



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.

**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 & 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

ÉCOLE DE DE MAIEUTIQUE

Directrice : **Madame Carole ZAKARIAN**

Chargés de mission

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

ÉCOLE DES SCIENCES DE LA RÉADAPTATION

Directeur : **Monsieur Philippe SAUVAGEON**

Chargés de mission

- Masso- kinésithérapie 1^{er} cycle : Madame Béatrice CAORS
- Masso-kinésithérapie 2^{ème} 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	MM	DEVIN Robert
	ALDIGHERI René		DEVRED Philippe
	ALESSANDRINI Pierre		DJIANE Pierre
	ALLIEZ Bernard		DONNET Vincent
	AQUARON Robert		DUCASSOU Jacques
	ARGEME Maxime		DUFOUR Michel
	ASSADOURIAN Robert		DUMON Henri
	AUFFRAY Jean-Pierre		ENJALBERT Alain
	AUTILLO-TOUATI Amapola		FAUGERE Gérard
	AZORIN Jean-Michel		FAVRE Roger
	BAILLE Yves		FIECHI Marius
	BARDOT Jacques		FARNARIER Georges
	BARDOT André		FIGARELLA Jacques
	BERARD Pierre		FONTES Michel
	BERGOIN Maurice		FRANCES Yves
	BERLAND Yvon		FRANCOIS Georges
	BERNARD Dominique		FUENTES Pierre
	BERNARD Jean-Louis		GABRIEL Bernard
	BERNARD Jean-Paul		GALINIER Louis
	BERNARD Pierre-Marie		GALLAIS Hervé
	BERTRAND Edmond		GAMERRE Marc
	BISSET Jean-Pierre		GARCIN Michel
	BLANC Bernard		GARNIER Jean-Marc
	BLANC Jean-Louis		GAUTHIER André
	BOLLINI Gérard		GERARD Raymond
	BONGRAND Pierre		GEROLAMI-SANTANDREA André
	BONNEAU Henri		GIUDICELLI Sébastien
	BONNOIT Jean		GOUDARD Alain
	BORY Michel		GOUIN François
	BOTTA Alain		GRILLO Jean-Marie
	BOTTA-FRIDLUND Danielle		GRIMAUD Jean-Charles
	BOUBLI Léon		GRISOLI François
	BOURGEADE Augustin		GROULIER Pierre
	BOUVENOT Gilles		GUYS Jean-Michel
	BOUYALA Jean-Marie		HADIDA/SAYAG Jacqueline
	BREMOND Georges		HASSOUN Jacques
	BRICOT René		HEIM Marc
	BRUNET Christian		HOUEL Jean
	BUREAU Henri		HUGUET Jean-François
	CAMBOULIVES Jean		JAQUET Philippe
	CANNONI Maurice		JAMMES Yves
	CARTOUZOU Guy		JOUE Paulette
	CAU Pierre		JUHAN Claude
	CHABOT Jean-Michel		JUIN Pierre
	CHAMLIAN Albert		KAPHAN Gérard
	CHARPIN Denis		KASBARIAN Michel
	CHARREL Michel		KLEISBAUER Jean-Pierre
	CHAUVEL Patrick		LACHARD Jean
	CHOUX Maurice		LAFFARGUE Pierre
	CIANFARANI François		LAUGIER René
	CLAVERIE Jean-Michel		LE TREUT Yves
	CLEMENT Robert		LEGRE Régis
	COMBALBERT André		LEVY Samuel
	CONTE-DEVOLX Bernard		LOUCHET Edmond
	CORRIOL Jacques		LOUIS René
	COULANGE Christian		LUCIANI Jean-Marie
	CURVALE Georges		MAGALON Guy
	DALMAS Henri		MAGNAN Jacques
	DE MICO Philippe		MALLAN- MANCINI Josette

PROFESSEURS HONORAIRES

DELPERO Jean-Robert

DESSEIN Alain

DELARQUE Alain

MALMEJAC Claude

MARANINCHI Dominique

MARTIN Claude

PROFESSEURS HONORAIRES

MM	MATTEI Jean François	UNAL Daniel
	MERCIER Claude	VAGUE Philippe
	MICHOTÉY Georges	VAGUE/JUHAN Irène
	MIRANDA François	VANUXEM Paul
	MONFORT Gérard	VERVLOET Daniel
	MONGES André	VIALETTES Bernard
	MONGIN Maurice	WEILLER Pierre-Jean
	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	

