observée une diminution de sécrétion de la testostérone due à l'inhibition de sécrétion des gonadotrophines, conduisant à la réduction de la pilosité corporelle et faciale, une baisse de la libido, une dysfonction érectile, une réduction de la taille des testicules et une infertilité. On peut également observer une gynécomastie (Daniels & Nicoll, 2011).
Il existe un manque frappant de données sur la relation entre la PRL et les hormones sexuelles stéroïdiennes, étant donné le volume d'informations disponibles sur l'hyperPRL. Bien que certaines données suggèrent une relation inverse entre la PRL et les hormones stéroïdiennes, on ne peut conclure avec certitude à ce mécanisme physiologique.

4/ Conséquences cliniques

L'hyperPRL a des conséquences à court et à long terme qui peuvent avoir un impact important et affecter la qualité de vie. En général, plus l'élévation de la PRL induite par le médicament est importante, plus le risque d'effets secondaires liés à la PRL est

élevé. Il est donc important de connaître les conséquences potentielles à court et à long terme de l'hyperPRL pour aider les cliniciens et les patients à faire des choix appropriés concernant les profils de sécurité et de tolérance des médicaments antipsychotiques (M. Byerly et al., 2007).

B- Conséquences à court terme

Les préoccupations à court terme associées à l'hyperPRL comprennent les troubles menstruels, la galactorrhée, les dysfonctionnements sexuels et l'infertilité chez les femmes, ainsi que les dysfonctionnements sexuels et la gynécomastie chez l'homme (Haddad & Wieck, 2004 ; Maguire, 2002).

- Irrégularités menstruelles

L'un des effets qui apparaît le plus directement lié à l'hyperPRL est la perturbation menstruelle (Ghadirian et al., 1982 ; Maguire, 2002).

Une étude transversale récente sur des patientes traitées soit par des médicaments antipsychotiques de première génération, soit par la rispéridone (antipsychotique atypique = seconde génération), a fait état d'une relation potentielle entre l'hyperPRL et les anomalies menstruelles. On a constaté des niveaux plus faibles des principales hormones de reproduction associés à des élévations de la PRL chez les femmes en comparaison à celles dont les niveaux de PRL sont normaux (Kinon et al., 2003).

D'autres études ont comparé les perturbations menstruelles entre les femmes qui prennent des antipsychotiques de première génération et celles qui prennent des antipsychotiques de deuxième génération. Dans une étude de Kinon, des cycles menstruels anormaux ont été signalés dans 88% des cas de femmes traitées par de la rispéridone en comparaison aux femmes sous antipsychotiques de première génération qui retrouvaient des cycles anormaux à hauteur de 48% (Kinon et al., 2003).

Dans une étude comparative sur une période de 8 semaines, les patientes sous rispéridone signalaient une aménorrhée à 8 semaines dans 60% des cas, versus 25% des cas chez les femmes sous olanzapine (Kim et al., 2002).

Une étude multicentrique, menée en Espagne, a révélé que le pourcentage de femmes souffrant d'aménorrhée chez les personnes prenant de l'halopéridol était de 14%, l'olanzapine 11%, la quetiapine 5,6% et la rispéridone 28,2% (Julio Bobes et al., 2002).

Sur la base des résultats globaux de ces études, bien que les pourcentages spécifiques varient, le risque de développer des troubles menstruels secondaires à un antipsychotique semble correspondre à peu près au risque de développer une hyperPRL (Bostwick et al., 2009).

- Galactorrhée

Les données disponibles suggèrent que la galactorrhée (écoulement anormal du lait maternel) associée à un taux élevé de PRL est davantage fréquente chez les femmes que chez les hommes (Yasuhiro Kaneda et al., 2000). La galactorrhée spontanée, dont la prévalence varie de 10 à 90 %, a été signalée chez des femmes traitées par des antipsychotiques augmentant la PRL (Windgassen et al., 1996), mais elle est rarement signalée chez les hommes (Kelly & Conley, 2006). Une galactorrhée peut se produire dans les deux sexes, mais elle est plus fréquente chez les femmes et peut survenir chez elles jusqu'à 57 % des personnes présentant des taux élevés de PRL (Halbreich et al., 2003).
Il s'agit d'un symptôme potentiellement gênant, et les patients peuvent être réticents à fournir des informations cliniques spontanément. La présence de cet effet indésirable ne peut être révélée que par un interrogatoire fin et averti de la part du clinicien.

- Dysfonctionnement sexuel

Une autre conséquence de l'hyperPRL est le dysfonctionnement sexuel. Cependant, l'évaluation des effets sur le fonctionnement sexuel est une tâche assez difficile

compte tenu qu'un certain nombre de facteurs différents, autre que la pharmacologie, peut affecter le fonctionnement sexuel (Haddad & Wieck, 2004 ; H. Knegtering et al., 2003).
Certaines données indiquent qu'avant tout traitement avec des antipsychotiques, les hommes atteints de troubles psychotiques sont moins susceptibles d'avoir des relations sexuelles que les hommes sans pathologie psychiatrique (Kelly & Conley, 2004).
Malgré la complexité inhérente à l'étude de la fonction sexuelle dans les populations d'individus ayant un trouble psychiatrique, le comportement sexuel est une composante importante de la qualité de vie d'un patient. La relation entre l'hyperPRL induite par les antipsychotiques et les effets secondaires sexuels est importante lors de la prescription de traitements antipsychotiques.

La fréquence signalée de dysfonctionnement sexuel dépend fortement de la méthodologie de l'étude, et lorsqu'aucun effort spécifique n'est fait pour recueillir des informations sur la symptomatologie en rapport avec les relations sexuelles, le taux de dysfonctionnement signalé est universellement faible. Dans une étude, seulement 10% des patients ont spontanément déclaré présenter un dysfonctionnement sexuel. Toutefois, lorsque spécifiquement cette complication a été recherchée par le clinicien, le pourcentage monte jusqu'à 68% (Bostwick et al., 2009).
Un dysfonctionnement sexuel a été observé chez environ 30 à 60 % des patients traités par des antipsychotiques, la réduction de sa probabilité devrait être un objectif du traitement (H. Knegtering et al., 2003 ; R. Knegtering et al., 2004). Dans l'étude *Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness schizophrenia*, le dysfonctionnement sexuel a été signalé comme l'un des effets secondaires modérés ou graves le plus couramment identifié par l'enquête systématique (Lieberman et al., 2005). Les symptômes sexuels résultant de l'hyperPRL associée aux antipsychotiques peuvent être particulièrement impactant sur la qualité de vie du patient. Ces symptômes peuvent comprendre, une diminution de la libido et une altération de l'orgasme chez les deux sexes, ainsi qu'un dysfonctionnement érectile ou éjaculatoire chez les hommes.
Chez 60% des patients traités avec la première génération d'antipsychotiques, les fréquences de difficultés signalées en matière d'orgasme et de libido étaient similaires

pour les femmes et les hommes ; résultats équivalents retrouvés par ceux ayant eu de la rispéridone (AP2G) ; (H. Knegtering et al., 2003).
Davantage d'études ont trouvé une association chez les hommes (5 études sur 8) que chez les femmes (1 étude sur 6), ce qui suggère que les hommes pourraient être plus sensibles que les femmes en termes de dysfonctions sexuelles liées à l'hyperPRL. Toutefois, ces résultats doivent être interprétés avec prudence, car la plupart des études étaient de petite taille et de courte durée et n'utilisaient pas de mesures validées de la fonction sexuelle dans la schizophrénie (M. Byerly et al., 2007).

D'autres effets pharmacologiques de nombreux antipsychotiques, tels que les alpha-bloquants ou les effets agonistes ou antagonistes sur les récepteurs de la sérotonine, peuvent affecter également le fonctionnement sexuel. Par conséquent, les taux de dysfonctionnement sexuel (perte de libido, difficultés orgasmiques et dysfonctionnement érectile) sont moins susceptibles d'être directement corrélés avec les niveaux de PRL (Lambert et al., 2005).
Chez les patients qui avaient pris un antipsychotique spécifique sur une période de 6 mois, une autre étude a montré que le pourcentage de diminution du désir sexuel chez les hommes et les femmes prenant de l'halopéridol était de 27,8%, l'olanzapine 36,5%, la quétiapine 14,3% et la rispéridone 38.8% (Julio Bobes et al., 2002).

En parallèle, le dysfonctionnement sexuel a été mis en cause comme l'un des facteurs contribuant à la non-observance des médicaments antipsychotiques (Tandon & Halbreich, 2003).
Le dysfonctionnement sexuel a été identifié parmi les 10 premiers effets secondaires classés subjectivement en fonction du niveau de gêne produit et considéré comme pire que l'akinésie, les tremblements, la rigidité ou la dystonie chez 44 patients (diagnostics mixtes) sous antipsychotiques de première génération (Buis, 1992).
De même, dans une étude de Finn et al, on a demandé à des patients atteints de schizophrénie (N = 41) d'évaluer dans quelle mesure divers symptômes et effets secondaires induits par les médicaments les gênaient. L'impuissance a été jugée pire que n'importe lequel des symptômes psychiatriques (Finn et al., 1990).
Une étude récente de Lambert et al, a examiné la relation entre les effets indésirables et l'adhésion aux médicaments chez des patients souffrant de schizophrènie (N = 213) traités par des antipsychotiques de première génération. Des effets secondaires

induits par les médicaments ont été signalés par 39% (n = 82) des patients, et 12% (n = 10) ont fait état de dysfonctionnements sexuels. Les dysfonctionnements sexuels ont été subjectivement classés comme les plus graves et les plus impactants sur la vie quotidienne de tous les effets secondaires, y compris les effets secondaires psychiatriques, extrapyramidaux et sédatifs/végétatifs. La non-observance s'est avérée plus importante dans le groupe ayant signalé des effets secondaires (57 % contre 35 %, P < 0,01).

Ces études suggèrent que le dysfonctionnement sexuel peut avoir une influence importante sur l'observance du traitement médicamenteux et sur le succès de la prise en charge clinique à long terme. Étant donné la relation potentielle entre l'hyperPRL et l'apparition d'un dysfonctionnement sexuel, l'utilisation de médicaments antipsychotiques qui n'augmentent pas les niveaux de PRL peut réduire le risque de non-observance.

- Gynécomastie

La gynécomastie (augmentation anormale des seins) est cependant assez rare (M. Byerly et al., 2007). D'après les données actuellement disponibles, la gynécomastie est un effet secondaire rare chez les hommes atteints d'hyperPRL, survenant chez 1 à 2 % des patients (Yasuhiro Kaneda et al., 2000). D'autres études ont fait état de proportions plus élevées de patients masculins atteints de gynécomastie (jusqu'à 11%), mais les échantillons étaient de petite taille et les niveaux de PRL n'étaient pas toujours directement mesurés (Kelly & Conley, 2006 ; J. Bobes et al., 2003).
Quelques études de cas ont fait état d'une relation entre cet effet indésirable et un taux élevé de PRL sérique (Y. Kaneda & Fujii, 2002).
Des effets qui peuvent être secondaires à la dysrégulation de l'axe hypothalamo-pituitaire-gonadique. Il est bien établi que la PRL joue un rôle important dans la régulation des hormones de reproduction et des hormones gonadotropes chez les deux sexes (Ben-Jonathan & Hnasko, 2001).

C- Conséquences à long terme

Les manifestations physiques de l'hyperPRL chronique induite par les antipsychotiques ne sont pas encore bien connues ni suffisamment étudiées. Il s'agit d'un domaine d'étude limité car il est difficile et coûteux de collecter des données à long terme dans le cadre de la recherche clinique.

- Le cancer du sein

Une élévation soutenue de la PRL pourrait prédisposer à un risque accru de cancer du sein (Harvey et al., 2006). Des expériences de culture de tissus indiquent qu'environ un tiers des cancers du sein chez l'Homme sont dépendants de la PRL en in vitro. C'est un facteur important à prendre en compte dans le cadre d'une prescription d'antipsychotiques pouvant induire une élévation de la PRL chez une patiente dont le cancer du sein a déjà été détecté. Cependant, à ce jour, il n'existe pas de preuve concluante que cette observation in vitro entraîne un risque clinique accru de cancer du sein (Minton, 1974 ; Palmer & Maurer, 1972).
Seul un lien suggestif existe entre l'hyperPRL induite par les médicaments et un risque accru de cancer du sein chez l'homme. Deux études cliniques récentes confirment l'association potentielle entre l'hyperPRL induite par les antipsychotiques et le risque de développer un cancer du sein. Dans une étude prospective réalisée par Hankinson et al, les femmes ménopausées dont le taux de PRL sérique se situait dans les 25 % supérieurs à la norme du laboratoire de référence, présentaient un risque environ deux fois plus élevé de cancer du sein que celles dont les taux de PRL sérique se situaient dans les 25 % inférieurs. La deuxième étude (cohorte rétrospective) a mis en évidence le risque de développer un cancer du sein chez les femmes ayant pris des antagonistes de la dopamine (n = 52 819) contrairement aux femmes non exposées à ces médicaments (n = 55 289) (Wang et al., 2002). Les auteurs ont constaté que l'utilisation d'antipsychotiques augmentant la PRL était associée à une augmentation de 16 % du cancer du sein. Des doses cumulées plus importantes d'antipsychotiques étaient apparemment corrélées à un risque plus élevé de développer un cancer du sein. Ainsi, des preuves de plus en plus nombreuses suggèrent que l'hyperPRL induite par les antipsychotiques est un facteur de risque possible de développement du cancer du sein, et les agents ayant la capacité d'augmenter la PRL doivent être

soigneusement pris en compte lors du choix du traitement (Hankinson et al., 1999 ; Maguire, 2002).

- Densité minérale osseuse (DMO)

L'hyperPRL prolongée par la carence en œstrogènes chez la femme et en testostérone chez l'homme peut entraîner une diminution de la masse osseuse chez les hommes et les femmes (Hummer et al., 2005 ; Maguire, 2002). Cela peut être particulièrement préoccupant chez les jeunes patients traités par des médicaments hyperprolactinémiants qui n'ont pas encore atteint le pic de masse osseuse (BMD) ; (Meaney & O'Keane, 2007).

Les patients recevant un antipsychotique à long terme, traitement pouvant provoquer une élévation du taux de PRL, présentent un risque accru de développer une ostéopénie et de l'ostéoporose, bien que de nombreux autres facteurs puissent affecter la DMO.

Dans une étude de 55 patients atteints de schizophrénie qui étaient traités avec des antipsychotiques augmentant la PRL pendant au moins 10 ans, les auteurs ont constaté une réduction de la DMO chez 57% des hommes et 32% des femmes ménopausées (Meaney et al., 2004).

Un ensemble de données sur les soins primaires au Royaume-Uni a été étudié par un groupe d'auteurs. Ils ont mené une étude cas-témoins identifiant tous les patients ayant subi une fracture du col du fémur (ou de la hanche). Leur étude a identifié une association entre la fracture de la hanche et l'utilisation d'un antipsychotique augmentant la PRL.

En outre, certains chercheurs ont émis l'hypothèse que la schizophrénie peut être associée à une hypo-œstrogénie chez les femmes, quel que soit le traitement médicamenteux (Huber et al., 2001 ; Riecher-Rössler, 2003).

Dans une étude qui a évalué 402 patients atteints de schizophrénie traités par des antipsychotiques de première génération ou de seconde génération (rispéridone), 23,2% des femmes et 31% des hommes souffraient d'ostéopénie (T score ≤ -1), et l'élévation du niveau de PRL a été reconnue comme étant un facteur de risque significatif uniquement chez les hommes (Liu-Seifert et al., 2004). Les auteurs ont conclu que la diminution de la DMO est très prévalente dans cette population (Halbreich, 2007; D. Lehman & Meyer, 2005 ; Misra et al., 2004). Les facteurs de risque

non liés au traitement antipsychotique pouvant diminuer la DMO chez les patients atteints de schizophrénie sont le tabagisme, la polydipsie entraînant un excès d'excrétion de calcium (hypercalcémie), une diminution de l'exposition à la lumière du soleil, la consommation excessive d'alcool, l'augmentation de l'âge, une mauvaise alimentation et un manque d'exercice physique, et éventuellement, la maladie elle-même (Misra et al., 2004 ; Naidoo et al., 2003). Ces études indiquent que l'hyperPRL secondaire aux antipsychotiques affecte la DMO chez les patients atteints de schizophrénie, mais cette diminution de la DMO peut aussi se produire en l'absence de taux élevés de PRL.

- L'ostéoporose

L'ostéoporose est un risque à long terme qui peut résulter indirectement de l'hyperPRL chronique en raison d'un dérèglement prolongé de l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique. La diminution prolongée des taux de stéroïdes sexuels (hypogenèse) peut être l'étape intermédiaire qui lie l'hyperPRL chronique à la diminution de la densité osseuse et in fine à l'ostéoporose (Naidoo et al., 2003).
Bien qu'il existe un grand nombre de preuves liant les tumeurs sécrétant de la PRL (prolactinomes) à un risque accru d'ostéoporose (Greenspan et al., 1986, 1989), les données cliniques impliquant l'hyperPRL induite par les antipsychotiques comme facteur de risque majeur de perte osseuse sont limitées. Le consensus actuel semble être que l'hyperPRL seule (sans hypogonadisme associé) n'est pas un facteur de risque direct pour le développement de l'ostéoporose (Abraham et al., 2003 ; Meaney & O'Keane, 2007 ; Halbreich, 2007 ; Misra et al., 2004).
Il est important de noter que nombre de ces études souffrent de la petite taille des échantillons et de lacunes méthodologiques. De nombreuses études n'étaient pas suffisamment puissantes pour confirmer ou rejeter de manière significative un lien entre l'hyperPRL et l'ostéoporose, mais les données disponibles semblent indiquer que l'hyperPRL et l'hypogonadisme associés peuvent être un facteur de risque. Cela se reflète dans un changement récent concernant les précautions d'emploi de la rispéridone et de son métabolite récemment approuvé, la palipéridone, qui indique désormais que l'hyperPRL et l'hypogonadisme associé peuvent être associés à une diminution de la densité osseuse (ANSM, 2013).

- Tumeurs hypophysaires

Si le rôle de la dopamine dans le contrôle de la sécrétion d'hormones hypophysaires est bien établi, la possibilité que l'axe hypothalamo-hypophysaire puisse affecter la différenciation, la prolifération et la survie des cellules hypophysaires chez l'homme reste à établir clairement.
Szarfman et al ont récemment apporté un certain soutien indirect à cette dernière hypothèse, suggérant qu'il pourrait y avoir une corrélation entre un puissant antagonisme du D2R (Dopamine D2 Receptor) et le risque ultérieur de tumorigenèse hypophysaire (Szarfman et al., 2006).
Parmi les antipsychotiques inclus dans l'analyse (rispéridone, olanzapine, ziprasidone, clozapine, quetiapine, aripiprazole et halopéridol), la rispéridone, qui a la plus grande affinité pour le D2R parmi les médicaments évalués, avait également le taux de déclaration ajusté le plus élevé pour les tumeurs hypophysaires, suivie par l'halopéridol, la ziprasidone et l'olanzapine. Dans le sous-groupe des enfants et des adolescents, les tumeurs hypophysaires étaient associées à l'utilisation de rispéridone chez les adolescents de 14 à 16 ans dans 3 des 4 sous-groupes. Un rapport a été associé à la consommation d'olanzapine. Bien qu'un lien potentiel entre l'hyperPRL induite par les antipsychotiques et le développement d'adénomes de l'hypophyse chez l'Homme ne soit pas encore clair, des études in vitro sur la rispéridone, ont fait état d'augmentations statistiquement significatives des adénomes de l'hypophyse chez le rat et les souris après une administration prolongée de rispéridone.

Un lien possible entre les taux élevés de niveaux de PRL et les tumeurs hypophysaires a été suggéré par une récente étude de pharmacovigilance (Szarfman et al., 2006).

Pour conclure, des études de plus grande envergure sont nécessaires pour valider les liens possibles entre l'hyperPRL et le cancer de l'hypophyse et/ou du sein car de nombreux facteurs de risque, outre l'hyperPRL, jouent un rôle dans l'étiologie de ces cancers.

Ce second chapitre nous a permis de définir l'hyperPRL et de reprendre de manière exhaustive les conséquences cliniques à court et à long terme de l'hyperPRL, enjeux majeurs de santé publique.

III-TROUBLES PSYCHOTIQUES ET HYPERPROLACTINEMIE

A- Spectre de la schizophrénie et autres troubles psychotiques : généralités

1/ Bref historique

Le terme « psychose » provient du grec ψυχή « psychè » qui signifie l'âme ou esprit et de ωσις « osis » signifiant l'anomalie ; il a été introduit pour la première fois par l'autrichien Ernst Von Feuchtersleben en 1845 pour désigner l'aliénation mentale. Il ne se distinguait alors pas à l'époque du terme de névrose ou vésanie signifiant « maladie de l'esprit ». Il faut attendre Emil Kraepelin, psychiatre Allemand, qui est à l'origine de la différenciation entre « névrose » et « psychose », en définissant la démence précoce au sein de la cinquième édition de son Traité de psychiatrie en 1896, ancêtre nosographique des troubles psychotiques non-affectifs. C'est à cette période que les premiers symptômes positifs tels que les hallucinations sont identifiées. A la fin du XIXème siècle, le terme de psychose définit les affections mentales les plus graves, laissant au terme de « névrose » le domaine des pathologies moins invalidantes, dont le patient a conscience de son trouble et du caractère morbide.

Ce n'est qu'au début du XXème siècle (en 1911), que E.Bleuler, psychiatre Suisse, introduit le terme de schizophrénie. Il est étymologiquement issu de la contraction du grec « skizein » scission et « phrene » esprit ; caractérisant ainsi la scission entre pensées, émotions et comportements observés chez les patients, mettant en exergue la dissociation psychique qui laissera place plus récemment à la désorganisation ; se déclinant en désorganisation affective, psychique et comportementale (Veyrat, J.-G,. 2003).

Ce n'est qu'en 1950 que les neuroleptiques (antipsychotiques) sont découverts. Jusqu'alors, les thérapeutiques n'étaient que très limitées, se réduisant principalement aux thérapeutiques physiques (contentions, hydrothérapie) et à l'isolement. Cette découverte a permis une meilleure prise en charge des états d'excitation et d'agitation de par l'effet sédatif des molécules antipsychotiques ainsi que la réduction progressive des troubles psychotiques par leur actions anti-productives. La recherche sur les antipsychotiques n'a depuis pas cessé de croître (Shen, 1999).

2/ Troubles psychotiques et formes cliniques

De nos jours, le terme « trouble psychotique» représente une entité diagnostique large, à l'intérieur de laquelle sont regroupées des pathologies cliniquement hétérogènes, ayant un spectre commun de manifestations (*DSM-5, 2015)*. On peut regrouper les symptômes principaux en 5 dimensions :

- Symptômes positifs (les délires et les hallucinations : symptômes productifs)
- Symptômes négatifs (l'apathie, l'émoussement des affects, l'aboulie…)
- Symptômes de désorganisation (affective, comportementale, etc…)
- Symptômes neurocognitifs (troubles de l'attention et de la concentration, troubles mnésiques et dysexécutifs)
- Troubles affectifs (dysrégulation : intensité émotive inappropriée, affect non congruent au discours ou inapproprié à la situation, dépression, exaltation de l'humeur)

Les troubles psychotiques regroupent les pathologies psychiatriques les plus invalidantes, tant sur le plan de la qualité de vie, de la morbi-mortalité que du coût socio-économique (Os & Kapur, 2009).
La schizophrénie est une notion assez récente, dont les limites nosographiques sont régulièrement discutées et actualisées. Elle est la pathologie la plus représentée au sein de l'entité « trouble psychotique ».
Même si pour des raisons épidémiologiques, les troubles psychotiques sont souvent assimilés à la schizophrénie, on distingue plusieurs sous-types de pathologies.

