Prévalence et étiologie de l'hyperprolactinémie chez les patientes présentant un syndrome des ovaires polykystiques

Claire Rodier

▶ **To cite this version:**

Claire Rodier. Prévalence et étiologie de l'hyperprolactinémie chez les patientes présentant un syndrome des ovaires polykystiques. Sciences du Vivant [q-bio]. 2021. dumas-03470853

HAL Id: dumas-03470853

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03470853

Submitted on 8 Dec 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.

Faculté des sciences médicales et paramédicales
Aix*Marseille Université

Prévalence et étiologie de l'hyperprolactinémie chez les patientes présentant un syndrome des ovaires polykystiques

T H E S E A R T I C L E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES

DE MARSEILLE

Le 18 Novembre 2021

Par Madame Claire RODIER

Née le 14 juillet 1994 à Levallois-Perret (92)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de GYNECOLOGIE MEDICALE FST REPRODUCTION

Membres du Jury de la Thèse :

Madame le Professeur BRETELLE Florence	**Président**
Monsieur le Professeur BRUE Thierry	**Assesseur**
Madame le Professeur COURBIERE Blandine	**Assesseur**
Monsieur le Docteur (MCU-PH) CUNY Thomas	**Directeur**
Madame le Docteur MARUANI Julia	**Assesseur**

Faculté des sciences médicales et paramédicales
Aix*Marseille Université

FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES & PARAMÉDICALES

Doyen	**:**	**Pr. Georges LEONETTI**
Vice-Doyen aux affaires générales	:	Pr. Patrick DESSI
Vice-Doyen aux professions paramédicales	:	Pr. Philippe BERBIS
Conseiller	:	Pr. Patrick VILLANI

Assesseurs :

➢ aux études	:	Pr. Kathia CHAUMOITRE
➢ à la recherche	:	Pr. Jean-Louis MEGE
➢ à l'unité mixte de formation continue en santé	:	Pr. Justin MICHEL
➢ pour le secteur NORD	:	Pr. Stéphane BERDAH
➢ Groupements Hospitaliers de territoire	:	Pr. Jean-Noël ARGENSON
➢ aux masters	:	Pr. Pascal ADALIAN

Chargés de mission :

➢ sciences humaines et sociales	:	Pr. Pierre LE COZ
➢ relations internationales	:	Pr. Stéphane RANQUE
➢ DU/DIU	:	Pr. Véronique VITTON
➢ DPC, disciplines médicales & biologiques	:	Pr. Frédéric CASTINETTI
➢ DPC, disciplines chirurgicales	:	Dr. Thomas GRAILLON

ÉCOLE DE MEDECINE

Directeur	**:**	**Pr. Jean-Michel VITON**

Chargés de mission

▪ PACES – Post-PACES	:	Pr. Régis GUIEU
▪ DFGSM	:	Pr. Anne-Laure PELISSIER
▪ DFASM	:	Pr. Marie-Aleth RICHARD
▪ DFASM	:	Pr. Marc BARTHET
▪ Préparation aux ECN	:	Dr Aurélie DAUMAS
▪ DES spécialités	:	Pr. Pierre-Edouard FOURNIER
▪ DES stages hospitaliers	:	Pr. Benjamin BLONDEL
▪ DES MG	:	Pr. Christophe BARTOLI
▪ Démographie médicale	:	Dr. Noémie RESSEGUIER
▪ Etudiant	:	Elise DOMINJON

Faculté des sciences médicales et paramédicales
Aix*Marseille Université

ÉCOLE DE DE MAIEUTIQUE

Directrice : **Madame Carole ZAKARIAN**

Chargés de mission

- 1er cycle : Madame Estelle BOISSIER
- 2ème cycle : Madame Cécile NINA

ÉCOLE DES SCIENCES DE LA RÉADAPTATION

Directeur : **Monsieur Philippe SAUVAGEON**

Chargés de mission

- Masso- kinésithérapie 1er cycle : Madame Béatrice CAORS
- Masso-kinésithérapie 2ème cycle : Madame Joannie HENRY
- Mutualisation des enseignements : Madame Géraldine DEPRES

ÉCOLE DES SCIENCES INFIRMIERES

Directeur : **Monsieur Sébastien COLSON**

Chargés de mission

- Chargée de mission : Madame Sandrine MAYEN RODRIGUES
- Chargé de mission : Monsieur Christophe ROMAN

PROFESSEURS HONORAIRES

MM AGOSTINI Serge
ALDIGHIERI René
ALESSANDRINI Pierre
ALLIEZ Bernard
AQUARON Robert
ARGEME Maxime
ASSADOURIAN Robert
AUFFRAY Jean-Pierre
AUTILLO-TOUATI Amapola
AZORIN Jean-Michel
BAILLE Yves
BARDOT Jacques
BARDOT André
BERARD Pierre
BERGOIN Maurice
BERLAND Yvon
BERNARD Dominique
BERNARD Jean-Louis
BERNARD Jean-Paul
BERNARD Pierre-Marie
BERTRAND Edmond
BISSET Jean-Pierre
BLANC Bernard
BLANC Jean-Louis
BOLLINI Gérard
BONGRAND Pierre
BONNEAU Henri
BONNOIT Jean
BORY Michel
BOTTA Alain
BOTTA-FRIDLUND Danielle
BOUBLI Léon
BOURGEADE Augustin
BOUVENOT Gilles
BOUYALA Jean-Marie
BREMOND Georges
BRICOT René
BRUNET Christian
BUREAU Henri
CAMBOULIVES Jean
CANNONI Maurice
CARTOUZOU Guy
CAU Pierre
CHABOT Jean-Michel
CHAMLIAN Albert
CHARPIN Denis
CHARREL Michel
CHAUVEL Patrick
CHOUX Maurice
CIANFARANI François
CLAVERIE Jean-Michel
CLEMENT Robert
COMBALBERT André
CONTE-DEVOLX Bernard
CORRIOL Jacques
COULANGE Christian
CURVALE Georges
DALMAS Henri
DE MICO Philippe

MM DEVIN Robert
DEVRED Philippe
DJIANE Pierre
DONNET Vincent
DUCASSOU Jacques
DUFOUR Michel
DUMON Henri
ENJALBERT Alain
FAUGERE Gérard
FAVRE Roger
FIECHI Marius
FARNARIER Georges
FIGARELLA Jacques
FONTES Michel
FRANCES Yves
FRANCOIS Georges
FUENTES Pierre
GABRIEL Bernard
GALINIER Louis
GALLAIS Hervé
GAMERRE Marc
GARCIN Michel
GARNIER Jean-Marc
GAUTHIER André
GERARD Raymond
GEROLAMI-SANTANDREA André
GIUDICELLI Sébastien
GOUDARD Alain
GOUIN François
GRILLO Jean-Marie
GRIMAUD Jean-Charles
GRISOLI François
GROULIER Pierre
GUYS Jean-Michel
HADIDA/SAYAG Jacqueline
HASSOUN Jacques
HEIM Marc
HOUEL Jean
HUGUET Jean-François
JAQUET Philippe
JAMMES Yves
JOUVE Paulette
JUHAN Claude
JUIN Pierre
KAPHAN Gérard
KASBARIAN Michel
KLEISBAUER Jean-Pierre
LACHARD Jean
LAFFARGUE Pierre
LAUGIER René
LE TREUT Yves
LEGRE Régis
LEVY Samuel
LOUCHET Edmond
LOUIS René
LUCIANI Jean-Marie
MAGALON Guy
MAGNAN Jacques
MALLAN- MANCINI Josette

PROFESSEURS HONORAIRES

DELPERO Jean-Robert
DESSEIN Alain
DELARQUE Alain
MALMEJAC Claude
MARANINCHI Dominique
MARTIN Claude

PROFESSEURS HONORAIRES

MM MATTEI Jean François
MERCIER Claude
MICHOTEY Georges
MIRANDA François
MONFORT Gérard
MONGES André
MONGIN Maurice
MUNDLER Olivier
NAZARIAN Serge
NICOLI René
NOIRCLERC Michel
OLMER Michel
OREHEK Jean
PAPY Jean-Jacques
PAULIN Raymond
PELOUX Yves
PENAUD Antony
PENE Pierre
PIANA Lucien
PICAUD Robert
PIGNOL Fernand
POGGI Louis
POITOUT Dominique
PONCET Michel
POUGET Jean
PRIVAT Yvan
QUILICHINI Francis
RANQUE Jacques
RANQUE Philippe
RAOULT Didier
RICHAUD Christian
RIDINGS Bernard
ROCHAT Hervé
ROHNER Jean-Jacques
ROUX Hubert
ROUX Michel
RUFO Marcel
SAHEL José
SALAMON Georges
SALDUCCI Jacques
SAMBUC Roland
SAN MARCO Jean-Louis
SANKALE Marc
SARACCO Jacques
SARLES Jacques
SARLES - PHILIP Nicole
SASTRE Bernard
SCHIANO Alain
SCOTTO Jean-Claude
SEBAHOUN Gérard
SEITZ Jean-François
SERMENT Gérard
SOULAYROL René
TAMALET Jacques
TARANGER-CHARPIN Colette
THIRION Xavier
THOMASSIN Jean-Marc
UNAL Daniel
VAGUE Philippe
VAGUE/JUHAN Irène
VANUXEM Paul
VERVLOET Daniel
VIALETTES Bernard
WEILLER Pierre-Jean

EMERITAT

2008		
M. le Professeur	LEVY Samuel	31/08/2011
Mme le Professeur	JUHAN-VAGUE Irène	31/08/2011
M. le Professeur	PONCET Michel	31/08/2011
M. le Professeur	KASBARIAN Michel	31/08/2011
M. le Professeur	ROBERTOUX Pierre	31/08/2011
2009		
M. le Professeur	DJIANE Pierre	31/08/2011
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2012
2010		
M. le Professeur	MAGNAN Jacques	31/12/2014
2011		
M. le Professeur	DI MARINO Vincent	31/08/2015
M. le Professeur	MARTIN Pierre	31/08/2015
M. le Professeur	METRAS Dominique	31/08/2015
2012		
M. le Professeur	AUBANIAC Jean-Manuel	31/08/2015
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2015
M. le Professeur	CAMBOULIVES Jean	31/08/2015
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2015
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2015
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2015
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2015
2013		
M. le Professeur	BRANCHEREAU Alain	31/08/2016
M. le Professeur	CARAYON Pierre	31/08/2016
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2016
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2016
M. le Professeur	HENRY Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	LE GUICHAOUA Marie-Roberte	31/08/2016
M. le Professeur	RUFO Marcel	31/08/2016
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2016
2014		
M. le Professeur	FUENTES Pierre	31/08/2017
M. le Professeur	GAMERRE Marc	31/08/2017
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2017
M. le Professeur	PERAGUT Jean-Claude	31/08/2017
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2017
2015		
M. le Professeur	COULANGE Christian	31/08/2018
M. le Professeur	COURAND François	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2016
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2016
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2016

EMERITAT

2016

M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2017
M. le Professeur	BRUNET Christian	31/08/2019
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2017
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2017
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2019
M. le Professeur	JAMMES Yves	31/08/2019
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2017
M. le Professeur	POITOUT Dominique	31/08/2019
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2017
M. le Professeur	VIALETTES Bernard	31/08/2019

2017

M. le Professeur	ALESSANDRINI Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2018
M. le Professeur	CHAUVEL Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2018
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2018
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2018
M. le Professeur	SEBBAHOUN Gérard	31/08/2018

2018

M. le Professeur	MARANINCHI Dominique	31/08/2021
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2019
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2019
M. le Professeur	RIDINGS Bernard	31/08/2021

2019

M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2020
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2020
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2020
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2020
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2020
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2020
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2020

2020

M. le Professeur	DELPERO Jean-Robert	31/08/2023
M. le Professeur	GRIMAUD Jean-Charles	31/08/2023
M. le Professeur	SAMBUC Roland	31/08/2023
M. le Professeur	SEITZ Jean-François	31/08/2023
M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2021
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2021

EMERITAT

M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2021
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2021
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2021
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2021

2021

M. le Professeur	BOUBLI Léon	31/08/2024
M. le Professeur	LEGRE Régis	31/08/2024
M. le Professeur	RAOULT Didier	31/08/2024
M. le Professeur	DELPERO Jean-Robert	31/08/2023
M. le Professeur	GRIMAUD Jean-Charles	31/08/2023
M. le Professeur	SAMBUC Roland	31/08/2023
M. le Professeur	SEITZ Jean-François	31/08/2023
M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2022
M. le Professeur	BRUNET Christian	31/08/2022
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2022
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2022
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2022
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2022
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2022

1967

MM. les Professeurs DADI (Italie)
CID DOS SANTOS (Portugal)

1974

MM. les Professeurs MAC ILWAIN (Grande-Bretagne)
T.A. LAMBO (Suisse)

1975

MM. les Professeurs O. SWENSON (U.S.A.)
Lord J.WALTON of DETCHANT (Grande-Bretagne)

1976

MM. les Professeurs P. FRANCHIMONT (Belgique)
Z.J. BOWERS (U.S.A.)

1977

MM. les Professeurs C. GAJDUSEK-Prix Nobel (U.S.A.)
C.GIBBS (U.S.A.)
J. DACIE (Grande-Bretagne)

1978

M. le Président F. HOUPHOUET-BOIGNY (Côte d'Ivoire)

1980

MM. les Professeurs A. MARGULIS (U.S.A.)
R.D. ADAMS (U.S.A.)

1981

MM. les Professeurs H. RAPPAPORT (U.S.A.)
M. SCHOU (Danemark)
M. AMENT (U.S.A.)
Sir A. HUXLEY (Grande-Bretagne)
S. REFSUM (Norvège)

1982

M. le Professeur W.H. HENDREN (U.S.A.)

1985

MM. les Professeurs S. MASSRY (U.S.A.)
KLINSMANN (R.D.A.)

1986

MM. les Professeurs E. MIHICH (U.S.A.)
T. MUNSAT (U.S.A.)
LIANA BOLIS (Suisse)
L.P. ROWLAND (U.S.A.)

1987

M. le Professeur P.J. DYCK (U.S.A.)

1988

MM. les Professeurs R. BERGUER (U.S.A.)
W.K. ENGEL (U.S.A.)
V. ASKANAS (U.S.A.)
J. WEHSTER KIRKLIN (U.S.A.)
A. DAVIGNON (Canada)
A. BETTARELLO (Brésil)

1989

M. le Professeur P. MUSTACCHI (U.S.A.)

1990

MM. les Professeurs J.G. MC LEOD (Australie)
J. PORTER (U.S.A.)

1991

MM. les Professeurs J. Edward MC DADE (U.S.A.)
W. BURGDORFER (U.S.A.)

1992

MM. les Professeurs H.G. SCHWARZACHER (Autriche)
D. CARSON (U.S.A.)
T. YAMAMURO (Japon)

1994

MM. les Professeurs G. KARPATI (Canada)
W.J. KOLFF (U.S.A.)

1995

MM. les Professeurs D. WALKER (U.S.A.)
M. MULLER (Suisse)
V. BONOMINI (Italie)

1997

MM. les Professeurs C. DINARELLO (U.S.A.)
D. STULBERG (U.S.A.)
A. MEIKLE DAVISON (Grande-Bretagne)
P.I. BRANEMARK (Suède)

1998

MM. les Professeurs O. JARDETSKY (U.S.A.)

1999

MM. les Professeurs J. BOTELLA LLUSIA (Espagne)
D. COLLEN (Belgique)
S. DIMAURO (U. S. A.)

2000

MM. les Professeurs D. SPIEGEL (U. S. A.)
C. R. CONTI (U.S.A.)