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	VIALETES 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 Sir	T. MARRIE (Canada) 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	CHIARONI Jacques
ALBANESE Jacques Surnombre	CHINOT Olivier
ALIMI Yves	CHOSSEGROS Cyrille
AMABILE Philippe	COLLART Frédéric
AMBROSI Pierre	COSTELLO Régis
ANDRE Nicolas	COURBIERE Blandine
ARGENSON Jean-Noël	COWEN Didier
ASTOUL Philippe	CRAVELLO Ludovic
ATTARIAN Shahram	CUISSET Thomas
AUDOUIN Bertrand	DA FONSECA David
AUQUIER Pascal	DAHAN-ALCARAZ Laetitia
AVIERINOS Jean-François	DANIEL Laurent
AZULAY Jean-Philippe	DARMON Patrice
BAILLY Daniel	DAUMAS Aurélie
BARLESI Fabrice	DAVID Thierry
BARLIER-SETTI Anne	D'ERCOLE Claude
BARLOGIS Vincent	D'JOURNO Xavier
BARTHET Marc	DEHARO Jean-Claude
BARTOLI Christophe	DELAPORTE Emmanuel
BARTOLI Jean-Michel	DENIS Danièle
BARTOLI Michel	DISDIER Patrick
BARTOLOMEI Fabrice	DODDOLI Christophe
BASTIDE Cyrille	DRANCOURT Michel
BELIARD-LASSERRE Sophie	DUBUS Jean-Christophe
BENSOUSSAN Laurent	DUFFAUD Florence
BERBIS Philippe	DUFOUR Henry
BERBIS Julie	DURAND Jean-Marc
BERDAH Stéphane	DUSSOL Bertrand
BEROUD Christophe	EBBO Mikaël
BERTRAND Baptiste	EUSEBIO Alexandre
BERTUCCI François	FABRE Alexandre
BEYER-BERJOT Laura	FAKHRY Nicolas
BLAISE Didier	FAURE Alice
BLIN Olivier	FELICIAN Olivier
BLONDEL Benjamin	FENOLLAR Florence
BOISSIER Romain	FIGARELLA/BRANGER Dominique
BONIN/GUILLAUME Sylvie	FLECHER Xavier
BONELLO Laurent	FOUILLOUX Virginie
BONNET Jean-Louis	FOURNIER Pierre-Edouard
BOUFI Mourad	FRANCESCHI Frédéric
BOYER Laurent	FUENTES Stéphane
BREGEON Fabienne	GABERT Jean
BRETELLE Florence	GABORIT Bénédicte
BROUQUI Philippe	GAINNIER Marc
BRUDER Nicolas	GARCIA Stéphane
BRUE Thierry	GARIBOLDI Vlad
BRUNET Philippe	GAUDART Jean
BURTEY Stéphane	GAUDY-MARQUESTE Caroline
CARCOPINO-TUSOLI Xavier	GENTILE Stéphanie
CASANOVA Dominique	GERBEAUX Patrick
CASTINETTI Frédéric	GEROLAMI/SANTANDREA René
CECCALDI Mathieu	GILBERT/ALESSI Marie-Christine
CHAGNAUD Christophe	GIORGI Roch
CHAMBOST Hervé	GIOVANNI Antoine
CHAMPSAUR Pierre	GIRARD Nadine
CHANEZ Pascal	GIRAUD/CHABROL Brigitte
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle	GONCALVES Anthony
CHARREL Rémi	GRANEL/REY Brigitte
CHAUMOITRE Kathia	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	<i>GUY'S Jean-Michel Retraite le 24/09/2021</i>
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	JOUE Jean-Luc
BARLESI Fabrice	DAVID Thierry	KAPLANSKI Gilles
BARLIER-SETTI Anne	D'ERCOLE Claude	KARSENTY Gilles
BARLOGIS Vincent	D'JOURNO Xavier	<i>KERBAUL François détachement</i>
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 Mikael	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 Olivier	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/DUTOIR 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	<i>PANUEL Michel Surnombre</i>

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-Dominique	SEBAG Frédéric	VITTON Véronique
PIQUET Philippe	SIELEZNEFF Igor	<i>VIEHWEGER Heide Elke détachement</i>
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-Alet	TREBUCHON-DA FONSECA Agnès	
RICHERI Raphaëlle	<i>TRIGLIA Jean-Michel Surnombre</i>	
ROCHE Pierre-Hugues	TROPIANO Patrick	
ROCH Antoine	TSIMARATOS Michel	
ROCHWERGER Richard	TURRINI Olivier	

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

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES (mono-appartenants)

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

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)

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)
FROMNOT Julien (MCU-PH)
MARLINGE Marion (MCU-PH)
MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH)
ROMANET Pauline (MCU-PH)
SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

ANGLAIS 11

FRAISSE-MANGIALOMINI Jeanne (PRCE)

BIOLOGIE CELLULAIRE 4403

ROLL Patrice (PU-PH)

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

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)
PERRIN Jeanne (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 Médicale
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 ; BRÛLOGIE 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

LEPIDI Hubert (PU-PH)

PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

GONZALEZ Jean-Michel (MCU-PH)

GENETIQUE 4704**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)