Les troubles psychotiques regroupent les entités diagnostiques suivantes :

- Trouble délirant (caractérisé par la présence d'idées délirantes sans remplir les critères nécessaires au diagnostic de schizophrénie, pendant une durée au moins égale à 1 mois. Différents thèmes peuvent être spécifiés : mégalomaniaque, érotomaniaque, jalousie, persécution, somatique, mixte (Guédeney et al., 2019).

- Trouble psychotique bref (entre 1 jour et 1 mois)

- Trouble schizophréniforme (entre 1 et 6 mois)

- Schizophrénie (> 6 mois)

- Trouble schizo-affectif (caractérisé par une symptomatologie psychotique chronique d'une durée de plus de 6 mois, accompagné d'épisodes thymiques dépressifs et/ou maniaques pendant la majeure partie de l'évolution)

- Trouble psychotique induit par une substance ou dû à une autre affection médicale

Selon le DSM-5, ces troubles sont définis par des anomalies dans au moins un des cinq domaines suivants : idées délirantes, hallucinations, discours désorganisé, comportement grossièrement désorganisé ou catatonique et symptômes négatifs (Biedermann & Fleischhacker, 2016).

3 / Épidémiologie

Les troubles psychotiques touchent environ 2 à 3% de la population, toutes causes confondues. Il n'y a pas de différence quant à l'origine ethnique, à la condition sociale ou économique et à l'éducation des personnes touchées (Krebs et al., 2020).
L'incidence de la schizophrénie est plus élevée chez les hommes par rapport aux femmes. Le sexe-ratio est de 1,4. Il est également plus important en milieu urbain par rapport au milieu rural (Bourguignon & Joubert, 2012).

B-Diagnostic au sein des classifications internationales

NB : Les parties en gras, correspondent aux changements entre le DSM-IV et V.

Il existe deux systèmes nosographiques psychiatriques utilisés au niveau international :

- La CIM, qui est rédigée par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) classant toutes les maladies, dont les troubles psychiatriques.
- Le DSM, qui est rédigé par l'American Psychiatric Association (APA) classant uniquement les troubles psychiatriques.

1/ Critères diagnostiques de la schizophrénie selon le DSM-5 en date de 2013 : code F.20:

A. Deux (ou plus) parmi les symptômes suivants, chacun devant être présent dans une proportion significative de temps au cours d'une période d'un mois (ou moins en cas de traitement efficace). **Au moins l'un des symptômes (1), (2) ou (3) doit être présent** :

1. Idées délirantes ;
2. Hallucinations ;
3. Discours désorganisé ;
4. Comportement grossièrement désorganisé ou catatonique ;
5. Symptômes négatifs (ex. aboulie, diminution de l'expression émotionnelle).

B. Durant une proportion significative de temps depuis le début du trouble, le niveau de fonctionnement dans un domaine majeur tel que le travail, les relations interpersonnelles ou l'hygiène personnelle est passé d'une façon marquée en dessous du niveau atteint avant le début du trouble (ou, quand le trouble apparaît pendant l'enfance ou l'adolescence, le niveau prévisible de fonctionnement interpersonnel, scolaire ou professionnel n'a pas été atteint).

C. Des signes continus du trouble persistent depuis au moins 6 mois. Pendant cette période de 6 mois, les symptômes répondant au critère A (les symptômes de la phase active) doivent avoir été présents pendant au moins un mois (moins en cas de traitement efficace).

D. Un trouble schizo-affectif, ou dépressif, ou un trouble bipolaire avec manifestations psychotiques ont été exclus parce que :

1) soit il n'y a pas eu d'épisode maniaque ou dépressif caractérisé concurremment avec la phase active des symptômes,
2) soit, si des épisodes de trouble de l'humeur ont été présents pendant la phase active des symptômes, ils étaient présents seulement pendant une courte période de temps sur la durée totale des phases actives et résiduelles de la maladie.

E. Le trouble n'est pas imputable aux effets physiologiques d'une substance (par exemple une drogue donnant lieu à abus ou un médicament) ou à une autre pathologie médicale.

F. S'il existe des antécédents de **trouble du spectre de l'autisme ou de trouble de la communication débutant dans l'enfance**, le diagnostic surajouté de schizophrénie est posé seulement si des symptômes hallucinatoires et délirants importants, en plus des autres symptômes de schizophrénie nécessaires au diagnostic, sont aussi présents pendant au moins un mois (moins en cas de traitement efficace).

Codage de la sévérité

Pour l'ensemble des troubles du spectre de la schizophrénie, le DSM propose un codage de la sévérité sur une échelle à 8 dimensions, la "Clinician-Rated Dimensions of Psychosis Symptom Severity" ou CRDPSS (évaluation de la sévérité des dimensions symptomatiques de la psychose par le praticien) ; (Berendsen et al., 2019).

Spécification de l'évolution

La spécification de l'évolution ne se fait qu'après un recul d'au moins 1 an après les symptômes initiaux et s'ils ne sont pas en contradiction avec le critère évolutif.

Premier épisode, actuellement en phase aiguë (*spéculatif : ~F20.x1 ou ~F20.x2 ?*) : première manifestation du trouble remplissant les critères symptomatiques et de durée pour le diagnostic. Un épisode aigu correspond à la période de temps durant laquelle les critères symptomatiques sont remplis.

Premier épisode, actuellement en rémission partielle (~F20.x4) : Une rémission partielle est une période de temps durant laquelle une amélioration se maintient après un premier épisode et durant laquelle les critères diagnostics symptomatiques ne sont que partiellement remplis.
Premier épisode, actuellement en rémission complète (~F20.x5) : Une rémission complète est une période de temps après un premier épisode durant laquelle aucun symptôme spécifique du trouble n'est présent.
Épisodes multiples, actuellement en phase aiguë : On ne parle d'épisodes multiples qu'après un minimum de 2 épisodes (après un premier épisode, une rémission et un minimum d'une rechute).
Épisodes multiples, actuellement en rémission partielle (F20.x4)
Épisodes multiples, actuellement en rémission complète (F20.x3 ou F20.x5)
Continue (F20.x0) : Les critères symptomatiques du diagnostic sont présents pendant toute l'évolution ou presque de la maladie, avec des périodes de temps durant lesquelles les symptômes peuvent passer en dessous du seuil diagnostic (bien que non précisé, cela doit durer au moins 1 an pendant lequel les symptômes sont présents > 4/5 du temps).
Non spécifié (F20.x8 et F20.x9)

REM : L'ensemble des cours évolutifs a été redéfini par rapport au DSM-IV-R. Comme il n'y a plus de sous-type, le x n'est pas défini. Lorsque la correspondance avec les codes de la CIM-10 n'est pas bonne, les codes équivalents sont précédés d'un tilde (~), en particulier parce que la CIM-10 ne différencie pas un patient n'ayant eu qu'un seul épisode d'un autre en ayant eu plusieurs.

2/ Critères de la schizophrénie selon la CIM-10 :

La schizophrénie est classée dans le chapitre V de la CIM-10 (F00-F90) relative aux troubles mentaux et du comportement. Elle est cotée F.20 et est définie par des symptômes caractéristiques : ≥ 1 critère (1 à 4) ou ≥ 2 critères (5 à 8) pendant ≥ 1 mois, ou critère (9) pendant ≥ 12 mois (soit 1 an pour la schizophrénie simple), sans faire référence à une phase prodromique non psychotique :

1. Écho de la pensée, pensées imposées ou vol de la pensée, divulgation de la pensée.
2. Idées délirantes de contrôle, d'influence ou de passivité, se rapportant clairement à des mouvements corporels ou à des pensées, actions ou sensations spécifiques, ou perceptions délirantes.
3. Hallucinations auditives dans lesquelles une ou plusieurs voix commentent en permanence le comportement du patient, ou parlent de lui ou autres types d'hallucinations auditives dans lesquelles une ou plusieurs voix émanent d'une partie du corps.
4. Autres idées délirantes persistantes, culturellement inadéquates ou invraisemblables, concernant par exemple l'identité religieuse ou politique ou des pouvoirs surhumains (être capable de contrôler le temps, ou de communiquer avec des extraterrestres…).
5. Hallucinations persistantes de n'importe quel type, accompagnées soit d'idées délirantes fugaces ou à peine ébauchées, sans contenu affectif évident, soit d'idées surinvesties persistantes, ou d'hallucinations survenant quotidiennement pendant des semaines ou des mois d'affilée.
6. Interruptions ou altération par interpolations du cours de la pensée rendant le discours incohérent et hors de propos, ou néologisme.
7. Comportement catatonique : excitation, posture catatonique, flexibilité cireuse, négativisme, mutisme ou stupeur.
8. Symptômes « négatifs » : apathie importante, pauvreté du discours, émoussement affectif ou réponses affectives inadéquates (ces symptômes sont généralement responsables d'un retrait social et d'une altération des performances sociales). Il doit être clairement établi que ces symptômes ne sont pas dus à une dépression ou un traitement neuroleptique.
9. Modification globale, persistante et significative de certains aspects du comportement, se manifestant par une perte d'intérêt, un comportement sans but, une inactivité, une attitude centrée sur soi-même, et un retrait social.

<u>Il existe des critères d'exclusion</u> :

1. Symptômes dépressifs ou maniaques ou premier plan, à moins d'être certain que les symptômes schizophréniques précédaient les troubles de l'humeur, ou

symptômes affectifs d'importance à peu près égale aux symptômes schizophréniques et se développant simultanément : trouble schizo-affectif (F25)

2. Atteinte cérébrale manifeste ou apparaissant au cours d'une épilepsie (F06.2)
3. Intoxication ou sevrage à une substance psychoactive (F1x.5)

C-Données de la littérature : Relation entre schizophrénie et hyperprolactinémie

Nous avons retrouvé une relation étroite entre l'hyperPRL et la schizophrénie au sein de la littérature internationale, mettant en avant des facteurs associés à l'hyperPRL au sein de cette population de patients.

1/ Etiopathogénie

Dans les années 1970, des recherches basées sur l'imagerie cérébrale faisant suite aux recherches sur l'anatomopathologie dans les années 1920, ont mis en évidence des anomalies cérébrales chez les patients souffrant d'un trouble psychotique et en particulier d'une schizophrénie. Ces études ont confirmé l'organicité de cette pathologie. On retrouve un élargissement du volume des ventricules et une perte de volume de la substance grise au niveau des lobes frontal et temporal médian. Ces anomalies seraient présentes dès le premier épisode psychotique et ne seraient pas secondaires aux traitements ni à la chronicité de la pathologie (McGurk et al., 2004).
Parmi les hypothèses biologiques impliquant les systèmes de neurotransmetteurs dans la genèse de la schizophrénie, l'hypothèse dopaminergique demeure toujours très présente.
Une hyperactivité dopaminergique jouerait un rôle important dans l'apparition des symptômes schizophréniques (symptômes positifs prédominants) ; avec une hypo-dopaminergie cortico-frontale et une hyper-dopaminergie au niveau sous-cortical. Devant l'hypothèse qu'une hyperactivité dopaminergique cérébrale puisse contribuer à la pathogenèse de la schizophrénie, l'étude des taux sériques de PRL chez ces patients sont d'intérêt, la dopamine inhibant la sécrétion de la PRL (cf I-B-1), (Kuruvilla et al., 1992 ; Reynolds, 1989).

D’autres neurotransmetteurs joueraient également un rôle, comme la sérotonine via les récepteurs 5-HT2 par leur action modulatrice sur les récepteurs dopaminergiques D2. La noradrénaline ainsi que plus récemment une hypoactivité glutamatergique seraient également impliquées (Pocklington et al., 2015).

2/ Schizophrénie et facteurs significativement associés à l’hyperprolactinémie

- Facteurs démographiques et socio-économiques

Certaines études (les plus récentes) ont trouvé des taux sériques de PRL significativement plus élevés chez les femmes que chez les hommes au sein d’une population de patients souffrant de schizophrénie (Akhondzadeh et al., 2006 ; Kuruvilla et al., 1992 ; Meltzer et al., 1984 ; Kinon et al., 2003 ; Charan et al., 2016).
Dans l’étude de Charan et al., le taux de PRL était plus élevé chez les femmes que les hommes. Ainsi il pourrait y avoir une différence entre les sexes dans la réponse au traitement par la rispéridone.
Tandis que, d’autres auteurs, comme Meltzer et al. en 1974 n’ont signalé aucun impact du genre sur les taux de PRL sériques (Hummer et al., 2005; Meltzer et al., 1974).

- Comorbidités

Les comorbidités somatiques des patients ayant un diagnostic de schizophrénie ont une prévalence et un impact majeur sur leur qualité de vie. Ces dernières sont favorisées par la pathologie psychotique en elle-même, les conduites addictives et les effets indésirables des antipsychotiques. Parmi les comorbidités les plus fréquentes, on retrouve essentiellement, l’obésité, les troubles cardiovasculaires iatrogènes, les effets extrapyramidaux et endocriniens (diabète, hyperPRL et dyslipidémie) en lien avec les antipsychotiques (Sim et al., 2006 ; Lefevre et al., 2005).

Les facteurs de risque de l’athérosclérose et des maladies cardiovasculaires pouvant être modifiés sont l’hypertension artérielle (HTA), les taux de cholestérol (LDL), le tabagisme, le diabète sucré et la diminution de la sensibilité à l’insuline (marqueur précoce de l’athérosclérose) (Dahlöf, 2010).

Melkersson et al. ont démontré au sein d'un groupe de patients souffrant de schizophrénie et présentant des taux sériques de PRL élevés induits par des AP1G et AP2G, que l'hyperPRL était corrélée de manière significative à la tolérance au glucose. Les résultats indiquent que l'hyperPRL induite par les antipsychotiques diminue la sensibilité à l'insuline et augmente le risque de maladie cardiovasculaire (MCV). Cette étude souligne l'importance d'une surveillance active et de la prise en charge de l'hyperPRL ainsi que de ses conséquences métaboliques chez les patients traités par antipsychotiques pourvoyeurs d'hyperPRL, surtout en cas de traitement au long cours (Melkersson et al., 2011).

Enfin, Urban et al ont mis en évidence un effet thrombogène (Wallaschofski et al., 2003) de l'hyperPRL par le biais d'une réactivité plaquettaire ainsi qu'un effet inflammatoire de faible intensité (Serri et al., 2006). Cela pourrait également contribuer à l'augmentation du risque de MCV chez les patients atteints de schizophrénie.

- Symptômes positifs

Dans l'étude de Charan et al., tous les patients étaient traités par rispéridone. Les résultats suggèrent que le traitement par rispéridone augmente significativement les taux sériques de PRL avec une prévalence élevée d'hyperPRL observée chez les patients dont les scores de la PANSS (évaluant les symptômes positifs de la schizophrénie) diminuaient de plus de 20%. L'étude suggère donc une corrélation négative entre les taux de PRL et le score PANSS (Charan et al., 2016).

Zhang et al., en 2002, ont montré une relation significative entre l'évolution du taux de PRL en pré et post traitement à la hausse et l'amélioration des symptômes positifs chez 30 patients hommes atteints de schizophrénie traités par rispéridone à la posologie de 6 mg/j sur une période de 12 semaines (Zhang et al., 2002).
Le niveau des taux sériques de PRL avant l'introduction de la rispéridone pourrait être un facteur prédictif de la réponse des patients atteints de schizophrénie au traitement sur la symptomatologie productive (Zhang et al., 2002).

- Axe hypothalamo-pituito-gonadique (HPG)

Dans leur étude, Smith et al. ont étudié l'effet de l'hyperPRL induite par les antipsychotiques en fonction de l'axe hypothalamo-pituito-gonadique (HPG). Les taux de PRL sériques étaient significativement associés négativement aux hormones sexuelles chez les femmes avec diagnostic de schizophrénie, à la différence des hommes dont les taux moyens d'hormones sexuelles se situaient dans les limites normales. Les résultats indiquent que le niveau d'hyperPRL est corrélé au degré de suppression de l'axe HPG au sein d'une population de patients atteints de schizophrénie. Les femmes prenant des antipsychotiques pourvoyeurs d'hyperPRL au long cours sont susceptibles de présenter un hypogonadisme associé. Quant aux hommes, il n'y a pas de relation significative ; absence de perturbation apparente des hormones de la reproduction (S. Smith et al., 2002).

- Hormones sexuelles et symptômes négatifs

David et al. ont étudié la relation entre les taux plasmatiques de testostérone, de FSH, de LH et de PRL, avec la gravité des symptômes négatifs chez des patients atteints de schizophrénie en les comparant avec un groupe témoin. Les taux plasmatiques de testostérone libre ainsi que les taux de FSH et de LH chez les patients présentant des symptômes positifs prédominants étaient significativement inférieurs à ceux du groupe témoin. En revanche, le taux plasmatique de PRL au sein du groupe avec symptômes négatifs prédominants était significativement plus élevé que dans le groupe témoin. On en déduit, une corrélation inverse significative entres les scores de sous-échelle négatifs de la PANSS (utilisée pour évaluer les symptômes négatifs dans cette étude) et les taux plasmatiques de testostérone et de testostérone libre chez les patients avec symptômes négatifs prédominants. Enfin, ils ont montré une corrélation positive entre les taux plasmatiques de PRL et les scores des sous-échelles des symptômes négatifs de la PANSS.
L'évaluation des hormones sexuelles et de l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadotrophine pourrait être un marqueur biologique important de la sévérité des symptômes négatifs de la schizophrénie (David et al., 2000). D'après Melkersson et al., cette évaluation aurait d'autant plus d'intérêt lorsque les doses d'antipsychotiques

de seconde génération administrées sont importantes ainsi que des taux de PRL élevés (Melkersson, 2005).
Goyat et al. soulignent qu'il pourrait être intéressant d'évaluer l'efficacité de la testostérone en tant qu'agent adjuvant dans la prise en charge des symptômes négatifs de la schizophrénie.
Cela pourrait modifier la prise en charge médicamenteuse actuelle des symptômes productifs en fonction des profils neuroendocrinologiques des patients souffrant de schizophrénie (Akhondzadeh et al., 2006.)

- DMO (densité minérale osseuse)

Les patients atteints de schizophrénie présentent de nombreux facteurs de risque reconnus comme prédisposant à l'ostéoporose. On peut citer : le faible taux d'œstrogènes, l'excès de consommation d'alcool, le tabagisme, la réduction de la vitamine D, la diminution d'activité physique (sédentarité) (Haddad & Wieck, 2004 ; Hummer et al., 2005).
L'hyperPRL induite par les psychotropes et les effets à long terme qui en résultent (cf paragraphe II-C) sont donc des facteurs surajoutés et préjudiciables sur le plan osseux au sein de cette population de patients.
On retrouve une relation entre DMO réduite et prise d'antipsychotiques induisant une augmentation de la PRL sérique chez les patients atteints de schizophrénie (Hummer et al., 2005 ; O'Keane & Meaney, 2005). Le mécanisme d'action le plus plausible proviendrait de la relation entre les hormones sexuelles associées à l'hyperPRL (O'Keane & Meaney, 2005).
La prescription d'antipsychotiques augmentant le taux de PRL chez les femmes pré-ménopausées avec un trouble psychotique est un facteur prédisposant d'hypogonadisme secondaire à l'hyperPRL, à l'origine d'une perte osseuse.
Pendant la puberté, cela peut entrainer des conséquences relativement importantes, empêchant ainsi le développement d'une DMO maximale (Kuruvilla et al., 1993 ; Meaney & O'Keane, 2007).

- Autres facteurs

D'autres facteurs associés ont également été mis en évidence comme un âge précoce de début de la maladie, les antécédents d'hospitalisation en psychiatrie, de diabète, d'hypothyroïdie ou encore le nombre de molécules psychotropes prescrites (Alosaimi et al., 2018).

Ce troisième chapitre nous a permis de rappeler les comorbidités en rapport à la schizophrénie et la surmortalité associée puisque l'hyperPRL entre dans ce sur-risque.

Dans le dernier chapitre de notre première partie nous présenterons une revue de la littérature de l'ensemble des facteurs significativement associés à l'hyperPRL chez les patients souffrant de schizophrénie.

IV-Hyperprolactinémie induite par les antipsychotiques

A-Généralités

1/ Épidémiologie

L'hyperPRL induite par les antipsychotiques est sous-estimée car très probablement insuffisamment recherchée. Elle est quasiment systématiquement symptomatique mais les signes cliniques ne sont pas souvent rapportés par les patients de manière spontanée. Ce qui signifie que sans un interrogatoire médical orienté et fin de la part d'un praticien averti, seuls les patients pour lesquels des signes cliniques patents sont évoqués font l'objet d'un dosage de PRL.
D'après une étude anglaise auprès de 178 patients sous antipsychotiques, la prévalence globale de l'hyperPRL est de 33% (17,6% chez les hommes et de 47,3% chez les femmes). Un nombre important d'études confirment que l'hyperPRL est plus fréquente chez les femmes que chez les hommes. L'hyperPRL secondaire par les antipsychotiques est davantage fréquente chez les femmes en période de pré-ménopause qu'en post-ménopause. La fréquence rejoint alors celle des hommes.

La prévalence de l'hyperPRL secondaire à l'utilisation d'un traitement antipsychotique est corrélée à sa capacité à bloquer les récepteurs D2. La fréquence de l'hyperPRL induite par les antipsychotiques varie en fonction de l'agent antipsychotique prescrit. Les antipsychotiques de première génération sont généralement associés à des risques d'élévation du niveau de PRL plus élevés par rapport aux antipsychotiques de deuxième génération, à l'exception de la rispéridone et de la palipéridone (son métabolite actif) ainsi que de l'amisulpride (Kinon et al., 2003 ; R. Knegtering et al., 2005).

La prévalence de l'hyperPRL a été évaluée chez 402 patients prenant des antipsychotiques de première génération ou de la rispéridone dont les doses quotidiennes moyennes étaient de 4,2 à 5,2 mg. Cette étude ouverte a révélé que 65,6% des femmes en âge de procréer, 45,1% des femmes ménopausées et 42,4% des hommes présentaient une hyperPRL induite par les antipsychotiques (Bostwick et al., 2009).
Les résultats des essais cliniques sur les enfants et les adolescents traités par de la rispéridone ont montré une élévation des niveaux de PRL dans 82-87% contre 3 à 7 % des patients traités avec placebo (Bostwick et al., 2009).

2/ Physiopathologie

La classe pharmacologique la plus impliquée dans la survenue des hyperPRL est celle des antipsychotiques. En découle une problématique thérapeutique de taille dans la mesure où les pathologies psychiatriques nécessitent en grande majorité un suivi au long cours par les antipsychotiques ; d'où l'importance de prendre en compte ce trouble endocrinien.
Les conséquences de l'hyperPRL sur le plan clinique peuvent être imputables à la fois par la pathologie psychiatrique en elle-même mais également aux anomalies en lien avec la neurotransmission. Malgré tout, une étude en date de 2004 par Haddad et Wieck a montré l'absence de différence de profil de sécrétion de PRL entre des patients suivis en psychiatrie non traités et des sujets sains. Ce qui sous-tend l'hypothèse que l'élévation du taux basal de PRL chez les sujets traités par des antipsychotiques est davantage imputable aux médicamenteux qu'à la pathologie sous-jacente (Haddad & Wieck, 2004 ; I. Besnard et al., 2002).