2001

MM. les Professeurs P-B. BENNET (U. S. A.)
G. HUGUES (Grande Bretagne)
J-J. O'CONNOR (Grande Bretagne)

2002

MM. les Professeurs M. ABEDI (Canada)
K. DAI (Chine)

2003

M. le Professeur T. MARRIE (Canada)
Sir G.K. RADDA (Grande Bretagne)

2004

M. le Professeur M. DAKE (U.S.A.)

2005

M. le Professeur L. CAVALLI-SFORZA (U.S.A.)

2006

M. le Professeur A. R. CASTANEDA (U.S.A.)

2007

M. le Professeur S. KAUFMANN (Allemagne)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert
ALBANESE Jacques Surnombre
ALIMI Yves
AMABILE Philippe
AMBROSI Pierre
ANDRE Nicolas
ARGENSON Jean-Noël
ASTOUL Philippe
ATTARIAN Shahram
AUDOUIN Bertrand
AUQUIER Pascal
AVIERINOS Jean-François
AZULAY Jean-Philippe
BAILLY Daniel
BARLESI Fabrice
BARLIER-SETTI Anne
BARLOGIS Vincent
BARTHET Marc
BARTOLI Christophe
BARTOLI Jean-Michel
BARTOLI Michel
BARTOLOMEI Fabrice
BASTIDE Cyrille
BELIARD-LASSERRE Sophie
BENSOUSSAN Laurent
BERBIS Philippe
BERBIS Julie
BERDAH Stéphane
BEROUD Christophe
BERTRAND Baptiste
BERTUCCI François
BEYER-BERJOT Laura
BLAISE Didier
BLIN Olivier
BLONDEL Benjamin
BOISSIER Romain
BONIN/GUILLAUME Sylvie
BONELLO Laurent
BONNET Jean-Louis
BOUFI Mourad
BOYER Laurent
BREGEON Fabienne
BRETELLE Florence
BROUQUI Philippe
BRUDER Nicolas
BRUE Thierry
BRUNET Philippe
BURTEY Stéphane
CARCOPINO-TUSOLI Xavier
CASANOVA Dominique
CASTINETTI Frédéric
CECCALDI Mathieu
CHAGNAUD Christophe
CHAMBOST Hervé
CHAMPSAUR Pierre
CHANEZ Pascal
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle
CHARREL Rémi
CHAUMOITRE Kathia
CHIARONI Jacques
CHINOT Olivier
CHOSSEGROS Cyrille
COLLART Frédéric
COSTELLO Régis
COURBIERE Blandine
COWEN Didier
CRAVELLO Ludovic
CUISSET Thomas
DA FONSECA David
DAHAN-ALCARAZ Laetitia
DANIEL Laurent
DARMON Patrice
DAUMAS Aurélie
DAVID Thierry
D'ERCOLE Claude
D'JOURNO Xavier
DEHARO Jean-Claude
DELAPORTE Emmanuel
DENIS Danièle
DISDIER Patrick
DODDOLI Christophe
DRANCOURT Michel
DUBUS Jean-Christophe
DUFFAUD Florence
DUFOUR Henry
DURAND Jean-Marc
DUSSOL Bertrand
EBBO Mikaël
EUSEBIO Alexandre
FABRE Alexandre
FAKHRY Nicolas
FAURE Alice
FELICIAN Olvier
FENOLLAR Florence
FIGARELLA/BRANGER Dominique
FLECHER Xavier
FOUILLOUX Virginie
FOURNIER Pierre-Edouard
FRANCESCHI Frédéric
FUENTES Stéphane
GABERT Jean
GABORIT Bénédicte
GAINNIER Marc
GARCIA Stéphane
GARIBOLDI Vlad
GAUDART Jean
GAUDY-MARQUESTE Caroline
GENTILE Stéphanie
GERBEAUX Patrick
GEROLAMI/SANTANDREA René
GILBERT/ALESSI Marie-Christine
GIORGI Roch
GIOVANNI Antoine
GIRARD Nadine
GIRAUD/CHABROL Brigitte
GONCALVES Anthony
GRANEL/REY Brigitte
GRANDVAL Philippe
GREILLIER Laurent

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AMABILE Philippe	COLLART Frédéric	GUIS Sandrine
AMBROSI Pierre	COSTELLO Régis	GUYE Maxime
ANDRE Nicolas	COURBIERE Blandine	GUYOT Laurent
ARGENSON Jean-Noël	COWEN Didier	*GUYS Jean-Michel Retraite le 24/09/2021*
ASTOUL Philippe	CRAVELLO Ludovic	HABIB Gilbert
ATTARIAN Shahram	CUISSET Thomas	HARDWIGSEN Jean
AUDOUIN Bertrand	DA FONSECA David	HARLE Jean-Robert
AUQUIER Pascal	DAHAN-ALCARAZ Laetitia	HOUVENAEGHEL Gilles
AVIERINOS Jean-François	DANIEL Laurent	JACQUIER Alexis
AZULAY Jean-Philippe	DARMON Patrice	JOURDE-CHICHE Noémie
BAILLY Daniel	DAUMAS Aurélie	JOUVE Jean-Luc
BARLESI Fabrice	DAVID Thierry	KAPLANSKI Gilles
BARLIER-SETTI Anne	D'ERCOLE Claude	KARSENTY Gilles
BARLOGIS Vincent	D'JOURNO Xavier	*KERBAUL François détachement*
BARTHET Marc	DEHARO Jean-Claude	KRAHN Martin
BARTOLI Christophe	DELAPORTE Emmanuel	LAFFORGUE Pierre
BARTOLI Jean-Michel	DENIS Danièle	LAGIER Jean-Christophe
BARTOLI Michel	DISDIER Patrick	LAMBAUDIE Eric
BARTOLOMEI Fabrice	DODDOLI Christophe	LANCON Christophe
BASTIDE Cyrille	DRANCOURT Michel	LA SCOLA Bernard
BELIARD-LASSERRE Sophie	DUBUS Jean-Christophe	LAUNAY Franck
BENSOUSSAN Laurent	DUFFAUD Florence	LAVIEILLE Jean-Pierre
BERBIS Philippe	DUFOUR Henry	LE CORROLLER Thomas
BERBIS Julie	DURAND Jean-Marc	LECHEVALLIER Eric
BERDAH Stéphane	DUSSOL Bertrand	LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale
BEROUD Christophe	EBBO Mikaël	LEONE Marc
BERTRAND Baptiste	EUSEBIO Alexandre	LEONETTI Georges
BERTUCCI François	FABRE Alexandre	LEPIDI Hubert
BEYER-BERJOT Laura	FAKHRY Nicolas	LEVY Nicolas
BLAISE Didier	FAURE Alice	MACE Loïc
BLIN Olivier	FELICIAN Olvier	MAGNAN Pierre-Edouard
BLONDEL Benjamin	FENOLLAR Florence	MANCINI Julien
BOISSIER Romain	FIGARELLA/BRANGER Dominique	MEGE Jean-Louis
BONIN/GUILLAUME Sylvie	FLECHER Xavier	MERROT Thierry
BONELLO Laurent	FOUILLOUX Virginie	METZLER/GUILLEMAIN Catherine
BONNET Jean-Louis	FOURNIER Pierre-Edouard	MEYER/DUTOUR Anne
BOUFI Mourad	FRANCESCHI Frédéric	MICCALEF/ROLL Joëlle
BOYER Laurent	FUENTES Stéphane	MICHEL Fabrice
BREGEON Fabienne	GABERT Jean	MICHEL Gérard
BRETELLE Florence	GABORIT Bénédicte	MICHEL Justin
BROUQUI Philippe	GAINNIER Marc	MICHELET Pierre
BRUDER Nicolas	GARCIA Stéphane	MILH Mathieu
BRUE Thierry	GARIBOLDI Vlad	MILLION Matthieu
BRUNET Philippe	GAUDART Jean	MOAL Valérie
BURTEY Stéphane	GAUDY-MARQUESTE Caroline	MORANGE Pierre-Emmanuel
CARCOPINO-TUSOLI Xavier	GENTILE Stéphanie	MOULIN Guy
CASANOVA Dominique	GERBEAUX Patrick	MOUTARDIER Vincent
CASTINETTI Frédéric	GEROLAMI/SANTANDREA René	NAUDIN Jean
CECCALDI Mathieu	GILBERT/ALESSI Marie-Christine	NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier
CHAGNAUD Christophe	GIORGI Roch	NICOLLAS Richard
CHAMBOST Hervé	GIOVANNI Antoine	NGUYEN Karine
CHAMPSAUR Pierre	GIRARD Nadine	OLIVE Daniel
CHANEZ Pascal	GIRAUD/CHABROL Brigitte	OLLIVIER Matthieu
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle	GONCALVES Anthony	OUAFIK L'Houcine
CHARREL Rémi	GRANEL/REY Brigitte	OVAERT-REGGIO Caroline
CHAUMOITRE Kathia	GRANDVAL Philippe	PAGANELLI Franck
	GREILLIER Laurent	*PANUEL Michel Surnombre*

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

PAPAZIAN Laurent	ROLL Patrice	VALERO René
PAROLA Philippe	ROSSI Dominique	VAROQUAUX Arthur Damien
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure	ROSSI Pascal	VELLY Lionel
PELLETIER Jean	ROUDIER Jean	VEY Norbert
PERRIN Jeanne	SALAS Sébastien	VIDAL Vincent
PESENTI Sébastien	SARLON-BARTOLI Gabrielle	VIENS Patrice
PETIT Philippe	SCAVARDA Didier	VILLANI Patrick
PHAM Thao	SCHLEINITZ Nicolas	VITON Jean-Michel
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominiq	SEBAG Frédéric	VITTON Véronique
PIQUET Philippe	SIELEZNEFF Igor	*VIEHWEGER Heide Elke détachement*
PIRRO Nicolas	SIMON Nicolas	VIVIER Eric
POINSO François	STEIN Andréas	XERRI Luc
RACCAH Denis	SUISSA Laurent	ZIELEZKIEWICZ Laurent
RANQUE Stéphane	TAIEB David	
REGIS Jean	THOMAS Pascal	
REYNAUD/GAUBERT Martine	THUNY Franck	
REYNAUD Rachel	TOSELLO Barthélémy	
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth	TREBUCHON-DA FONSECA Agnès	
RICHIERI Raphaëlle	*TRIGLIA Jean-Michel Surnombre*	
ROCHE Pierre-Hugues	TROPIANO Patrick	
ROCH Antoine	TSIMARATOS Michel	
ROCHWERGER Richard	TURRINI Olivier	

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

PROFESSEUR DES UNIVERSITES

ADALIAN Pascal
AGHABABIAN Valérie
BELIN Pascal
CHABANNON Christian
CHABRIERE Eric
FERON François
LE COZ Pierre
LEVASSEUR Anthony
RANJEVA Jean-Philippe
SOBOL Hagay

PROFESSEUR CERTIFIE

FRAISSE-MANGIALOMINI Jeanne

PROFESSEUR DES UNIVERSITES ASSOCIE à MI-TEMPS

REVIS Joana

PROFESSEUR DES UNIVERSITES MEDECINE GENERALE

GENTILE Gaëtan

PROFESSEUR DES UNIVERSITES ASSOCIE à TEMPS PLEIN DES DISCIPLINES MEDICALES

BOUSSUGES Alain

PROFESSEUR DES UNIVERSITES ASSOCIE à MI-TEMPS DES DISCIPLINES MEDICALES

DUTAU Hervé

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AHERFI Sarah
ANGELAKIS Emmanouil (disponibilité)
ATLAN Catherine (disponibilité)
BEGE Thierry
BENYAMINE Audrey
BIRNBAUM David
BONINI Francesca
BOUCRAUT Joseph
BOULAMERY Audrey
BOULLU/CIOCCA Sandrine
BOUSSEN Salah Michel
BUFFAT Christophe
CAMILLERI Serge
CARRON Romain
CASSAGNE Carole
CERMOLACCE Michel
CHAUDET Hervé
CHRETIEN Anne-Sophie
COZE Carole
CUNY Thomas
DADOUN Frédéric (disponibilité)
DALES Jean-Philippe
DARIEL Anne
DEGEORGES/VITTE Joëlle *(disponibilité)*
DEHARO Pierre
DELLIAUX Stéphane
DELTEIL Clémence
DESPLAT/JEGO Sophie
DEVILLIER Raynier
DUBOURG Grégory
DUCONSEIL Pauline
DUFOUR Jean-Charles
ELDIN Carole
FOLETTI Jean- Marc
FRANKEL Diane
FROMONOT Julien
GASTALDI Marguerite
GAUDRY Marine
GELSI/BOYER Véronique
GIUSIANO Bernard
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie
GONZALEZ Jean-Michel
GOURIET Frédérique
GRAILLON Thomas
GUERIN Carole
GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné
GUIDON Catherine
GUIVARCH Jokthan
HAUTIER Aurélie
HRAIECH Sami
IBRAHIM KOSTA Manal
JALOUX Charlotte
JARROT Pierre-André
KASPI-PEZZOLI Elise
L'OLLIVIER Coralie
LABIT-BOUVIER Corinne
LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina
LAGARDE Stanislas
LAGIER Aude (disponibilité)
LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude
LAMBERT Isabelle
LENOIR Marien
LEVY/MOZZICONACCI Annie
LOOSVELD Marie
MAAROUF Adil
MACAGNO Nicolas
MARLINGE Marion
MAUES DE PAULA André
MOTTOLA GHIGO Giovanna
MEGE Diane
MOTTOLA GHIGO Giovanna
NOUGAIREDE Antoine
PAULMYER/LACROIX Odile
RADULESCO Thomas
RESSEGUIER Noémie
ROBERT Philippe
ROBERT Thomas
ROMANET Pauline
SABATIER Renaud
SARI-MINODIER Irène
SAVEANU Alexandru
SECQ Véronique
SOLER Raphael
STELLMANN Jan-Patrick
SUCHON Pierre
TABOURET Emeline
TOGA Isabelle
TOMASINI Pascale
TROUDE Lucas
TROUSSE Delphine
TUCHTAN-TORRENTS Lucile
VELY Frédéric
VENTON Geoffroy
VION-DURY Jean
ZATTARA/CANNONI Hélène

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

ABU ZAINEH Mohammad
BARBACARU/PERLES T. A.
BERLAND Caroline
BOYER Sylvie
COLSON Sébastien
DEGIOANNI/SALLE Anna
DESNUES Benoît
MARANINCHI Marie
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky
MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte
POGGI Marjorie
POUGET Benoît
RUEL Jérôme
THOLLON Lionel
THIRION Sylvie
VERNA Emeline

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

CASANOVA Ludovic

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

BARGIER Jacques
FIERLING Thomas
FORTE Jenny
JANCZEWSKI Aurélie
NUSSLI Nicolas
ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle
THERY Didier

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS

BOURRIQUEN Maryline
EVANS-VIALLAT Catherine
LAZZAROTTO Sébastien
LUCAS Guillaume
MATHIEU Marion
MAYENS-RODRIGUES Sandrine
MELLINAS Marie
ROMAN Christophe
TRINQUET Laure

PROFESSEURS DES UNIVERSITES et MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALI PROFESSEURS ASSOCIES, MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES mono-appartenants

ANATOMIE *4201*

CHAMPSAUR Pierre (PU-PH)
LE CORROLLER Thomas (PU-PH)
PIRRO Nicolas (PU-PH)

GUENOUN-MEYSSIGNAC Daphné (MCU-PH)
LAGIER Aude (MCU-PH) disponibilité

THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES *4203*

CHARAFE/JAUFFRET Emmanuelle (PU-PH)
DANIEL Laurent (PU-PH)
FIGARELLA/BRANGER Dominique (PU-PH)
GARCIA Stéphane (PU-PH)
XERRI Luc (PU-PH)

DALES Jean-Philippe (MCU-PH)
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU PH)
LABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH)
MACAGNO Nicolas (MCU-PH)
MAUES DE PAULA André (MCU-PH)
SECQ Véronique (MCU-PH)

ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ; MEDECINE URGENCE *4801*

ALBANESE Jacques (PU-PH) Surnombre
BRUDER Nicolas (PU-PH)
LEONE Marc (PU-PH)
MICHEL Fabrice (PU-PH)
VELLY Lionel (PU-PH)
ZIELEZKIEWICZ Laurent (PU-PH)

BOUSSEN Salah Michel (MCU-PH)
GUIDON Catherine (MCU-PH)

ANGLAIS *11*

FRAISSE-MANGIALOMINI Jeanne (PRCE)

BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT ET DE LA REPRODUCTION ; GYNECOLOGIE MEDICALE *5405*

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)
PERRIN Jeanne (PU-PH)

ANTHROPOLOGIE *20*

ADALIAN Pascal (PR)

DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)
POUGET Benoît (MCF)
VERNA Emeline (MCF)

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE *4501*

CHARREL Rémi (PU PH)
DRANCOURT Michel (PU-PH)
FENOLLAR Florence (PU-PH)
FOURNIER Pierre-Edouard (PU-PH)
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier (PU-PH)
LA SCOLA Bernard (PU-PH)

AHERFI Sarah (MCU-PH)
ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH) disponibilité
DUBOURG Grégory (MCU-PH)
GOURIET Frédérique (MCU-PH)
NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH)
NINOVE Laetitia (MCU-PH)

CHABRIERE Eric (PR) (64ème section)

LEVASSEUR Anthony (PR) (64ème section)
DESNUES Benoit (MCF) (65ème section)
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky (MCF) (87ème section)

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE *4401*

BARLIER/SETTI Anne (PU-PH)
GABERT Jean (PU-PH)
GUIEU Régis (PU-PH)
OUAFIK L'Houcine (PU-PH)

BUFFAT Christophe (MCU-PH)
FROMONOT Julien (MCU-PH)
MARLINGE Marion (MCU-PH)
MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH)
ROMANET Pauline (MCU-PH)
SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

BIOLOGIE CELLULAIRE *4403*

ROLL Patrice (PU-PH)

FRANKEL Diane (MCU-PH)
GASTALDI Marguerite (MCU-PH)
KASPI-PEZZOLI Elise (MCU-PH)
LEVY-MOZZICONNACCI Annie (MCU-PH)

BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE *4301*

GUEDJ Eric (PU-PH)
GUYE Maxime (PU-PH)
TAIEB David (PU-PH)

BELIN Pascal (PR) (69ème section)
RANJEVA Jean-Philippe (PR) (69ème section)

CAMMILLERI Serge (MCU-PH)
VION-DURY Jean (MCU-PH)

BARBACARU/PERLES Téodora Adriana (MCF) (69ème section)

BIOSTATISTIQUES, INFORMATIQUE MEDICALE ET TECHNOLOGIES DE COMMUNICATION *4604*

GAUDART Jean (PU-PH)
GIORGI Roch (PU-PH)
MANCINI Julien (PU-PH)

CHAUDET Hervé (MCU-PH)
DUFOUR Jean-Charles (MCU-PH)
GIUSIANO Bernard (MCU-PH)

ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section)
BOYER Sylvie (MCF) (5ème section)

CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE *5002*

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)
BLONDEL Benjamin (PU-PH)
FLECHER Xavier (PU PH)
OLLIVIER Matthieu (PU-PH)
ROCHWERGER Richard (PU-PH)
TROPIANO Patrick (PU-PH)

CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE *4702*

BERTUCCI François (PU-PH)
CHINOT Olivier (PU-PH)
COWEN Didier (PU-PH)
DUFFAUD Florence (PU-PH)
GONCALVES Anthony PU-PH)
HOUVENAEGHEL Gilles (PU-PH)
LAMBAUDIE Eric (PU-PH)
PADOVANI Laetitia (PH-PH)
SALAS Sébastien (PU-PH)
VIENS Patrice (PU-PH)

SABATIER Renaud (MCU-PH)
TABOURET Emeline (MCU-PH)