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

ZATTARA/CANNONI Hélène (MCU-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)
BRETTELLE 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) BENYAMINE Audrey (MCU-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)

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 Stéphanne (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)

GAILLON 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)

RANQUE Stéphane (PU-PH)

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)

CASSAGNE Carole (MCU-PH)

MATHIEU Marion (MAST)

L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)

TOGA Isabelle (MCU-PH)

PHYSIOLOGIE 4402

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)

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)

PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903

PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101

BAILLY Daniel (PU-PH)

LANCON Christophe (PU-PH)

NAUDIN Jean (PU-PH)

RICHERI Raphaëlle (PU-PH)

CERMOLACCE Michel (MCU-PH)

ASTOUL Philippe (PU-PH)

BARLESI Fabrice (PU-PH)

CHANEZ Pascal (PU-PH)

GREILLIER Laurent (PU PH)

REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

PSYCHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PCYCHOLOGIE SOCIALE

TOMASINI Pascale (MCU-PH)

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

AGHABABIAN Valérie (PR)

LAZZAROTTO Sébastien (MAST)

RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302

RHUMATOLOGIE 5001

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)

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)

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

HRAIECH Sami (MCU-PH)

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 Rodier¹, Blandine Courbière^{2,3}, Sara Fernandes⁴, Marie Vermalle^{1,5}, Florence Bretelle¹,
Noémie Resseguier⁴, Thierry Brue⁵, Thomas Cuny⁵

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'Epidémiologie 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 diagnostic d'hPRL, la grossesse, l'allaitement, les médicaments hyperprolactinémisants et la présence de macroprolactinémie 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 entraîner 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 hyperprolactinémisants (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 5,5cm² (11). Pour les

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

106

107 **Évaluation** **hormonale**

108 **Évaluation** **hormonale** **standard**

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

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

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

125

126 **Évaluation** **hormonale** **dynamique**

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 $23,8 \pm 5,2$ ans et l'indice de masse corporelle (IMC) moyen était de $25,8 \pm 6,1$ kg/m². Les patientes ont été classées comme étant maigres (IMC < 18,5 kg/m², n = 10, 5,6 %), de poids normal (18,5 < IMC < 25 kg/m², n = 85, 47,5 %), en surpoids (25 < IMC < 30 kg/m², n = 43, 24 %) ou obèses (IMC >30 kg/m², 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 ($5,5 \pm 4,2$ ng/mL) à celle des patientes de la cohorte SOPK/nPRL ($6,76 \pm 4,1$ 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 ($r^2 = 0,002$, $p = 0,5$), ni dans le groupe SOPK/hPRL ($r^2 = 0,004$, $p = 0,8$).

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 $4,4 \pm 1,7$ 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

202 moyenne de PRL chez les patientes ayant une hPRL provenant d'une autre étiologie ($35,7 \pm$
203 $16,2$ ng/ml, $p < 0,001$, figure 4A). La sensibilité/spécificité d'un seuil de PRL de 60 ng/ml
204 pour le diagnostic d'un microprolactinome dans notre étude était de 100 % et 93,7 %,
205 respectivement. Il est à noter que toutes ces patientes ont par la suite reçu un traitement par
206 agoniste dopaminergique qui a normalisé la PRL et diminué la taille de la lésion
207 hypophysaire. Nous n'avons pas identifié de macroprolactinome ou de tumeur hypophysaire
208 responsable d'une hPRL de déconnexion. Cinq patientes (23,8%) présentaient une
209 macroprolactinémie, et l'une d'entre elles a effectué une IRM hypophysaire avant que la
210 macroprolactinémie ne soit exclue. L'IRM a montré une lésion de 2,4 mm qui, après nouvel
211 examen des images, était incertaine. Quatre patientes (19 %) avaient une hPRL iatrogène (la
212 consommation de médicaments n'avait pas été décrite initialement par les patientes au
213 moment de la consultation, mais a été identifiée de façon secondaire après un entretien
214 téléphonique). Une patiente (4,8%) avait probablement une hPRL secondaire à une
215 hypothyroïdie après un nouvel examen car sa TSH atteignait 5,8 mUI/l et parce que l'hPRL
216 s'est résolue après l'introduction de la L-thyroxine. Enfin, 6 (28,6%) présentaient une hPRL
217 idiopathique, malgré des investigations complètes (chromatographie de la PRL, IRM
218 hypophysaire, hypothyroïdie, grossesse, iatrogénie) et une analyse minutieuse de leurs
219 dossiers médicaux. Dans ce sous-groupe, la valeur de PRL moyenne était de $33,4 \pm 9,3$
220 ng/mL.