D'un point de vue physiopathologique, les antipsychotiques bloquent les récepteurs D2 de la dopamine. Cette dernière exerce en temps normal un contrôle négatif sur la synthèse et la sécrétion de la PRL en se fixant sur les récepteurs D2 des cellules lactotropes de l'antéhypophyse. Les antipsychotiques par leur action sont à l'origine d'une levée d'inhibition de la dopamine qui ne peut plus se fixer à ses récepteurs. C'est ce mécanisme d'action qui est l'origine de leur effet thérapeutique mais également de nombreux effets indésirables. Le mécanisme de l'hyperPRL induite par les antipsychotiques est indirect.

Le potentiel hyperprolactinémiant des antipsychotiques pourrait être lié à leur capacité à se lier et à leur action antagoniste exercée sur les récepteurs D2 au niveau de l'hypophyse (Gefvert et al., 2001 ; Kapur et al., 2000). Cela n'est pas corrélé à la distinction entre les neuroleptiques de première génération et ceux de seconde génération. On ne peut donc pas affirmer que l'ensemble des antipsychotiques de seconde génération soient moins hyperprolactinémiants que ceux de première génération ; la clinique va également dans ce sens (Fitzgerald & Dinan, 2008).

Il semble que tous les antipsychotiques soient à l'origine d'une augmentation de la PRL après leur administration ; celle-ci étant quantitativement différente selon les molécules (I. Besnard et al., 2002). Plus la liaison entre l'antipsychotique et le récepteur D2 se dissocie rapidement, moindre est son effet hyperprolactinémiant ; la liaison restant toutefois suffisante pour induire un effet thérapeutique. C'est notamment le cas de deux molécules d'antipsychotiques de seconde génération (l'olanzapine et la clozapine) qui ne présentent pas d'effet prolongé sur l'augmentation de la PRL. L'augmentation de sa sécrétion est transitoire après la prise et revient à la normale avant la prise suivante, il est important de noter qu'il n'y a pas d'effet cumulatif pour ces deux molécules (Fitzgerald & Dinan, 2008 ; Kapur & Seeman, 2001).

A l'inverse, lorsque le blocage des récepteurs D2 est prolongé par une liaison se dissociant moins rapidement, alors l'effet hyperprolactinémiant est cumulatif d'une prise à l'autre. Il apparait que l'hyperPRL augmente parallèlement à la dose d'antipsychotique, du moins pour ceux de la première génération (I. Besnard et al., 2002).

A noter que la durée de dissociation au niveau de la liaison entre un antipsychotique et le récepteur D2 varie à la fois en fonction de sa demi-vie mais également de son affinité pour ce récepteur.

La capacité des antipsychotiques de seconde génération à franchir la barrière hémato-encéphalique (BHE) aurait une influence sur leur taux d'occupation au niveau des récepteurs, en l'occurrence sur les récepteurs hypophysaires par rapport aux récepteurs centraux. Il s'avère que l'amisulpride et la rispéridone sont les deux molécules ayant un taux d'occupation des récepteurs hypophysaires supérieurs aux récepteurs centraux ; antipsychotiques franchissant le moins la BHE. Dans leur étude, Kapur et al., ont fait le constat que plus le rapport est en faveur des récepteurs hypophysaires, plus l'effet hyperprolactinémiant est important. L'amisulpride et la rispéridone sont par conséquent les deux antipsychotiques les plus pourvoyeurs d'hyperPRL (Kapur & Seeman, 2001). Cette hypothèse est extrapolable au niveau des métabolites actifs des antipsychotiques (en particulier le 9-hydroxyrispéridone) dont les propriétés physico-chimiques sont différentes de leurs molécules mères et en particulier au niveau de leur action lipophile (affinité chimique pour les solvants apolaires) ; facteur influençant le passage de la BHE.

Il a été démontré en parallèle, une corrélation entre la dose d'antipsychotique administrée et l'augmentation de l'hyperPRL pour les antipsychotiques de première génération. Par ailleurs, de faibles doses d'antipsychotiques de première génération peuvent être à l'origine d'hyperPRL significatives (Chou et al., 1998 ; S. Smith et al., 2002).

On peut en conclure que le potentiel hyperprolactinémiant des antipsychotiques de première génération est élevé quelle que soit la molécule. À l'inverse, le risque d'hyperPRL induit par les antipsychotiques de seconde génération est fonction de leur principe actif. L'amisulpride et la rispéridone sont ainsi fortement hyperprolactinémiants, faisant pourtant partie de molécules de seconde génération. A l'inverse, l'aripiprazole, l'olanzapine et la clozapine sont les trois molécules les moins hyperprolactinémiantes (Bushe & Shaw, 2007 ; Kim et al., 2002 ; Kinon et al., 2003 ; Paparrigopoulos et al., 2007).

B-Effets des antipsychotiques de première et de seconde génération sur la prolactine

Lorsqu'on étudie les effets des antipsychotiques sur les niveaux de PRL sérique, il est important de mentionner, comme indiqué précédemment, que les taux de PRL chez les patients sans antipsychotique suivis dans le cadre d'un trouble psychotique ou/et de troubles de l'humeur semblent comparables à ceux observés dans la population générale (Wieck & Haddad, 2003). En outre, la réponse de la PRL aux antipsychotiques de première génération entre les patients atteints d'une pathologie psychotique (type schizophrénique) et les témoins sans pathologie psychotique est indiscernable (Meltzer & Busch, 1983). Ainsi, avec les données actuelles, il semble que les patients schizophrènes ne soient pas plus sensibles à une élévation de la PRL induite par les antipsychotiques en raison de leur maladie psychiatrique sous-jacente. Bien que l'hyperPRL soit plus susceptible de se produire avec les antipsychotiques de première génération et certaines molécules de deuxième génération telles que la rispéridone et la palipéridone, l'étendue de l'augmentation de niveau de PRL montre une grande variabilité inter et intra-individuelle (O'Keane, 2008).
L'extrapolation des données disponibles actuelles, en ordre de la plus forte à la plus faible propension à causer une hyperPRL classe les molécules par ordre croissant de potentiel de cette façon: antipsychotiques de première génération >rispéridone, palipéridone > amisulpride > ziprasidone > olanzapine > quetiapine > clozapine > aripiprazole.

1/ Antipsychotiques de première génération

On sait que tous les antipsychotiques de première génération sont associés à une hyperPRL importante chez les deux sexes (Arvanitis & Miller, 1997; Gruen et al., 1978). Cependant, la réponse à la libération de PRL est généralement plus prononcée chez les femmes (Kuruvilla et al., 1993 ; Meltzer & Busch, 1983).
Une corrélation significative entre la dose des antipsychotiques de première génération (ou la concentration plasmatique du médicament) et l'ampleur de l'élévation de la PRL sérique a été signalée dans plusieurs études (Linkowski et al., 1984 ; Meltzer & Busch, 1983 ; S. M. Smith et al., 2002 ; Van Putten et al., 1991).

Sur le plan pharmacocinétique, l'augmentation de la prolactinémie débute quelques heures après la prise de l'antipsychotique et se poursuit durant toute la durée du traitement. A l'arrêt de l'antipsychotique, le retour de la PRL à des taux normaux s'opère entre deux à trois semaines, sauf en cas de dépôt intramusculaire où l'élimination de la molécule et de ses effets sur la PRL peut durer jusqu'à six mois (Rivera et al., 1976 ; Wieck & Haddad, 2003).
La question de savoir s'il existe une tolérance aux effets induisant l'hyperPRL (une diminution de la réponse de libération de PRL au cours d'un traitement à long terme) reste controversée. Les preuves existantes semblent contradictoires, certaines études soutiennent le développement d'une tolérance à l'hyperPRL avec une normalisation des niveaux de PRL, (Meltzer & Busch, 1983) tandis que d'autres signalent que les patients traités pendant plusieurs années ont encore des niveaux de PRL nettement plus élevés que les témoins sains non traités (Chouinard et al., 1981; Zelaschi et al., 1996).

2/ Antipsychotiques de seconde génération

La caractéristique qui définit généralement les antipsychotiques de deuxième génération est leur propension réduite à provoquer des symptômes extrapyramidaux à des doses thérapeutiques équivalentes aux antipsychotiques de première génération. Ils constituent une classe hétérogène de médicaments aux profils pharmacologiques variés, et il n'est donc pas surprenant que chaque antipsychotique de seconde génération induise des élévations de la PRL à des degrés divers (Citrome & Volavka, 2004 ; M. Byerly et al., 2007).
Certains des antipsychotiques de deuxième génération, tels que l'olanzapine, la quetiapine, l'aripiprazole et la clozapine, ont peu d'effets significatifs sur la PRL (Bostwick et al., 2009). A l'opposé, la rispéridone ainsi que son métabolite actif et l'amisulpride sont quant à eux pourvoyeurs d'hyperPRL à taux sériques importants.

- Clozapine

D'une manière générale, nous n'avons pas constaté que la clozapine élevait les niveaux de PRL plasmatique dans toute sa gamme de doses thérapeutiques (Meltzer & Busch, 1983 ; Turrone et al., 2002). S'il y a une élévation de la PRL, elle est de

nature transitoire et largement asymptomatique (Alfaro et al., 2002 ; de Leon et al., 2004 ; Turrone et al., 2002). Dans certains cas, des baisses de PRL ont été signalées avec l'utilisation de la clozapine (Breier et al., 1999 ; Volavka et al., 2004). Certaines de ces études font état de baisses par rapport aux niveaux de base élevés de la PRL sérique, c'est-à-dire chez les patients dont la clozapine a été introduite à la suite d'autres médicaments produisant une hyperPRL (Markianos et al., 2001; Volavka et al., 2004).

Sur le plan physiopathologique, elle a une affinité sélective pour les récepteurs D1 par rapport aux récepteurs D2, 5-HT2A ou encore à l'histamine. Elle aurait une action au niveau des neurones dopaminergiques en pré et post-synaptiques (Madhusoodanan et al., 2010). L'absence de pouvoir hyperprolactinémiant de la clozapine pourrait être expliquée par une action directe du principe actif au niveau des neurones tubéro-infundibulaires (Meltzer & Gudelsky, 1992).

Sur le plan pharmacocinétique, est observée en réalité une majoration du taux basal de la PRL sérique post administration de la clozapine de manière fugace puis un retour rapide au taux basal. A forte posologie, la clozapine inhiberait la libération de la PRL par une action directe (I. Besnard et al., 2002).

- Olanzapine

L'olanzapine aurait des effets variables sur la libération de PRL. D'après la grande majorité des preuves cliniques actuellement disponibles, elle est généralement considérée comme un médicament qui produit peu, voire quasiment pas d'élévation significative de la PRL, bien qu'à des doses plus élevées, une hyperPRL non significative ait été signalée (Karagianis & Baksh, 2003). La majorité des études menées chez des patients atteints de trouble psychotique ont montré que l'olanzapine est associée soit à une absence de changement du taux de PRL, soit à des augmentations non significatives de la PRL (M. Byerly et al., 2007). Crawford en 1997, rapporte dans son étude que la majoration du taux de PRL sérique chez les sujets traités par l'olanzapine est diminuée par rapport à celle observée avec l'halopéridol ; concluant également que les élévations sont moins longues dans le temps. Le profil de tolérance de l'olanzapine est meilleur, favorisant son observance.

Des études menées sur des patients adultes atteints de trouble bipolaire I ont signalé peu d'effets secondaires liés à la PRL ; cependant, les taux de PRL sérique n'étaient pas indiqués avec précision (Guille et al., 2000 ; Tohen et al., 1999).
Sur le plan physiopathologie, l'olanzapine a une affinité supérieure pour les récepteurs 5-HT2A par rapport aux récepteurs D2, et ce quel que soit le dosage de la molécule. A noter que plus la posologie est élevée, plus l'occupation des récepteurs D2 est importante. Les signes cliniques d'hyperPRL ont été rapportés à partir de 30mg par jour, correspondant à une occupation supérieure à 80% des récepteurs D2.
Plusieurs essais ont été réalisés pour étudier la sécurité et l'efficacité de l'utilisation de l'olanzapine dans les populations pédiatriques. Wudarsky et al (Wudarsky et al., 1999) ont rapporté des élévations de PRL supérieures à la limite supérieure de la normale chez 70% des patients après 6 semaines de traitement à l'olanzapine. Ces auteurs suggèrent que les enfants et les adolescents pourraient être plus sensibles aux effets d'élévation de la PRL de certains antipsychotiques que les populations adultes. Alfaro et al ont constaté que les enfants et les adolescents traités à l'olanzapine présentaient une élévation de la PRL après 6 semaines de traitement, et qu'il y avait une corrélation significative entre l'élévation de la PRL et les concentrations plasmatiques d'olanzapine (Alfaro et al., 2002).

- Quetiapine

Comme la clozapine, la quetiapine n'a pas été associée à des augmentations significatives ou soutenues de la PRL sérique dans toute sa gamme de dosage, principalement chez les patients atteints de schizophrénie (Atmaca et al., 2005 ; Kelly & Conley, 2006). Son utilisation peut être associée à des augmentations transitoires de la PRL, (Tandon & Halbreich, 2003) mais les niveaux semblent diminuer jusqu'au niveau de base en quelques heures (Molitch, 2005). L'inversion de l'hyperPRL a été démontrée lors d'un changement de traitement d'un antipsychotique connu pour être pourvoyeur d'hyperPRL à la faveur de la quetiapine (M. J. Byerly et al., 2004). Certaines études ont rapporté des diminutions de la PRL par rapport au niveau de base avec la quetiapine (Emsley et al., 2004; Riedel et al., 2005).
A notre connaissance, il n'existe actuellement aucun essai de quetiapine chez des patients souffrant de troubles bipolaires ou de manie aiguë où les niveaux de PRL ont été directement évalués.

- Aripiprazole

L'Aripiprazole est associé à un effet neutre ou diminuant les taux de PRL sérique dans toute la gamme des doses lors d'essais cliniques conduits chez des patients souffrant de schizophrénie et de troubles bipolaires (Barzman et al., 2004 ; Rugino & Janvier, 2005).
Un rapport global de 5 essais cliniques de patients souffrant de troubles psychotiques et un rapport en parallèle d'un seul essai clinique de patients suivis dans le cadre de trouble de l'humeur et en particulier de trouble bipolaire (P. E. Keck et al., 2003 ; Potkin et al., 2003), ont montré que, par rapport au placebo, le traitement par Aripiprazole produisait des réductions statistiquement plus importantes de la PRL. Nous ne connaissons pas actuellement les conséquences cliniques d'une PRL anormalement faible, bien qu'il n'existe pas de syndromes cliniquement reconnus liés à une faible PRL sérique.
Des essais limités sont disponibles chez des patients pédiatriques traités par l'Aripiprazole où les niveaux de PRL ont été directement évalués. Les données recueillies constatent l'absence d'élévation de PRL sérique secondaire (Rugino & Janvier, 2005).

Le rôle de l'aripiprazole dans l'hyperPRL induite par les antipsychotiques a récemment fait l'objet d'une certaine attention. Les essais contrôlés ont indiqué une normalisation des niveaux de PRL par l'Aripiprazole comme adjuvant chez les patients maintenus sous rispéridone. Bien que l'ajout de l'Aripiprazole soit efficace contre l'hyperPRL, la bithérapie avec la rispéridone n'est pas une pratique courante et elle n'est pas recommandée par les recommandations scientifiques dans le cadre de la prise en charge des troubles psychotiques (A. F. Lehman et al., 2004). En effet, les études portant sur les thérapies combinées ont jusqu'à présent donné des résultats contradictoires concernant l'efficacité (Correll et al., 2009) et la majorité des études ont montré que la polymédication augmente l'incidence des événements indésirables (Assion et al., 2008).
Sur le plan physiopathologique, l'ajout de l'aripiprazole pourrait optimiser l'activité des récepteurs D2, réduisant ainsi le risque de symptômes extrapyramidaux (E.I consécutif au blocage des récepteurs dopaminergiques des voies nigrostriées) associés principalement aux antipsychotiques de première génération (Marder & Meibach,

1994). Il diminuerait également l'élévation de la PRL par son activité agoniste antagoniste, qui favorise la dissociation des récepteurs, normalisant ainsi la fonction dopaminergique tubéro-infundibulaire (Bhattacharjee & El-Sayeh, 2008). A noter que l'Aripiprazole est également agoniste partiel des récepteurs 5-HT1A et antagoniste des récepteurs 5-HT2A (cf paragraphe sérotonine), propriétés différentes des antipsychotique de première génération, impliquant une diminution de la libération de la PRL en parallèle (Cosi et al., 2006).

Ainsi, l'aripiprazole adjuvant pourrait avoir des bénéfices supplémentaires en termes d'efficacité et d'effets secondaires. Bien qu'il y ait eu un certain nombre d'essais contrôlés randomisés de l'Aripiprazole comme adjuvant dans l'indication de la prise en charge de l'hyperPRL, les résultats sont incohérents et parfois contradictoires. En effet, certaines études ont indiqué à contrario que l'Aripiprazole était associé à une augmentation des effets indésirables, avec notamment comme symptômes, un état de sédation, des insomnies, ou encore des maux de tête (Shim et al., 2007).

- Rispéridone

La rispéridone est associée à une augmentation des taux de PRL sérique chez les patients adultes atteints de troubles psychotiques. Chez l'adulte, la grande majorité des études montrent que les taux de PRL élevés induits par la rispéridone sont comparables ou supérieurs à ceux observés avec les antipsychotiques de première génération (M. Byerly et al., 2007).
Sur le plan physiopathologique, la rispéridone est un antagoniste dose-dépendante des récepteurs dopaminergiques D2 et sérotoninergiques 5HT2A. Son pouvoir hyperprolactinémiant bien supérieur à celui des autres antipsychotiques de seconde génération pourrait s'expliquer par un passage de la BHE plus faible impliquant une occupation des récepteurs D2 plus importante au niveau de l'hypophyse par rapport au niveau de la zone striée.
Sur le plan pharmacocinétique, quelques heures après la prise de la molécule est observée une majoration rapide des taux de PRL sériques. Le taux pouvant rester à un niveau élevé sur une période prolongée, jusqu'à 54 semaines d'après l'étude de (Madhusoodanan et al., 2010).

Au même titre que l'halopéridol, l'effet hyperprolactinémiant de la rispéridone semble majoré chez les femmes (David et al., 2000).

En comparaison avec les essais de rispéridone chez les patients atteints de schizophrénie, les essais chez les patients souffrant de troubles du spectre bipolaire où les niveaux de PRL ont été directement mesurés sont beaucoup plus limités. Dans un essai en double aveugle de trois semaines sur des patients ayant subi un épisode maniaque aigu, on observe chez les deux sexes, des élévations du taux sérique de PRL par rapport au groupe placebo. Les augmentations étaient plus importantes chez les femmes que chez les hommes (Hirschfeld et al., 2004). Aucun effet secondaire potentiellement lié à l'élévation de la PRL n'a été signalé dans les essais publiés (Guille et al., 2000 ; Hirschfeld et al., 2004 ; Khanna et al., 2005).
De nombreuses études ont été publiées sur l'utilisation de la rispéridone chez les enfants, qui est désormais indiquée pour le traitement des troubles du spectre autistique. L'autorisation d'utilisation chez l'enfant a donné plus d'importance à l'étude de l'hyperPRL induite par la rispéridone. À l'heure actuelle, les preuves provenant d'essais contrôlés et randomisés concernant les effets potentiels de l'élévation de la PRL dans cette population de patients sont encore limitées. Il a été démontré que la rispéridone induit une élévation de la PRL chez les patients pédiatriques (Anderson et al., 2007; Hellings et al., 2005 ; Saito et al., 2004); cependant, il semble que même lorsque les élévations de PRL à court terme sont importantes, les effets secondaires manifestes ne sont pas facilement détectables (Biederman et al., 2005) . Cela peut s'expliquer en partie par le fait que ces types d'effets secondaires n'aient pas été interrogés de manière systématique et prospective ou bien que la réponse clinique à l'hyperPRL soit qualitativement (et peut-être aussi quantitativement) distincte chez les enfants.

La durée de l'élévation de la PRL et ses effets à long terme chez les enfants ne sont pas clairement compris pour le moment. Les données disponibles provenant d'études contrôlées à long terme (jusqu'à 1 an) suggèrent que l'hyperPRL infantile associée à l'utilisation de rispéridone est dose-dépendante (Croonenberghs et al., 2005 ; Turgay et al., 2002).

Des études plus approfondies de la réponse de la PRL aux antipsychotiques chez les jeunes patients aideront à clarifier les risques cliniques à court et à long terme. Il est particulièrement important de comprendre les risques à long terme, notamment en ce qui concerne la maturation au niveau de la sphère sexuelle, le risque de cancer et la formation osseuse, lorsque les médicaments peuvent être utilisés pendant de longues périodes s'étendant sur une période critique de maturation endocrinologique.

- Palipéridone

La palipéridone est le dérivé 9-hydroxy de la rispéridone et a été approuvée dans la prise en charge médicamenteuse du trouble psychotique.
Bien que les données publiées soient limitées, un essai de 6 semaines contrôlé par placebo évaluant l'efficacité et la sécurité de la palipéridone chez 628 patients atteints de schizophrénie a indiqué que les taux moyens de PRL sérique augmentaient, passant d'une fourchette normale au départ à des taux anormalement élevés à la fin des 6 semaines, tant chez les hommes que chez les femmes au sein du groupe traité (Kane et al., 2007).
La palipéridone a provoqué des élévations des niveaux de PRL comparables à ceux vus avec la rispéridone, tant chez les enfants que les adultes, ce qui n'est pas inattendu puisque la palipéridone est le principal métabolite de la rispéridone (R. Knegtering et al., 2005).
Toutefois, lorsque les patients sont traités avec des doses plus élevées de ces molécules, les femmes (surtout en âge de procréer) et les patients plus jeunes présentent le plus grand risque d'une hyperPRL (Kinon et al., 2003).

- Amisulpride

Cet antipsychotique de seconde génération a un fort potentiel hyperprolactinémiant. Les hyperPRL qu'il entraîne sont comparables à celles observées avec les antipsychotiques de première génération (Fric & Laux, 2003).
Sur le plan physiopathologique, cela pourrait être expliqué par un faible passage hémato-encéphalique à l'origine d'un fort taux d'occupation au niveau des récepteurs dopaminergiques D2 et D3 en région hypophysaire par rapport au niveau central.

La pharmacocinétique rapporte une persistance de l'hyperPRL lorsque le traitement est prolongé mais ne semblerait pas y avoir de relation effet-dose (I. Besnard et al., 2002).