CARDIOLOGIE *5102*

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)
BONELLO Laurent (PU PH) BONNET Jean-Louis (PU-PH) CUISSET Thomas (PU-PH) DEHARO Jean-Claude (PU-PH) FRANCESCHI Frédéric (PU-PH) HABIB Gilbert (PU-PH) PAGANELLI Franck (PU-PH) THUNY Franck (PU-PH)

DEHARO Pierre (MCU PH)

CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE *5202*

BERDAH Stéphane (PU-PH)
BEYER-BERJOT Laura (PU-PH)
HARDWIGSEN Jean (PU-PH)
MOUTARDIER Vincent (PU-PH)
SEBAG Frédéric (PU-PH)
SIELEZNEFF Igor (PU-PH)
TURRINI Olivier (PU-PH)

BEGE Thierry (MCU-PH)
BIRNBAUM David (MCU-PH)
DUCONSEIL Pauline (MCU-PH)
GUERIN Carole (MCU PH)
MEGE Diane (MCU-PH)

CHIRURGIE INFANTILE *5402*

GUYS Jean-Michel (PU-PH) Retraite le 24/09/2021
FAURE Alice (PU PH)
JOUVE Jean-Luc (PU-PH)
LAUNAY Franck (PU-PH)
MERROT Thierry (PU-PH)
PESENTI Sébastien (PU-PH)
VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH) détachement

DARIEL Anne (MCU-PH)

CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE *5503*

CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH)
GUYOT Laurent (PU-PH)

FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)

CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE *5103*

COLLART Frédéric (PU-PH)
D'JOURNO Xavier (PU-PH)
DODDOLI Christophe (PU-PH)
FOUILLOUX Virginie (PU-PH)
GARIBOLDI Vlad (PU-PH)
MACE Loïc (PU-PH)
THOMAS Pascal (PU-PH)

LENOIR Marien (MCU-PH)
TROUSSE Delphine (MCU-PH)

CHIRURGIE PLASTIQUE, RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛLOLOGIE *5004*

BERTRAND Baptiste (PU-PH)
CASANOVA Dominique (PU-PH)

HAUTIER Aurélie (MCU-PH)
JALOUX Charlotte (MCU PH)

CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE *5104*

ALIMI Yves (PU-PH)
AMABILE Philippe (PU-PH)
BARTOLI Michel (PU-PH)
BOUFI Mourad (PU-PH)
MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)
PIQUET Philippe (PU-PH)
SARLON-BARTOLI Gabrielle (PU PH)

GAUDRY Marine (MCU PH)
SOLER Raphael (MCU-PH)

GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE *5201*

BARTHET Marc (PU-PH)
DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)
GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)
GRANDVAL Philippe (PU-PH)
VITTON Véronique (PU-PH)

HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE *4202*

GONZALEZ Jean-Michel (MCU-PH)

LEPIDI Hubert (PU-PH)

PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

GENETIQUE *4704*

BEROUD Christophe (PU-PH)
KRAHN Martin (PU-PH)
LEVY Nicolas (PU-PH)
NGYUEN Karine (PU-PH)

ZATTARA/CANNONI Hélène (MCU-PH)

DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE *5003*

BERBIS Philippe (PU-PH)
DELAPORTE Emmanuel (PU-PH)
GAUDY/MARQUESTE Caroline (PU-PH)
GROB Jean-Jacques (PU-PH)
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)

DUSI

COLSON Sébastien (MCF)

BOURRIQUEN Maryline (MAST)
EVANS-VIALLAT Catherine (MAST)
LUCAS Guillaume (MAST)
MAYEN-RODRIGUES Sandrine (MAST)
MELLINAS Marie (MAST)
ROMAN Christophe (MAST)
TRINQUET Laure (MAST)

GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE *5403*

AGOSTINI Aubert (PU-PH)
BRETELLE Florence (PU-PH)
CARCOPINO-TUSOLI Xavier (PU-PH)
COURBIERE Blandine (PU-PH)
CRAVELLO Ludovic (PU-PH)
D'ERCOLE Claude (PU-PH)

ENDOCRINOLOGIE ,DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ; GYNECOLOGIE MEDICALE *5404*

BRUE Thierry (PU-PH)
CASTINETTI Frédéric (PU-PH)

CUNY Thomas (MCU PH)

EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION 4601

AUQUIER Pascal (PU-PH)
BERBIS Julie (PU-PH)
BOYER Laurent (PU-PH)
GENTILE Stéphanie (PU-PH)

LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)
RESSEGUIER Noémie (MCU-PH)

MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF)(06ème section)

IMMUNOLOGIE *4703I*

KAPLANSKI Gilles (PU-PH)
MEGE Jean-Louis (PU-PH)
OLIVE Daniel (PU-PH)
VIVIER Eric (PU-PH)

FERON François (PR) (69ème section)

BOUCRAUT Joseph (MCU-PH)
CHRETIEN Anne-Sophie (MCU PH)
DEGEORGES/VITTE Joëlle (MCU-PH)
DESPLAT/JEGO Sophie (MCU-PH)
JARROT Pierre-André (MCU PH)
ROBERT Philippe (MCU-PH)
VELY Frédéric (MCU-PH)

MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES *4503*

BROUQUI Philippe (PU-PH)
LAGIER Jean-Christophe (PU-PH)
MILLION Matthieu (PU-PH)
PAROLA Philippe (PU-PH)
STEIN Andréas (PU-PH)

ELDIN Carole (MCU-PH)

MEDECINE D'URGENCE *4805*

GERBEAUX Patrick (PU PH)
KERBAUL François (PU-PH) détachement
MICHELET Pierre (PU-PH)

MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT ; ADDICTOLOGIE *5301*

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH)
DISDIER Patrick (PU-PH)
DURAND Jean-Marc (PU-PH)
EBBO Mikael (PU-PH)
GRANEL/REY Brigitte (PU-PH)
HARLE Jean-Robert (PU-PH)
ROSSI Pascal (PU-PH)
SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)
BENYAMINE Audrey (MCU-PH)

HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION *4701*

BLAISE Didier (PU-PH)
COSTELLO Régis (PU-PH)
CHIARONI Jacques (PU-PH)
GILBERT/ALESSI Marie-Christine (PU-PH)
MORANGE Pierre-Emmanuel (PU-PH)
VEY Norbert (PU-PH)

DEVILLIER Raynier (MCU PH)
GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)
IBRAHIM KOSTA Manal (MCU PH)
LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)
LOOSVELD Marie (MCU-PH)
SUCHON Pierre (MCU-PH)
VENTON (MCU-PH)

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE *4603*

BARTOLI Christophe (PU-PH)
LEONETTI Georges (PU-PH)
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure (PU-PH)
PIERCECCHI-MARTI Marie-Dominique (PU-PH)

DELTEIL Clémence (MCU PH)
TUCHTAN-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

BERLAND Caroline (MCF) (1ère section)

MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION *4905*

BENSOUSSAN Laurent (PU-PH)
VITON Jean-Michel (PU-PH)

MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL *4602*

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

MEDECINE GENERALE *5303*

GENTILE Gaëtan (PR Méd. Gén. Temps plein)

CASANOVA Ludovic (MCF Méd. Gén. Temps plein)

BARGIER Jacques (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
FIERLING Thomas (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
FORTE Jenny (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
JANCZEWSKI Aurélie (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
NUSSLI Nicolas (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle
(MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
THERY Didier (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
(nomination au 1/10/2019)

NUTRITION *4404*

BELIARD Sophie (PU-PH)
DARMON Patrice (PU-PH)
RACCAH Denis (PU-PH)
VALERO René (PU-PH)

ATLAN Catherine (MCU-PH) disponibilité

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)

CHABANNON Christian (PR) (66ème section)
SOBOL Hagay (PR) (65ème section)

OPHTALMOLOGIE *5502*

DAVID Thierry (PU-PH)
DENIS Danièle (PU-PH)

OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE *5501*

DESSI Patrick (PU-PH)
FAKHRY Nicolas (PU-PH)
GIOVANNI Antoine (PU-PH)
LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH)
MICHEL Justin (PU-PH)
NICOLLAS Richard (PU-PH)
TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH) Surnombre

RADULESCO Thomas (MCU-PH)

REVIS Joana (PAST) (Orthophonie) (7ème Section)

NEPHROLOGIE *5203*

BRUNET Philippe (PU-PH)
BURTEY Stépahne (PU-PH)
DUSSOL Bertrand (PU-PH)
JOURDE CHICHE Noémie (PU PH)
MOAL Valérie (PU-PH)

ROBERT Thomas (MCU-PH)

NEUROCHIRURGIE *4902*

DUFOUR Henry (PU-PH)
FUENTES Stéphane (PU-PH)
REGIS Jean (PU-PH)
ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH)
SCAVARDA Didier (PU-PH)

CARRON Romain (MCU PH)
GRAILLON Thomas (MCU PH)
TROUDE Lucas (MCU-PH)

NEUROLOGIE *4901*

ATTARIAN Sharham (PU PH)
AUDOIN Bertrand (PU-PH)
AZULAY Jean-Philippe (PU-PH)
CECCALDI Mathieu (PU-PH)
EUSEBIO Alexandre (PU-PH)
FELICIAN Olivier (PU-PH)
PELLETIER Jean (PU-PH)
SUISSA Laurent (PU-PH)

MAAROUF Adil (MCU-PH)

PEDOPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE *4904*

DA FONSECA David (PU-PH)
POINSO François (PU-PH)

GUIVARCH Jokthan (MCU-PH)

PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE - PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE *4803*

BLIN Olivier (PU-PH)
MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH)
SIMON Nicolas (PU-PH)

BOULAMERY Audrey (MCU-PH)

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE *4502*

RANQUE Stéphane (PU-PH)

CASSAGNE Carole (MCU-PH)
L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)
TOGA Isabelle (MCU-PH)

PEDIATRIE *5401*

ANDRE Nicolas (PU-PH)
BARLOGIS Vincent (PU-PH)
CHAMBOST Hervé (PU-PH)
DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)
FABRE Alexandre (PU-PH)
GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)
MICHEL Gérard (PU-PH)
MILH Mathieu (PU-PH)
OVAERT-REGGIO Caroline (PU-PH)
REYNAUD Rachel (PU-PH)
TOSELLO Barthélémy (PU-PH)
TSIMARATOS Michel (PU-PH)

COZE Carole (MCU-PH)

PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE *4903*

BAILLY Daniel (PU-PH)
LANCON Christophe (PU-PH)
NAUDIN Jean (PU-PH)
RICHIERI Raphaëlle (PU-PH)

CERMOLACCE Michel (MCU-PH)

PSYCHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PCYCHOLOGIE SOCIALE

AGHABABIAN Valérie (PR)

LAZZAROTTO Sébastien (MAST)

RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE *4302*

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)
CHAGNAUD Christophe (PU-PH)
CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)
GIRARD Nadine (PU-PH)
JACQUIER Alexis (PU-PH)
MOULIN Guy (PU-PH)
PANUEL Michel (PU-PH) surnombre
PETIT Philippe (PU-PH)
VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH)
VIDAL Vincent (PU-PH)

STELLMANN Jan-Patrick (MCU-PH)

PHILOSPHIE *17*

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)

MATHIEU Marion (MAST)

PHYSIOLOGIE *4402*

BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)
BREGEON Fabienne (PU-PH)
GABORIT Bénédicte (PU-PH)
MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)
TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)

BOUSSUGES Alain (PR associé à temps plein)

BONINI Francesca (MCU-PH)
BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)
DADOUN Frédéric (MCU-PH) (disponibilité)
DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)
LAGARDE Stanislas (MCU-PH)
LAMBERT Isabelle (MCU-PH)

RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)
THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE *5101*

ASTOUL Philippe (PU-PH)
BARLESI Fabrice (PU-PH)
CHANEZ Pascal (PU-PH)
GREILLIER Laurent (PU PH)
REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

TOMASINI Pascale (MCU-PH)

DUTAU Hervé (Pr Associé des universités à 1/2 temps)

RHUMATOLOGIE *5001*

GUIS Sandrine (PU-PH)
LAFFORGUE Pierre (PU-PH)
PHAM Thao (PU-PH)
ROUDIER Jean (PU-PH)

THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE *4804*

AMBROSI Pierre (PU-PH)
DAUMAS Aurélie (PU-PH)
VILLANI Patrick (PU-PH)

REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE *4802*

GAINNIER Marc (PU-PH)
PAPAZIAN Laurent (PU-PH)
ROCH Antoine (PU-PH)

HRAIECH Sami (MCU-PH)

UROLOGIE *5204*

BASTIDE Cyrille (PU-PH)
BOISSIER Romain (PU-PH)
KARSENTY Gilles (PU-PH)
LECHEVALLIER Eric (PU-PH)
ROSSI Dominique (PU-PH)

REMERCIEMENTS

Professeure Florence Bretelle,
Je vous remercie d'avoir accepté de présider mon jury de thèse. Merci pour votre accompagnement dans ma formation et mon parcours d'interne. Veuillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect.

Professeur Thierry Brue,
Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de ce jury et d'apporter votre avis sur ce travail. L'accueil qui m'a été fait dans votre service le temps d'un semestre a été excellent et les nombreuses connaissances que j'en ai tiré sont précieuses dans ma pratique de la médecine au quotidien.

Professeure Blandine Courbière,
Je vous remercie d'avoir accepté de siéger dans ce jury de thèse. Votre engagement à toute épreuve dans la formation des internes qui passent dans votre service est remarquable. J'ai énormément appris à vos côtés en consultation, non seulement sur le plan médical mais également d'un point de vue féministe et humain.

Docteur Thomas Cuny,
Quel plaisir d'avoir effectué cette thèse avec toi. Nos séances de travail ont été riches en discussions médicales mais également en recommandations littéraires, cinéphiles, conseils de management…
Merci pour ton engagement, ta patience, tes relectures, ton enthousiasme tout au long de ce travail.

Docteur Julia Maruani,
Julia, ce fût une joie de passer un semestre avec toi et d'apprendre à tes côtés. Ton plaisir à exercer la gynécologie en libéral est contagieux et je te remercie de m'avoir donné la possibilité d'explorer cet aspect de la gynécologie médicale. Tu es une source d'inspiration pour moi et beaucoup d'autres internes.

Aux cheffes et chefs de gynécologie et autres spécialités qui m'ont accueillie dans leur service et ont pris du temps pour m'enseigner leur manière de pratiquer, je vous remercie sincèrement. Je suis médecin aujourd'hui grâce à vous.
Une pensée spéciale aux Dr Florence Carles et Dr Josiane Camarena, qui m'ont ouvert les portes de leurs cabinets. Quel privilège d'avoir appris à vos côtés en vous observant parler aux patientes et surtout les écouter.

A ma famille proche et éloignée,
Vous avoir dans ma vie est un grand bonheur. Merci pour tous ces beaux moments passés ensemble et à tous ceux qui arrivent.

A mes amis
Mane, tu es l'un de mes piliers depuis déjà 24 ans. Avec toi, je suis moi.

Flora, Oksana, Roxanne, je suis tellement fière de nous et de tout ce que nous avons accompli.
Claire, Estelle, Alix, j'ai l'impression d'avoir passé une vie en 6 années de médecine avec vous. Quel plaisir de vous avoir eues à mes côtés tout du long!
Mes camarades de la Venise Provençale : Manon, Bernice, Clémence, Paul, Jessy, je suis tombée doublement amoureuse en un semestre : de Martigues et de vous.
Mes colocataires marseillaises : Marion, Martina, Chloé, ce fut un plaisir de partager vos quotidiens, je chéris les discussions passionnantes que nous avons pu avoir.
A tous les autres : Sarah, Emeline, Mathilde, Anne-Laure, Henriette, Josselin, Julie, Camille, Léa. Merci pour votre présence et votre soutien.

A mes co-internes de gynécologie médicale et plus particulièrement Claudine, Pauline et Appoline, je suis ravie de vous avoir rencontrées, je regrette seulement de ne pas avoir pu passer plus de temps à apprendre à vos côtés.

A Sébastien,
Merci pour ta patience et ton écoute. J'apprécie tous les moments que je passe à tes côtés.

Hyperprolactinémie chez des femmes présentant un syndrome des ovaires polykystiques : une étude de cohorte

Claire Rodier[1], Blandine Courbière[2,3], Sara Fernandes[4], Marie Vermalle[1,5], Florence Bretelle[1], Noémie Resseguier[4], Thierry Brue[5], Thomas Cuny[5]

[1] Aix Marseille Univ, APHM, Hôpital de la Conception, Service de Gynécologie Obstétrique, Marseille, France

[2] Service de Gynécologie-Obstétrique et de Médecine de la Reproduction, AP-HM, Hôpital La Conception, Marseille, France.

[3] CNRS, IRD, IMBE, Avignon Université, Aix Marseille Univ, Marseille, France

[4] Aix Marseille Univ, APHM, Hôpital de la Timone, Service d'Epidemiologie et d'Economie de la Santé. Unité de Recherche Clinique. Direction de la Recherche en Santé, Marseille, France. EA3279, CEReSS, Centre d'étude et de Recherche sur les services de santé et la qualité de vie, Aix-Marseille University, Marseille, France

[5]Aix Marseille Univ, APHM, Marseille Génétique Médicale, Inserm U1251, Hôpital de la Conception, Service d'Endocrinologie, Marseille, France

Mots-clés : SOPK, hyperprolactinémie, hyperandrogénie, oligo-anovulation, test au Primpéran

Introduction

Le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) représente l'étiologie la plus fréquente d'anovulation, d'hyperandrogénie et d'infertilité chez les femmes en âge de procréer. En effet, en fonction des critères diagnostiques utilisés 2,2 à 21,3% des femmes en âge de procréer sont diagnostiquées SOPK (1) et 70% des femmes atteintes sont non diagnostiquées (2). L'oligo-anovulation et l'hyperandrogénie constituent les signes principaux de SOPK tandis que la résistance à l'insuline et la prise de poids contribuent à la pathogénie, aux manifestations cliniques et biologiques et aux séquelles sur le long terme (3).