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

227

228 **Discussion**

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

252 éléments étant des composants essentiels du phénotype SOPK.
253 Aucun des facteurs hormonaux que nous avons recueillis n'était significativement différent
254 chez les femmes présentant un SOPK avec et sans hPRL. Cependant, nous avons supposé que
255 les patientes présentant une hPRL pourraient avoir un phénotype moins prononcé de SOPK
256 étant donné que la PRL est connue pour exercer un rétrocontrôle négatif sur la pulsativité de la
257 GnRH et la sécrétion de LH et FSH. Nous n'avons observé aucune différence clinique ou
258 biochimique entre les deux populations de patientes dans notre étude, à l'exception d'une
259 proportion plus élevée d'obésité dans le groupe SOPK/nPRL que chez les patientes présentant
260 une hPRL. Même s'il est impossible de conclure sur cet élément, cela pourrait être interprété
261 comme un syndrome métabolique moins prononcé et il serait intéressant de poursuivre les
262 recherches en ce sens. De même, bien que non significative, nous avons observé une tendance
263 à une réponse moins explosive au test à la LHRH chez les patientes hPRL par rapport à celles
264 avec nPRL, et une AMH plus faible. Encore une fois, le rétrocontrôle négatif exercé par la
265 PRL au niveau de l'hypophyse est une explication plausible à ce profil biologique. Un autre
266 aspect de notre étude qui doit être souligné est que plus de la moitié des patientes avec une
267 valeur élevée de PRL, ont finalement eu une valeur normale sur un deuxième
268 prélèvement. Parce que le contexte des patientes (oligoanovulation, irrégularités menstruelles,
269 désir de grossesse) incite la plupart des cliniciens à rechercher une pathologie organique, il est
270 essentiel dans une démarche étiologique de première intention de confirmer l'hPRL sur un
271 deuxième prélèvement avant de prescrire d'autres examens complémentaires. La prévalence
272 des adénomes hypophysaires sécrétant de la prolactine (PRLomes) dans l'ensemble de notre
273 cohorte s'est révélée être de 2,8 %, soit un peu plus que celle rapportée dans la littérature (0,3-
274 0,5 %) (6). Cette différence est logique puisque toutes nos patients ont été sélectionnées avec
275 une mesure systématique de la prolactine (contrairement à la population générale), et parce
276 que l'incidence réelle des microPRLomes chez les jeunes femmes est susceptible d'être sous-

277 estimée (26). Nos patientes avec PRLomes avaient une valeur significativement plus élevée
278 de PRL et toutes avaient une $PRL > 60 \text{ ng/mL}$. Une étude précédente suggérait qu'un seuil de
279 PRL de $85,2 \text{ ng/mL}$ pourrait distinguer les patientes atteintes de PRLome avec une sensibilité
280 de 77% et une spécificité de 100% (27). L'utilisation de ce seuil dans notre étude aurait
281 faussement écarté le PRLome chez 4 patientes sur 5, ce qui sous-tend le fait qu'il n'existe pas
282 de seuil optimal pour la distinction entre les PRLomes et les autres causes d'hPRL. Dans ce
283 contexte, l'utilisation de tests dynamiques comme le test au Primpéran pourrait être utile. Ce
284 test a été développé dans les années 70 comme un puissant stimulateur de la sécrétion de PRL
285 (28) et est utilisé pour distinguer l'hPRL due à un adénome pituitaire d'autres causes d'hPRL
286 (29), avec un seuil de 300% admis comme limite de stimulation de la PRL au-delà duquel
287 l'hPRL est peu probablement en lien avec un PRLome (13). Une étude précédente a montré
288 que la stimulation de la sécrétion de PRL induite par le Primpéran était préservée chez les
289 femmes SOPK, avec un rapport de PRL pic/basale allant jusqu'à 1000% (30). Cependant,
290 aucun travail antérieur n'a étudié la valeur ajoutée du test au Primpéran chez les femmes
291 SOPK atteintes d'hPRL. En tant que telle, notre étude est la première à montrer que le test au
292 Primpéran est utile pour distinguer une hPRL secondaire à un microPRLome par rapport aux
293 autres causes d'hPRL chez les patients SOPK, et pourrait donc être un outil intéressant pour
294 guider la prescription d'une IRM hypophysaire (Figure 5).
295 Notre étude a des limites évidentes de par sa nature rétrospective. L'inclusion monocentrique
296 des patientes est naturellement soumise à un biais d'inclusion, d'autant plus que nous avons
297 recruté des patientes en endocrinologie et en centre d'assistance médicale à la
298 procréation. Une prévalence élevée de PRLome n'est donc pas si surprenante puisque la
299 plupart des patientes se plaignaient d'irrégularités menstruelles et/ou d'oligo-anovulation, un
300 biais qui pourrait légèrement surestimer la prévalence réelle de PRLome chez les femmes
301 présentant un SOPK. L'analyse de la valeur de PRL chez des femmes atteintes de SOPK

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

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

323 Enfin, notre étude montre qu'un sous-ensemble non négligeable de patientes (28% dans la
324 cohorte SOPK/hPRL) avait une hPRL idiopathique basé sur nos critères diagnostiques, et en
325 dépit d'examens approfondis. L'IRM hypophysaire était normale et a été réalisée pour exclure
326 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/m²) 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 Pimpéran 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

387 **femmes SOPK.**

388 *L'IRM hypophysaire est conseillée en cas de syndrome tumoral de l'hypophyse,
389 d'anomalies d'autres hormones hypophysaires...