Tableau 2: AP1G et AP2G et physiopathologie

(I. Besnard et al., 2002)

Effets des AP1G sur la PRL
Activité antagoniste complète sur les récepteurs D2
Effets des AP2G sur la PRL
aripiprazole : Activité agoniste antagoniste : - favorise la dissociation des récepteurs - normalise la fonction dopaminergique tubéro-infundibulaire - limite le potentiel hyperprolactinémiant
rispéridone : Action antagoniste dose-dépendante sur les récepteurs sérotoninergiques 5-HT2 et dopaminergiques D2 - faible passage de la BHE (occupation des récepteurs D2 au niveau hypophysaire > à celle au niveau de la zone striée)
olanzapine : - affinité pour les récepteurs 5HT2 > à celle des récepteurs D2
clozapine : Action directe du principe actif sur les neurones tubéro-infundibulaires **-** interaction sélective > avec les récepteurs D1 qu'avec les D2, les récepteurs à l'histamine et les 5HT2
amisulpride : - faible passage de la BHE -forte occupation des récepteurs dopaminergiques D2 et D3 au niveau hypophysaire par rapport au niveau central

Cette dernière partie nous a permis de mettre en évidence l'importance de la place des thérapeutiques utilisées dans le traitement de la schizophrénie et leur impact sur le risque d'hyperPRL. Notre travail permettra de confirmer ou non ces éléments de littérature au sein d'une cohorte française.

DEUXIEME PARTIE : PREVALENCE ET FACTEURS DE RISQUE D'HYPERPROLACTINEMIE AU SEIN D'UNE COHORTE FRANCAISE DE PATIENTS SOUFFRANT DE SCHIZOPHRENIE

I-Introduction

Notre revue de la littérature a permis de mettre en évidence les facteurs associés à l'hyperPRL au sein de populations de patients souffrant d'une schizophrénie.
L'utilisation de certains antipsychotiques tels que les AP1G, la rispéridone, la palipéridone ou l'amisulpride apparaissent comme associés à un risque élevé d'hyperPRL.
Cependant, à ce jour aucune étude de prévalence de l'hyperPRL ou des facteurs associés à l'hyperPRL n'a été réalisée en France.

Une meilleure identification des facteurs associés à l'hyperPRL au sein des patients souffrant d'une schizophrénie permettrait d'avoir une meilleure prévention des conséquences potentielles à court et à long terme de l'hyperPRL auprès de cette population.

II-Objectifs

L'objet de notre travail est :

- **De déterminer la prévalence de l'hyperPRL dans une cohorte française de patients souffrant d'une schizophrénie**
- **D'étudier les facteurs associés au risque d'hyperPRL au sein de cette population.**

III-Matériels et méthodes

1/Description de l'étude et modalités de recrutement

Nous avons mené une étude transversale à partir d'une cohorte de patients souffrant de schizophrénie recrutée au sein du Centre Expert schizophrénie du CHU de Clermont-Ferrand.
L'ensemble des patients du Centre Expert ont été inclus consécutivement de 2014 à 2019 et ont bénéficié d'un dosage de la PRL sérique lors de leur visite initiale.

Nous avons extrait de la base FACE-SZ (FondaMental Academic Centers of Expertise for Schizophrenia), les variables présentant un intérêt pour notre étude et nous avons comparé les caractéristiques de patients avec une hyperPRL (taux de PRL > 20ng/ml chez les hommes et chez les femmes) avec celles de ceux qui n'avaient pas d'hyperPRL (taux de PRL < 20ng/ml chez les hommes et chez les femmes).

La cohorte FACE-SZ s'appuie sur un réseau national français de 10 centres d'experts en schizophrénie (Bordeaux, Clermont-Ferrand, Colombes, Créteil, Grenoble, Lyon, Marseille, Montpellier, Strasbourg, Versailles), mis en place par une fondation de coopération scientifique en France. La fondation FondaMental (www.fondation-fondamental.org) a été lancée par le ministère français de la Recherche afin de créer une plate-forme reliant l'évaluation approfondie et systématique à la recherche (Misdrahi et al., 2019; Schürhoff et al., 2015).

Les données des patients sont restées anonymes.

Cette cohorte a fait l'objet d'un accord d'un Comité de Protection des Personnes (CPP Ile de France IX ; January 18, 2010).

2/ Critères d'éligibilité

- Critères d'inclusion

Les critères d'inclusion étaient les suivants :
- Patients âgés de 16 ans ou plus,
- Pris en charge en ambulatoire et stabilisés sur le plan clinique (défini par l'absence d'hospitalisation en cours et l'absence de modifications du traitement dans les 4 semaines précédant l'inclusion, mais pas l'absence de symptômes cliniques)
- Ayant eu une visite en Centre expert (Vi CE) entre 2014 à 2019
- Ayant un diagnostic de schizophrénie selon le DSM-IV et sur la base du jugement du clinicien
- Ayant eu un dosage de la PRL sérique lors de la Vi CE

- Critères de non inclusion

Les critères de non inclusion étaient les suivants :
- Patients mineurs et/ou en cours d'hospitalisation,
- Non stabilisés sur le plan clinique,
- Ayant un diagnostic de trouble schizo-affectif, de trouble de personnalité schizoïde et schizotypique, de trouble psychotique bref, trouble schizophréniforme, de trouble psychotique induit par une substance, de trouble délirant persistant non schizophrénique et de trouble psychotique dû à une affection médicale générale.
- Absence de dosage de la PRL sérique durant la Vi CE

3/ Critères de jugement

- Critère de jugement principal

Le critère de jugement principal était la présence d'une hyperPRL. L'hyperPRL était définie par un taux de PRL > 20ng/ml chez les hommes comme chez les femmes. Ce seuil a été décidé après discussion auprès de l'équipe du laboratoire d'analyses médicales du CHU de Clermont-Ferrand.

L'ensemble des patients atteints d'une schizophrénie a été sélectionné et classé en deux groupes. Le premier groupe comprenait des patients atteints d'une schizophrénie avec hyperPRL.

Le deuxième groupe comprenait des patients atteints d'une schizophrénie sans hyperPRL.
Tous les patients avaient des psychotropes en traitement médicamenteux et en particulier un ou plusieurs AP1G et/ou AP2G.

- Critères de jugement secondaire

Les critères de jugement secondaire étaient basés sur les variables sociodémographiques, cliniques et thérapeutiques pouvant être liées à l'hyperPRL.
Nous avons sélectionné parmi les données disponibles les variables d'intérêt suivantes pour notre étude :

- Pour les caractéristiques sociodémographiques :

- L'âge (catégorie : <25ans ; 25 à 45 et >45ans)
- Le genre
- Le statut marital (marié, célibataire, divorcé, veuf)
- Le niveau d'éducation (analphabète, secondaire ou moins, université ou autre)
- Le fait de travailler ou non
- Le revenu

- Pour les caractéristiques cliniques :

- Âge du premier traitement psychotrope
- Âge du premier épisode psychotique
- La durée de la maladie
- Le nombre d'hospitalisations en psychiatrie
- Le statut tabagique
- Le statut ménopausique
- Évaluation de l'observance par MARS : Le Medication Adherence Report Scale (MARS) est un instrument de mesure validé pour l'observance thérapeutique qui comprend 5 questions à parcourir avec le patient. Le score total offre un aperçu de l'observance thérapeutique : plus le score est élevé, meilleure est l'observance thérapeutique. Si le score total du MARS est de 21 ou si le score atteint 4 à chaque question individuelle, le patient est considéré comme compliant (Annexe 5).
- Évaluation de la symptomatologie psychotique par la PANSS : La Positive And Negative Syndrom Scale (PANSS) est une échelle à 30 items, cotés de 1 (absent) à 7

(extrême), qui évalue les symptômes psychopathologiques observés chez des patients présentant des états psychotiques, particulièrement la schizophrénie. Elle permet de calculer les scores de trois dimensions : symptômes positifs (7 items), symptômes négatifs (7 items) et psychopathologie générale (16 items). Outre cette cotation dimensionnelle, il est possible également d'évaluer le patient selon une typologie catégorielle (diagnostics de sous-types) qui permet ainsi de distinguer les formes positives, négatives et mixtes de la schizophrénie. Son utilisation est particulièrement indiquée pour déterminer un profil psychopathologique, rechercher les éléments pronostiques d'une évolution et évaluer l'efficacité de diverses stratégies thérapeutiques (Annexe 1).

- Évaluation de la symptomatologie dépressive par la CALGARY : élaborée pour mesurer les symptômes de dépression indépendamment de la symptomatologie négative et des effets secondaires extrapyramidaux associés à la schizophrénie, l'échelle dérive de l'échelle de Hamilton et du Present State Examination. L'outil comprend neuf items (humeur dépressive, désespoir, autodépréciation, idées de référence à thème de culpabilité, culpabilité pathologique, dépression matinale, éveil précoce, idées de suicide et dépression observée), cotés sur une échelle de 0 à 4 (Annexe 2).

- L'évaluation de la symptomatologie maniaque par la YMRS : l'échelle d'évaluation de la manie de Young (YMRS) permet d'évaluer la symptomatologie en lien avec le trouble bipolaire. L'échelle comprend 11 éléments pour les symptômes maniaques : euphorie, augmentation de l'activité/l'énergie motrice, intérêt sexuel, sommeil, irritabilité, discours (rythme et quantité), troubles du langage, contenu de la pensée, altération/agressivité du comportement, apparence, lucidité. Le score total est obtenu en faisant la somme des notes obtenues aux 11 items. Chaque item est évalué sur une échelle en 5 points de 0 à 4 (de 0 -absence de symptôme- à 4 -symptômes extrêmes). Une description précise est donnée pour chaque point de l'échelle. La symptomatologie maniaque est évoquée pour des scores de 13 à 17. On interprète l'échelle de la manière suivante : < 6: Euthymie, 7-20: Episode hypomaniaque, > 20: Épisode maniaque (Annexe 4).

- L'évaluation du sommeil par le PSQI : l'index de qualité du sommeil de Pittsburgh permet d'évaluer la symptomatologie en lien avec la qualité du sommeil. Le questionnaire est composé de 19 questions en autoévaluation et 5 questions évaluées

par le partenaire (s'il y en a un à disposition). Seules les questions en auto-évaluation sont incluses dans la notation. Les 19 questions sont combinées afin de former 7 scores, chacun ayant une fourchette de 0 à 3 points. Un score de « 0 » indique aucune difficulté tandis qu'un score de « 3 » indique une difficulté sévère. Les 7 scores sont ensuite additionnés pour donner un score global allant de 0 à 21 points ; le « 0 » indiquant aucune difficulté et « 21 » indiquant de graves difficultés dans tous les domaines (Annexe 3).

- L'évaluation de la qualité de vie (questionnaire spécifique au thésaurus)
- Le niveau d'activité physique (questionnaire spécifique au thésaurus)

- Les comorbidités

- IMC (catégorie : < 30 et > 30)
- Diabète de type 1 (DT1)
- Diabète de type 2 (DT2)
- Dysthyroïdie
- Dyslipidémie
- HTA

- Les données thérapeutiques comprenaient :

- Les classes de médicaments psychotropes ainsi que les traitements pourvoyeurs d'hyperPRL, autres que psychotropes (traitements des nausées et des vomissements, traitements antihypertenseurs, traitements autres : morphine, méthadone et oestrogènes)

4/ Analyses statistiques

Les variables continues seront présentées sous forme de moyenne et écart-type (ET), sous réserve de la normalité de leur répartition. Les variables qualitatives seront exprimées en effectifs et pourcentages associés.

Des représentations graphiques seront, autant que possible, associées à ces analyses.

Nous caractériserons la population de notre cohorte grâce aux variables d'intérêt, nous explorerons le pourcentage de patients présentant une hyperPRL au sein de notre cohorte pour en définir la prévalence puis nous comparerons les caractéristiques sociodémographiques, cliniques et thérapeutiques entre deux groupes de patients : « avec hyperPRL » et « sans hyperPRL ».

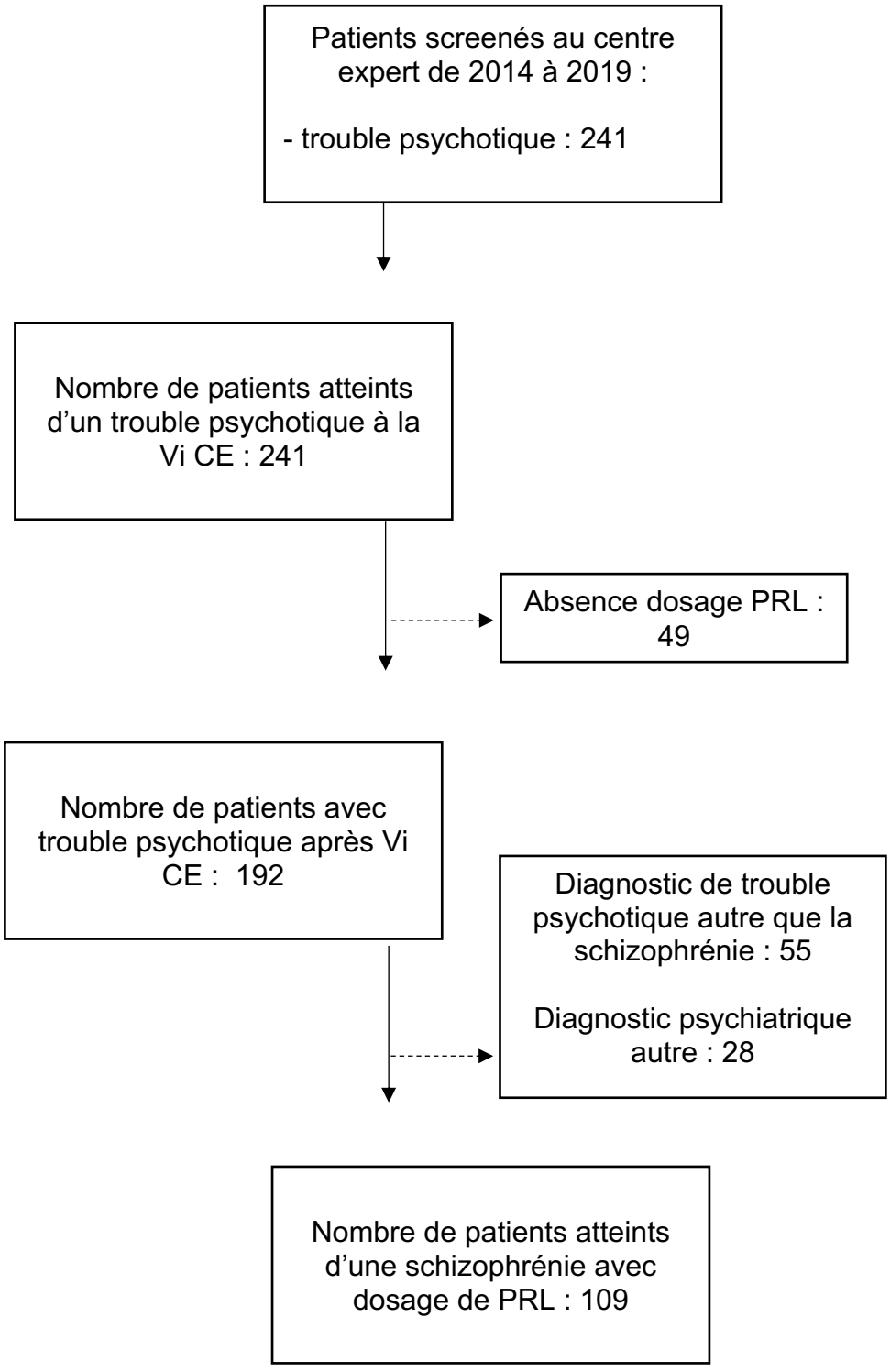
Pour les analyses univariées, on utilisera le test de Student ou test de Mann-Whitney pour les variables de nature quantitative et le test du Chi2 ou test exact de Fisher pour les paramètres catégoriels. Les résultats pourront être exprimés avec des intervalles de confiance à 95%.

Tous les tests statistiques seront effectués pour un risque d'erreur de première espèce de 5%.

L'ensemble des analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel SAS ® v9.4.

IV-Résultats

1/ Statistiques descriptives : Organigramme



Nous avons retrouvé 241 patients dans la banque de données informatique concernant les consultations initiales entre 2014 et 2019 au sein du Centre Expert Schizophrénie de Clermont-Ferrand, soit en Vi CE. Nous avons exclu 49 sujets dont le dosage de la PRL n'avait pas été effectué lors de cette Vi CE. Sur les 192 patients restant, 28 d'entre eux avaient un diagnostic psychiatrique autre que celui du spectre des troubles psychotiques et 55 patients avaient un diagnostic autre que celui de la schizophrénie. Au total, nous avons 109 patients avec un diagnostic de schizophrénie qui ont des données sur la PRL (Annexe : Tableau 9).

2/ Caractéristiques sociodémographiques, cliniques et thérapeutiques de la population étudiée

Au total, 109 patients ont été retenus dans notre analyse. L'ensemble des caractéristiques sociodémographiques, cliniques et thérapeutiques, sont présentées dans les tableaux 3 à 5.

L'âge moyen de la population de l'étude était de 31,73 ans avec un écart type de 10,42 années. L'âge minimal était de 16,14 ans pour un âge maximal de 65,87 ans.

La catégorie d'âge inférieure à 25 ans représentait 33,03% de la population, celle entre 25 et 45 ans, 56,88% et la catégorie d'âge supérieure à 45 ans représentait 10,09% de la population.

La population de l'étude était composée en majorité d'hommes à 77,98% pour 22,02% de femmes.

Concernant le statut marital, 89,16% de notre population était célibataire.

En ce qui concerne le statut professionnel, 61,40% des patients étaient sans emploi.

Les patients ont été hospitalisés près de 4 fois en moyenne pour la prise en charge de leur schizophrénie. L'âge moyen d'apparition du premier épisode était de 20,83 années pour un écart type de 7,45. Quant à l'âge moyen concernant la prise du premier traitement médicamenteux, il était de 22,31 années pour un écart type de 7,50. Enfin la durée moyenne de la maladie était de 9,70 années pour un écart type de 8,25.

Sur le plan des comorbidités somatiques, 17,31% des patients étaient obèses, 47,12% fumeurs, 12,50% des femmes étaient ménopausées, 5% de dysthyroïdie, 10,78% souffraient de dyslipidémie et 0,99% d'HTA. Aucun n'avait de DT1 ou de DT2.

Concernant l'activité physique, 79,37% des patients n'avaient pas fait de sport sur les sept derniers jours.

Tableau 3: Caractéristiques *sociodémographiques de la population étudiée*

Variables	**Total** n= 109
Age	
Année moyenne (ET)	31,73 (10,42)
Catégories d'âge n (%)	
<25 ans	36 (33,03)
25 à 45 ans	62 (56,88)
>45ans	11 (10,09)
Genre n (%)	
Homme	85 (77,98)
Femme	24 (22,02)

Statut marital n (%)	
Célibataire	74 (89,16)
Marié	5 (6,02)
Divorcé	1 (1,20)
Séparé	3 (3,61)
Niveau scolaire n (%)	
Formation professionnelle	18 (20,69)
Primaire	2 (2,30)
Secondaire (collège)	14 (16,09)
Secondaire (lycée)	34 (39,08)
Supérieur	19 (21,84)
Revenu n (%)	
0-500 euros	17 (21,79)
500-1000 euros	52 (66,67)
1000-1500 euros	7 (8,97)

1500-2000 euros	2 (2,56)
Statut professionnel n (%)	
Actif	5 (8,77)
Sans emploi	35 (61,40)
Étudiant/Lycéen	5 (8,77)
Retraité	1 (1,79)
Pension	2 (3,51)
Autres	9 (15,79)

Sur le plan clinique, le score moyen de la PANSS concernant les symptômes positifs était de 15,08 avec un écart type de 4,94. Celui concernant les symptômes négatifs était de 21,11 avec un écart type de 5,76 et le score moyen de l'échelle psychopathologie générale était de 37,16 avec un écart type de 7,88.

Le score moyen de la population de l'étude à l'échelle de dépression de Calgary était de 4,08 sur 24 avec un écart type de 4,06, soit un score moyen non en faveur d'une symptomatologie dépressive.

Le score moyen à l'échelle d'évaluation de la manie de Young (YMRS) était de 2,29 sur 60 avec un écart type de 3,39. Le score moyen était en faveur d'une symptomatologie euthymique (YMRS < 6).

Les patients obtenaient un score moyen de 6,41 sur 21 à l'index de qualité du sommeil de Pittsburgh (PSQI) avec un écart type de 3,27. Le score moyen était en faveur d'un risque de trouble du sommeil (PSQI > 5).

Sur le plan de l'observance, le score moyen au test-MARS était de 6,34 sur 21 avec un écart type de 2,24 ; soit un score non en faveur d'une bonne observance.

Enfin, concernant le questionnaire sur la qualité de vie, le score moyen était de 49,31 sur 100 avec un écart type de 17,15.

Tableau 4: Caractéristiques cliniques de la population étudiée

Variables	**Total** n= 109
Âge 1er traitement psychotrope	
Année moyenne et (ET)	22,31 (7,50)
Âge 1er épisode	
Année moyenne (ET)	20,83 (7,45)
Durée maladie	
Année moyenne (ET)	9,70 (8,25)
Comorbidités somatiques	
IMC < 30	86 (82,69)
IMC > 30	18 (17,31)
Statut tabagique (fumeur)	49 (47,12)
Statut ménopausique	3 (12,50)
Diabète de type 1	0 (0)
Diabète de type 2	0 (0)

Dysthyroïdie	5 (0,05)
Dyslipidémie	11 (10,78)
HTA	1 (0,99)
Nombre d'hospitalisations en psychiatrie	
Moyenne (ET)	3,97 (3,84)
Activité physique n (%)	
0j/7	50 (79,37)
1j/7	4 (6,35)
2j/7	4 (6,35)
3j/7	4 (6,35)
4j/7	1 (1,59)
5j/7	0 (0)
6j/7	0 (0)
7j/7	0 (0)

Questionnaires cliniques PANSS	
Scores symptômes négatifs Moyenne et (ET)	21,11 (5,76)
Scores symptômes positifs Moyenne et (ET)	15,08 (4,94)
Scores généraux Moyenne et (ET)	37,16 (7,88)
Questionnaire CALGARY (dépression)	
Score CALGARY Moyenne et (ET)	4,08 (4,06)
Questionnaire YMRS (trouble de l'humeur)	
Score YMRS Moyenne et (ET)	2,29 (3,39)
Questionnaire PSQI (qualité du sommeil)	
Score PSQI Moyenne et (ET)	6,41 (3,27)

Questionnaire MARS (observance)	
Score MARS Moyenne et (ET)	6,34 (2,24)
Questionnaire QDV (qualité de vie)	
Score QDV Moyenne et (ET)	49,31 (17,15)

Concernant les traitements médicamenteux, 80,39% des patients n'avaient pas d'AP1G, contre 66,02% qui avaient au moins un AP2G. Ils étaient 6,80% à avoir au moins un thymorégulateur, 16,67% une benzodiazépine ou apparentée et 17,65% à avoir au moins un AD.

Tableau 5: Thérapeutiques (pouvant être hyperprolactinémiantes) de la population étudiée

Variables	**Total** n= 109
Antidépresseurs n (%)	
Au moins 1 molécule	18 (17,65)
AP1G n (%)	
Au moins 1 molécule	20 (19,61)
AP2G n (%)	

Au moins 1 molécule	68 (66,02)
Rispéridone/Palipéridone	25 (24,27)
Amisulpride	6 (5,83)
Thymorégulateurs n (%)	
Dépakote Au moins 1 molécule	6 (5,83)
Téralithe Au moins 1 molécule	1 (0,97)
Benzodiazépines et apparentés n (%)	
Au moins 1 molécule	17 (16,67)
Traitements des nausées et vomissements n (%)	
Pas de molécule	109 (100)
Antihypertenseurs n (%)	
Pas de molécule	109 (100)
Autres n (%)	

Morphine Méthadone Estrogènes	Pas de molécule	109 (100)

3/ Prévalence de l'hyperprolactinémie

La prévalence d'hyperPRL au sein de notre population était de 43,12%, soit 47 patients sur les 109 au total. L'écart type du groupe de patients avec une hyperPRL était de 9,66.