Malgré cette fréquence élevée et une période d'étude relativement longue (le SOPK a été décrit pour la première fois en 1935 par Irving Stein et Michael Leventhal après qu'ils aient identifié une association entre l'aménorrhée et les ovaires polykystiques bilatéraux), la physiopathologie du SOPK reste incertaine. L'hyperprolactinémie (hPRL), définie par une prolactine au-dessus des seuils limites, est également courante chez les femmes en âge de procréer et peut mimer les symptômes du SOPK. Malgré sa fréquence, la prévalence de l'hPRL est difficilement évaluable, probablement autour de 4% (4). En cas de diagnostique d'hPRL, la grossesse, l'allaitement, les médicaments hyperprolactinémiants et la présence de macoprolactinémie doivent être éliminés en priorité. Cette dernière résulte de la formation de complexes prolactine-immunoglobulines et représente environ 25% des cas d'hPRL (5). L'hPRL est dans ce cas le plus souvent asymptomatique de par la biodisponibilité limitée de la macromolécule. Enfin, les causes pathologiques comme l'hypothyroïdie, l'insuffisance rénale et les adénomes hypophysaires (surtout les prolactinomes) représentent les autres causes rencontrées en pratique clinique. Les prolactinomes représentent jusqu'à 60% des adénomes hypophysaires (6), la présentation la plus typique étant le microprolactinome retrouvé chez la femme jeune. Ainsi, la découverte simultanée d'une hPRL et d'un SOPK n'est pas rare et l'hPRL est retrouvée chez 2 à 22% des femmes présentant un SOPK (7, 8).

Par conséquent, il est pertinent de faire la différence entre une hPRL due à un prolactinome ou une autre cause car cela pourrait entrainer dans le cas d'un prolactinome la prescription d'agonistes dopaminergiques (9).

Cette considération est importante notamment dans le domaine de l'infertilité, où seuls les traitements conjoints du SOPK et de l'hyperprolactinémie pourront potentialiser les chances de rétablir une ovulation de qualité. Ainsi, le but de cette étude est de déterminer la prévalence de l'hPRL dans une large cohorte de femmes bien caractérisées présentant un SOPK et de décrire les causes de l'hPRL dans ce contexte.

Matériel et Méthodes

Conception de l'étude

Nous avons conduit une étude rétrospective monocentrique constituée de patientes ayant consulté entre le mois de janvier 2015 et juillet 2021 au centre hospitalo-universitaire de la Conception à Marseille, soit dans l'hôpital de jour du service d'endocrinologie, soit au centre d'assistance médical à la procréation. Dans un premier temps nous avons sélectionné dans notre base de données informatique toutes les femmes présentant des symptômes cliniques évoquant le SOPK (oligoanovulation, hyperandrogénie, irrégularités menstruelles, hirsutisme, acné) (figure 1). Parmi elles, seules furent incluses les femmes répondant strictement aux critères de diagnostic du SOPK utilisés par la Société européenne de reproduction humaine et d'embryologie (ESHRE), établis dans le consensus de Rotterdam en 2003 pour les femmes incluses avant 2018, puis les critères de Rotterdam mis à jour en 2018 pour les femmes incluses en 2018 et après (tableau 1) (10). Selon ces critères, quatre phénotypes différents du SOPK sont décrits : A lorsque les 3 critères du SOPK sont remplis, B pour le dysfonctionnement ovulatoire et l'hyperandrogénie, C pour l'hyperandrogénie et la morphologie ovarienne polykystique et D pour la dysfonction ovulatoire et la morphologie

ovarienne polykystique.

Toutes les patientes sélectionnées pour cette étude ont fait l'objet d'examens standardisés dans notre centre sur le plan clinique, biochimique et de l'imagerie. Ainsi la LH, la FSH, la prolactine (PRL), l'hormone antimüllerienne (AMH), la 17-OH-Progestérone, l'estradiol, la testostérone, la Delta-4-Androsténédione et le sulfate de déshydroépidrostérone (SDHEA) ont été mesurés dans le plasma. La chromatographie de la PRL n'a été effectuée que si la valeur basale de PRL était élevée. Les patientes ayant une valeur élevée de PRL étaient systématiquement candidates à une deuxième mesure ou devaient fournir un dosage de PRL antérieur (figure 1). Nous avons considéré les patientes comme étant hyperprolactinémiques si elles avaient au moins deux mesures de PRL au-dessus de la limite supérieure de la normale, dont une de ces mesures effectuée dans le laboratoire d'endocrinologie de la Conception. Les patientes ont été exclues de l'étude en cas de grossesse, d'allaitement en cours, d'autres causes d'hyperandrogénie (syndrome de Cushing, hyperplasie surrénalienne congénitale classique ou non), la prise actuelle de médicaments hyperprolactinémiants (y compris la contraception estroprogestative) ou interrompus moins de 4 semaines avant l'hospitalisation, une maladie systémique connue pour augmenter la PRL (insuffisance rénale et hypothyroïdie) ou l'absence de données disponibles sur ces paramètres.

L'étude a été approuvée par le service de protection des données de l'Université d'Aix-Marseille (PADS numéro d'autorisation 2020-136).

Procédures d'imagerie

Les échographies pelviennes ont été effectuées par des radiologues qualifiés, par voie sus-pubienne ou transvaginale, et ont permis de déterminer le compte des follicules antraux, le volume ovarien ainsi que la surface ovarienne. Cette dernière semble avoir une puissance diagnostique légèrement supérieure au volume ovarien pour un seuil de 5,5cm^2 (11). Pour les

patientes ayant consulté avant 2018, le seuil de 12 follicules dans un ovaire au moins a été utilisé comme critère du syndrome SOPK, alors que le seuil de 20 follicules a été utilisé à partir de 2018. Les IRM hypophysaires ont été systématiquement relues par un radiologue expert.

Évaluation hormonale

Évaluation hormonale standard

Chaque patiente de notre cohorte a eu au moins une mesure de PRL effectuée dans le laboratoire d'endocrinologie de l'hôpital universitaire de Marseille, par une méthode immunologique de type sandwich qui fait appel à la technique d'Electrochimiluminescence (ECLIA) sur les automates Roche COBAS 6000 e-601. Cet examen est accrédité par le COFRAC (Commission française de certification) selon la norme ISO EN NF 15189 avec la précision suivante : 0,012 % à 14,617 ng/ml et 1,28 % à 34,169 ng/ml. Pour chaque patiente dont la valeur de PRL était supérieure à la limite haute dans notre laboratoire, une autre mesure a été effectuée, ou nous avons demandé une valeur antérieure, éventuellement effectuée dans un laboratoire extérieur.

Pour les hormones stéroïdes (estradiol, testostérone, DHEAS et 17-OH-progestérone), les résultats sont exprimés par rapport à l'Unité Limite de la Normale (ULN), étant donné que les normes changent considérablement en fonction du moment du cycle de la patiente ou de son âge.

Chaque patiente ayant une 17-OH-progestérone ≥ ULN a subi un test au Synacthene® 0,25 mg. Si ce dernier suggérait une hyperplasie congénitale des surrénales, la patiente était exclue de l'analyse.

Évaluation hormonale dynamique

Test au Primpéran

Le test au Primpéran a été effectué dans notre unité, car il peut être utile pour faire la distinction entre les PRLomes et les autres causes d'hPRL (12). En pratique, après consentement de la patiente, le test débute par une mesure de PRL avant l'administration IV de 10 mg de métoclopramide (T0), suivie d'une mesure à 30 (T30) et 60 minutes (T60). Pour l'interprétation, nous avons calculé l'augmentation relative de la PRL, comme suit : (pic de PRL – PRL de base) x100 / PRL de base. La réponse est jugée nulle si l'augmentation est < 100 %, faible si l'augmentation demeure < 300 % et positive si l'augmentation est ≥ 300 %. Dans le cas d'un PRLome, la réponse est généralement nulle ou faible, alors qu'elle est positive dans d'autres causes d'hPRL (13).

Test à la LHRH

Tous les tests à la LHRH ont été effectués dans l'hôpital de jour d'endocrinologie, après le consentement de la patiente. Une mesure de référence (T0) de LH et de FSH a été effectuée, suivie d'une injection de 100 µg de GnRH (Gonadorelin®) et de mesures successives à 30 (T30) et 60 minutes (T60).

Nous avons calculé le rapport LH/FSH qui est censé être inférieur à 1 mais qui est généralement ≥ 1 chez les femmes présentant un SOPK (13). De plus, nous avons également utilisé le rapport LH T30/LH T0 pour évaluer l'explosivité de la réponse. Ce rapport est le plus souvent ≥ 5 chez les femmes atteintes de SOPK (13).

Analyse statistique

Des statistiques descriptives comprenant la fréquence et le pourcentage pour les variables catégorielles et la moyenne ± l'écart-type pour les variables continues ont été utilisées pour décrire l'échantillon de femmes présentant un SOPK. Des caractéristiques sociodémographiques et cliniques ont été comparées entre les groupes définis selon la

présence ou l'absence d'une hyperprolactinémie (hPRL) de contrôle en utilisant le test t de Student ou le test de Mann-Withney pour les variables continues, et le test du chi carré ou le test exact de Fisher pour les variables catégorielles, le cas échéant. Le coefficient de corrélation de Spearman entre l'hormone antimüllérienne (AMH) et le compte des follicules antraux (CFA) a également été calculé. Une valeur $p \leq 0,05$ était considérée comme statistiquement significative. Toutes les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel SPSS, version 20.0 (SPSS, Inc., Chicago, Illinois).

Résultats

Caractéristiques des femmes présentant un SOPK

Dans notre cohorte de 179 patientes, l'âge moyen à l'inclusion était de 23,8 ± 5,2 ans et l'indice de masse corporelle (IMC) moyen était de 25,8 ± 6,1 kg/m^2. Les patientes ont été classées comme étant maigres (IMC < 18,5 kg/m^2, n = 10, 5,6 %), de poids normal (18,5 < IMC < 25 kg/m^2, n = 85, 47,5 %), en surpoids (25 < IMC < 30 kg/m^2, n = 43, 24 %) ou obèses (IMC >30 kg/m^2, n = 41 patients, 22,9 %). Concernant les phénotypes du SOPK, 48 % présentaient un phénotype A, 33 % un phénotype B, 10,1 % un phénotype C et 8,9 % un phénotype D (tableau 2). Nous n'avons observé aucune association significative entre le phénotype SOPK et l'IMC des patientes (Figure 2, p = 0,35). Dans toute la cohorte, 161/179 (89,9 %) des patientes présentaient des irrégularités menstruelles, 163/179 (91 %) présentaient une hyperandrogénie clinique et/ou biologique et 120/179 (67 %) présentaient des critères échographiques de SOPK. Les caractéristiques de l'ensemble de la population des femmes présentant un SOPK sont résumées dans le tableau 2.

Prolactine et SOPK

Un total de 50 patientes (28%) avaient au moins une valeur suggérant une possible hPRL, 21

(42%) avaient une seconde mesure confirmant l'hPRL. Cela signifie selon notre définition que la prévalence globale de l'hPRL dans notre cohorte était de 11,7 %. Les caractéristiques cliniques et biologiques des deux populations de patientes (SOPK/nPRL vs SOPK/hPRL) sont décrites dans le tableau 3. Une galactorrhée provoquée a été retrouvée chez 4 patientes SOPK/nPRL mais pas dans le groupe SOPK/hPRL (p = 0,54). L'obésité a été observée chez 1/21 (4,8 %) patientes SOPK/hPRL comparativement à 40/158 (25,3 %) dans le groupe SOPK/nPRL, même s'il n'y avait pas de différence significative de l'IMC entre les deux populations de patientes (figures 3A et 3B p=0,297). Chez 21 patientes présentant une hPRL, les phénotypes A, B et C du SOPK ont été trouvés dans 9 (42,8 %), 9 (42,8 %) et 3 cas (14,3 %) respectivement. Nous n'avons pas retrouvé de phénotype D.

Au niveau biologique, les patientes SOPK/hPRL présentaient une AMH moyenne inférieure (5,5 ± 4,2 ng/mL) à celle des patientes de la cohorte SOPK/nPRL (6,76 ± 4,1 ng/mL) même si cette différence était non significative (p=0,190).

Nous n'avons observé aucune corrélation entre les niveaux d'AMH et de PRL, ni dans l'ensemble de la cohorte (r2 = 0,002, p = 0,5), ni dans le groupe SOPK/hPRL (r2 = 0,004, p = 0,8).

Enfin, les patientes du groupe SOPK/hPRL avaient une tendance à une réponse moins explosive au test à la LHRH (rapport LH T30/LH T0 = 6,4) par rapport aux patientes du groupe SOPK/nPRL (rapport = 13,31) sans toutefois mettre en évidence de différence significative (p=0,671).

Étiologies d'hPRL

Chez cinq patientes sur 21 (23,8%) du groupe SOPK/hPRL un microprolactinome a été retrouvé. Le diamètre moyen était de 4,4 ± 1,7 mm et la valeur moyenne de la prolactine dans ce sous-groupe de patientes était de 85 ± 45 ng/ml, ce qui est nettement supérieur à la valeur

moyenne de PRL chez les patientes ayant une hPRL provenant d'une autre étiologie (35,7 ± 16,2 ng/ml, $p < 0,001$, figure 4A). La sensibilité/spécificité d'un seuil de PRL de 60 ng/ml pour le diagnostic d'un microprolactinome dans notre étude était de 100 % et 93,7 %, respectivement. Il est à noter que toutes ces patientes ont par la suite reçu un traitement par agoniste dopaminergique qui a normalisé la PRL et diminué la taille de la lésion hypophysaire. Nous n'avons pas identifié de macroprolactinome ou de tumeur hypophysaire responsable d'une hPRL de déconnexion. Cinq patientes (23,8%) présentaient une macroprolactinémie, et l'une d'entre elles a effectué une IRM hypophysaire avant que la macroprolactinémie ne soit exclue. L'IRM a montré une lésion de 2,4 mm qui, après nouvel examen des images, était incertaine. Quatre patientes (19 %) avaient une hPRL iatrogène (la consommation de médicaments n'avait pas été décrite initialement par les patientes au moment de la consultation, mais a été identifiée de façon secondaire après un entretien téléphonique). Une patiente (4,8%) avait probablement une hPRL secondaire à une hypothyroïdie après un nouvel examen car sa TSH atteignait 5,8 mUI/l et parce que l'hPRL s'est résolue après l'introduction de la L-thyroxine. Enfin, 6 (28,6%) présentaient une hPRL idiopathique, malgré des investigations complètes (chromatographie de la PRL, IRM hypophysaire, hypothyroïdie, grossesse, iatrogénie) et une analyse minutieuse de leurs dossiers médicaux. Dans ce sous-groupe, la valeur de PRL moyenne était de 33,4 ± 9,3 ng/mL.

Un test au Primpéran a été effectué chez 14 patientes atteintes d'hPRL, y compris chez les 5 présentant un microprolactinome. Le test a été très utile pour différencier les causes d'hPRL car il a entraîné une stimulation du niveau de base de PRL de moins de 300 % dans tous les PRLomes, alors qu'il était au-dessus de ce seuil dans toutes les autres étiologies (Figure 4B). En particulier, la patiente avec la lésion pituitaire de 2,4 mm et la macroprolactinémie a eu une stimulation de sa PRL de base de 1218%.