390

391

392

393

394

395

396

397

398

399

400

401

402

403

404

405

406

407

408

409

410

411

412

413

414

415

416

417

418

419

420

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, & Janni 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*

- 455 *endocrinology* 2006 **65** 265–273. (doi:10.1111/J.1365-2265.2006.02562.X)
- 456 10. Misso M, Costello M, Dokras A, Laven J, Moran L, Piltonen T, & Norman R. Critères
457 de Rotterdam 2018. *National Health and Medical Research Council (NHMRC)*
458 on2018.
- 459 11. Dewailly D. [Polycystic ovary syndrome]. *Journal de gynécologie, obstétrique et*
460 *biologie de la reproduction* 2000 **29** 298–301.
- 461 12. Espinós J, Vanrell C, Gich I, Urgell E, & Calaf J. Pituitary response profile following
462 metoclopramide administration in women with different forms of hyperprolactinemia.
463 *Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of*
464 *Gynecological Endocrinology* 2017 **33** 148–151.
465 (doi:10.1080/09513590.2016.1222363)
- 466 13. Au Menu A, Billion P, Cartier B, Collignon I, Couaillac JP, & Gibaud C. Collège
467 national de biochimie des hôpitaux - Protocoles d'exploration en biochimie. 2001.
- 468 14. Bracero N & Zacur H. Polycystic ovary syndrome and hyperprolactinemia. *Obstetrics*
469 *and gynecology clinics of North America* 2001 **28** 77–84. (doi:10.1016/S0889-
470 8545(05)70186-8)
- 471 15. Robin G, Catteau-Jonard S, Young J, & Dewailly D. [Physiopathological link between
472 polycystic ovary syndrome and hyperprolactinemia: myth or reality?]. *Gynecologie,*
473 *obstétrique & fertilité* 2011 **39** 141–145. (doi:10.1016/J.GYOBFE.2010.11.002)
- 474 16. Delcour C, Robin G, Young J, & Dewailly D. PCOS and Hyperprolactinemia: what do
475 we know in 2019? *Clinical Medicine Insights. Reproductive Health* 2019 **13**
476 117955811987192. (doi:10.1177/1179558119871921)
- 477 17. Plosker S, Marshall L, Martin M, & Jaffe R. Opioid, catecholamine, and steroid
478 interaction in prolactin and gonadotropin regulation. *Obstetrical & gynecological*
479 *survey* 1990 **45** 441–453. (doi:10.1097/00006254-199007000-00003)
- 480 18. Elias KA & Weiner RI. Direct arterial vascularization of estrogen-induced prolactin-
481 secreting anterior pituitary tumors. *Proceedings of the National Academy of Sciences of*
482 *the United States of America* 1984 **81** 4549. (doi:10.1073/PNAS.81.14.4549)
- 483 19. Gersten B & Baker B. Local action of intrahypophyseal implants of estrogen as
484 revealed by staining with peroxidase-labeled antibody. *The American journal of*
485 *anatomy* 1970 **128** 1–19. (doi:10.1002/AJA.1001280102)
- 486 20. Sarkar D. Genesis of prolactinomas: studies using estrogen-treated animals. *Frontiers*
487 *of hormone research* 2006 **35** 32–49. (doi:10.1159/000094307)
- 488 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. Işık 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 Doroszevska, 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** .

523 31. Shimatsu A & Hattori N. Macroprolactinemia: diagnostic, clinical, and pathogenic
524 significance. *Clinical & developmental immunology* 2012 **2012** .
525 (doi:10.1155/2012/167132)
526