Sur les 109 patients de notre population, 24 étaient des femmes dont 15 patientes avaient une hyperPRL, soit une prévalence d'hyperPRL de 62,50% pour les femmes de notre étude. Chez les hommes, la prévalence était de 37,65% (32 patients avec hyperPRL sur 85 patients homme au total).

4/ Facteurs associés à l'hyperprolactinémie

Concernant les caractéristiques sociodémographiques de notre population, seul le genre était significativement différent entre les groupes avec et sans hyperPRL au sein de notre étude, avec un p-value à 0,03 (Tableau 6).

Tableau 6: Statut prolactinique et variables sociodémograhiques

Variables	**Total** n= 109	**HyperPRL**		**p value**
		Sans n= 62	Avec N= 47	
Catégories d'âge n (%)				0,84
<25 ans	36 (33,03)	21 (33,88)	15 (31,91)	
25 à 45 ans	62 (56,88)	34 (54,84)	28 (59,57)	
>45ans	11 (10,09)	7 (11,29)	4 (8,51)	
Genre n (%)				**0,03**
Homme	85 (77,98)	53 (85,48)	32 (68,08)	
Femme	24 (22,02)	9 (14,52)	15 (31,92)	
Statut marital n (%)				0,87
Célibataire	74 (89,16)	44 (88)	30 (90,91)	
Marié	5 (6,02)	3 (6)	2 (6,06)	
Divorcé	1 (1,20)	1 (2)	0 (0)	
Séparé	3 (3,61)	2 (4)	1 (3,03)	

Au niveau des caractéristiques cliniques, l'âge précoce de début de la maladie pouvant être apparenté à l'âge de prescription du premier traitement psychotrope chez les patients avec hyperPRL n'était pas significativement différent des patients sans hyperPRL (Tableau 7). Les antécédents de DT1, DT2, d'hypothyroïdie, de dyslipidémie, d'HTA, ainsi que le score à la PANSS (symptômes positifs) n'étaient pas non plus significativement différents que les patients aient ou non une hyperPRL.

Tableau 7: Statut prolactinique et variables cliniques

Variables	**Total** n= 109	**HyperPRL**		**p value**
		Sans n= 62	Avec n= 47	
Âge 1er traitement psychotrope				0,61
Année moyenne et (ET)	22,31 (7,50)	22,67 (6,49)	21,82 (8,75)	
Comorbidités somatiques n (%)				
IMC < 30	86 (82,69)	48 (78,69)	38 (88,37)	0,20
IMC > 30	18 (17,31)	13 (21,31)	5 (11,63)	
Statut tabagique	49 (47,12)	30 (51,72)	19 (41,30)	0,29

Statut ménopausique	3 (12,50)	2 (16,67)	1 (7,69)	0,49
Diabète de type 1	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0,15
Diabète de type 2	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0,23
Dysthyroïdie	5 (0,05)	4 (6,78)	1 (2,44)	0,31
Dyslipidémie	11 (10,78)	7 (11,67)	4 (9,52)	0,90
HTA	1 (0,99)	1 (1,67)	0 (0)	0,41
Nombre d'hospitalisations en psychiatrie				0,52
Moyenne (ET)	3,97 (3,84)	3,71 (3,64)	4,23 (4,04)	
Activité physique n (%)				0,79
0j/7	50 (79,37)	29 (80,56)	21 (77,78)	
1j/7	4 (6,35)	1 (2,78)	3 (11,11)	
2j/7	4 (6,35)	3 (8,33)	1 (3,70)	
3j/7	4 (6,35)	2 (5,55)	2 (7,41)	
4j/7	1 (1,59)	1 (1,)	0 (0)	
5j/7	0 (0)	0 (0)	0 (0)	

6j/7	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
7j/7	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Questionnaires cliniques PANSS				
Scores symptômes négatifs Moyenne et (ET)	21,11 (5,76)	20,97 (6,27)	21,25 (5,25)	0,81
Scores symptômes positifs Moyenne et (ET)	15,08 (4,94)	15,34 (4,96)	14,82 (4,92)	0,60
Scores généraux Moyenne et (ET)	37,16 (7,88)	36,85 (6,91)	37,48 (8,84)	0,68
Questionnaire CALGARY (dépression) Score CALGARY Moyenne et (ET)	4,08 (4,06)	3,43 (3,49)	4,96 (4,62)	0,45
Questionnaire YMRS (trouble de l'humeur) Score YMRS Moyenne et (ET)	2,29 (3,39)	2,17 (3,42)	2,46 (3,38)	0,66

Questionnaire PSQI (qualité du sommeil) Score PSQI Moyenne et (ET)	6,41 (3,27)	5,75 (2,54)	7,29 (3,94)	0,33
Questionnaire MARS (observance) Score MARS Moyenne et (ET)	6,34 (2,24)	6,21 (2,21)	6,51 (2,30)	0,50
Questionnaire QDV (qualité de vie) Score QDV Moyenne et (ET)	49,31 (17,15)	50,35 (18,89)	47,94 (14,60)	0,48

Au niveau des traitements prescrits au sein de notre population, les AP1G, l'amisulpride, les AD, le lithium ainsi que les benzodiazépines et apparentées n'ont montré aucune différence significative entre le groupe de patients avec hyperPRL et celui sans hyperPRL (Tableau 8).

Les patients traités par rispéridone ou palipéridone étaient significativement différents en fonction du groupe de patients avec et sans hyperPRL. On retrouvait un p-value à 0,0005 au sein de notre étude.

Tableau 8: Statut prolactinique et traitements en cours

Variables	**Total** n= 109	**HyperPRL**		**p value**
		Sans n= 62	Avec n= 47	
Antidépresseurs n (%)	18 (17,65)	11 (19,64)	7 (15,22)	0,56
AP1G n (%)	20 (19,61)	11 (19,64)	9 (19,57)	0,99
AP2G n (%)	68 (66,02)	38 (67,86)	30 (63,83)	0,67
Rispéridone/Palipéridone	25 (24,27)	6 (10,71)	19 (40,43)	**0,0005**
Amisulpride	6 (58,25)	3 (5,36)	3 (6,38)	0,82
Thymorégulateurs n (%)	7 (6,80)	4 (7,14)	3 (6,38)	
Dépakote	6 (5,82)	4 (7,14)	2 (4,26)	0,53
Téralithe	1 (0,97)	0 (0)	1 (2,13)	0,27
Benzodiazépines et apparentés n (%)	17 (16,67)	7 (14,89)	10 (18,18)	0,25

V-Discussion

Notre étude a permis de déterminer pour la 1er fois la prévalence en France de l'hyperPRL au sein d'une population de patients souffrant de schizophrénie.
Nous avons pu également mettre en évidence une proportion significativement plus élevée de femmes et de patients traités par rispéridone et/ou palipéridone qui avaient une hyperPRL au sein de cette population.
Par ailleurs, aucune différence significative concernant les autres variables d'intérêt décrites comme facteurs de risque d'hyperPRL au sein de la littérature n'a pu être mise en évidence entre les groupes de patients avec et sans hyperPRL.

Notre discussion portera tout d'abord sur l'analyse de nos résultats à la lumière de la littérature, en termes de prévalence d'hyperPRL et de ses facteurs associés.

Nous développerons par la suite nos hypothèses pouvant expliquer l'absence de différence significative sur le plan statistique au sein de notre étude concernant les AP1G et l'amisulpride entre le groupe de patients avec et sans hyperPRL ; traitements au potentiel hyperprolactinémiant non négligeable.

Nous discuterons par la suite des limites de notre étude, et enfin des perspectives concernant la prévention de l'hyperPRL des patients atteints de schizophrénie.

1/ Population

La population de notre étude a comme particularité d'émaner d'un Centre Expert. En effet, sur le plan national, le maillage de l'offre de soins est organisé de la manière suivante :
-Première ligne : les urgences psychiatriques
-Deuxième ligne : le suivi classique au sein des Centres Médico-Psychologiques, psychiatres libéraux, Hôpitaux De Jour etc…
-Troisième ligne : les centres ressources tels que le réseau des Centres Experts de la Fondation Fondamental.

Ces derniers interviennent dans le cadre d'une demande d'avis thérapeutique et/ou diagnostic. La population de notre étude est donc particulière en ce point, qu'elle est potentiellement plus sévère sur le plan clinique.

2/ Principaux résultats

Dans notre étude, la prévalence d'hyperPRL était de 43,12%. Sur les 109 patients de notre population, 24 étaient des femmes dont 15 patientes avaient une hyperPRL, soit une prévalence d'hyperPRL de 62,50% pour les femmes de notre étude. Chez les hommes, la prévalence était de 37,65% (32 patients avec hyperPRL sur 85 patients homme au total). Le ratio homme/femme de notre population, peut s'expliquer en partie par l'incidence de la schizophrénie plus élevée chez les hommes par rapport aux femmes. Le sexe ratio est de 1,4. Il est également plus important en milieu urbain par rapport au milieu rural (Bourguignon & Joubert, 2012). L'autre facteur explicatif est le fait que le trouble schizophrénique des patients reçus en Centre Expert est plus sévère avec une surreprésentation des hommes qui présentent une adaptation prémorbide inférieure, un début plus précoce, plus de symptômes négatifs et une évolution plus sévère que les femmes (Granat, A, S., & Pellet, J,. 2020).

Dans la littérature, un certain nombre d'études ont retrouvé des taux sériques de PRL significativement plus élevés chez les femmes que chez les hommes au sein d'une population de patients souffrant de schizophrénie (Akhondzadeh et al., 2006 ; Kuruvilla et al., 1992 ; Meltzer et al., 1984 ; Kinon et al., 2003 ; Charan et al., 2016).

L'étude de prévalence anglaise de Kinon et al. en 2003, auprès de 178 patients sous antipsychotiques, retrouvait une prévalence globale de l'hyperPRL de 33% (17,6% chez les hommes et de 47,3% chez les femmes) A l'inverse, d'autres auteurs comme, Meltzer et al. en 1974, n'ont retrouvé aucun impact du genre sur les taux de PRL sériques (Hummer et al., 2005; Meltzer et al., 1974).

Notre étude basée sur une cohorte française vient confirmer une prévalence importante d'hyperPRL au sein des populations de patients atteints de schizophrénie, tout comme l'étude de prévalence anglaise de Kinon et al. de 2003. Cependant, d'autres études de prévalence sur des cohortes françaises apparaissent nécessaires pour confirmer ce premier résultat.

Concernant la sévérité clinique des patients de l'étude, le score moyen de l'échelle de la PANSS était de 73,35. Ce score reste élevé pour des patients dont la

symptomatologie est stabilisée. La population de l'étude est donc sévère sur le plan de la symptomatologie tant sur les symptômes positifs (score moyen de 15,08), que les symptômes négatifs (score moyen de 21,11).

Au niveau des traitements, la prescription de rispéridone et/ou de palipéridone était significativement différente entre le groupe de patients avec et sans hyperPRL. On retrouvait un p-value de 0,0005 au sein de notre étude. Cette différence significative est importante, puisque malgré un faible échantillon, on retrouvait une différence marquée. Cependant, on ne retrouve pas de différence significative entre les deux groupes concernant la prise d'amisulpride au sein de la population, traitement au potentiel hyperprolactinémiant important (M. Byerly et al., 2007). Cela peut s'expliquer par un manque de puissance majeure, puisqu'en effet seulement 6 patients sur les 109 au total sont sous amisulpride (dont 50% de l'effectif n'a pas d'hyperPRL). Les 3 patients sous amisulpride et n'ayant pas d'hyperPRL, n'ont aucun traitement avec un potentiel hyperprolactinémiant autre, hormis un patient qui a de la clozapine en association ; molécule antipsychotique qui est une des moins hyperprolactinémiante (Bushe & Shaw, 2007; Kim et al., 2002; Kinon et al., 2003; Paparrigopoulos et al., 2007). Dans certains cas, des baisses de PRL ont été signalées avec l'utilisation de la clozapine (Breier et al., 1999; Volavka et al., 2004). Certaines de ces études font état de baisses par rapport aux niveaux de base élevés de la PRL sérique, c'est-à-dire chez les patients dont la clozapine a été introduite à la suite d'autres médicaments produisant une hyperPRL (Markianos et al., 2001; Volavka et al., 2004). Il est important de le souligner, car le patient sous bithérapie (amisulpride et clozapine) a un taux de prolactinémie de 19,5 ng/l, soit un taux à la limite de la norme supérieure du laboratoire. Enfin, le second des 3 patients sous amisulpride et sans hyperPRL (taux de PRL à 17,9 ng/l), est sous aripiprazole. Cette molécule est associée à un effet neutre ou diminuant les taux de PRL sérique dans toute la gamme des doses lors d'essais cliniques conduits chez des patients souffrant de schizophrénie et de troubles bipolaires (Barzman et al., 2004; Rugino & Janvier, 2005). L'ensemble de ces éléments peuvent expliquer l'absence de différences significatives entre les deux groupes et la prise d'amisulpride dans notre étude (Annexe : tableau 12).

Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les deux groupes concernant les AP1G. Ce résultat peut paraître surprenant. En effet, les AP1G sont des molécules classiquement associées à un risque d'hyperPRL. Ils sont également potentiellement pourvoyeurs d'effets secondaires importants liés au blocage dopaminergique, raison pour laquelle ils sont moins utilisés en pratique clinique que les AP2G. Ainsi, l'absence de différence significative, pourrait s'expliquer comme pour l'amisulpride par un échantillon de patients insuffisant (20 patients seulement sont sous AP1G avec la répartition suivante : 11 patients avec hyperPRL et 9 patients sans hyperPRL) ; (Annexe : Tableau 10 et 11). Parmi les 9 patients, 3 sont sous aripiprazole (traitement pouvant avoir un potentiel hypoprolactinémiant) et 4 n'ont pas la posologie de l'AP1G de renseignée. Hors, l'augmentation des taux de PRL est dose dépendante en ce qui concerne les AP1G. Il est possible que des posologies faibles puissent avoir été prescrites, ce qui pourrait minimiser l'effet hyperprolactinémiant. Enfin, seules trois molécules sont associées aux AP1G, à savoir l'olanzapine, la clozapine et l'alprazolam. Dans la littérature, il est rapporté que l'olanzapine et la clozapine ne présentent pas d'effet prolongé sur l'augmentation de la PRL, l'augmentation de leur sécrétion est transitoire après la prise et revient à la normale avant la prise suivante. Il est important de noter qu'il n'y a pas d'effet cumulatif pour ces deux molécules (Fitzgerald & Dinan, 2008; Kapur & Seeman, 2001). Concernant l'alprazolam, son potentiel hyperprolactinémiant est limité et non encore établi avec certitude (Blandin et al., 2020 ; Karagianis & Baksh, 2003 ; Zemishlany et al., 1990) ; (Annexe : Tableau 13).

En dehors du genre et de la rispéridone/palipéridone, aucun facteur associé autre n'était significativement différent entre le groupe avec et sans hyperPRL. La différence pouvant jouer un rôle concernant le risque d'hyperPRL reste donc centrée sur un effet iatrogène médicamenteux. Même si notre cohorte comprenait des patients plus sévères, aucune caractéristique clinique n'apparaissait significativement différente en fonction de la présence ou l'absence d'une hyperPRL. Il ne semble donc pas exister de profil clinique associé à l'hyperPRL.

3/ Limites

Devant la taille de la population d'étude relativement modeste, il serait intéressant de pouvoir valider nos résultats sur une cohorte de patients de plus grande ampleur et de manière multicentrique en France.

Notre étude est une étude transversale et rétrospective, en ce sens, nous ne pouvons établir de lien de causalité, ni n'avons pu capturer l'aspect chronique, fluctuant et évolutif de l'impact potentiel de l'hyperPRL au sein de la population de patients souffrant de schizophrénie.

Une des limites de notre étude porte également sur le seuil de la PRL sérique retenu. Il est important de préciser que les laboratoires d'analyses ont des normes de dosages de PRL qui peuvent varier d'un site à l'autre. Malgré tout, les tests les plus couramment utilisés sont rattachés aux standards internationaux de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS 84/500), à savoir 1ng= 212,2 μUI ou 1 microUI= 0,047 ng. Certains laboratoires donnent des normes différentes entres les hommes et les femmes, ainsi qu'entre les femmes pré et post-ménopausées.

Dans notre étude, le seuil de PRL sérique a été retenu à 20 ng/l pour les hommes comme pour les femmes. Le choix du seuil a été décidé en collaboration avec le laboratoire d'analyses du CHU de Clermont-Ferrand, respectant leurs propres normes concernant le taux de PRL sérique. Nous avons fait le choix de ne pas attribuer un seuil différent entre les femmes et les hommes dans le but de ne pas majorer la prévalence d'hyperPRL au sein de la population d'étude de notre cohorte. Enfin, le statut ménopausique était très peu renseigné au sein de la population (seulement 3 des 24 femmes au total). Nous avons décidé de ne pas choisir de normes de PRL sérique spécifiques, en fonction du statut ménopausique par manque de puissance manifeste concernant cette donnée clinique.

Nous rajouterons, qu'il serait important d'effectuer les dosages dans des conditions similaires ainsi qu'au niveau de laboratoires avec lesquels le praticien à une habitude et connaissances des kits de dosage.

Notre base de données ne nous a pas permis de pouvoir confronter certains facteurs décrits comme significativement associés avec l'hyperPRL dans les populations souffrant de schizophrénie. L'ensemble de ces données manquantes étaient :

- les antécédents addictologiques

- les antécédents de cancer du sein

- les antécédents familiaux d'hyperPRL

- la DMO

- le taux d'œstrogène, le taux de testostérone et le taux de progestérone

- la calcémie

- le taux des hormones thyroïdiennes circulantes T3 et T4 , hormones qui agissent sur la libération de la PRL en inhibant physiologiquement la sécrétion de TRH (Engelking & Rebar, 2012 ; Touraine & Goffin, 2005)

- Certains traitements pourvoyeurs d'hyperPRL, autres que les psychotropes comme les antihistaminique H2

En effet, il serait intéressant de pouvoir analyser si on retrouve une différence significative entre les deux groupes avec et sans hyperPRL, en ce qui concerne la tolérance au glucose (impliquant une diminution de la sensibilité à l'insuline), suggérant que l'hyperPRL pourrait être un facteur de morbi-mortalité cardiovasculaire chez les patients atteints de schizophrénie sous antipsychotique, ou encore à savoir si la population de patients souffrant de schizophrénie et ayant une hyperPRL sont plus à risque de diminuer leur DMO du fait de leurs facteurs associés tels que le tabagisme, la polydipsie entrainant une hypercalcémie, une diminution de l'exposition à la lumière du soleil, une consommation excessive d'alcool, une mauvaise alimentation, un manque d'exercice physique et éventuellement la schizophrénie en elle-même (Misra et al., 2004 ; Naidoo et al., 2003). De plus, la relation entre la réduction de la DMO et la prise d'antipsychotiques induisant une augmentation de la PRL sérique chez les patients souffrant de schizophrénie (Hummer et al., 2005 ; O'Keane & Meaney, 2005), pourrait être due à la relation entre les hormones sexuelles

associées à l'hyperPRL (O'Keane & Meaney, 2005). Une donnée qui était manquante au sein de notre thésaurus.

Une autre limite de notre étude, est l'absence de renseignement concernant les antécédents de cancer du sein de notre cohorte. En effet, une élévation soutenue de la PRL pourrait prédisposer à un risque accru de cancer du sein (Harvey et al., 2006). Dans une étude prospective réalisée par Hankinson et al, les femmes ménopausées dont le taux de PRL sérique se situait dans les 25 % supérieurs à la norme du laboratoire de référence, présentaient un risque environ deux fois plus élevé de cancer du sein que celles dont les taux de PRL sérique se situaient dans les 25 % inférieurs. L'étude de Wang et al., en 2002, a retrouvé que l'utilisation d'antipsychotiques augmentant la PRL était associée à une augmentation de 16 % du cancer du sein. Des doses cumulées plus importantes d'antipsychotiques étaient également apparemment corrélées à un risque plus élevé de développer un cancer du sein (Wang et al., en 2002). Ainsi, il aurait été intéressant de pouvoir confronter ces hypothèses au sein de notre population.

Concernant les traitements autres que les psychotropes pouvant être à l'origine d'une augmentation des taux de PRL sérique, il s'avère qu'aucune de ces molécules figurait dans les données relatives aux prescriptions. Il est possible que seuls les psychotropes aient été renseignés dans la base de données. Ainsi, aucune différence significative n'a pu être retrouvée entre les deux groupes quant aux traitements hors psychotropes.

Enfin, l'accès à la clinique des patients et particulièrement celle touchant la sphère sexuelle a pu être une limite importante. En effet, Il s'agit d'une symptomatologie potentiellement gênante, et les patients peuvent être réticents à fournir des informations cliniques spontanément. Dans l'étude de Bostwick et al., 10 % des patients ont spontanément déclaré présenter un dysfonctionnement sexuel. Toutefois, lorsque spécifiquement cette complication a été recherchée par le clinicien, le pourcentage monte jusqu' à 68% (Bostwick et al., 2009). La présence de cette symptomatologie ne peut être révélée que par un interrogatoire fin et averti de la part du clinicien. Les données faisant référence aux symptômes d'hyperPRL au sein du thésaurus du Centre Expert de Clermont-Ferrand et en particulier au trouble sexuel n'étaient pas disponibles pour les populations souffrant de schizophrénie. On peut s'interroger sur les raisons d'une mauvaise observance au sein de la population de

l'étude. Il est possible qu'une symptomatologie à type de trouble sexuel puisse avoir une part non négligeable dans le manque de compliance au traitement.

4/ Perspectives

Notre étude montre une prévalence élevée d'hyperPRL au sein de la population souffrant de schizophrénie. Il est nécessaire de doser la PRL en pratique clinique ainsi que d'améliorer les connaissances des praticiens sur le sujet.

Actuellement, selon les recommandations, si le dosage est normal, la surveillance n'est pas nécessaire en dehors d'une symptomatologie évocatrice ou toute modification sur le plan de la thérapeutique médicamenteuse (Peveler et al., 2008). Les recommandations des experts suggèrent que la présence de symptômes cliniques et leur gravité devrait dicter le changement de stratégie de traitement d'un patient et non un taux élevé de PRL sérique (Marder et al., 2004). Cependant, il semble que cela pourrait amener à sous-estimer les risques de l'hyperPRL à long terme sur le plan de la santé publique, face aux effets potentiellement graves à long terme mais avec une clinique silencieuse et/ou nécessitant un interrogatoire proactif. Ainsi, l'hyperPRL seule pourrait être un critère raisonnable pour changer la thérapeutique médicamenteuse en faveur d'une molécule moins hyperprolactinémiante, tout en orientant le patient auprès d'un spécialiste afin de faire un bilan plus poussé.