Discussion

L'association de l'hyperprolactinémie (hPRL) et du syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) n'est pas rare et soulève des questions essentielles pour la prise en charge thérapeutique des patientes. Les informations délivrées à la patiente, le résultat thérapeutique et la stratégie de suivi différeront considérablement si un prolactinome est diagnostiqué en plus du SOPK. Dans notre étude, l'hPRL confirmée a été observée chez 11,7% des patientes SOPK, mais l'étiologie de cette hPRL est restée non résolue pour environ 28,7% d'entre elles. La question du lien entre le SOPK et l'hPRL a été et est encore largement discuté dans la communauté scientifique (14, 15, 16). L'évolution rapide des connaissances sur le SOPK et l'hPRL rend obsolètes les études menées avant les années 2000. En effet, la plupart de ces études ont été publiées avant l'existence de critères diagnostiques consensuels du SOPK, d'autres n'ont utilisé qu'un seul échantillon de sang montrant une hPRL sans contrôle et enfin le dépistage de la macroprolactinémie n'était pas systématique. Plusieurs mécanismes ont été avancés pour expliquer l'augmentation de la PRL dans le SOPK. L'un d'eux est l'altération du signal de la dopamine, responsable d'une augmentation de la sécrétion de PRL, une dégradation de la production de GnRH et d'un fonctionnement ovarien anormal (17). De même, des niveaux élevés d'œstrogènes, similaires à ceux trouvés dans le SOPK, sont connus pour stimuler la synthèse et la sécrétion de PRL, ainsi que la prolifération de cellules hypophysaires lactotropes chez les animaux (18, 19, 20). Cependant, cette relation chez les humains est controversée (21, 22, 23) et notre étude ne soutient pas cette hypothèse puisque les niveaux d'œstrogènes ne différaient pas significativement entre les femmes SOPK avec et sans hPRL. Enfin, des taux élevés de PRL ont été associés à des altérations des activités enzymatiques stéroïdogènes, à une augmentation de la production d'androgènesn de l'hirsutisme et de la morphologie ovarienne polykystique en échographie (24, 25), tous ces

éléments étant des composants essentiels du phénotype SOPK. Aucun des facteurs hormonaux que nous avons recueillis n'était significativement différent chez les femmes présentant un SOPK avec et sans hPRL. Cependant, nous avons supposé que les patientes présentant une hPRL pourraient avoir un phénotype moins prononcé de SOPK étant donné que la PRL est connue pour exercer un rétrocontrôle négatif sur la pulsatilité de la GnRH et la sécrétion de LH et FSH. Nous n'avons observé aucune différence clinique ou biochimique entre les deux populations de patientes dans notre étude, à l'exception d'une proportion plus élevée d'obésité dans le groupe SOPK/nPRL que chez les patientes présentant une hPRL. Même s'il est impossible de conclure sur cet élément, cela pourrait être interprété comme un syndrome métabolique moins prononcé et il serait intéressant de poursuivre les recherches en ce sens. De même, bien que non significative, nous avons observé une tendance à une réponse moins explosive au test à la LHRH chez les patientes hPRL par rapport à celles avec nPRL, et une AMH plus faible. Encore une fois, le rétrocontrôle négatif exercé par la PRL au niveau de l'hypophyse est une explication plausible à ce profil biologique. Un autre aspect de notre étude qui doit être souligné est que plus de la moitié des patientes avec une valeur élevée de PRL, ont finalement eu une valeur normale sur un deuxième prélèvement. Parce que le contexte des patientes (oligoanovulation, irrégularités menstruelles, désir de grossesse) incite la plupart des cliniciens à rechercher une pathologie organique, il est essentiel dans une démarche étiologique de première intention de confirmer l'hPRL sur un deuxième prélèvement avant de prescrire d'autres examens complémentaires. La prévalence des adénomes hypophysaires sécrétant de la prolactine (PRLomes) dans l'ensemble de notre cohorte s'est révélée être de 2,8 %, soit un peu plus que celle rapportée dans la littérature (0,3-0,5 %) (6). Cette différence est logique puisque toutes nos patients ont été sélectionnées avec une mesure systématique de la prolactine (contrairement à la population générale), et parce que l'incidence réelle des microPRLomes chez les jeunes femmes est susceptible d'être sous-

estimée (26). Nos patientes avec PRLomes avaient une valeur significativement plus élevée de PRL et toutes avaient une PRL>60ng/mL. Une étude précédente suggérait qu'un seuil de PRL de 85,2 ng/mL pourrait distinguer les patientes atteintes de PRLome avec une sensibilité de 77% et une spécificité de 100% (27). L'utilisation de ce seuil dans notre étude aurait faussement écarté le PRLome chez 4 patientes sur 5, ce qui sous-tend le fait qu'il n'existe pas de seuil optimal pour la distinction entre les PRLomes et les autres causes d'hPRL. Dans ce contexte, l'utilisation de tests dynamiques comme le test au Primpéran pourrait être utile. Ce test a été développé dans les années 70 comme un puissant stimulateur de la sécrétion de PRL (28) et est utilisé pour distinguer l'hPRL due à un adénome pituitaire d'autres causes d'hPRL (29), avec un seuil de 300% admis comme limite de stimulation de la PRL au-delà duquel l'hPRL est peu probablement en lien avec un PRLome (13). Une étude précédente a montré que la stimulation de la sécrétion de PRL induite par le Primpéran était préservée chez les femmes SOPK, avec un rapport de PRL pic/basale allant jusqu'à 1000% (30). Cependant, aucun travail antérieur n'a étudié la valeur ajoutée du test au Primpéran chez les femmes SOPK atteintes d'hPRL. En tant que telle, notre étude est la première à montrer que le test au Primpéran est utile pour distinguer une hPRL secondaire à un microPRLome par rapport aux autres causes d'hPRL chez les patients SOPK, et pourrait donc être un outil intéressant pour guider la prescription d'une IRM hypophysaire (Figure 5).

Notre étude a des limites évidentes de par sa nature rétrospective. L'inclusion monocentrique des patientes est naturellement soumise à un biais d'inclusion, d'autant plus que nous avons recruté des patientes en endocrinologie et en centre d'assistance médicale à la procréation. Une prévalence élevée de PRLome n'est donc pas si surprenante puisque la plupart des patientes se plaignaient d'irrégularités menstruelles et/ou d'oligo-anovulation, un biais qui pourrait légèrement surestimer la prévalence réelle de PRLome chez les femmes présentant un SOPK. L'analyse de la valeur de PRL chez des femmes atteintes de SOPK

recrutées en consultation dermatologique pour de l'acné et/ou hyperséborrhée, mais sans perturbations menstruelles pourrait être intéressante dans une étude à venir. La conception rétrospective de notre étude est une autre limite, car cela peut être une cause de données manquantes. Néanmoins, nous aimerions souligner les forces de notre travail. Premièrement, nous avons recueilli des données auprès d'un grand nombre de patientes bien caractérisées qui répondent aux critères de Rotterdam pour établir notre population de référence. Les données biologiques ont été obtenues grâce à l'intervention de la même équipe paramédicale, traitées dans le même laboratoire, interprétées par les mêmes cliniciens. Par conséquent nous avons méticuleusement analysé tous les dossiers médicaux pour n'inclure que les femmes ayant un diagnostic certain de SOPK. Nous avons sélectionné 179 patientes sur 430 dossiers étudiés, puis nous avons utilisé la même méthodologie pour les patientes atteintes d'hPRL. Ces patientes devaient avoir au moins 2 valeurs de PRL au-dessus de la normale pour être considérées comme ayant une hPRL. Cette décision arbitraire qui a été la conséquence de notre objectif de nous concentrer sur les patientes ayant une hPRL « réelle », nous a permis de sélectionner 21 patientes avec hPRL confirmée et dans le même temps a exclu 29 patientes de cette définition.

La prévalence de la macroprolactinémie dans notre population SOPK/hPRL atteint 24 %, ce qui est à peu près semblable à ce qui est rapporté dans la littérature (31). Par conséquent, même dans les cas d'hPRL légère (c.-à-d. < 50 ng/ml) associée au SOPK, il est obligatoire d'exclure la macroprolactinémie, afin d'éviter les examens complémentaires inutiles et l'utilisation inappropriée des agonistes dopaminergiques.

Enfin, notre étude montre qu'un sous-ensemble non négligeable de patientes (28% dans la cohorte SOPK/hPRL) avait une hPRL idiopathique basé sur nos critères diagnostiques, et en dépit d'examens approfondis. L'IRM hypophysaire était normale et a été réalisée pour exclure la possibilité d'une hPRL de déconnection. Ces cas idiopathiques présentaient une élévation

légère de la PRL et tous avaient une réponse marquée (c.-à-d. une augmentation > 300 % de la PRL de base) au test au Primpéran donc non en faveur d'un picoprolactinome (c.-à-d. taille maximale de l'adénome < 3 mm, habituellement non visible sur l'IRM hypophysaire). Une interaction subtile entre la physiopathologie du SOPK et les mécanismes de la sécrétion de PRL reste un sujet à explorer.

En conclusion, notre étude montre que l'hyperprolactinémie est fréquente chez les femmes atteintes de SOPK, dans près de 12% des cas. Cela suggère qu'un algorithme décisionnel dédié à la gestion de cette hPRL peut être utile (Figure 5) pour traiter les patientes avec des microprolactinomes et éviter les examens complémentaires inutiles et coûteux chez les autres.

Légendes

Figure 1. Organigramme de l'étude.
CAH : Hyperplasie congénitale des surrénales, hPRL : hyperprolactinémie; nPRL : normoprolactinémie; PCOS : Syndrome des ovaires polykystiques; PRL : Prolactine; ULN : Limite supérieure de la normale

Tableau 1. Critères diagnostiques du SOPK utilisés par la Société européenne de reproduction humaine et d'embryologie (ESHRE), établis dans le consensus de Rotterdam en 2018.

Tableau 2. Description de la cohorte totale de l'étude.
AMH : Hormone Anti-müllérienne, BMI : indice de masse corporelle; PCOM : morphologie ovarienne polykystique; AFC : compte des follicules antraux; DHEA-S : sulfate de déhydroépiandrostérone, ULN : limite supérieure de la normale.

Figure 2. IMC (kg/m^2) selon le phénotype du SOPK.

Tableau 3. Analyses univariées entre la cohorte SOPK/nPRL et la cohorte SOPK/hPRL.
AMH : Hormone Anti-müllérienne; BMI : indice de masse corporelle; PCOM : morphologie ovarienne polykystique; AFC : compte des follicules antraux; DHEA-S : sulfate de déhydroépiandrostérone, ULN : limite supérieure de la normale.

Figure 3. Caractéristiques du poids dans les deux cohortes de femmes SOPK. **A]** IMC moyen selon la présence ou non d'une hPRL et **B]** catégorie de poids selon la présence ou non d'une hPRL.

Figure 4. A] Niveaux de PRL selon la présence d'un PRLome ou d'une autre cause d'hPRL. La ligne pointillée indique un seuil de prolactine de 60 ng/ml. **B]** Résultats du test au Primpéran avec augmentation relative en fonction de la présence d'un PRLome ou d'une autre cause d'hPRL.

Figure 5. Algorithme décisionnel pour l'exploration de l'étiologie d'une hPRL chez les

femmes SOPK.

*L’IRM hypophysaire est conseillée en cas de syndrome tumoral de l’hypophyse, d’anomalies d’autres hormones hypophysaires…

Références

1. Lizneva D, Suturina L, Walker W, Brakta S, Gavrilova-Jordan L, & Azziz R. Criteria, prevalence, and phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility* 2016 **106** 6–15. (doi:10.1016/J.FERTNSTERT.2016.05.003)
2. March WA, Moore VM, Willson KJ, Phillips DIW, Norman RJ, & Davies MJ. The prevalence of polycystic ovary syndrome in a community sample assessed under contrasting diagnostic criteria. *Human Reproduction* 2010 **25** 544–551. (doi:10.1093/HUMREP/DEP399)
3. Wild R, Carmina E, Diamanti-Kandarakis E, Dokras A, Escobar-Morreale H, Futterweit W, Lobo R, Norman R, Talbott E, & Dumesic D. Assessment of cardiovascular risk and prevention of cardiovascular disease in women with the polycystic ovary syndrome: a consensus statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome (AE-PCOS) Society. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2010 **95** 2038–2049. (doi:10.1210/JC.2009-2724)
4. Alpañés M, Sanchón R, Martínez-García M, Martínez-Bermejo E, & Escobar-Morreale H. Prevalence of hyperprolactinaemia in female premenopausal blood donors. *Clinical endocrinology* 2013 **79** 545–549. (doi:10.1111/CEN.12182)
5. Kasum M, Pavičić-Baldani D, Stanić P, Orešković S, Sarić J, Blajić J, & Juras J. Importance of macroprolactinemia in hyperprolactinemia. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology* 2014 **183** 28–32. (doi:10.1016/J.EJOGRB.2014.10.013)
6. Molitch M. Diagnosis and Treatment of Pituitary Adenomas: A Review. *JAMA* 2017 **317** 516–524. (doi:10.1001/JAMA.2016.19699)
7. Carmina E, Rosato F, Maggiore M, Gagliano A, Indovina D, & Jannì A. Prolactin secretion in polycystic ovary syndrome (PCO): correlation with the steroid pattern. *Acta endocrinologica* 1984 **105** 99–104. (doi:10.1530/ACTA.0.1050099)
8. Murdoch A, Dunlop W, & Kendall-Taylor P. Studies of prolactin secretion in polycystic ovary syndrome. *Clinical endocrinology* 1986 **24** 165–175. (doi:10.1111/J.1365-2265.1986.TB00759.X)
9. Casanueva F, Molitch M, Schlechte J, Abs R, Bonert V, Bronsteinn M, Brue T, Cappabianca P, Colao A, Fahlbusch R, Fideleff H, Hadani M, Kelly P, Kleinberg D, Laws E, Marek J, Scanlon M, Sobrinho L, Wass J, & Giustina A. Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas. *Clinical*

endocrinology 2006 **65** 265–273. (doi:10.1111/J.1365-2265.2006.02562.X)

10. Misso M, Costello M, Dokras A, Laven J, Moran L, Piltonen T, & Norman R. Critères de Rotterdam 2018. *National Health and Medical Research Council (NHMRC) on*2018.

11. Dewailly D. [Polycystic ovary syndrome]. *Journal de gynecologie, obstetrique et biologie de la reproduction* 2000 **29** 298–301.

12. Espinós J, Vanrell C, Gich I, Urgell E, & Calaf J. Pituitary response profile following metoclopramide administration in women with different forms of hyperprolactinemia. *Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology* 2017 **33** 148–151. (doi:10.1080/09513590.2016.1222363)

13. Au Menu A, Billion P, Cartier B, Collignon I, Couaillac JP, & Gibaud C. Collège national de biochimie des hôpitaux - Protocoles d'exploration en biochimie. 2001.

14. Bracero N & Zacur H. Polycystic ovary syndrome and hyperprolactinemia. *Obstetrics and gynecology clinics of North America* 2001 **28** 77–84. (doi:10.1016/S0889-8545(05)70186-8)

15. Robin G, Catteau-Jonard S, Young J, & Dewailly D. [Physiopathological link between polycystic ovary syndrome and hyperprolactinemia: myth or reality?]. *Gynecologie, obstetrique & fertilite* 2011 **39** 141–145. (doi:10.1016/J.GYOBFE.2010.11.002)

16. Delcour C, Robin G, Young J, & Dewailly D. PCOS and Hyperprolactinemia: what do we know in 2019? *Clinical Medicine Insights. Reproductive Health* 2019 **13** 117955811987192. (doi:10.1177/1179558119871921)

17. Plosker S, Marshall L, Martin M, & Jaffe R. Opioid, catecholamine, and steroid interaction in prolactin and gonadotropin regulation. *Obstetrical & gynecological survey* 1990 **45** 441–453. (doi:10.1097/00006254-199007000-00003)

18. Elias KA & Weiner RI. Direct arterial vascularization of estrogen-induced prolactin-secreting anterior pituitary tumors. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1984 **81** 4549. (doi:10.1073/PNAS.81.14.4549)

19. Gersten B & Baker B. Local action of intrahypophyseal implants of estrogen as revealed by staining with peroxidase-labeled antibody. *The American journal of anatomy* 1970 **128** 1–19. (doi:10.1002/AJA.1001280102)

20. Sarkar D. Genesis of prolactinomas: studies using estrogen-treated animals. *Frontiers of hormone research* 2006 **35** 32–49. (doi:10.1159/000094307)

21. Ehara Y, Siler TM, & Yen SSC. Effects of large doses of estrogen on prolactin and

growth hormone release. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1976 **125** 455–458. (doi:10.1016/0002-9378(76)90358-6)

22. Ben-Jonathan N, LaPensee CR, & LaPensee EW. What Can We Learn from Rodents about Prolactin in Humans? *Endocrine Reviews* 2008 **29** 1–41. (doi:10.1210/ER.2007-0017)

23. Christin-Maître S, Delemer B, Touraine P, & Young J. Prolactinoma and estrogens: pregnancy, contraception and hormonal replacement therapy. *Annales d'endocrinologie* 2007 **68** 106–112. (doi:10.1016/J.ANDO.2007.03.008)

24. Işik A, Gülekli B, Zorlu C, Ergin T, & Gökmen O. Endocrinological and clinical analysis of hyperprolactinemic patients with and without ultrasonically diagnosed polycystic ovarian changes. *Gynecologic and obstetric investigation* 1997 **43** 183–185. (doi:10.1159/000291850)

25. Higuchi K, Nawata H, Maki T, Higashizima M, Kato K, & Ibayashi H. Prolactin has a direct effect on adrenal androgen secretion. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 1984 **59** 714–718. (doi:10.1210/JCEM-59-4-714)

26. Ezzat S, Asa S, Couldwell W, Barr C, Dodge W, Vance M, & McCutcheon I. The prevalence of pituitary adenomas: a systematic review. *Cancer* 2004 **101** 613–619. (doi:10.1002/CNCR.20412)

27. Kyritsi EM, Dimitriadis GK, Angelousi A, Mehta H, Shad A, Mytilinaiou M, Kaltsas G, & Randeva HS. The value of prolactin in predicting prolactinoma in hyperprolactinaemic polycystic ovarian syndrome. *European Journal of Clinical Investigation* 2018 **48** e12961. (doi:10.1111/ECI.12961)

28. Sowers J, McCallum R, JM, Hershman J, Carlson H, Sturdevant R, & Meyer N. Comparison of metoclopramide with other dynamic tests of prolactin secretion. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 1976 **43** 679–681. (doi:10.1210/JCEM-43-3-679)

29. Healy D, Pepperell R, JStockdale J, Bremner W, & Burger H. Pituitary autonomy in hyperprolactinemic secondary amenorrhea: results of hypothalamic-pituitary testing. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 1977 **44** 809–819. (doi:10.1210/JCEM-44-5-809)

30. Sandra Mrozinska, Agnieszka Przywara-Sikora, Katarzyna Doroszewska, Anna Gałuszka-Bednarczyk, Marta Kiałka, Justyna Guzik, Marek Janeczko, Piotr Marianowski, Filip A Dabrowski TM. Basal and metoclopramide induced prolactin secretion in lean PCOS women. *Neuroendocrinol Lett* 2019 **December** .