Annexes

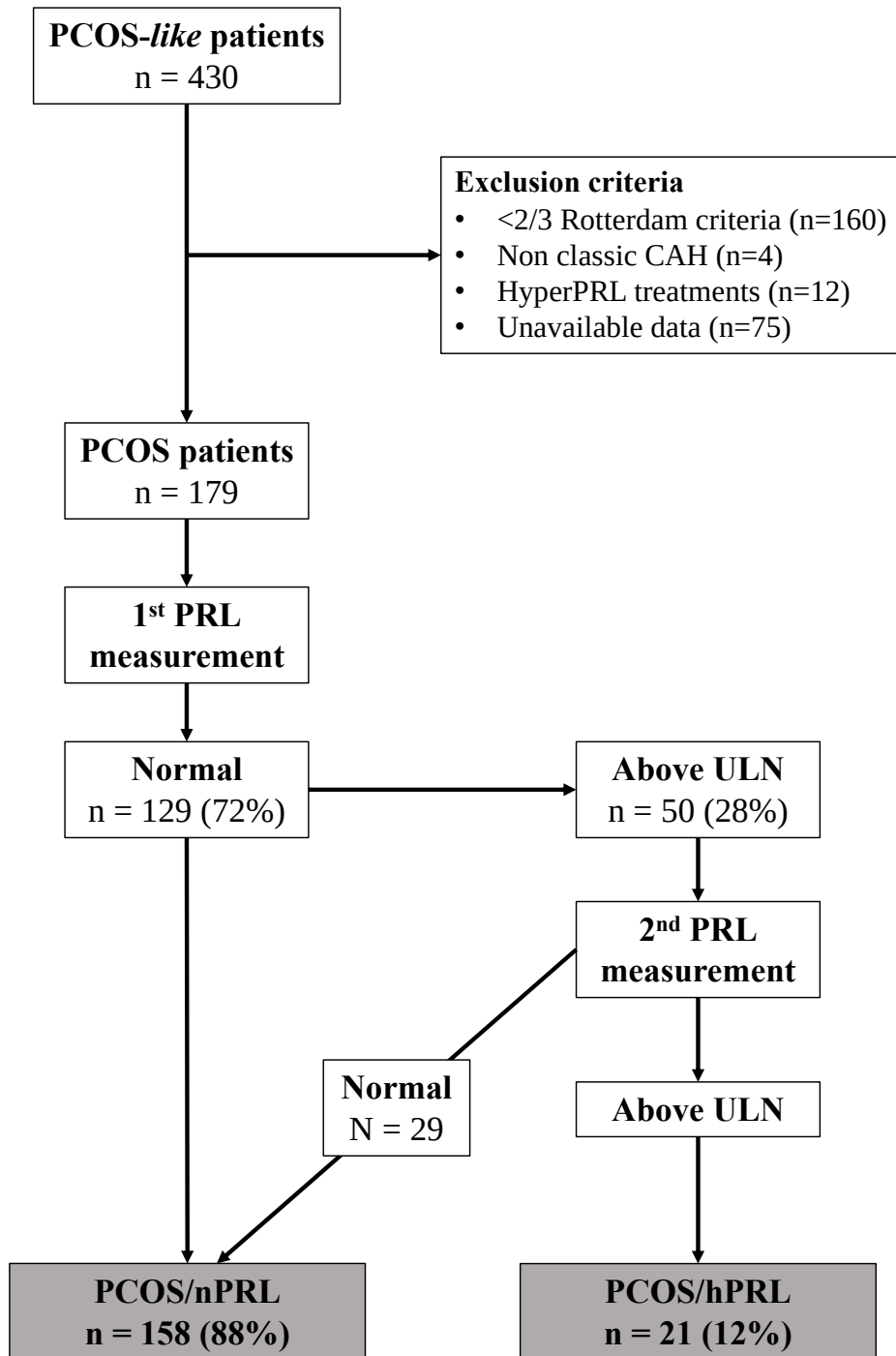


Figure 1

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 $\pm$ SD	23.8 $\pm$ 5.2
Median (range)	22 (18 – 40)
BMI, kg/m²	
Mean $\pm$ SD	25.9 $\pm$ 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 $\pm$ SD	17.3 $\pm$ 9.2
Median (range)	15.5 (3.5 – 67.5)
Ovarian Surface, cm ²	
Mean $\pm$ SD	5.5 $\pm$ 1.8
Median (range)	5.2 (2.0 – 10.6)
Total testosterone, ULN	
Mean $\pm$ SD	1.01 $\pm$ 0.52
Median (range)	0.87 (0.10 – 2.86)
17-OH-Progesterone, ULN	
Mean $\pm$ SD	0.57 $\pm$ 0.27
Median (range)	0.53 (0.14 – 1.6)
Delta-4-Androstenedione, ng/ml	
Mean $\pm$ SD	2.44 $\pm$ 1.14
Median (range)	2.24 (0.32 – 7.50)
DHEA-S, ULN	
Mean $\pm$ SD	0.83 $\pm$ 0.45
Median (range)	0.80 (0.06 – 2.94)
Estradiol, ULN	
Mean $\pm$ SD	0.56 $\pm$ 0.52
Median (range)	0.45 (0.05 – 3.13)
AMH, ng/ml	
Mean $\pm$ SD	6.63 $\pm$ 4.29
Median (range)	5.66 (0.67 – 22)
Prolactin, ng/ml	
Mean $\pm$ SD	18.80 $\pm$ 16.78
Median (range)	14.80 (4.90 – 153.3)
LH/FSH	
Mean $\pm$ SD	1.80 $\pm$ 1.20
Median (range)	1.58 (0.03 – 7.21)