Il serait intéressant de pouvoir faire une étude longitudinale avec un effectif de patients plus important sur le sujet afin d'identifier les facteurs associés à l'hyperPRL au sein des populations souffrant de schizophrénie et ainsi aider à l'amélioration clinique et biologique des patients sous antipsychotiques.

CONCLUSION

L'hyperPRL est un effet secondaire courant et grave des traitements psychotropes et plus fréquemment des antipsychotiques (Haddad & Wieck, 2004), en particulier chez les femmes, avec une prévalence entre 42%–66% (Uriel Halbreich & Kahn, 2003). Elle a des effets conséquents à court et à long terme. Certaines personnes restent asymptomatiques, mais d'autres peuvent présenter un large éventail de symptômes résultant soit des effets directs de la PRL sur les tissus corporels (galactorrhée, gynécomastie), soit des effets secondaires liés au système endocrinien (dysfonctionnement sexuel et reproductif à court terme, et éventuellement un risque de tumorigenèse et d'ostéoporose à plus long terme) (Uriel Halbreich & Kahn, 2003). Les effets secondaires à court terme peuvent avoir un impact négatif sur l'observance du traitement, et les effets à long terme peuvent avoir des conséquences graves sur la santé. Les psychotropes ont des propensions différentes à provoquer une élévation de la PRL. Il a été démontré que les antipsychotiques de première génération présentaient le plus grand risque de provoquer une hyperPRL. Cependant, les antipsychotiques de deuxième génération, en particulier la rispéridone et son métabolite actif, la palipéridone, augmentent également fréquemment la sécrétion de PRL (Byerly et al., 2007) ; sans oublier les neuroleptiques cachés comme les antiémétiques ou encore les morphiniques, certains antidépresseurs ou antihistaminiques H2 pour ne citer que les plus hyperprolactinémiants.

L'hyperPRL induite par les antipsychotiques est sous-estimée car très probablement insuffisamment recherchée. Elle est quasiment systématiquement symptomatique mais les signes cliniques ne sont pas souvent rapportés par les patients de manière spontanée. Ce qui signifie que sans un interrogatoire médical orienté et fin de la part d'un praticien averti, seuls les patients pour lesquels des signes cliniques patents sont évoqués font l'objet d'un dosage de PRL.

La littérature actuelle est très pauvre quant à l'étude de la relation entre les troubles psychotiques et l'hyperPRL, on ne retrouve aucune donnée concernant la prévalence en France ainsi que sur les caractéristiques des patients associés à l'hyperPRL.

La prévalence d'hyperPRL au sein de notre cohorte était de 43,12% pour l'ensemble de la population, de 62,50% pour les femmes et de 37,65% pour les hommes.

Notre étude confirme la place des AP2G concernant leur différence significative entre les groupes de patients avec et sans hyperPRL. Les AP2G ont été développés dans le but de minimiser les effets secondaires liés au blocage dopaminergique (symptômes extrapyramidaux principalement) très présents au sein des antipsychotiques de première génération. Les AP2G ont souvent été présentés comme des molécules avec une meilleure tolérance clinique que les AP1G. Cependant les effets endocriniens des AP2G et particulièrement de la rispéridone, palipéridone et de l'amisulpride sur la prolactinémie sont non négligeables. Il est important de sensibiliser les médecins et particulièrement lors d'une prescription d'AP2G chez des sujets jeunes, qui plus est chez les jeunes femmes. L'hyperPRL au sein de notre étude, ne semble pas liée à la sévérité clinique de la population ; il ne semble pas y avoir de profil clinique associé à l'hyperPRL. De plus, les praticiens ne prennent pas en compte suffisamment le risque d'hyperprolactinémie induit par les psychotropes et particulièrement avec les antipsychotiques.
L'hyperPRL doit faire l'objet d'une recherche attentive, au travers d'un bilan pré-thérapeutique avec un interrogatoire proactif et d'une surveillance accrue des patients sous psychotropes, s'intégrant dans l'analyse d'un rapport bénéfice/risque sur le plan de la thérapeutique médicamenteuse .
Une sélection plus minutieuse des molécules doit permettre de minimiser le risque d'hyperPRL au sein des populations souffrant de schizophrénie.

Une étude de plus grande ampleur pourrait venir confirmer les chiffres élevés concernant la prévalence d'hyperPRL au sein des populations de patients souffrant de schizophrénie en France et d'étudier les relations mises en évidence entre l'hyperPRL et certains facteurs au sein de la littérature. Une meilleure connaissance de ces intrications pourrait permettre la mise en place de recommandations nouvelles quant à la prévention et la prise en charge de l'hyperPRL induite par les psychotropes et en particulier les antipsychotiques.

REFERENCES

Abraham, G., Paing, W. W., Kaminski, J., Joseph, A., Kohegyi, E., & Josiassen, R. C. (2003). Effects of elevated serum prolactin on bone mineral density and bone metabolism in female patients with schizophrenia : A prospective study. *The American Journal of Psychiatry*, *160*(9), 1618-1620.

Akhondzadeh, S., Rezaei, F., Larijani, B., Nejatisafa, A.-A., Kashani, L., & Abbasi, S. H. (2006). Correlation between testosterone, gonadotropins and prolactin and severity of negative symptoms in male patients with chronic schizophrenia. *Schizophrenia Research*, *84*(2-3), 405-410.

Alfaro, C. L., Wudarsky, M., Nicolson, R., Gochman, P., Sporn, A., Lenane, M., & Rapoport, J. L. (2002). Correlation of Antipsychotic and Prolactin Concentrations in Children and Adolescents Acutely Treated with Haloperidol, Clozapine, or Olanzapine. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, *12*(2), 83-91.

Alosaimi, F. D., Fallata, E. O., Abalhassan, M., Alhabbad, A., Alzain, N., Alhaddad, B., & Alassiry, M. Z. (2018). Prevalence and risk factors of hyperprolactinemia among patients with various psychiatric diagnoses and medications. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice*, *22*(4), 274-281.

Anderson, G. M., Scahill, L., McCracken, J. T., McDougle, C. J., Aman, M. G., Tierney, E., Arnold, L. E., Martin, A., Katsovich, L., Posey, D. J., Shah, B., & Vitiello, B. (2007). Effects of short- and long-term risperidone treatment on prolactin levels in children with autism. *Biological Psychiatry*, *61*(4), 545-550.

ANSM, 2008. Rapport du contrôle de marché des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro de dosage de prolactine.

ASNM, 2013. Rispéridone.

Arvanitis, L. A., & Miller, B. G. (1997). Multiple fixed doses of « Seroquel » (quetiapine) in patients with acute exacerbation of schizophrenia : A comparison with haloperidol and placebo. The Seroquel Trial 13 Study Group. *Biological Psychiatry*, *42*(4), 233-246.

Assion, H.-J., Reinbold, H., Lemanski, S., Basilowski, M., & Juckel, G. (2008). Amisulpride augmentation in patients with schizophrenia partially responsive or unresponsive to clozapine. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pharmacopsychiatry*, *41*(1), 24-28.

Atmaca, M., Kuloglu, M., & Tezcan, E. (2005). A new atypical antipsychotic : Quetiapine-induced sexual dysfunctions. *International Journal of Impotence Research*, *17*(2), 201-203.

Barton, A. C., Lahti, R. A., Piercey, M. F., & Moore, K. E. (1989). Autoradiographic identification of prolactin binding sites in rat median eminence. *Neuroendocrinology*, *49*(6), 649-653.

Barzman, D. H., DelBello, M. P., Kowatch, R. A., Gernert, B., Fleck, D. E., Pathak, S., Rappaport, K., Delgado, S. V., Campbell, P., & Strakowski, S. M. (2004). The effectiveness and tolerability of aripiprazole for pediatric bipolar disorders : A retrospective chart review. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, *14*(4), 593-600.

Ben-Jonathan, N., & Hnasko, R. (2001). Dopamine as a prolactin (PRL) inhibitor. *Endocrine Reviews*, *22*(6), 724-763.

Berendsen, S., Van Der Veen, N. M., Van Tricht, M. J., De Haan, L. (2019). Psychometric properties of the DSM-5 Clinician-Rated Dimensions of Psychosis Symptom Severity.

Bhattacharjee, J., & El-Sayeh, H. G. G. (2008). Aripiprazole versus typicals for schizophrenia. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, *1*, CD006617.

Biederman, J., Mick, E., Wozniak, J., Aleardi, M., Spencer, T., & Faraone, S. V. (2005). An open-label trial of risperidone in children and adolescents with bipolar disorder. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, *15*(2), 311-317.

Biedermann, F., & Fleischhacker, W. W. (2016). Psychotic disorders in DSM-5 and ICD-11. *CNS Spectrums*, *21*(4), 349-354.

Bobes, J., Garc A-Portilla, M. P., Rejas, J., Hern Ndez, G., Garcia-Garcia, M., Rico-Villademoros, F., & Porras, A. (2003). Frequency of sexual dysfunction and other reproductive side-effects in patients with schizophrenia treated with risperidone, olanzapine, quetiapine, or haloperidol : The results of the EIRE study. *Journal of Sex & Marital Therapy*, *29*(2), 125-147.

Bobes, Julio, Rejas, J., Garcia-Garcia, M., Rico-Villademoros, F., García-Portilla, M. P., Madrigal, M., & Hernández, G. (2002). Frequency of Extrapyramidal Adverse Reactions in Schizophrenic Outpatients Treated with Risperidone, Olanzapine, Quetiapine or Haloperidol : Results of the EIRE Study. *Clinical Drug Investigation*, *22*(9), 609-622.

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.

Bostwick, J. R., Guthrie, S. K., & Ellingrod, V. L. (2009). Antipsychotic-induced hyperprolactinemia. *Pharmacotherapy*, *29*(1), 64-73.

Bouligand, J., Guiochon-Mantel, A., & Young, J. (2009). Le rôle du neuropeptide GnRH dans la cascade gonadotrope enfin validé dans l'espèce humaine. *médecine/sciences*, *25*(10), 791-793.

Bourguignon, A., & Joubert, P. (2012). 4. Aspects épidémiologiques et évolutifs de la schizophrénie. In *Pathologies schizophréniques* (p. 37-43). Lavoisier.

Breier, A. F., Malhotra, A. K., Su, T. P., Pinals, D. A., Elman, I., Adler, C. M., Lafargue, R. T., Clifton, A., & Pickar, D. (1999). Clozapine and risperidone in chronic schizophrenia : Effects on symptoms, parkinsonian side effects, and neuroendocrine response. *The American Journal of Psychiatry*, *156*(2), 294-298.

Buis, W. (1992). Patients' opinions concerning side effects of depot neuroleptics. *The American Journal of Psychiatry*, *149*(6), 844-845.

Bushe, C., & Shaw, M. (2007). Prevalence of hyperprolactinaemia in a naturalistic cohort of schizophrenia and bipolar outpatients during treatment with typical and atypical antipsychotics. *Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)*, *21*(7), 768-773.

Byerly, M. J., Lescouflair, E., Weber, M. T., Bugno, R. M., Fisher, R., Carmody, T., Varghese, F., & Rush, A. J. (2004). An open-label trial of quetiapine for antipsychotic-induced sexual dysfunction. *Journal of Sex & Marital Therapy*, *30*(5), 325-332.

Byerly, M., Suppes, T., Tran, Q.-V., & Baker, R. A. (2007a). Clinical implications of antipsychotic-induced hyperprolactinemia in patients with schizophrenia spectrum or bipolar spectrum disorders : Recent developments and current perspectives. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, *27*(6), 639-661.

Byerly, M., Suppes, T., Tran, Q.-V., & Baker, R. A. (2007b). Clinical implications of antipsychotic-induced hyperprolactinemia in patients with schizophrenia spectrum or bipolar spectrum disorders : Recent developments and current perspectives. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, *27*(6), 639-661.

Chanson, P,. Young, J., 2015. *Hyperprolactinémie*. EM-Consulte.

Charan, A., Shewade, D. G., Rajkumar, R. P., & Chandrasekaran, A. (2016). Relation between serum prolactin levels and antipsychotic response to risperidone in patients with schizophrenia. *Psychiatry Research*, *240*, 209-213.

Chevalier, N., 2013. Axe hypothalamo-hypophysaire. Service d'Endocrinologie-Médecine de la Reproduction Hôpital de l'Archet 1.

Chou, J. C.-Y., Douyon, R., Czobor, P., Volavka, J., & Cooper, T. B. (1998). Change in plasma prolactin and clinical response to haloperidol in schizophrenia and schizoaffective disorder. *Psychiatry Research*, *81*(1), 51-55.

Chouinard, G., Annable, L., Jones, B. D., & Collu, R. (1981). Lack of tolerance to long-term neuroleptic treatment in dopamine tuberoinfundibular system. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *64*(5), 353-362.

Citrome, L., & Volavka, J. (2004). The promise of atypical antipsychotics : Fewer side effects mean enhanced compliance and improved functioning. *Postgraduate Medicine*, *116*(4), 49-51, 55-59, 63.

Correll, C. U., Rummel-Kluge, C., Corves, C., Kane, J. M., & Leucht, S. (2009). Antipsychotic combinations vs monotherapy in schizophrenia : A meta-analysis of randomized controlled trials. *Schizophrenia Bulletin*, *35*(2), 443-457.

Cosi, C., Carilla-Durand, E., Assié, M. B., Ormiere, A. M., Maraval, M., Leduc, N., & Newman-Tancredi, A. (2006). Partial agonist properties of the antipsychotics SSR181507, aripiprazole and bifeprunox at dopamine D2 receptors : G protein activation and prolactin release. *European Journal of Pharmacology*, *535*(1), 135-144.

Croonenberghs, J., Fegert, J. M., Findling, R. L., De smedt, G., & Van dongen, S. (2005). Risperidone in Children With Disruptive Behavior Disorders and Subaverage Intelligence : A 1-Year, Open-Label Study of 504 Patients. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, *44*(1), 64-72.

Dahlöf, B. (2010). Cardiovascular disease risk factors : Epidemiology and risk assessment. *The American Journal of Cardiology*, *105*(1 Suppl), 3A-9A.

Daniels, R., & Nicoll, L. H. (2011). *Contemporary Medical-Surgical Nursing, Volume 1* (2nd edition). Delmar Cengage Learning.

David, S. R., Taylor, C. C., Kinon, B. J., & Breier, A. (2000). The effects of olanzapine, risperidone, and haloperidol on plasma prolactin levels in patients with schizophrenia. *Clinical Therapeutics*, *22*(9), 1085-1096.

de Leon, J., Diaz, F. J., Josiassen, R. C., & Simpson, G. M. (2004). Possible individual and gender differences in the small increases in plasma prolactin levels seen during clozapine treatment. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, *254*(5), 318-325.

Denef, C., & Andries, M. (1983). Evidence for paracrine interaction between gonadotrophs and lactotrophs in pituitary cell aggregates. *Endocrinology*, *112*(3), 813-822.

DSM-5, 2015. Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux.

Dutta & Dilip Kumar, 2011. *Recent Advances Gyne Endocrinology*
Emerson, M. R. (2007). The Central Endocrine Glands : Intertwining Physiology and Pharmacy. *American Journal of Pharmaceutical Education*, *71*(5).

Emsley, R., Turner, H. J., Schronen, J., Botha, K., Smit, R., & Oosthuizen, P. P. (2004). A single-blind, randomized trial comparing quetiapine and haloperidol in the treatment of tardive dyskinesia. *The Journal of Clinical Psychiatry*, *65*(5), 696-701.

Engelking, L., & Rebar, A. H. (2012). *Metabolic and Endocrine Physiology, Third Edition*. CRC Press.

Fahie-Wilson, M. N., John, R., & Ellis, A. R. (2005). Macroprolactin; high molecular mass forms of circulating prolactin. *Annals of Clinical Biochemistry*, *42*(Pt 3), 175-192.

Feek, C. M., Sawers, J. S., Brown, N. S., Seth, J., Irvine, W. J., & Toft, A. D. (1980). Influence of thyroid status on dopaminergic inhibition of thyrotropin and prolactin secretion : Evidence for an additional feedback mechanism in the control of thyroid hormone secretion. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, *51*(3), 585-589.

Finn, S. E., Bailey, J. M., Schultz, R. T., & Faber, R. (1990). Subjective utility ratings of neuroleptics in treating schizophrenia. *Psychological Medicine*, *20*(4), 843-848.

Fitzgerald, P., & Dinan, T. G. (2008). Prolactin and dopamine : What is the connection? A Review Article: *Journal of Psychopharmacology*.

Fric, M., & Laux, G. (2003). [Plasma prolactin level and incidence of adverse endocrinologic effects during therapy with atypical neuroleptics]. *Psychiatrische Praxis*, *30 Suppl 2*, S97-101.

Friesen, H., Guyda, H., & Hardy, J. (1970). Biosynthesis of Human Growth Hormone and Prolactin. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *31*(6), 611-624.

Gefvert, O., Lundberg, T., Wieselgren, I. M., Bergström, M., Långström, B., Wiesel, F., & Lindström, L. (2001). D(2) and 5HT(2A) receptor occupancy of different doses of quetiapine in schizophrenia : A PET study. *European Neuropsychopharmacology: The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, *11*(2), 105-110.

Ghadirian, A. M., Chouinard, G., & Annable, L. (1982). Sexual dysfunction and plasma prolactin levels in neuroleptic-treated schizophrenic outpatients. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, *170*(8), 463-467.

Goffin, V., Binart, N., Touraine, P., & Kelly, P. A. (2002). Prolactin : The new biology of an old hormone. *Annual Review of Physiology*, *64*, 47-67.

Goodman & Gilman's., 2005.The pharmacologic basis of therapeutics, 11th ed. New York : McGraw-Hill Companies.

Granat, A, S., & Pellet, J,. 2020. *Vaut-il mieux être un homme ou une femme si l'on doit présenter une schizophrénie ?* Site Internet du ORSPERE SAMDARRA.

Greenspan, S. L., Neer, R. M., Ridgway, E. C., & Klibanski, A. (1986). Osteoporosis in men with hyperprolactinemic hypogonadism. *Annals of Internal Medicine*, *104*(6), 777-782.

Greenspan, S. L., Oppenheim, D. S., & Klibanski, A. (1989). Importance of gonadal steroids to bone mass in men with hyperprolactinemic hypogonadism. *Annals of Internal Medicine*, *110*(7), 526-531.

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. *The 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. Vol. 32, No. 3— Karger Publishers*.

Gruen, P. G., Sachar, E. J., Altman, N., Langer, G., Tabrizi, M. A., & Halpern, F. S. (1978). Relation of plasma prolactin to clinical response in schizophrenic patients. *Archives of General Psychiatry*, *35*(10), 1222-1227.

Gudelsky, G. A., & Porter, J. C. (1980). Release of dopamine from tuberoinfundibular neurons into pituitary stalk blood after prolactin or haloperidol administration. *Endocrinology*, *106*(2), 526-529.

Guédeney, N., Delbrouck, M., Consoli, S., Pomerleau, G., & Hayez, J.-Y. (2019). *Psychopathologie : Manuel à l'usage du médecin et du psychothérapeute*. De Boeck Supérieur.

Guille, C., Sachs, G. S., & Ghaemi, S. N. (2000). A naturalistic comparison of clozapine, risperidone, and olanzapine in the treatment of bipolar disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry*, *61*(9), 638-642.

Haddad, P. M., & Wieck, A. (2004). Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia : Mechanisms, clinical features and management. *Drugs*, *64*(20), 2291-2314.

Halbreich, U., Kinon, B. J., Gilmore, J. A., Kahn, L. S., 2003. *Elevated prolactin levels in patients with schizophrenia : Mechanisms and related adverse effects— ScienceDirect*.

Halbreich, U. (2007). Osteoporosis, schizophrenia and antipsychotics : The need for a comprehensive multifactorial evaluation. *CNS Drugs*, *21*(8), 641-657.

Halbreich, U., & Kahn, L. S. (2003). Hyperprolactinemia and schizophrenia : Mechanisms and clinical aspects. *Journal of Psychiatric Practice*, *9*(5), 344-353.

Hankinson, S. E., Willett, W. C., Michaud, D. S., Manson, J. E., Colditz, G. A., Longcope, C., Rosner, B., & Speizer, F. E. (1999). Plasma prolactin levels and subsequent risk of breast cancer in postmenopausal women. *Journal of the National Cancer Institute*, *91*(7), 629-634.

Harvey, P. W., Everett, D. J., & Springall, C. J. (2006). Hyperprolactinaemia as an adverse effect in regulatory and clinical toxicology : Role in breast and prostate cancer. *Human & Experimental Toxicology*, *25*(7), 395-404.

Hellings, J. A., Zarcone, J. R., Valdovinos, M. G., Reese, R. M., Gaughan, E., & Schroeder, S. R. (2005). Risperidone-induced prolactin elevation in a prospective study of children, adolescents, and adults with mental retardation and pervasive developmental disorders. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, *15*(6), 885-892.

Hirschfeld, R. M. A., Keck, P. E., Kramer, M., Karcher, K., Canuso, C., Eerdekens, M., & Grossman, F. (2004). Rapid antimanic effect of risperidone monotherapy : A 3-week multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *The American Journal of Psychiatry*, *161*(6), 1057-1065.

Hökfelt, T., & Fuxe, K. (1972). Effects of prolactin and ergot alkaloids on the tubero-infundibular dopamine (DA) neurons. *Neuroendocrinology*, *9*(2), 100-122.

Huber, T. J., Rollnik, J., Wilhelms, J., von zur Mühlen, A., Emrich, H. M., & Schneider, U. (2001). Estradiol levels in psychotic disorders. *Psychoneuroendocrinology*, *26*(1), 27-35.

Hummer, M., Malik, P., Gasser, R. W., Hofer, A., Kemmler, G., Moncayo Naveda, R. C., Rettenbacher, M. A., & Fleischhacker, W. W. (2005). Osteoporosis in patients with schizophrenia. *The American Journal of Psychiatry*, *162*(1), 162-167.

I. Besnard, , V. Auclair a,∗, , G. Callery b, C. Gabriel-Bordenavea, & , C. Robergea. (2002). *Antipsychotic-drug-induced hyperprolactinemia : Physiopathology, clinical features and guidance*.

John Whitehead, S. A. (1707). *Clinical Endocrinology 1st Edition by Whitehead, Saffron A., Miell, John (2012) Paperback*. Scion Publishing Ltd.

Kane, J., Canas, F., Kramer, M., Ford, L., Gassmann-Mayer, C., Lim, P., & Eerdekens, M. (2007). Treatment of schizophrenia with paliperidone extended-release tablets : A 6-week placebo-controlled trial. *Schizophrenia Research*, *90*(1-3), 147-161.

Kaneda, Y., & Fujii, A. (2002). Gynecomastia with sulpiride. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, *27*(1), 75-77.

Kaneda, Yasuhiro, Fujii, A., Yamaoka, T., Morimoto, T., & Nagamine, I. (2000). Neither gynecomastia nor galactorrhea is a common side effect of neuroleptics in male patients. *Neuro Endocrinology Letters*, *21*(6), 447-451.

Kapur, S., & Seeman, P. (2001). Does fast dissociation from the dopamine d(2) receptor explain the action of atypical antipsychotics? : A new hypothesis. *The American Journal of Psychiatry*, *158*(3), 360-369.