31. Shimatsu A & Hattori N. Macroprolactinemia: diagnostic, clinical, and pathogenic significance. *Clinical & developmental immunology* 2012 **2012** . (doi:10.1155/2012/167132)

Annexes

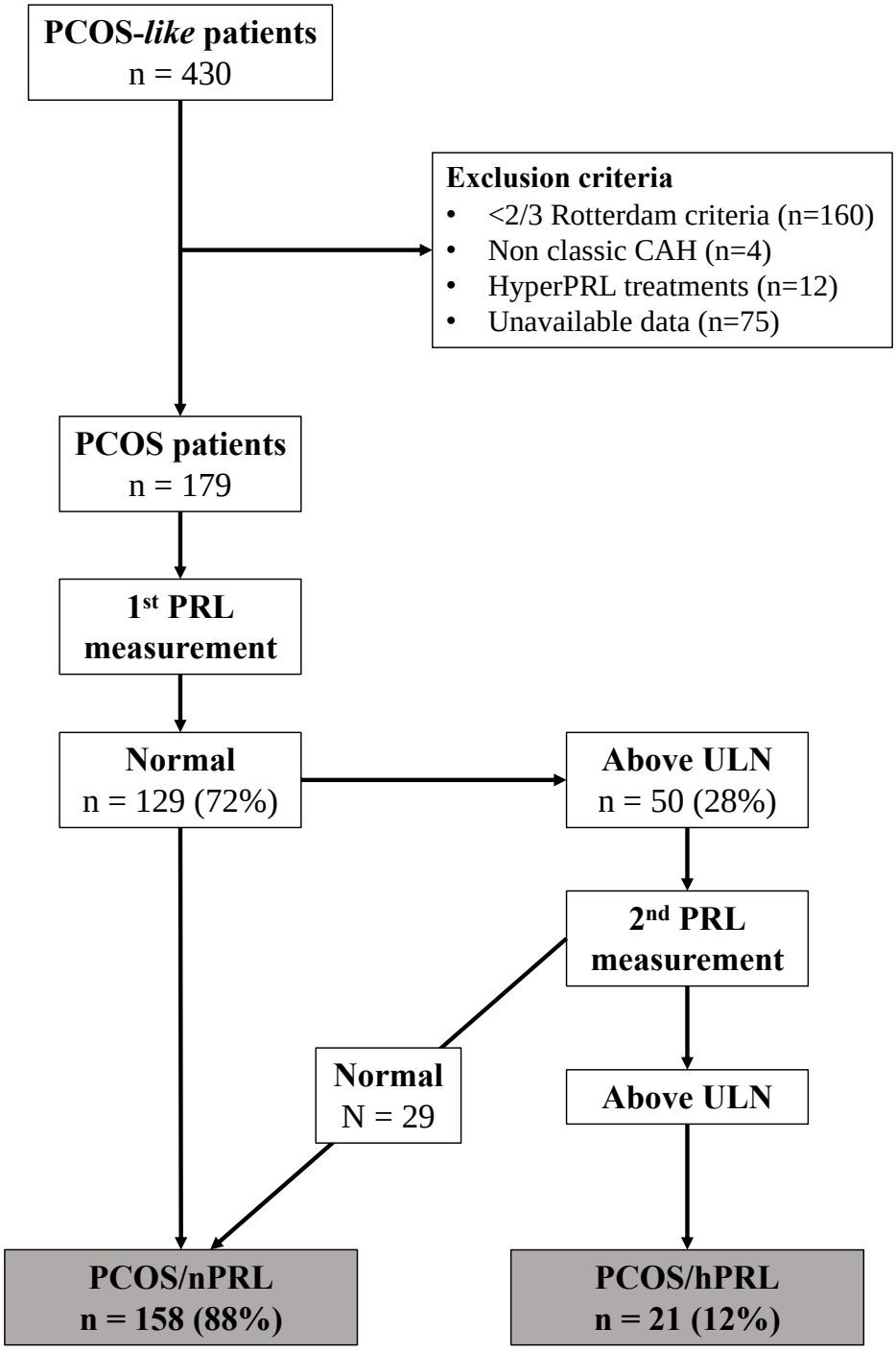


Figure 1

Criteria	Details
Irregular cycles and ovulatory dysfunction (OD)	Irregular menstrual cycles are defined as: ● normal in the first-year post menarche ● > 1 to < 3 years post menarche: < 21 or > 45 days ● > 3 years post menarche: < 21 or > 35 days or < 8 cycles per year ● > 1 year post menarche > 90 days for any one cycle
Biochemical or clinical hyperandrogenism (HA)	● Elevated levels of testosterone, Androstenedione or dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS) ●Acne, alopecia, hirsutism
Polycystic ovarian morphology (PCOM)	At least 1 of the 2 ovaries presenting: ●>= 20 follicles using endovaginal ultrasound transducers with a frequency bandwidth that includes 8MHz ●Volume>10 mL ●Surface >5,5cm2
At least 2 criteria out of the 3 **After exclusion of non-classic congenital adrenal hyperplasia, Cushing's, adrenal or ovarian virilizing tumors.**	

Table 1

Characteristics	Total Cohort (n=179)
Age, y	
Mean ± SD	23.8 ± 5.2
Median (range)	22 (18 – 40)
BMI, kg/m^2	
Mean ± SD	25.9 ± 6.1
Median (range)	24.4 (17.0 – 46.9)
BMI classes, n (%)	
Underweight	10 (5.6)
Normal	85 (47.5)
Overweight	43 (24)
Obese	41 (22.9)
PCOS phenotype, n (%)	
A	86 (48)
B	59 (33)
C	18 (10.1)
D	16 (8.9)
Oligo-Anovulation, n (%)	161 (89.9)
Spaniomenorrhea	94 (52.5)
Amenorrhea	67 (37.4)
Missing data	18 (10.1)
Hyperandrogenism, n (%)	163 (91.1)
Clinical	142 (79.3)
Biological	106 (59.2)
PCOM, n (%)	120 (67)
AFC, per ovary	
Mean ± SD	17.3 ± 9.2
Median (range)	15.5 (3.5 – 67.5)
Ovarian Surface, cm2	
Mean ± SD	5.5 ± 1.8
Median (range)	5.2 (2.0 – 10.6)
Total testosterone, ULN	
Mean ± SD	1.01 ± 0.52
Median (range)	0.87 (0.10 – 2.86)
17-OH-Progesterone, ULN	
Mean ± SD	0.57 ± 0.27
Median (range)	0.53 (0.14 – 1.6)
Delta-4-Androstenedione, ng/ml	
Mean ± SD	2.44 ± 1.14
Median (range)	2.24 (0.32 – 7.50)
DHEA-S, ULN	
Mean ± SD	0.83 ± 0.45
Median (range)	0.80 (0.06 – 2.94)
Estradiol, ULN	
Mean ± SD	0.56 ± 0.52
Median (range)	0.45 (0.05 – 3.13)
AMH, ng/ml	
Mean ± SD	6.63 ± 4.29
Median (range)	5.66 (0.67 – 22)
Prolactin, ng/ml	
Mean ± SD	18.80 ± 16.78
Median (range)	14.80 (4.90 – 153.3)
LH/FSH	
Mean ± SD	1.80 ± 1.20
Median (range)	1.58 (0.03 – 7.21)

Table 2

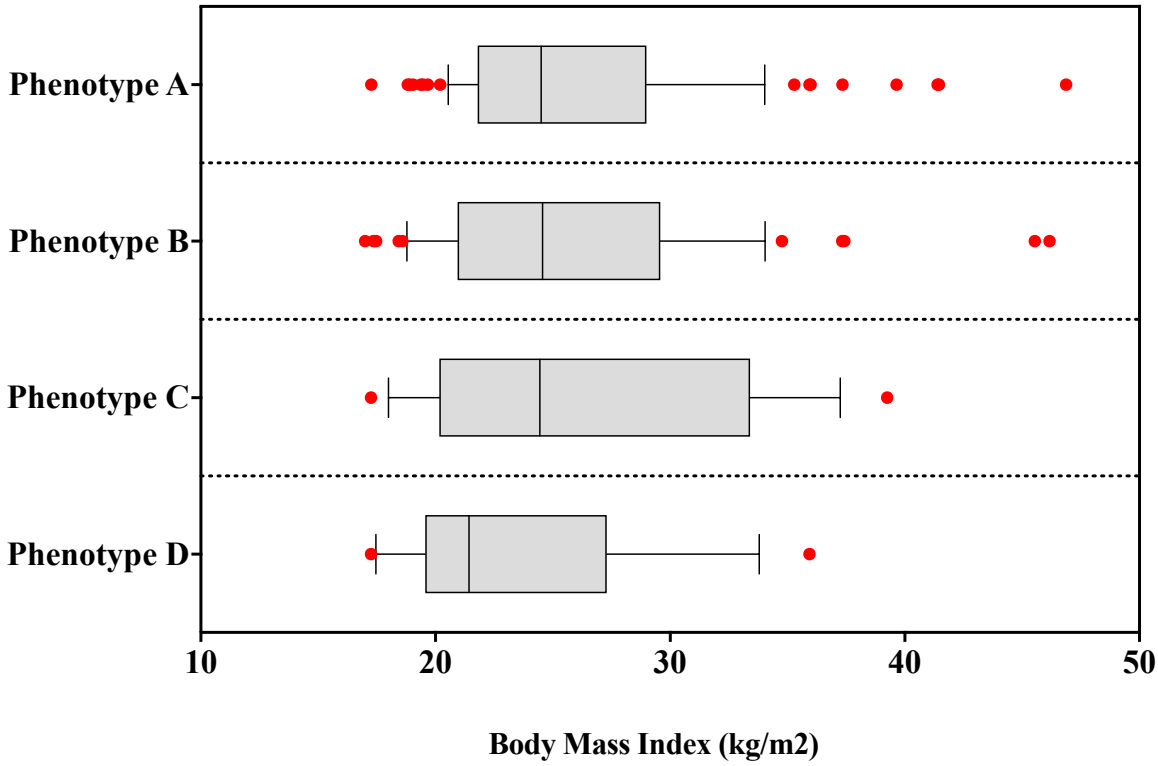
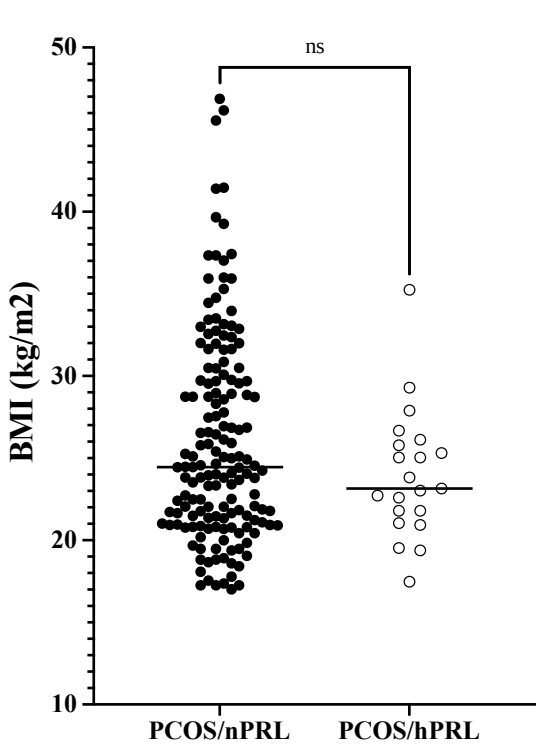

Phenotype A
Phenotype B
Phenotype C
Phenotype D
10
20
30
40
50
Body Mass Index (kg/m2)

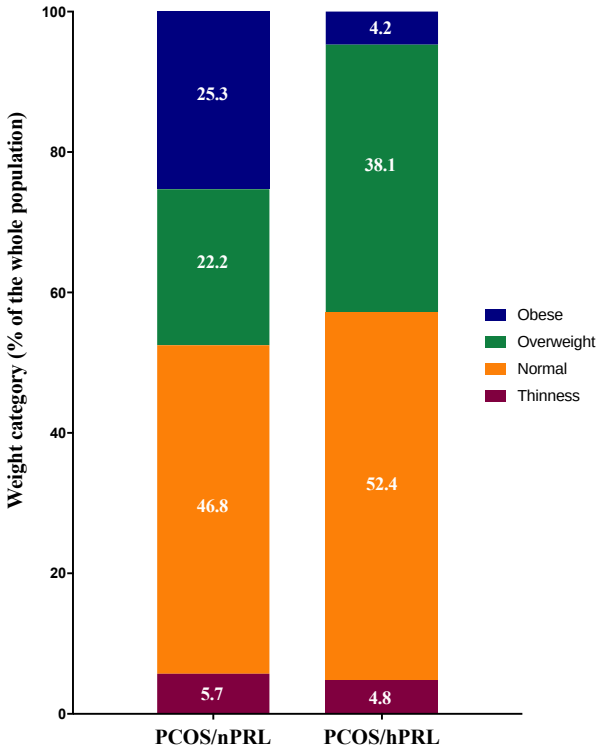
Figure 2

Characteristics	PCOS/nPRL (n=158)	PCOS/hPRL (n=21)	P value
Age, y			
Mean ± SD	23.8 ± 5.23	23.9 ± 5.44	p=0.977
Median (range)	22 (18 – 40)	23 (18 – 35)	
BMI, kg/m^2			
Mean ± SD	26.10 ± 6.33	23.98 ± 3.91	p=0.297
Median (range)	24.46 (17.00 – 46.88)	23.15 (17.47 – 35.25)	
PCOS phenotype, n (%)			NS
A	77 (48.7)	9 (42.9)	
B	50 (31.6)	9 (42.9)	
C	15 (9.5)	3 (14.3)	
D	16 (10.1)	0 (0)	
Oligo-Anovulation, n (%)	143 (90.5)	18 (85.7)	NS
Spaniomenorrhea	84 (58.7)	10 (55.6)	
Amenorrhea	59 (41.3)	8 (44.4)	
Hyperandrogeny, n (%)	142 (89.9)	21 (100)	NS
Clinical	122 (85.9)	20 (95.2)	
Biological	92 (65.7)	14 (66.7)	
PCOM, n (%)	108 (76.6)	12 (70,6)	p=0.559
AFC, per ovary			
Mean ± SD	17.61 ± 9.23	15.19 ± 9.10	p=0.292
Median (range)	15.5 (3.5 – 67.5)	13.5 (5 – 40)	
Ovarian Surface, cm2			
Mean ± SD	5.50 ± 1.86	5.04 ± 1.66	p=0.634
Median (range)	5.35 (2 – 10.61)	5.12 (2.16 – 7.63)	
Total testosterone, ULN			
Mean ± SD	1.03 ± 0.54	0.85 ± 0.37	p=0.268
Median (range)	0.88 (0.10 – 2.86)	0.76 (0.3 – 1.77)	
17-OH-Progesterone, ULN			
Mean ± SD	0.56 ± 0.27	0.60 ± 0.21	p=0.250
Median (range)	0.51 (0.14 – 1.60)	0.55 (0.28 – 1.14)	
Delta-4-Androstenedione, ng/ml			
Mean ± SD	2.40 ± 1.13	2.72 ± 1.21	p=0.144
Median (range)	2.20 (0.32 – 7.50)	2.80 (0.32 – 4.80)	
SDHEA, ULN			
Mean ± SD	0.82 ± 0.46	0.90 ± 0.28	p=0.243
Median (range)	0.79 (0.06 – 2.94)	0.84 (0.47 – 1.40)	
Estradiol, ULN			
Mean ± SD	0.54 ± 0.49	0.70 ± 0.78	p=0.852
Median (range)	0.46 (0.05 – 3.13)	0.41 (0.06 – 2.99)	
TSH, mUI/L			
Mean ± SD	2.26 ± 1.31	2.25 ± 1.22	p=0.826
Median (range)	1.95 (0.41 – 8.39)	2.10 (0.54 – 5.79)	
AMH, ng/ml			
Mean ± SD	6.76 ± 4.29	5.55 ± 4,.27	p=0.190
Median (range)	5.80 (0.93 – 22)	5.12 (0.67 – 15.30)	
Prolactin, ng/ml			
Mean ± SD	14.25 ± 4.96	53.03 ± 30.28	**p < 0.001**
Median (range)	14.05 (4.9 – 23.9)	46.2 (24.7 – 153.3)	
LH/FSH T0			
Mean ± SD	13.31 ± 63.71	6.41 ± 4.56	p=0.655
Median (range)	4.42 (1.88 – 663)	4.49 (2.15 – 16.45)	

Table 3

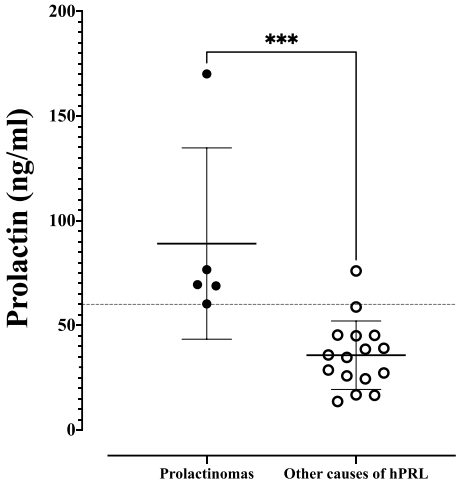

ns
50
40
30
20
10
BMI (kg/m2)
PCOS/nPRL
PCOS/hPRL

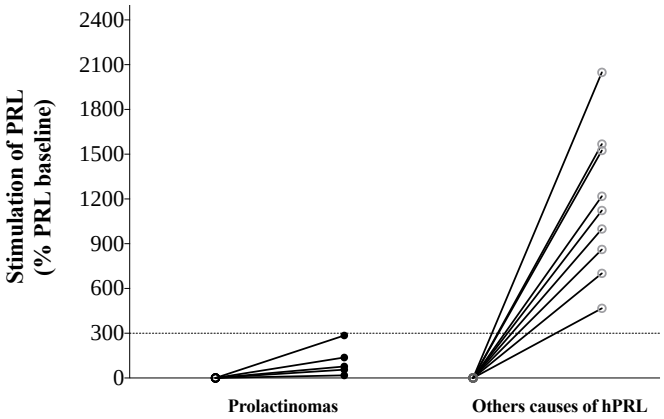
A.