Table 2

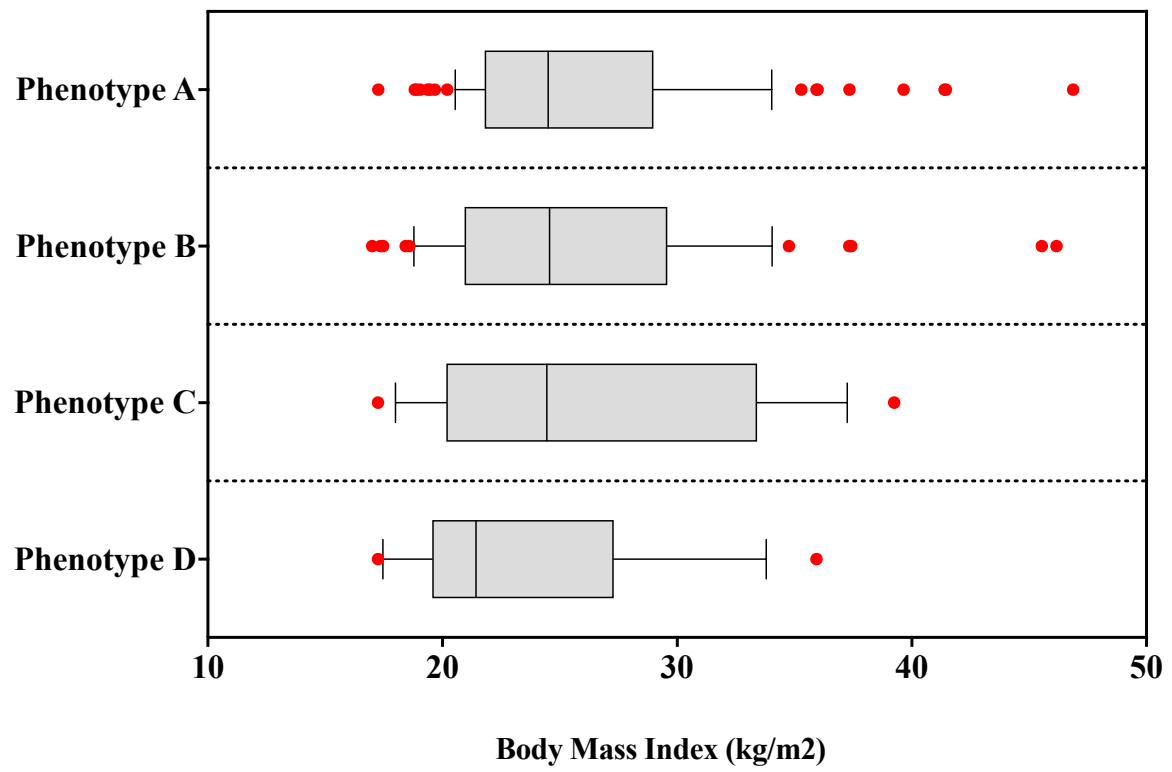
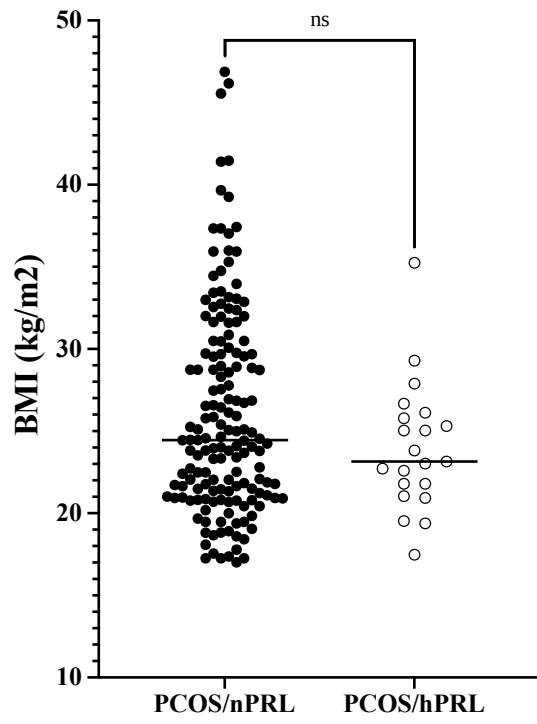