Kapur, S., Zipursky, R., Jones, C., Shammi, C. S., Remington, G., & Seeman, P. (2000). A positron emission tomography study of quetiapine in schizophrenia : A preliminary finding of an antipsychotic effect with only transiently high dopamine D2 receptor occupancy. *Archives of General Psychiatry*, *57*(6), 553-559.

Karagianis, J. L., & Baksh, A. (2003). High-dose olanzapine and prolactin levels. *The Journal of Clinical Psychiatry*, *64*(10), 1192-1194.

Keck, C., Tempfer, C. B., & Hugues, J. N. (2007). *Conservative Infertility Management* (1er édition). CRC Press.

Keck, P. E., Marcus, R., Tourkodimitris, S., Ali, M., Liebeskind, A., Saha, A., Ingenito, G., & Aripiprazole Study Group. (2003). A placebo-controlled, double-blind study of the efficacy and safety of aripiprazole in patients with acute bipolar mania. *The American Journal of Psychiatry*, *160*(9), 1651-1658.

Kelly, D. L., & Conley, R. R. (2004). Sexuality and schizophrenia : A review. *Schizophrenia Bulletin*, *30*(4), 767-779.

Kelly, D. L., & Conley, R. R. (2006). A randomized double-blind 12-week study of quetiapine, risperidone or fluphenazine on sexual functioning in people with schizophrenia. *Psychoneuroendocrinology*, *31*(3), 340-346.

Khanna, S., Vieta, E., Lyons, B., Grossman, F., Eerdekens, M., & Kramer, M. (2005). Risperidone in the treatment of acute mania : Double-blind, placebo-controlled study. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, *187*, 229-234.

Kim, K.-S., Pae, C.-U., Chae, J.-H., Bahk, W.-M., Jun, T.-Y., Kim, D.-J., & Dickson, R. A. (2002). Effects of olanzapine on prolactin levels of female patients with schizophrenia treated with risperidone. *The Journal of Clinical Psychiatry*, *63*(5), 408-413.

Kinon, B. J., Gilmore, J. A., Liu, H., & Halbreich, U. M. (2003). Prevalence of hyperprolactinemia in schizophrenic patients treated with conventional antipsychotic medications or risperidone. *Psychoneuroendocrinology*, *28 Suppl 2*, 55-68.

Knegtering, H., van der Moolen, A. E. G. M., Castelein, S., Kluiter, H., & van den Bosch, R. J. (2003). What are the effects of antipsychotics on sexual dysfunctions and endocrine functioning? *Psychoneuroendocrinology*, *28 Suppl 2*, 109-123.

Knegtering, R., Baselmans, P., Castelein, S., Bosker, F., Bruggeman, R., & van den Bosch, R. J. (2005). Predominant role of the 9-hydroxy metabolite of risperidone in elevating blood prolactin levels. *The American Journal of Psychiatry*, *162*(5), 1010-1012.

Knegtering, R., Castelein, S., Bous, H., Van Der Linde, J., Bruggeman, R., Kluiter, H., & van den Bosch, R. J. (2004). A randomized open-label study of the impact of quetiapine versus risperidone on sexual functioning. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, *24*(1), 56-61.

Krebs et al., 2020. Inserm - La science pour la santé.

Kuruvilla, A., Peedicayil, J., Srikrishna, G., Kuruvilla, K., & Kanagasabapathy, A. S. (1992). A study of serum prolactin levels in schizophrenia : Comparison of males and females. *Clinical and Experimental Pharmacology & Physiology*, *19*(9), 603-606.

Kuruvilla, A., Srikrishna, G., Peedicayil, J., Kuruvilla, K., & Kanagasabapathy, A. S. (1993). A study on serum prolactin levels in schizophrenia : Correlation with positive and negative symptoms. *International Clinical Psychopharmacology*, *8*(3), 177-179.

Lambert, M., Haro, J. M., Novick, D., Edgell, E. T., Kennedy, L., Ratcliffe, M., & Naber, D. (2005). Olanzapine vs. other antipsychotics in actual out-patient settings : Six months tolerability results from the European Schizophrenia Out-patient Health Outcomes study. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *111*(3), 232-243.

Lefevre, N., Chéreau, I., Schmitt, A., Llorca, P-M. (2005).*Comorbidités somatiques chez les patients souffrant de schizophrénie traitée. Recommandations actuelles*.

Lehman, A. F., Lieberman, J. A., Dixon, L. B., McGlashan, T. H., Miller, A. L., Perkins, D. O., Kreyenbuhl, J., American Psychiatric Association, & Steering Committee on Practice Guidelines. (2004). Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, second edition. *The American Journal of Psychiatry*, *161*(2 Suppl), 1-56.

Lehman, D., & Meyer, J. M. (2005). Decreased bone mineral density in male schizophrenia patients. *Schizophrenia Research*, *76*(1), 131-133.

Lieberman, J. A., Rosenheck, R. A., Davis, S. M., & Hsiao, J. K. (2005). Effectiveness of Antipsychotic Drugs in Patients with Chronic Schizophrenia. *The New England Journal of Medicine*, 15.

Linkowski, P., Hubain, P., von Frenckell, R., & Mendlewicz, J. (1984). Haloperidol plasma levels and clinical response in paranoid schizophrenics. *European Archives of Psychiatry and Neurological Sciences*, *234*(4), 231-236.

Liu-Seifert, H., Kinon, B. J., Ahl, J., & Lamberson, S. (2004). Osteopenia associated with increased prolactin and aging in psychiatric patients treated with prolactin-elevating antipsychotics. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1032*, 297-298.

Madhusoodanan, S., Parida, S., & Jimenez, C. (2010). Hyperprolactinemia associated with psychotropics—A review. *Human Psychopharmacology*, *25*(4), 281-297.

Maguire, G. A. (2002). Prolactin elevation with antipsychotic medications : Mechanisms of action and clinical consequences. *The Journal of Clinical Psychiatry*, *63 Suppl 4*, 56-62.

Marano, R. J., & Ben-Jonathan, N. (2014). Minireview : Extrapituitary Prolactin: An Update on the Distribution, Regulation, and Functions. *Molecular Endocrinology*, *28*(5), 622-633.

Marder, S. R., & Meibach, R. C. (1994). Risperidone in the treatment of schizophrenia. *The American Journal of Psychiatry*, *151*(6), 825-835.

Markianos, M., Hatzimanolis, J., & Lykouras, L. (2001). Neuroendocrine serotonergic and dopaminergic responsivity in male schizophrenic patients during treatment with neuroleptics and after switch to risperidone. *Psychopharmacology*, *157*(1), 55-59.

Veyrat, J.-G,. 2003. *La Schizophrénie. Un siècle pour comprendre : Jean Garrabé Paris, Les empêcheurs de penser en rond/Le Seuil, 2003 ; 232 p., 257 réf. Biblio.* EM-Consulte.

McGurk, S. R., Mueser, K. T., Walling, D., Harvey, P. D., Herbert, Y., Meltzer. (2004). Cognitive functioning, symptoms, and work in supported employment : A review and heuristic model. *Schizophrenia Research*, *70*(2-3), 147-173.

Meaney, A. M., & O'Keane, V. (2007). Bone mineral density changes over a year in young females with schizophrenia : Relationship to medication and endocrine variables. *Schizophrenia Research*, *93*(1-3), 136-143.

Meaney, A. M., Smith, S., Howes, O. D., O'Brien, M., Murray, R. M., & O'Keane, V. (2004). Effects of long-term prolactin-raising antipsychotic medication on bone mineral density in patients with schizophrenia. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, *184*, 503-508.

Melkersson, K. (2005). Differences in prolactin elevation and related symptoms of atypical antipsychotics in schizophrenic patients. *The Journal of Clinical Psychiatry*, *66*(6), 761-767.

Melkersson, K., Berinder, K., & Hulting, A.-L. (2011). Effect of antipsychotic-induced hyperprolactinemia on anthropometric measures, insulin sensitivity and lipid profile in patients with schizophrenia or related psychoses. *Neuro Endocrinology Letters*, *32*(4), 428-436.

Meltzer, H. Y., & Busch, D. (1983). Serum prolactin response to chlorpromazine and psychopathology in schizophrenics : Implications for the dopamine hypothesis. *Psychiatry Research*, *9*(4), 285-299.

Meltzer, H. Y., & Gudelsky, G. A. (1992). Dopaminergic and serotonergic effects of clozapine. Implications for a unique clinical profile. *Arzneimittel-Forschung*, *42*(2A), 268-272.

Meltzer, H. Y., Kolakowska, T., Fang, V. S., Fogg, L., Robertson, A., Lewine, R., Strahilevitz, M., & Busch, D. (1984). Growth hormone and prolactin response to apomorphine in schizophrenia and the major affective disorders. Relation to duration of illness and depressive symptoms. *Archives of General Psychiatry*, *41*(5), 512-519.

Meltzer, H. Y., Sachar, E. J., & Frantz, A. G. (1974). Serum prolactin levels in unmedicated schizophrenic patients. *Archives of General Psychiatry*, *31*(4), 564-569.

Minton, J. P. (1974). Prolactin and human breast cancer. *American Journal of Surgery*, *128*(5), 628-630.

Misdrahi, D., Tessier, A., Daubigney, A., Meissner, W. G., Schurhoff, F., Boyer, L., Godin, O., Bulzacka, E., Aouizerate, B., Andrianarisoa, M., Berna, F., Capdevielle, D., Chereau-Boudet, I., D'Amato, T., Dubertret, C., Dubreucq, J., Faget-Agius, C., Lançon,

C., Mallet, J., … FACE-SZ (FondaMental Academic Centers of Expertise for Schizophrenia) Group. (2019). Prevalence of and Risk Factors for Extrapyramidal Side Effects of Antipsychotics : Results From the National FACE-SZ Cohort. *The Journal of Clinical Psychiatry*, *80*(1).

Misra, M., Papakostas, G. I., & Klibanski, A. (2004). Effects of psychiatric disorders and psychotropic medications on prolactin and bone metabolism. *The Journal of Clinical Psychiatry*, *65*(12), 1607-1618; quiz 1590, 1760-1761.

Molitch, M. E. (2005). Medication-induced hyperprolactinemia. *Mayo Clinic Proceedings*, *80*(8), 1050-1057.

Muller, M., Berwaer, M., Caccavelli, L., Manfroid, I., Nalda, A., Pendeville, H., Pernasetti, F., van de Weerdt, C., Peers, B., & Martial, J. (1998). Régulation transcriptionnelle du gène de la prolactine humaine. *médecine/sciences*, *14*(5), 580.

Naidoo, U., Goff, D. C., & Klibanski, A. (2003). Hyperprolactinemia and bone mineral density : The potential impact of antipsychotic agents. *Psychoneuroendocrinology*, *28 Suppl 2*, 97-108.

Nordström, A. L., & Farde, L. (1998). Plasma prolactin and central D2 receptor occupancy in antipsychotic drug-treated patients. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, *18*(4), 305-310.

O'Keane, V. (2008). Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia, hypogonadism and osteoporosis in the treatment of schizophrenia. *Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)*, *22*(2 Suppl), 70-75.

O'Keane, V., & Meaney, A. M. (2005). Antipsychotic drugs : A new risk factor for osteoporosis in young women with schizophrenia? *Journal of Clinical Psychopharmacology*, *25*(1), 26-31.

OMS, 2019.Principaux repères sur la schizophrénie.

Os, J. van, & Kapur, S. (2009). Schizophrenia. *The Lancet*, *374*(9690), 635-645.

Palmer, J., & Maurer, L. H. (1972). Prolactin and breast cancer. *Lancet (London, England)*, *2*(7785), 1036.

Paparrigopoulos, T., Liappas, J., Tzavellas, E., Mourikis, I., & Soldatos, C. (2007). Amisulpride-induced hyperprolactinemia is reversible following discontinuation. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, *31*(1), 92-96.

Peillon, F., Dupuy, M., Li, J. Y., Kujas, M., Vincens, M., Mowszowicz, I., & Derome, P. (1991). Pituitary enlargement with suprasellar extension in functional hyperprolactinemia due to lactotroph hyperplasia : A pseudotumoral disease. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, *73*(5), 1008-1015.

Peveler, R. C., Branford, D., Citrome, L., Fitzgerald, P., Harvey, P. W., Holt, R. I. G., Howard, L., Kohen, D., Jones, I., O'Keane, V., Pariente, C. M., Pendlebury, J., Smith, S. M., & Yeomans, D. (2008). Antipsychotics and hyperprolactinaemia : Clinical recommendations. *Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)*, *22*(2 Suppl), 98-103.

Pocklington, A. J., Rees, E., Walters, J. T. R., Han, J., Kavanagh, D. H., Chambert, K. D., Holmans, P., Moran, J. L., McCarroll, S. A., Kirov, G., O'Donovan, M. C., & Owen, M. J. (2015). Novel Findings from CNVs Implicate Inhibitory and Excitatory Signaling Complexes in Schizophrenia. *Neuron*, *86*(5), 1203-1214.

Potkin, S. G., Saha, A. R., Kujawa, M. J., Carson, W. H., Ali, M., Stock, E., Stringfellow, J., Ingenito, G., & Marder, S. R. (2003). Aripiprazole, an antipsychotic with a novel mechanism of action, and risperidone vs placebo in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *Archives of General Psychiatry*, *60*(7), 681-690.

Raymond, V., Beaulieu, M., Labrie, F., & Boissier, J. (1978). Potent antidopaminergic activity of estradiol at the pituitary level on prolactin release. *Science (New York, N.Y.)*, *200*(4346), 1173-1175.

Reynolds, G. P. (1989). Beyond the dopamine hypothesis. The neurochemical pathology of schizophrenia. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, *155*, 305-316.

Riecher-Rössler, A. (2003). [Estrogens and the gonadal axis. Implications for women with schizophrenia]. *Der Nervenarzt*, *74*(5), 398-405

Riedel, M., Müller, N., Strassnig, M., Spellmann, I., Engel, R. R., Musil, R., Dehning, S., Douhet, A., Schwarz, M. J., & Möller, H.-J. (2005). Quetiapine has equivalent efficacy and superior tolerability to risperidone in the treatment of schizophrenia with predominantly negative symptoms. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, *255*(6), 432-437.

Rivera, J. L. D., Lal, S., Ettigi, P., Hontela, S., Muller, H. F., & Friesen, H. G. (1976). Effect of Acute and Chronic Neuroleptic Therapy on Serum Prolactin Levels in Men and Women of Different Age Groups. *Clinical Endocrinology*, *5*(3), 273-282.

Rugino, T. A., & Janvier, Y. M. (2005). Aripiprazole in children and adolescents : Clinical experience. *Journal of Child Neurology*, *20*(7), 603-610.

Saito, E., Correll, C. U., Gallelli, K., McMeniman, M., Parikh, U. H., Malhotra, A. K., & Kafantaris, V. (2004). A prospective study of hyperprolactinemia in children and adolescents treated with atypical antipsychotic agents. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, *14*(3), 350-358.

Sassin, J. F., Frantz, A. G., Weitzman, E. D., & Kapen, S. (1972). Human prolactin : 24-hour pattern with increased release during sleep. *Science (New York, N.Y.)*, *177*(4055), 1205-1207.

schizophrénie, S. québécoise de la. (s. d.). *Société québécoise de la schizophrénie*. Société québécoise de la schizophrénie.

Schürhoff, F., Fond, G., Berna, F., Bulzacka, E., Vilain, J., Capdevielle, D., Misdrahi, D., Leboyer, M., Llorca, P.-M., & FondaMental Academic Centers of Expertise for Schizophrenia (FACE-SZ) collaborators. (2015). A National network of schizophrenia expert centres : An innovative tool to bridge the research-practice gap. *European Psychiatry: The Journal of the Association of European Psychiatrists*, *30*(6), 728-735.

Serri, O., Li, L., Mamputu, J.-C., Beauchamp, M.-C., Maingrette, F., & Renier, G. (2006). The influences of hyperprolactinemia and obesity on cardiovascular risk markers : Effects of cabergoline therapy. *Clinical Endocrinology*, *64*(4), 366-370.

Shen, W. W. (1999). A history of antipsychotic drug development. *Comprehensive Psychiatry*, *40*(6), 407-414.

Shim, J.-C., Shin, J.-G. K., Kelly, D. L., Jung, D.-U., Seo, Y.-S., Liu, K.-H., Shon, J.-H., & Conley, R. R. (2007). Adjunctive treatment with a dopamine partial agonist, aripiprazole, for antipsychotic-induced hyperprolactinemia : A placebo-controlled trial. *The American Journal of Psychiatry*, *164*(9), 1404-1410.

Sim, K., Chan, Y. H., Chua, T. H., Mahendran, R., Chong, S. A., & McGorry, P. (2006). Physical comorbidity, insight, quality of life and global functioning in first episode schizophrenia : A 24-month, longitudinal outcome study. *Schizophrenia Research*, *88*(1-3), 82-89.

Sinha, Y. N. (1995). Structural variants of prolactin : Occurrence and physiological significance. *Endocrine Reviews*, *16*(3), 354-369.

Sizonenko, P. C., Lang, U., & Aubert, M. L. (1982). [Neuroendocrinology of puberty. Role of melatonin in man]. *Annales D'endocrinologie*, *43*(6), 453-464.

Smith, S. M., O'Keane, V., & Murray, R. (2002). Sexual dysfunction in patients taking conventional antipsychotic medication. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, *181*, 49-55.

Smith, S., Wheeler, M. J., Murray, R., & O'Keane, V. (2002). The effects of antipsychotic-induced hyperprolactinaemia on the hypothalamic-pituitary-gonadal axis. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, *22*(2), 109-114.

Snyder, P. J., Jacobs, L. S., Utiger, R. D., & Daughaday, W. H. (1973). Thyroid hormone inhibition of the prolactin response to thyrotropin-releasing hormone. *The Journal of Clinical Investigation*, *52*(9), 2324-2329.

Sowers, J. R., Carlson, H. E., Brautbar, N., & Hershman, J. M. (1977). Effect of dexamethasone on prolactin and TSH responses to TRH and metoclopramide in man. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, *44*(2), 237-241.

Szarfman, A., Tonning, J. M., Levine, J. G., & Doraiswamy, P. M. (2006). Atypical antipsychotics and pituitary tumors : A pharmacovigilance study. *Pharmacotherapy*, *26*(6), 748-758.

Tandon, R., & Halbreich, U. (2003). The second-generation « atypical » antipsychotics : Similar improved efficacy but different neuroendocrine side effects. *Psychoneuroendocrinology*, *28 Suppl 1*, 1-7.

Tohen, M., Sanger, T. M., McElroy, S. L., Tollefson, G. D., Chengappa, K. N., Daniel, D. G., Petty, F., Centorrino, F., Wang, R., Grundy, S. L., Greaney, M. G., Jacobs, T. G., David, S. R., & Toma, V. (1999). Olanzapine versus placebo in the treatment of acute mania. Olanzapine HGEH Study Group. *The American Journal of Psychiatry*, *156*(5), 702-709.

Touraine, P., & Goffin, V. (2005). Physiologie de la prolactine. *EMC - Endocrinologie*, *2*(1), 50-76.

Turgay, A., Binder, C., Snyder, R., & Fisman, S. (2002). Long-term safety and efficacy of risperidone for the treatment of disruptive behavior disorders in children with subaverage IQs. *Pediatrics*, *110*(3), e34.

Turrone, P., Kapur, S., Seeman, M. V., & Flint, A. J. (2002). Elevation of prolactin levels by atypical antipsychotics. *The American Journal of Psychiatry*, *159*(1), 133-135.

Van Putten, T., Marder, S. R., & Mintz, J. (1991). Serum prolactin as a correlate of clinical response to haloperidol. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, *11*(6), 357-361.

Vincent, S.R., Hökfelt, T., Wu, J.-Y. (1982). GABA Neuron Systems in Hypothalamus and the Pituitary Gland—Abstract—Neuroendocrinology 1982, Vol. 34, No. 2—Karger Publishers.

Volavka, J., Czobor, P., Cooper, T. B., Sheitman, B., Lindenmayer, J.-P., Citrome, L., McEvoy, J. P., & Lieberman, J. A. (2004). Prolactin Levels in Schizophrenia and Schizoaffective Disorder Patients Treated With Clozapine, Olanzapine, Risperidone, or Haloperidol. *The Journal of Clinical Psychiatry*, *65*(1), 57-61.

Wallaschofski, H., Eigenthaler, M., Kiefer, M., Donné, M., Hentschel, B., Gertz, H. J., & Lohmann, T. (2003). Hyperprolactinemia in patients on antipsychotic drugs causes ADP-stimulated platelet activation that might explain the increased risk for venous thromboembolism : Pilot study. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, *23*(5), 479-483.

Wang, P. S., Walker, A. M., Tsuang, M. T., Orav, E. J., Glynn, R. J., Levin, R., & Avorn, J. (2002). Dopamine antagonists and the development of breast cancer. *Archives of General Psychiatry*, *59*(12), 1147-1154.

Wieck, A., & Haddad, P. M. (2003). Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia in women : Pathophysiology, severity and consequences. Selective literature review. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, *182*, 199-204.

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.

Windgassen, K., Wesselmann, U., & Schulze Mönking, H. (1996). Galactorrhea and hyperprolactinemia in schizophrenic patients on neuroleptics : Frequency and etiology. *Neuropsychobiology*, *33*(3), 142-146.

Wudarsky, M., Nicolson, R., Hamburger, S. D., Spechler, L., Gochman, P., Bedwell, J., Lenane, M. C., & Rapoport, J. L. (1999). Elevated prolactin in pediatric patients on typical and atypical antipsychotics. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, *9*(4), 239-245.

Young, R. M., Lawford, B. R., Barnes, M., Burton, S. C., Ritchie, T., Ward, W. K., & Noble, E. P. (2004). Prolactin levels in antipsychotic treatment of patients with schizophrenia carrying the DRD2*A1 allele. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, *185*, 147-151.

Zelaschi, N. M., Delucchi, G. A., & Rodriguez, J. L. (1996). High plasma prolactin levels after long-term neuroleptic treatment. *Biological Psychiatry*, *39*(10), 900-901.

Zhang, X. Y., Zhou, D. F., Yuan, C. L., Zhang, P. Y., Wu, G. Y., & Shen, Y. C. (2002). Risperidone-induced increase in serum prolactin is correlated with positive symptom improvement in chronic schizophrenia. *Psychiatry Research*, *109*(3), 297-302.