100
80
60
40
20
0
Weight category (% of the whole population)
25.3
22.2
46.8
5.7
4.2
38.1
52.4
4.8
PCOS/nPRL
PCOS/hPRL
Obese
Overweight
Normal
Thinness

B.

Figure 3


200
150
100
50
0
Prolactin (ng/ml)
***
Prolactinomas
Other causes of hPRL


2400
2100
1800
1500
1200
900
600
300
0
Stimulation of PRL
(% PRL baseline)
Prolactinomas
Others causes of hPRL

A. **B.**

Figure 4

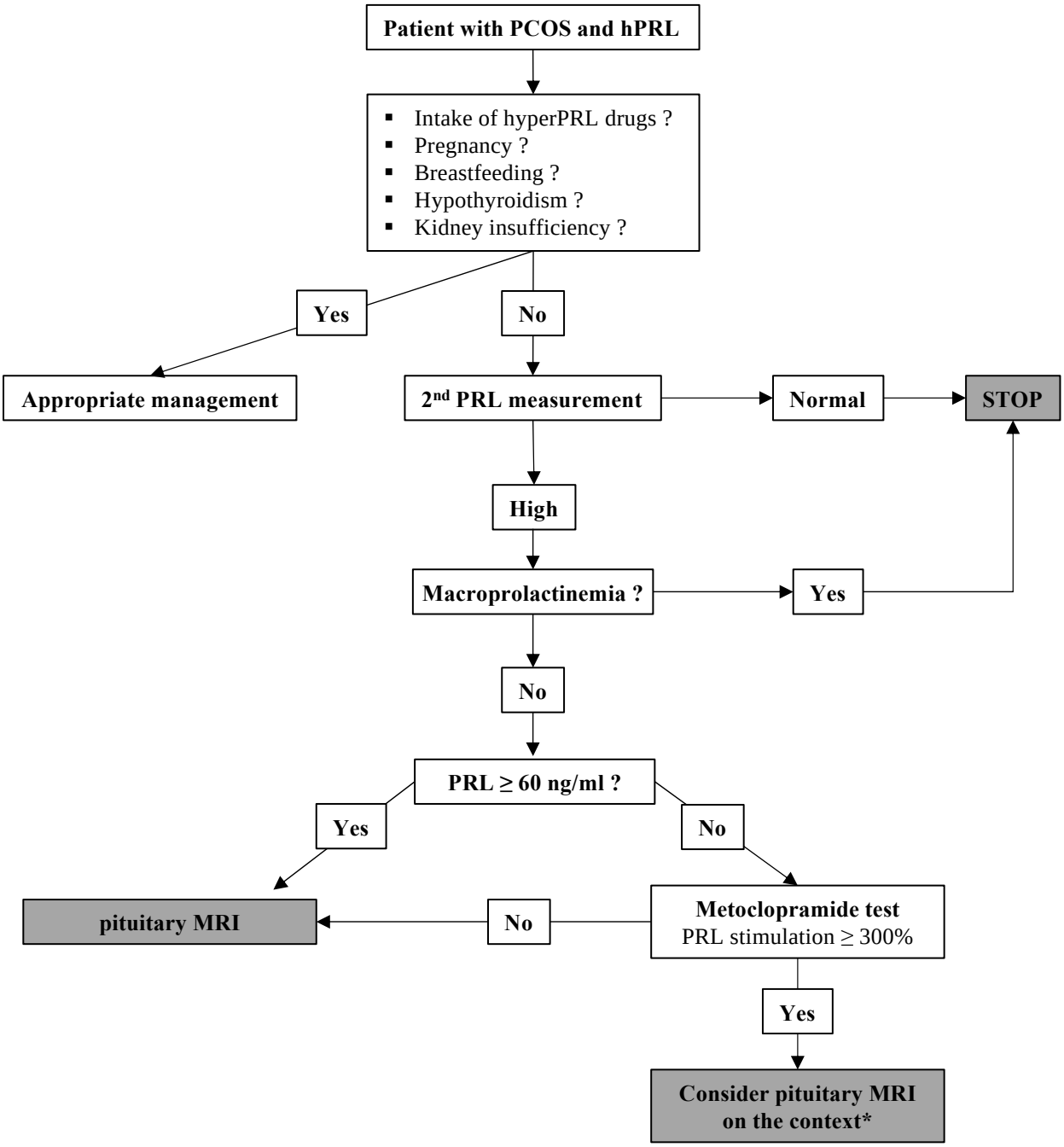

Patient with PCOS and hPRL
Intake of hyperPRL drugs ?
Pregnancy ?
Breastfeeding ?
Hypothyroidism ?
Kidney insufficiency ?
Yes
No
Appropriate management
2nd PRL measurement
Normal
STOP
High
Macroprolactinemia ?
Yes
No
PRL ≥ 60 ng/ml ?
Yes
No
pituitary MRI
No
Metoclopramide test
PRL stimulation ≥ 300%
Yes
Consider pituitary MRI
on the context*

Figure 5

Hyperprolactinemia in women with polycystic ovarian syndrome: a cohort study

Claire Rodier[1], Blandine Courbière[2,3], Sara Fernandes[4], Marie Vermalle[1,5], Florence Bretelle[1], Noémie Resseguier[4], Thierry Brue[5], Thomas Cuny[5]

[1] Aix Marseille Univ, APHM, Hôpital de la Conception, Service de Gynécologie Obstétrique, Marseille, France

[2] Department of Gynecology-Obstetric and Reproductive Medicine, AP-HM, Hôpital La Conception, Marseille, France.

[3] CNRS, IRD, IMBE, Avignon Université, Aix Marseille Univ, Marseille, France

[4] Aix Marseille Univ, APHM, Hôpital de la Timone, Service d'Epidemiologie et d'Economie de la Santé. Unité de Recherche Clinique. Direction de la Recherche en Santé, Marseille, France. EA3279, CEReSS, Health Service Research and Quality of Life Center, Aix-Marseille University, Marseille, France

[5]Aix Marseille Univ, APHM, Marseille Medical Genetics, Inserm U1251, Hôpital de la Conception, Service d'Endocrinologie, Marseille, France

Keywords: PCOS, hyperprolactinemia, hyperandrogenism, oligoa-anovulation, metoclopramide test

Introduction

Polycystic ovarian syndrome (PCOS) is the most frequent aetiology of anovulation, hyperandrogeny and infertility in women. Indeed, depending on the diagnostic method, between 2.2 and 21.3% of women in reproducing age are diagnosed with this pathology (1), with up to 70% of affected women undiagnosed (2). Both oligoanovulation and hyperandrogenism constitute the cardinal features of PCOS, while insulin resistance and excess weight largely contribute to its pathogenesis, clinical/biochemical manifestations, and long-term sequelae (3).

Despite this high rate and an extended time of study (PCOS has been described since 1935 when Irving Stein and Michael Leventhal identified an association between amenorrhea and bilateral polycystic ovaries), the pathophysiology of PCOS remains unclear. Hyperprolactinaemia (hPRL), defined as an excess of prolactin in blood above laboratory reference limits, is also common in women of reproductive age and may mimic the clinical phenotype of PCOS. Albeit frequent, the prevalence of hPRL is hard to accurately assess, likely being around 4% (4). When facing a hPRL, pregnancy, lactation, hPRL-causative drugs, and the presence of macroprolactinemia must be ruled out in priority. The latter results from the formation of prolactin-immunoglobulin complexes, and accounts for about 25% of hPRL (5). It is however usually asymptomatic due to limited bioavailability and bioactivity of the macromolecule. Finally, pathological causes like hypothyroidism, renal insufficiency and pituitary adenomas (mainly prolactin-secreting phenotype, PRLomas) represent the remaining causes encountered in clinical practice. PRLomas account for as much as 60% of pituitary adenomas (6), microadenoma in young women being the most typical presentation. As such, the simultaneous finding of a hPRL and PCOS is not rare and hPRL is reported with a prevalence ranging between 2 and 22% in PCOS women (7, 8). Accordingly, distinguishing hPRL due to PRLomas from other causes of hPRL is relevant, as it could, in case of a

PRLoma, result in the prescription of dopamine agonist therapy (9). This is particularly pertinent in the field of infertility where joint treatment for PCOS and hPRL are actively discussed to restore a regular qualitative ovulation for the women concerned.

Therefore, the aim of this study is to determine the prevalence of hPRL among a large cohort of well-characterized PCOS women, and to further describe the causes of hPRL in this context.

Material and Methods

Study design

We conducted a retrospective monocentric study of patients admitted between January 2015 and July 2021 at the University Hospital of Marseille, either at the day hospital of the Endocrinology Department or at the Medically Assisted Procreation Department. Women with clinical symptoms suggestive of PCOS (oligoanovulation, hyperandrogenism, menstrual irregularities, hirsutism, acnea) were selected in our computer database (Figure 1). We then selected only those who met the precise diagnosis criteria of PCOS used by the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE), established in the Rotterdam consensus in 2003 for the patients included before 2018. We used the 2018 Rotterdam criteria for the patients included in 2018 and after. (Table 1) (10). According to these criteria, four different phenotypes of PCOS are described: A when the 3 PCOS criteria are met, B for ovulatory dysfunction and hyperandrogenism, C for hyperandrogenism and polycystic ovarian morphology and D for ovulatory dysfunction and polycystic ovarian morphology.

All the women selected for this study underwent a standardized clinical, biochemical and imaging work-up at our center. As such, LH, FSH, prolactin (PRL), antimüllerian hormone (AMH), 17-OH-progesterone, estradiol, testosterone, androstenedione and dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS) were measured in the plasma. PRL

chromatography was performed only if the basal PRL value was elevated. Patients with a single high value of PRL were systematically candidate to a second measurement or asked for an anterior PRL value (Figure 1). We considered patients as being hyperprolactinemic if they had at least two measurements of PRL above the upper limit of normal, one of which performed at the endocrinology laboratory of the University Hospital.

Women were excluded from the study in case of pregnancy, current breastfeeding, other causes of hyperandrogenism (Cushing's syndrome, classic or non-classic congenital adrenal hyperplasia), current intake of hPRL drugs (including estroprogestative contraception) or interrupted less than 4 weeks before the consultation, systemic disease known to increase PRL (renal insufficiency and hypothyroidism) or unavailable data on these parameters.

The study was approved by the data protection department of Aix-Marseille University (PADS authorization number 2020-136**)**.

Imaging procedures

Pelvic ultrasonographies were conducted by skilled radiologists, either by suprapubic or transvaginal way, and determined the number of follicles, the ovarian volume as well as the ovarian surface. The latter, may have a slightly higher diagnostic power than ovarian volume for a threshold of 5.5cm2 (11). For patients included before 2018, the threshold of $\geq$ 12 follicles in one ovary at least was used as a criteria of PCOS syndrome, while the threshold of 20 follicles was used from 2018 onwards. When performed, pituitary MRI was systematically reread by an expert radiologist.

Hormonal assessment

Standard hormonal evaluation

Each patient of our cohort had at least one PRL measurement performed in the endocrine laboratory of the University hospital of Marseille, using the Roche automaton COBAS 6000 e-601, which is a sandwich electrochemiluminescence immunoassay. This assay was approved by the COFRAC (French Comity of Certification) according to the norm ISO EN NF 15189 and has the following accuracy: 0.012% at 14.617 ng/ml and 1.28% at 34.169 ng/ml. For every patient with a PRL value ≥ upper limit of normal (ULN) in our laboratory, another measure was performed, or we asked for an anterior value, that could have been performed in an exterior laboratory.

For steroid hormones (estradiol, testosterone, DHEAS and 17-OH-progesterone), results are expressed as compared to ULN, given the fact that the normal ranges considerably change depending on the moment of the patient's cycle or age.

Every patient with a 17-OH-Progesterone ≥ ULN underwent an ACTH Stimulation test (Synacthene® 0.25 mg). If the latter suggested possible congenital non classic adrenal hyperplasia, the patient was excluded from the analysis.

Dynamic hormonal testing

Metoclopramide test

Metoclopramide test was performed in our unit, as it can be helpful to distinguish PRLomas from other causes of hPRL (12). In practice, after patient's consent, the test started by a measurement of PRL before (T0) iv administration of 10 mg of metoclopramide, followed by a measurement at 30 (T30) and 60 minutes (T60), respectively. For the interpretation, we calculated the relative augmentation of PRL, as follows: (PRL peak value - PRL baseline value) x100 / PRL baseline value. The response was considered null if the augmentation was < 100%, weak if the augmentation remained < 300% and positive if the augmentation was ≥

300%. In the event of a PRLoma, the response is usually null or weak, whereas it is positive in other causes of hPRL (13).

LHRH test

All LHRH tests were performed in our daily hospital unit, after patient's consent. A baseline measurement (T0) of LH and FSH was performed, followed by an injection of 100 µg of GnRH (Gonadorelin®) and subsequent measures at 30 (T30) and 60 minutes (T60).

We calculated the LH/FSH ratio which should be below 1 but is usually ≥ 1 in PCOS women (13). In addition, we also used the ratio LH T30/LH T0 to assess the explosiveness of the response. This ratio is likely ≥ 5 in women with PCOS (13).

Statistics

Descriptive statistics including the frequency and percentage for categorical variables and the mean and standard deviation for continuous variables were used to describe the cohort of women with PCOS.

Sociodemographic and clinical characteristics were compared between the cohort of PCOS/hPRL women and the cohort of PCOS/nPRL women using Student's t-test or Mann-Whitney test for continuous variables and Chi-squared test or Fisher's exact test for categorical variables when appropriate.

Spearman's rank correlation coefficient between AMH and prolactin was estimated. All tests were two-sided. A p value ≤ 0.05 was considered statistically significative. All statistical analyses were performed using the software SPSS, version 20.0 (SPSS, Inc., Chicago, Illinois).

Results

Characteristics of PCOS women

In our 179 patient's cohort, the mean age at inclusion was 23.8 ± 5.2 years and the mean body mass index (BMI) was 25.8 ± 6.1 kg/m^2. Women were classified as being underweight (BMI < 18.5 kg/m^2, n = 10, 5.6%), of normal weight (18.5 ≤ BMI < 25 kg/m^2, n = 85, 47.5%), overweight (25 ≤ BMI < 30 kg/m^2, n = 43, 24%) or obese (BMI ≥ 30 kg/m^2, n = 41, 22.9%). Regarding PCOS phenotypes, 48% had a phenotype A, 33% phenotype B, 10.1% phenotype C, and 8.9% a phenotype D (Table 2). We did not observe a significant association between the PCOS phenotype and BMI of the patient (Figure 2, p = 0.35). In the whole cohort, 161/179 (89.9%) women had menstrual irregularities, 163/179 (91%) had either a clinical and/or biological hyperandrogenism and 120/179 (67%) had the ultrasonographic criteria for PCOS. The characteristics of the whole PCOS population of patients are summarized in Table 2.

Prolactin and PCOS

A total of 50 patients (28%) had at least one value suggesting hPRL, among whom 21 (42%) had a second measure confirming hPRL. This means, according to our definition, that the overall prevalence of hPRL in our PCOS cohort was 11.7%.

Clinical and biological features of the two populations of patients (PCOS/nPRL vs. PCOS/hPRL) are described in Table 3. Provoked galactorrhea was found in 4 PCOS/nPRL patients and not in the PCOS/hPRL group (p = 0.54). Obesity was observed in 1/21 (4.8%) PCOS/hPRL patients as compared to 40/158 (25.3%) in the PCOS/nPRL group, while mean BMI did not differ significantly between the two populations of patients (Figures 3A, 3B p=0.297). Amongst the 21 patients with hPRL, PCOS phenotype A, B and C were found in 9 (42.8%), 9, (42.8%) and 3 patients (14.3%), respectively. There was no phenotype D.

At the biological level, PCOS/hPRL women had a lower mean AMH level (5.5 ± 4.2 ng/ml) as compared to women from the PCOS/nPRL cohort (6.76 ± 4.1 ng/ml), even though, this

difference did not reach significance (p=0.190). We did not observe any correlation between the levels of AMH and PRL, neither in the whole cohort (r^2 = 0.002, p = 0.5), nor in the PCOS/hPRL group (r^2 = 0.004, p = 0.8).

Finally, women of the PCOS/hPRL group had a trend for a less explosive response to the LHRH test (mean LH T30/LH T0 ratio = 6.4) as compared to women of the PCOS/nPRL group (mean LH T30/LH T0 ratio =13.31) however without reaching statistical significance (p=0.671).

Etiologies of hPRL

Five out of 21 (23.8%) women of the PCOS/hPRL group had a microprolactinoma. The mean diameter of the pituitary lesion was 4.4 ± 1.7 mm and the mean prolactin value in this subgroup of women was 85 ± 45 ng/ml, significantly higher than the mean value in women with other causes of hPRL (35.7 ± 16.2 ng/ml, p < 0.001, Figure 4A). Sensitivity / specifity of a PRL threshold of 60 ng/ml for the diagnosis of microprolactinoma in our study was 100% and 93.7%, respectively. Note that all these women were, in the aftermath, treated with dopamine agonist therapy which normalized PRL and decreased the size of the pituitary lesion. We did not identify patients with a macroprolactinoma or pituitary tumors responsible for a disconnection hPRL. Five patients (23.8%) had a macroprolactinemia, and one of them underwent a pituitary MRI before macroprolactinemia was ruled out. The MRI showed a 2.4 mm lesion which, after reexamining images, was uncertain. Four patients (19%) had an iatrogenic hPRL (the use of drugs was not revealed by the patient at the time of consultation but identified secondarily after a telephone interview). One patient (4.8%) had a likely hypothyroidic hPRL after reexamination as her TSH reached 5.8 mUI/l on one measurement and because hPRL resolved after introducing L-thyroxine. Finally, 6 (28.6%) had an idiopathic hPRL, despite complete investigations (PRL chromatography, pituitary MRI,

hypothyroidism, pregnancy, hPRL drugs) and a careful analysis of their medical files. In this subgroup, the mean PRL value was 33.4 ± 9.3 ng/ml.