ANNEXES

Tableau 9: Patients inclus

ID Biologique	PRL sérique (mUI/L ; ng/ml)	ID Clinique	Date de la visite	ID de la visite
33	17.5/0.8	72	04/01/2013	2
118	635.9/29.9	227	25/02/2015	2
352	84.1/4.0	602	18/01/2018	2
184	733.2/34.5	350	05/01/2016	2
173	244.3/11.5	336	12/11/2015	2
92	48.9/2.3	204	07/11/2014	2
248	1266.9/59.5	447	06/10/2016	2
257	223.8/10.5	471	16/12/2016	2
11	26.7/1.3	9	11/05/2012	2
347	380.1/17.9	596	18/12/2017	2
8	99.5/4.7	25	28/02/2012	2
9	929.8/43.7	27	09/03/2012	2
410	2609.7/122.7	686	15/11/2018	2
378	127.5/6	638	24/05/2018	2
169	146.6/6.9	329	29/10/2015	2
5	284.6/13.4	17	25/05/2012	2
334	140.3/6.6	578	18/10/2017	2
81	223.4/10.5	170	09/07/2014	2
23	295.5/13.9	56	28/09/2012	2
159	367.4/17.3	288	02/07/2015	2
136	933.7/43.9	272	28/05/2015	2
78	330.5/15.5	171	17/03/2015	2
141	482.8/22.7	252	16/04/2015	2
179	185.1/8.7	346	18/12/2015	2
49	170.5/8.0	48	12/01/2012	2
127	2255/106	260	28/04/2015	2
298	419.5/19.7	522	19/06/2017	2
372	461.5/21.7	632	07/05/2018	2
191	183.5/8.6	370	25/02/2016	2
259	135.8/6.4	472	21/12/2016	2
236	214.4/10.1	438	07/09/2016	2
31	461/21.7	66	13/12/2012	2
28	381.9/18	60	31/10/2012	2
107	227.8/10.7	189	19/09/2014	2
431	3956.1/185.9	713	08/04/2019	2
738	468.4/22		03/07/2019	2
373	460.5/21.6	628	04/03/2018	2

41	663.2/31.2	105	03/05/2013	2
337	2284.1/107.4	530	30/06/2017	2
261	194.5/9.1		30/04/2015	2
333	192.4/9	575	25/09/2017	2
375	317.4/14.9	636	15/05/2018	2
213	73.2/3.4	408	20/05/2016	2
411	218.1/10.2	683	09/11/2018	2
239	1479.7/69.6	441	22/09/2016	2
135	1048/49.3	270	27/05/2015	2
203	561.4/26.4	393	08/04/2016	2
206	213.6/10	398	26/04/2016	2
45	105.7/5.0	112	23/05/2013	2
15	944.3/44.4	35	21/08/2012	2
348	273.5/12.8	595	14/12/2017	2
417	71.9/3.4	691	05/12/2018	2
306	162.9/7.7	535	11/07/2017	2
91	313.4/14.7	213	05/12/2014	2
314	2315.9/108.8	547	04/08/2017	2
227	1229/165.3	417	24/06/2016	2
262	427.7/20.1	476	03/01/2017	2
415	474.1/22.3	694	13/12/2018	2
387	1586.8/74.6	650	10/07/2018	2
396	33.3/1.6	664	27/09/2018	2
146	884.3/41.6	282	12/06/2015	2
377	1405.3/66	639	28/05/2018	2
354	73.6/3.5	606	01/02/2018	2
294	76.4/3.6	517	24/05/2017	2
376	38.4/1.8	630	04/05/2018	2
129	234.6/11	256	20/04/2015	2
160	1174/55.2	317	28/09/2015	2
274	189.7/18.3		02/06/2015	2
235	295.8/13.9	437	02/09/2016	2
183	545.1/25.6	353	15/01/2016	2
117	703.7/33.1	234	10/03/2015	2
55	656/30.8	124	10/12/2013	2
154	769.2/36.2	303	30/07/2015	2
57	1073/50.4	98	19/04/2013	2
170	321.1/15.1	330	29/10/2015	2
32	311.1/14.6	69	21/12/2012	2
362	648.6/30.5	616	30/03/2018	2
413	566.4/26.6	689	29/11/2018	2
343	109.9/5.2	590	08/12/2017	2

316	1368.3/64.3	550	11/08/2017	2
181	281.8/13.2	351	11/01/2016	2
211	1210/56.9	403	25/04/2016	2
22	164/7.7	47	08/02/2012	2
341	526.6/24.8	585	23/11/2017	2
36	1239/58.2	83	08/02/2013	2
153	787.3/37	312	04/09/2015	2
120	369.1/17.4	221	09/01/2015	2
369	138/6.5	622	12/04/2018	2
62	285.1/13.4	133	11/02/2014	2
318	148.6/7	533	05/07/2017	2
34	152.8/7.2	78	25/01/2013	2
245	981.5/46.1	453	18/10/2016	2
231	421.7/19.8	423	11/07/2016	2
163	225.3/10.6	319	01/10/2015	2
319	73/3.4	553	30/08/2017	2
254	115.3/5.4	466	28/11/2016	2
246	904.7/42.5		26/03/2015	2
58	123.6/5.8	127	21/01/2014	2
263	223.2/10.5	470	12/12/2016	2
421	545.5/25.6	698	10/01/2019	2
12	415.3/19.5	34	28/12/2011	2
448	1175.2/55.2	736	01/07/2019	2
137	39.6/1.9	275	04/06/2015	2
25	144.2/6.8	58	11/10/2012	2
17	456.2/21.4	29	10/05/2012	2
39	76.8/3.6	89	07/03/2013	2
429	142.5/6.7	711	26/03/2019	2
246	516.2/24.3	444	23/09/2016	2

Tableau 10: Patients sous AP1G avec hyperprolactinémie

ID Bio	Taux PRL (ng/ml)	Type AP1G	Posologie (mg/jour)	Aripiprazole	Posologie (mg/jour)	Association traitement pouvant augmenter la PRL	Posologie (mg/jour)
211	56,9	halopéridol (+++)	30	0	0	amisulpride (++)	1600
136	43,9	loxapine (+/-)	500	0	0	olanzapine (+)	30
9	43,7	halopéridol (+++) nozinan (++)	5 50	0	0	téralithe (+/-) alprazolam (+/-) amisulpride (++) rispéridone (+++)	Abs 1,5 500 Abs
146	41,6	nozinan (++)	25	0	0	rispéridone (+++)	12
184	34,5	loxapine (+/-)	225	0	0	palipéridone (+++)	Inj 150 LP
396	33,3	cyamémazine (+++)	75	1	20	sertraline (+/-) rispéridone (+++)	50 0,5
246	24,3	halopéridol (+++)	10	0	0	clozapine (+/-)	400
31	21,7	cyamémazine (+++)	100	0	0	olanzapine (+)	40
17	21,4	loxapine (+/-)	2500	0	0	0	0

Tableau 11: Patients sous AP1G sans hyperprolactinémie

ID Bio	Taux PRL (ng/ ml)	Type AP1G	Posologie (mg/jour)	**Aripiprazole**	Posologie (mg/jour)	Association traitement pouvant Augmenter la PRL	Posologie (mg/jour)
376	1, 8	nozinan (++)	25	**1**	**10**	**0**	**0**
92	2,3	halopéridol (+++)	5	0	0	**0**	**0**
8	4,7	halopéridol (+++)	**Abs**	0	0	**olanzapine (+)**	10
45	5	cyamémazine (+++) halopéridol (+++)	**Abs** **Abs**	0	0	**0**	**0**
369	6,5	cyamémazine (+++)	25	0	0	**clozapine (+/-)**	250
169	6,9	cyamémazine (+++)	100	**1**	**30**	**0**	**0**
306	7,7	loxapac (+/-)	12,5	0	0	**clozapine (+/-)**	500
5	13,4	fluanxol (+++)	100 inj	0	0	**olanzapine (+)**	10
159	17,3	cyamémazine (+++)	**Abs**	0	0	**olanzapine (+)**	30
274	18,3	loxapine (+++)	75	0	0	**0**	**0**
231	19,8	halopéridol (+++)	15	**1**	**25**	alprazolam (+/-)	0,5

Tableau 12: Patients sous amisulpride

ID Bio	Taux PRL (ng/ml)	Posologie amisulpride (mg/jour)	**Aripiprazole**	Posologie (mg/jour)	Association traitement avec potentiel Hyperprolactinémiant	Posologie (mg/jour)
Sans Hyperprolactinémie						
39	3,6	1200	0	0	0	0
347	17,9	100	1	30	0	0
12	19,5	1200	0	0	clozapine (+/-)	250
Avec Hyperprolactinémie						
9	43,7	500	0	0	halopéridol (+++) rispéridone (+++) nozinan (++) téralithe (+/-) alprazolam (+/-)	5 Abs 50 Abs 1,5
211	56,9	1600	0	0	halopéridol (+++)	30
248	59,5	300	1	30	0	0

Tableau 13: Médicamenteux qui peuvent augmenter les taux de prolactine après revue de la littérature

Antipsychotiques	**Degré d'augmentation de la PRL**
Antipsychotiques de première génération (AP1G) :	
-Phénothiazines (Cyamémazine)	**+++**
-Butyrophénones (Halopéridol, Pimozide)	**+++**
Thioxanthènes	**+++**
Antipsychotiques de seconde génération (AP2G) :	
-Rispéridone/Palipéridone	**+++**
-Benzamides (Amisulpride,Véralipride)	**++**
-Ziprasidone	**+**
-Olanzapine	**+**
-Quetiapine	**+**
-Loxapine	**+/-**
-Clozapine	**+/-**
-Aripiprazole	
Antidépresseurs	**Degré d'augmentation de la PRL**
Tricycliques :	**+**
ISRS :	
-Fluoxétine	**+/-**
-Paroxétine	**+/-**
-Sertraline	**+/-**
-Citaprolam	**+/-**
-Fluvoxamine	**+/-**
ISRNa :	
-Venlafaxine	**0**
-Duloxétine	**0**
NaSSA : (Mirtazapine)	**0**
MAO-I :	**0**
Benzodiazépines	**Degré d'augmentation de la PRL**

-Alprazolam -Témazépam	**+/-** **+/-**
Thymorégulateurs	**Degré d'augmentation de la PRL**
-Lithium	**+/-**
Traitements des nausées et vomissements	**Degré d'augmentation de la PRL**
-Benzamides -Dérivés des phénothiazines	**+++** **+++**
Antihistaminiques H2	**Degré d'augmentation de la PRL**
-Cimétidine -Ranitidine -Famotidine	**+** **+** **+/-**
Antihypertenseurs	**Degré d'augmentation de la PRL**
-Vérapamil -Méthyldopa -Réserpine	**++** **+** **+**
Autres	**Degré d'augmentation de la PRL**
-Morphine -Méthadone -Estrogènes	**+** **+** **+**

Annexe 1

POSITIVE AND NEGATIVE SYNDROME SCALE

PANSS

KAY S.R., OPLER L.A. et FISZBEIN A.
Traduction française : J.P. Lépine

INSTRUMENT

NOM: _____
PRENOM: _____
SEXE: ___ AGE: ___ DATE: _____
EXAMINATEUR: _____

CONSIGNES

Entourer la cotation appropriée à chaque dimension, à la suite de l'entretien clinique spécifique. Se reporter au Manuel de Cotation pour la définition des items, la description des différents degrés et la procédure de cotation

		Absence	Minime	Légère	Moyenne	Mod. Sévère	Sévère	Extrême
Echelle positive								
P 1	Idées délirantes.	1	2	3	4	5	6	7
P 2	Désorganisation conceptuelle.	1	2	3	4	5	6	7
P 3	Activité hallucinatoire.	1	2	3	4	5	6	7
P 4	Excitation.	1	2	3	4	5	6	7
P 5	Idées de grandeur.	1	2	3	4	5	6	7
P 6	Méfiance/Persécution.	1	2	3	4	5	6	7
P 7	Hostilité.	1	2	3	4	5	6	7
Echelle négative								
N 1	Emoussement de l'expression des émotions	1	2	3	4	5	6	7
N 2	Retrait affectif.	1	2	3	4	5	6	7
N 3	Mauvais contact.	1	2	3	4	5	6	7
N 4	Repli social passif/apathique.	1	2	3	4	5	6	7
N 5	Difficultés d'abstraction.	1	2	3	4	5	6	7

Annexe 2

Guide de l'entretien pour l'ÉCHELLE de DÉPRESSION de CALGARY pour la SCHIZOPHRÉNIE

© Dr. Donald Addington & Dr. Jean Addington

Remarque :
Poser la première question telle qu'elle est écrite. Par la suite, vous pouvez utiliser d'autres questions d'exploration ou d'autres questions pertinentes à votre discrétion.
*Le cadre temporel concerne **les 2 dernières semaines** à moins qu'il ne soit stipulé autrement.*

1) DÉPRESSION

Comment pourriez-vous décrire votre humeur durant les 2 dernières semaines : avez-vous pu demeurer raisonnablement gai ou est ce que vous avez été très déprimé ou plutôt triste ces derniers temps? Combien de fois vous êtes-vous senti ainsi, tous les jours? toute la journée?

0 Absente

1 Légère : le sujet exprime une certaine tristesse ou un certain découragement lorsqu'il est questionné.

2 Modéré : humeur dépressive distinctive est présente tous les jours.

3 Sévère : humeur dépressive marquée persistant tous les jours, plus de la moitié du temps, affectant le fonctionnement normal, psychomoteur et social.

2) DÉSESPOIR

Comment entrevoyez-vous le futur pour vous-même? Est ce que vous pouvez envisager un avenir pour vous? Ou est-ce que la vie vous paraît plutôt sans espoir? Est ce que vous avez tout laissé tomber ou est ce qu'il vous paraît y avoir encore des raisons d'essayer?

0 Absent

1 Léger : à certains moments, le sujet s'est senti sans espoir au cours de la dernière semaine mais il a encore un certain degré d'espoir pour l'avenir.

2 Modéré : perception persistante mais modérée de désespoir au cours de la dernière semaine. On peut cependant persuader le sujet d'acquiescer à la possibilité que les choses peuvent s'améliorer

3 Sévère : sentiment persistant et éprouvant de désespoir.

3) AUTO-DÉPRÉCIATION

Quelle est votre opinion de vous-même, en comparaison avec d'autres personnes? Est ce que vous vous sentez meilleur ou moins bon, ou à peu près comparable aux autres personnes en général ? Vous sentez-vous inférieur ou même sans aucune valeur? Si oui quel serait le pourcentage de temps durant lequel vous ressentez ce sentiment ?

0 Absent

1 Légère : légère infériorité, n'atteint pas le degré de se sentir sans valeur.

2 Modéré : le sujet se sent sans valeur mais moins de 50 % du temps.

3 Sévère : le sujet se sent sans valeur plus de 50 % du temps. Il peut être mis au défi de reconnaître un autre point de vue.

CENTRE DU SOMMEIL ET DE LA VIGILANCE HÔTEL-DIEU, PARIS



Index de Qualité du Sommeil de Pittsburgh (PSQI)

NOM : ..... PRÉNOM : .....

Date de naissance : ...../...../..... Date de ce jour : ...../...../.....

Les questions suivantes ont trait à vos habitudes de sommeil pendant le dernier mois seulement. Vos réponses doivent indiquer ce qui correspond aux expériences que vous avez eues pendant la majorité des jours et des nuits au cours du dernier mois. Répondez à toutes les questions.

1/ Au cours du mois dernier, quand êtes-vous habituellement allé vous coucher le soir ?

➥ Heure habituelle du coucher : .....

2/ Au cours du mois dernier, combien vous a-t-il habituellement fallu de temps (en minutes) pour vous endormir chaque soir ?

➥ Nombre de minutes : .....

3/ Au cours du mois dernier, quand vous êtes-vous habituellement levé le matin ?

➥ Heure habituelle du lever : .....

4/ Au cours du mois dernier, combien d'heures de sommeil effectif avez-vous eu chaque nuit ? (Ce nombre peut être différent du nombre d'heures que vous avez passé au lit)

➥ Nombre d'heures de sommeil par nuit : .....

Pour chacune des questions suivantes, indiquez la meilleure réponse. Répondez à toutes les questions.

5/ Au cours du mois dernier, avec quelle fréquence avez-vous eu des troubles du sommeil car …

	Pas au cours du dernier mois	Moins d'1 fois par semaine	1 ou 2 fois par semaine	3 ou 4 fois par semaine
a) vous n'avez pas pu vous endormir en moins de 30 mn				

Annexe 4

ÉCHELLE D'ÉVALUATION DE LA MANIE DE YOUNG (YMRS)

Éditeur : SO

Droit d'auteur : Domaine public

Bibliographie : Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA. A rating scale for mania: reliability, validity, and sensitivity. *Br J Psychiatry*. 1978;133:429–435.

Population : Patients présentant des symptômes de manie

Évaluateur : Clinicien qualifié

Durée : De 15 à 30 minutes

Description :

L'Échelle d'évaluation de la manie de Young (YMRS) est un instrument à 11 items servant à évaluer la gravité de la manie (Young *et al.*, 1978).

La YMRS a été mise au point en 1978, et sa fiabilité inter-évaluateurs est élevée (Young *et al.*, 1978). Le choix des items a été fait d'après les descriptions publiées des symptômes centraux de la phase maniaque des troubles bipolaires et comprend des anomalies qui caractérisent tous les degrés de la maladie, de légère à grave. Les symptômes dépressifs ne sont pas évalués. La YMRS reprend le style de l'Échelle d'évaluation de la dépression de Hamilton et est conçue pour être administrée par un clinicien compétent en la matière au cours d'une entrevue de 15 à 20 minutes. La cotation de la gravité de chacun des 11 items est fondée sur le rapport subjectif que font les patients de leur état au cours des 48 heures précédentes ainsi que sur les observations du comportement du patient par le clinicien au cours de l'entrevue, un plus grand poids étant accordé à celles-ci. La cotation se fait sur une échelle à cinq points dont les descripteurs sont différents dans chaque cas. Quatre items ont un poids deux fois plus important que les sept autres afin de compenser pour la pâtre coopération des patients gravement atteints. Chaque item comprend des points d'ancrage clairement décrits.

Il existe d'autres échelles pour l'évaluation de la manie, dont la *Manic State Rating Scale* (MSRS)[1], une échelle à 26 items administrée par une infirmière et permettant d'évaluer les comportements maniaques typiquement observés chez des patients hospitalisés. Bien que la MSRS se soit révélée fiable et valide, elle a l'inconvénient d'être longue. L'échelle Petterson d'évaluation de la manie à sept items a une excellente fiabilité, mais un champ relativement restreint[2].

1. Beigel A, Murphy DL, Bunney WE Jr. The Manic-State Rating Scale: scale construction, reliability, and validity. *Arch Gen Psychiatry*. 1971;25:256–262.

2. Petterson U, Fyro B, Sedvall G. A new scale for the longitudinal rating of mania states. *Acta Psychiatr Scand*. 1975;49:248–256.

Annexe 5

Test MARS

Le Medication Adherence Report Scale (MARS) est un instrument de mesure validé pour l'observance thérapeutique qui comprend 5 questions à parcourir avec le patient. Le score total offre un aperçu de l'observance thérapeutique : plus le score est élevé, meilleure est l'observance thérapeutique. Si le score total du MARS est de 21 ou si le score atteint 4 à chaque question individuelle, le patient est considéré comme compliant.

	Toujours (score = 1)	Souvent (score = 2)	Parfois (score = 3)	Rarement (score = 4)	Jamais (score = 5)
J'oublie de prendre mon médicament	☐	☐	☐	☐	☐
Je modifie le dosage de mon médicament	☐	☐	☐	☐	☐
J'interromps un moment la prise de mon médicament	☐	☐	☐	☐	☐
Je décide de passer une prise	☐	☐	☐	☐	☐
Je prends moins que ce qui est prescrit	☐	☐	☐	☐	☐

Questionnaire MARS [1]

Si le patient se révèle non compliant, cherchez en la cause, laquelle déterminera votre intervention.

[1] Source: Protocole de soins pharmaceutiques pour l'asthme; Ugent

SERMENT D'HIPPOCRATE

« Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être, fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me le demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque. »

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette FACULTE et de mes chers CONDISCIPLES, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'Honneur et de la Probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et je n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes MAÎTRES, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères. Que les HOMMES m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'OPPROBRE et méprisé de mes confrères si j'y manque.

« Par délibération de son Conseil en date du 10 Novembre 1972, l'Université n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ou mémoires. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs ».

VU, le Président de Thèse

VU, le Doyen de l'UFR Santé

VU et permis d'imprimer

en référence à la délibération

du Conseil d'Université

en date du 14 Décembre 1973

Pour le Président
de l'Université de CAEN-NORMANDIE et P.O

Le Doyen

ANNEE DE SOUTENANCE : 2020-2021

NOM ET PRENOM DE L'AUTEUR : BAISSON Pierre

TITRE DE LA THESE :
Prévalence et facteurs de risque d'hyperprolactinémie au sein d'une cohorte de patients atteints de schizophrénie du Centre Expert de Clermont-Ferrand

RESUME DE LA THESE : **Introduction :** L'hyperPRL est un effet secondaire courant et parfois grave des traitements antipsychotiques, en particulier chez les femmes, avec une prévalence comprise entre 42% et 66% selon les études. **Objectif :** Déterminer la prévalence de l'hyperPRL dans une cohorte française de patients souffrant d'une schizophrénie et étudier les facteurs associés au risque d'hyperPRL au sein de cette population. **Méthodes :** Nous avons mené une étude transversale à partir d'une cohorte de patients souffrant de schizophrénie recrutée au sein du Centre Expert schizophrénie du CHU de Clermont-Ferrand. L'ensemble des patients ont été inclus consécutivement de 2014 à 2019 et ont bénéficié d'un dosage de la PRL sérique lors de leur visite initiale. Nous avons extrait de la base FACE-SZ (FondaMental Academic Centers of Expertise for Schizophrenia), les variables présentant un intérêt et nous avons comparé les caractéristiques de patients avec et sans hyperPRL. **Résultats :** Au total, 109 patients ont été inclus rétrospectivement dans notre analyse. La prévalence d'hyperPRL au sein de notre cohorte était de 43,12% pour l'ensemble de la population, de 62,50% pour les femmes et de 37,65% pour les hommes. **Conclusion :** Notre étude confirme la présence d'une prévalence importante de l'hyperPRL ainsi que la place des AP2G concernant leur différence significative entre les groupes de patients avec et sans hyperPRL. Une étude de plus grande ampleur pourrait venir confirmer les chiffres élevés concernant la prévalence d'hyperPRL au sein des populations de patients souffrant de schizophrénie en France.

MOTS CLES **:** Hyperprolactinémie, schizophrénie, prévalence

DIRECTEUR DE THESE : Docteur Ludovic SAMALIN

TITRE DE LA THESE EN ANGLAIS : Prevalence and risk factors of hyperprolactinemia in a cohort of patients with schizophrenia from the Clermont-Ferrand Expert Center.

RESUME DE LA THESE EN ANGLAIS : **Introduction :** HyperPRL is a frequent and sometimes serious side effect of antipsychotic treatments, particularly in women, with a prevalence of between 42% and 66% depending on the studies. **Objective:** To determine the prevalence of hyperPRL in a French cohort of patients with schizophrenia and to study the factors associated with the risk of hyperPRL in this population. **Methods:** We carried out a cross-sectional study using a cohort of patients with schizophrenia recruited from the Schizophrenia Expert Center of Clermont-Ferrand University Hospital. All patients were included consecutively from 2014 to 2019 and received a serum prolactin (PRL) test during their first visit. We extracted the variables of interest for our study from the FACE-SZ (FondaMendal Academic Centers of Expertise for Schizophrenia) database and compared the characteristics of patients with and without hyperPRL. **Results:** A total of 109 patients were retrospectively included in our analysis. The prevalence of hyperPRL in our cohort was 43,12% for the general population, 62,50% for women and 37,65% for men. **Conclusion:** Our study confirms the presence of a significant prevalence of hyperPRL as well as the place of AP2G in their significant difference between the groups of patients with and without hyperPRL. A larger study could confirm the high figures concerning the prevalence of hyperPRL in the populations of patients suffering from schizophrenia in France.

KEY WORDS : Hyperprolactinemia, schizophrenia, prevalence

Thesis director : Doctor Ludovic SAMALIN