A metoclopramide test was available in 14 patients with hPRL, including the 5 microprolactinomas. The test was very helpful to categorize causes of hPRL as it resulted in a stimulation of PRL baseline level of less than 300% in all PRLomas, while it was above this cutoff in all the other etiologies (Figure 4B). In particular, the patient with the 2.4 mm pituitary lesion and macroprolactinemia, had a stimulation of her baseline PRL of 1218%.

Discussion

The association of hyperprolactinaemia (hPRL) and polycystic ovarian syndrome (PCOS) is not uncommon and raises essential questions for the therapeutic management of the patient. One can easily assume that information delivered to the patient, therapeutic outcome and follow-up strategy will substantially differ if a prolactin-secreting pituitary adenoma is diagnosed in addition to PCOS. In our study, confirmed hPRL was observed in 11.7% of PCOS women, however the reason for this hPRL remained unsolved for 28,6% of them. Whether a pathophysiological link exists between PCOS and hPRL has been and is still widely discussed in the scientific community (14, 15, 16). The rapid evolution of knowledge about both PCOS and hPRL renders studies conducted before the 2000s, obsolete. As a matter of fact, most of these studies were published before consensual diagnosis criteria of PCOS, others used only one blood sample showing hPRL with no control, and finally, screening for macroprolactinemia was inconsistent. There are several mechanisms that have been advanced to explain the increase of PRL in PCOS. One of them is the alteration of the dopamine turnover, responsible for an increase in PRL secretion, a deteriorated GnRH output and eventually an abnormal ovary function (17). Likewise, high levels of estrogens, similar to those found in PCOS, are known to stimulate the synthesis and secretion of PRL, as well as

proliferation of lactotroph pituitary cells in animals (18, 19, 20). However, this relationship in humans is controversial (21, 22, 23) and, our study does not support this hypothesis since estrogen levels did not differ significantly between PCOS women with and without hPRL. Finally, elevated PRL levels have been associated with alterations in steroidogenic enzyme activities, increased androgen production, insulin resistance, hirsutism and PCOS morphology (24, 25), all of the above being essential components of the PCOS phenotype.

None of the hormonal factors we collected was significantly different for PCOS women with and without hPRL. However, we hypothesized that hPRL patients could have a less pronounced phenotype of PCOS, as PRL is known to exert a negative feedback action on the pulsatility of GnRH and the secretion of LH and FSH. We did not observe clinical or biochemical differences between the two populations of patients in our study, with the exception of a higher proportion of obesity in the PCOS/nPRL group as compared to patients with hPRL. Should this be interpreted as a less pronounced metabolic syndrome phenotype is undetermined yet, but could pave the way for further investigations in this direction. Similarly, while not significant, we observed both a trend for a less explosive response to the LHRH test in hPRL patients as compared to those with nPRL, and a lower AMH. Again, the negative feedback exerted by PRL at the pituitary level is a plausible explanation of this biological profile.

Another aspect of our study that must be emphasized is that more than half of the patients with one single high value of PRL, eventually had a normal value on a second sample. Because the context of the patients (i.e., oligoanovulation, menstrual irregularities, desire for pregnancy) prompts most clinicians to seek for an organic disease, it remains essential in a first-step diagnosis procedure to confirm hPRL on a second sample before any further investigation. The prevalence of prolactin-secreting pituitary adenoma (PRLoma) in our whole cohort was found to be 2.8%, slightly higher than the one reported in the literature (0.3

- 0.5%) (6). This difference makes sense since all of our patients were selected with a systematic measure of prolactin (unlike in general population), and because the real prevalence of microPRLoma in young women is likely to be underestimated (26)**.** Our patients with PRLomas had a significantly higher value of PRL and all of them had a PRL value beyond 60 ng/ml. A previous study suggested that a PRL threshold of 85.2 ng/mL could distinguish patients with PRLoma with 77% sensitivity and 100% specificity(27). Using this threshold in our study would have conducted to misdiagnose PRLoma in 4 out of 5 patients, underlying the fact that no optimal cutoff exists for the distinction of PRLomas and other causes of hPRL. In this setting, the use of dynamic tests like the metoclopramide test could be helpful. The metoclopramide test has been developed in the 70's as a strong stimulator of PRL secretion (28) and is used to distinguish hPRL due to pituitary adenoma from other causes of hPRL (29)**,** with a cut off of 300% being admitted as a limit of PRL stimulation beyond which hPRL is unlikely due to PRLoma (13). A previous study showed that the metoclopramide-induced stimulation of PRL secretion was preserved in PCOS women, with a ratio of stimulated/basal PRL up to 1000%(30)**.** However, no previous work investigated the added value of the metoclopramide test in PCOS women with hPRL. As such, our study is the first to show that the metoclopramide test is helpful to distinguish hPRL secondary to microPRLoma as compared to other causes of hPRL in PCOS women, and therefore could be an interesting tool to guide the prescription of a pituitary MRI (Figure 5).

Our study has obvious limitations due to its retrospective nature. The monocentric enrollment of patients is naturally subjected to a bias of inclusion, even more because we included patients from endocrinology and medically assisted procreation departments. A high prevalence of PRLoma is, therefore, not that surprising since most patients complained of menstrual irregularities and/or oligoanovulation, a bias that could slightly overestimate the real prevalence of PRLoma in PCOS women. Investigating the PRL level of PCOS women

visiting a dermatologist for acnea and/or hyperseborrhea, without menstrual disturbances, could be of interest in an upcoming study. The retrospective design of our study is another limitation as it can be a cause of missing data. Nonetheless, we also would like to highlight the strengths of our work. First, we accumulated data from a large number of well-characterized women meeting the Rotterdam criteria to establish our reference population. Biological data were obtained through the intervention of the same paramedical team, treated in the same biological laboratory, interpretated by the same clinicians. Accordingly, we meticulously analyzed every medical file to enrol women that were sure to have PCOS. As a consequence, we selected 179 out of 430 patients, and thereafter proceeded with the same methodology for hPRL patients. Those patients had to have at least 2 values of PRL above the limit of normal to be considered as having a hPRL. This arbitrary decision, which resulted from our aim to focus on “real” hPRL patients, allowed us to select 21 patients with confirmed hPRL and, at the same time, turned away 29 patients from this definition.

Overall, the prevalence of macroprolactinemia in our PCOS/hPRL population reached 24%, roughly similar to what is reported in the literature (31). Therefore, even in cases of mild hPRL (i.e., < 50 ng/ml) associated to PCOS, it is mandatory to rule out macroprolactinemia, in order to avoid unnecessary diagnostic tests, and inappropriate use of dopaminergic agonists.

Finally, our study shows that a non-negligible subset of patients (28% in the PCOS/hPRL cohort) had an idiopathic hPRL based on our diagnostic criteria, and despite extensive investigations. Pituitary MRI was normal and performed to rule out the possibility of a disconnection hPRL. These idiopathic cases had mild elevations of PRL and, importantly, all of them had a marked response (i.e., > 300% from baseline PRL) to the metoclopramide test, thus not in favor of picoprolactinomas (i.e. maximal size of adenoma < 3 mm, usually not

visible on pituitary MRI). Whether a subtle interaction between PCOS pathophysiology and the mechanisms of PRL secretion occurs in these cases still needs to be deciphered.

In conclusion, our study shows that hyperprolactinaemia is common in PCOS women, occuring in almost 12% of cases. This suggests that a dedicated decisional algorithm to manage these patients may be helpful (Figure 5) to treat patients with microprolactinomas and avoid unnecessary and costly diagnosis procedures in others.

Legends

Figure 1. Flow Chart of the study.

CAH: Congenital Adrenal Hyperplasia, hPRL: hyperprolactinemia; nPRL: normoprolactinemia; PCOS: Polycystic Ovary Syndrome; PRL: Prolactin; ULN: Upper Limit of Normal

Table 1. Diagnosis criteria of PCOS used by the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE), established in the Rotterdam consensus in 2018.

Table 2. **Description of the total cohort of the study.**

AMH: Antimullerian Hormone; BMI: Body Mass Index; PCOM: Polycystic Ovarian Morphology; AFC: Antral Follicle Count; DHEA-S: Dehydroepiandrosterone sulfate, ULN: Upper Limit of Normal.

Figure 2. **BMI (kg/m^2) according to PCOS phenotype.**

Table 3. Univariate analyses between PCOS/nPRL cohort and PCOS/hPRL cohort.

AMH: Anti-müllerian Hormone; BMI: Body Mass Index; PCOM: Polycystic Ovarian Morphology; AFC: Antral Follicle Count; DHEA-S: Dehydroepiandrosterone sulfate, ULN: Upper Limit of Normal.

Figure 3. Characteristics of weight in the two cohort of PCOS women. **A]** mean BMI according to the presence of a hPRL or not and **B]** weight category according to the presence of a hPRL or not.

Figure 4. A] PRL levels according to the presence of a PRLoma or another hPRL cause. The dashed line indicates a threshold of prolactin of 60 ng/ml**. B]** Metoclopramide test results with relative augmentation according to the presence of a PRLoma or another hPRL cause.

Figure 5. **Decisional algorithm for the etiology of hPRL in PCOS patients.**

*Pituitary MRI is advised in case of pituitary tumoral syndrome, dopamine agonist intention-to-treat or abnormalities of other pituitary hormones.

References

1. Lizneva D, Suturina L, Walker W, Brakta S, Gavrilova-Jordan L, & Azziz R. Criteria, prevalence, and phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility* 2016 **106** 6–15. (doi:10.1016/J.FERTNSTERT.2016.05.003)

2. March WA, Moore VM, Willson KJ, Phillips DIW, Norman RJ, & Davies MJ. The prevalence of polycystic ovary syndrome in a community sample assessed under contrasting diagnostic criteria. *Human Reproduction* 2010 **25** 544–551. (doi:10.1093/HUMREP/DEP399)

3. Wild R, Carmina E, Diamanti-Kandarakis E, Dokras A, Escobar-Morreale H, Futterweit W, Lobo R, Norman R, Talbott E, & Dumesic D. Assessment of cardiovascular risk and prevention of cardiovascular disease in women with the polycystic ovary syndrome: a consensus statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome (AE-PCOS) Society. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2010 **95** 2038–2049. (doi:10.1210/JC.2009-2724)

4. Alpañés M, Sanchón R, Martínez-García M, Martínez-Bermejo E, & Escobar-Morreale H. Prevalence of hyperprolactinaemia in female premenopausal blood donors. *Clinical endocrinology* 2013 **79** 545–549. (doi:10.1111/CEN.12182)

5. Kasum M, Pavičić-Baldani D, Stanić P, Orešković S, Sarić J, Blajić J, & Juras J. Importance of macroprolactinemia in hyperprolactinemia. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology* 2014 **183** 28–32. (doi:10.1016/J.EJOGRB.2014.10.013)

6. Molitch M. Diagnosis and Treatment of Pituitary Adenomas: A Review. *JAMA* 2017 **317** 516–524. (doi:10.1001/JAMA.2016.19699)

7. Carmina E, Rosato F, Maggiore M, Gagliano A, Indovina D, & Jannì A. Prolactin secretion in polycystic ovary syndrome (PCO): correlation with the steroid pattern.

Acta endocrinologica 1984 **105** 99–104. (doi:10.1530/ACTA.0.1050099)

8. Murdoch A, Dunlop W, & Kendall-Taylor P. Studies of prolactin secretion in polycystic ovary syndrome. *Clinical endocrinology* 1986 **24** 165–175. (doi:10.1111/J.1365-2265.1986.TB00759.X)

9. Casanueva F, Molitch M, Schlechte J, Abs R, Bonert V, Bronsteinn M, Brue T, Cappabianca P, Colao A, Fahlbusch R, Fideleff H, Hadani M, Kelly P, Kleinberg D, Laws E, Marek J, Scanlon M, Sobrinho L, Wass J, & Giustina A. Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas. *Clinical endocrinology* 2006 **65** 265–273. (doi:10.1111/J.1365-2265.2006.02562.X)

10. Misso M, Costello M, Dokras A, Laven J, Moran L, Piltonen T, & Norman R. Critères de Rotterdam 2018. *National Health and Medical Research Council (NHMRC) on*2018.

11. Dewailly D. [Polycystic ovary syndrome]. *Journal de gynecologie, obstetrique et biologie de la reproduction* 2000 **29** 298–301.

12. Espinós J, Vanrell C, Gich I, Urgell E, & Calaf J. Pituitary response profile following metoclopramide administration in women with different forms of hyperprolactinemia. *Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology* 2017 **33** 148–151. (doi:10.1080/09513590.2016.1222363)

13. Au Menu A, Billion P, Cartier B, Collignon I, Couaillac JP, & Gibaud C. Collège national de biochimie des hôpitaux - Protocoles d'exploration en biochimie. 2001.

14. Bracero N & Zacur H. Polycystic ovary syndrome and hyperprolactinemia. *Obstetrics and gynecology clinics of North America* 2001 **28** 77–84. (doi:10.1016/S0889-8545(05)70186-8)

15. Robin G, Catteau-Jonard S, Young J, & Dewailly D. [Physiopathological link between

polycystic ovary syndrome and hyperprolactinemia: myth or reality?]. *Gynecologie, obstetrique & fertilite* 2011 **39** 141–145. (doi:10.1016/J.GYOBFE.2010.11.002)

16. Delcour C, Robin G, Young J, & Dewailly D. PCOS and Hyperprolactinemia: what do we know in 2019? *Clinical Medicine Insights. Reproductive Health* 2019 **13** 117955811987192. (doi:10.1177/1179558119871921)

17. Plosker S, Marshall L, Martin M, & Jaffe R. Opioid, catecholamine, and steroid interaction in prolactin and gonadotropin regulation. *Obstetrical & gynecological survey* 1990 **45** 441–453. (doi:10.1097/00006254-199007000-00003)

18. Elias KA & Weiner RI. Direct arterial vascularization of estrogen-induced prolactin-secreting anterior pituitary tumors. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1984 **81** 4549. (doi:10.1073/PNAS.81.14.4549)

19. Gersten B & Baker B. Local action of intrahypophyseal implants of estrogen as revealed by staining with peroxidase-labeled antibody. *The American journal of anatomy* 1970 **128** 1–19. (doi:10.1002/AJA.1001280102)

20. Sarkar D. Genesis of prolactinomas: studies using estrogen-treated animals. *Frontiers of hormone research* 2006 **35** 32–49. (doi:10.1159/000094307)

21. Ehara Y, Siler TM, & Yen SSC. Effects of large doses of estrogen on prolactin and growth hormone release. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1976 **125** 455–458. (doi:10.1016/0002-9378(76)90358-6)

22. Ben-Jonathan N, LaPensee CR, & LaPensee EW. What Can We Learn from Rodents about Prolactin in Humans? *Endocrine Reviews* 2008 **29** 1–41. (doi:10.1210/ER.2007-0017)

23. Christin-Maître S, Delemer B, Touraine P, & Young J. Prolactinoma and estrogens: pregnancy, contraception and hormonal replacement therapy. *Annales d'endocrinologie* 2007 **68** 106–112. (doi:10.1016/J.ANDO.2007.03.008)

24. Işik A, Gülekli B, Zorlu C, Ergin T, & Gökmen O. Endocrinological and clinical analysis of hyperprolactinemic patients with and without ultrasonically diagnosed polycystic ovarian changes. *Gynecologic and obstetric investigation* 1997 **43** 183–185. (doi:10.1159/000291850)

25. Higuchi K, Nawata H, Maki T, Higashizima M, Kato K, & Ibayashi H. Prolactin has a direct effect on adrenal androgen secretion. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 1984 **59** 714–718. (doi:10.1210/JCEM-59-4-714)

26. Ezzat S, Asa S, Couldwell W, Barr C, Dodge W, Vance M, & McCutcheon I. The prevalence of pituitary adenomas: a systematic review. *Cancer* 2004 **101** 613–619. (doi:10.1002/CNCR.20412)

27. Kyritsi EM, Dimitriadis GK, Angelousi A, Mehta H, Shad A, Mytilinaiou M, Kaltsas G, & Randeva HS. The value of prolactin in predicting prolactinoma in hyperprolactinaemic polycystic ovarian syndrome. *European Journal of Clinical Investigation* 2018 **48** e12961. (doi:10.1111/ECI.12961)

28. Sowers J, McCallum R, JM, Hershman J, Carlson H, Sturdevant R, & Meyer N. Comparison of metoclopramide with other dynamic tests of prolactin secretion. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 1976 **43** 679–681. (doi:10.1210/JCEM-43-3-679)

29. Healy D, Pepperell R, JStockdale J, Bremner W, & Burger H. Pituitary autonomy in hyperprolactinemic secondary amenorrhea: results of hypothalamic-pituitary testing. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 1977 **44** 809–819. (doi:10.1210/JCEM-44-5-809)

30. Sandra Mrozinska, Agnieszka Przywara-Sikora, Katarzyna Doroszewska, Anna Gałuszka-Bednarczyk, Marta Kiałka, Justyna Guzik, Marek Janeczko, Piotr Marianowski, Filip A Dabrowski TM. Basal and metoclopramide induced prolactin

secretion in lean PCOS women. *Neuroendocrinol Lett* 2019 **December** .

31. Shimatsu A & Hattori N. Macroprolactinemia: diagnostic, clinical, and pathogenic significance. *Clinical & developmental immunology* 2012 **2012** . (doi:10.1155/2012/167132)

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) 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 les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

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

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(e) et méprisé(e) si j'y manque.

ORDRE NATIONAL DES MÉDECINS
Conseil National de l'Ordre