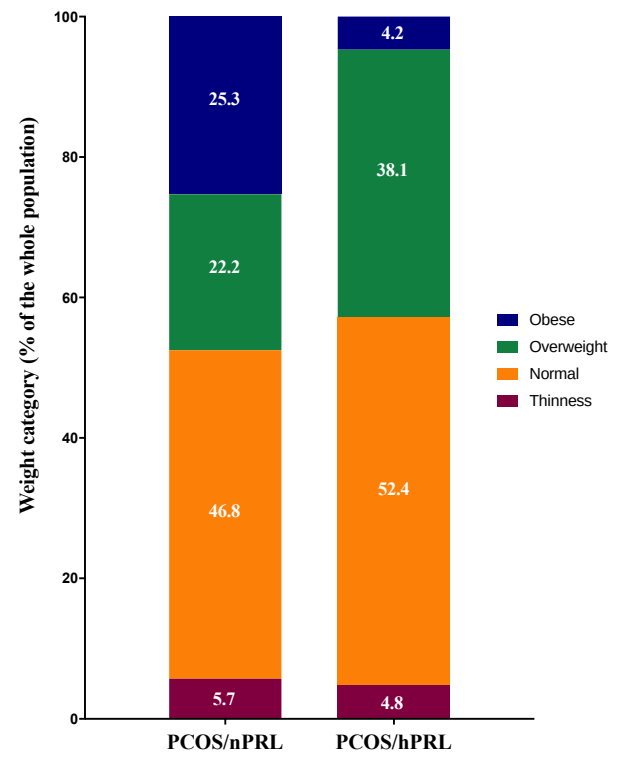
Figure 2

Characteristics	PCOS/nPRL (n=158)	PCOS/hPRL (n=21)	P value
Age, y			
Mean $\pm$ SD	23.8 $\pm$ 5.23	23.9 $\pm$ 5.44	p=0.977
Median (range)	22 (18 – 40)	23 (18 – 35)	
BMI, kg/m²			
Mean $\pm$ SD	26.10 $\pm$ 6.33	23.98 $\pm$ 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 $\pm$ SD	17.61 $\pm$ 9.23	15.19 $\pm$ 9.10	p=0.292
Median (range)	15.5 (3.5 – 67.5)	13.5 (5 – 40)	
Ovarian Surface, cm ²			
Mean $\pm$ SD	5.50 $\pm$ 1.86	5.04 $\pm$ 1.66	p=0.634
Median (range)	5.35 (2 – 10.61)	5.12 (2.16 – 7.63)	
Total testosterone, ULN			
Mean $\pm$ SD	1.03 $\pm$ 0.54	0.85 $\pm$ 0.37	p=0.268
Median (range)	0.88 (0.10 – 2.86)	0.76 (0.3 – 1.77)	
17-OH-Progesterone, ULN			
Mean $\pm$ SD	0.56 $\pm$ 0.27	0.60 $\pm$ 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 $\pm$ SD	2.40 $\pm$ 1.13	2.72 $\pm$ 1.21	p=0.144
Median (range)	2.20 (0.32 – 7.50)	2.80 (0.32 – 4.80)	
SDHEA, ULN			
Mean $\pm$ SD	0.82 $\pm$ 0.46	0.90 $\pm$ 0.28	p=0.243
Median (range)	0.79 (0.06 – 2.94)	0.84 (0.47 – 1.40)	
Estradiol, ULN			
Mean $\pm$ SD	0.54 $\pm$ 0.49	0.70 $\pm$ 0.78	p=0.852
Median (range)	0.46 (0.05 – 3.13)	0.41 (0.06 – 2.99)	
TSH, mUI/L			
Mean $\pm$ SD	2.26 $\pm$ 1.31	2.25 $\pm$ 1.22	p=0.826
Median (range)	1.95 (0.41 – 8.39)	2.10 (0.54 – 5.79)	
AMH, ng/ml			
Mean $\pm$ SD	6.76 $\pm$ 4.29	5.55 $\pm$ 4.27	p=0.190
Median (range)	5.80 (0.93 – 22)	5.12 (0.67 – 15.30)	
Prolactin, ng/ml			
Mean $\pm$ SD	14.25 $\pm$ 4.96	53.03 $\pm$ 30.28	p < 0.001
Median (range)	14.05 (4.9 – 23.9)	46.2 (24.7 – 153.3)	
LH/FSH T0			
Mean $\pm$ SD	13.31 $\pm$ 63.71	6.41 $\pm$ 4.56	p=0.655
Median (range)	4.42 (1.88 – 663)	4.49 (2.15 – 16.45)	

Table 3

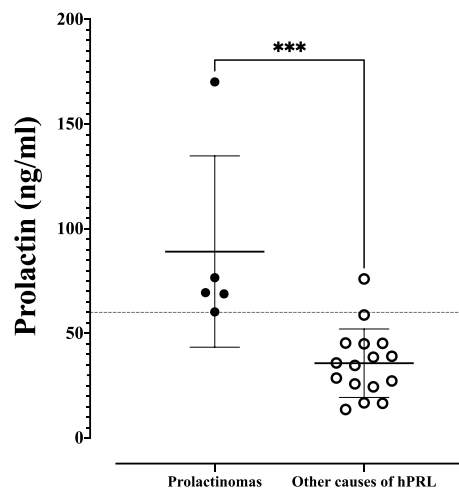


A.

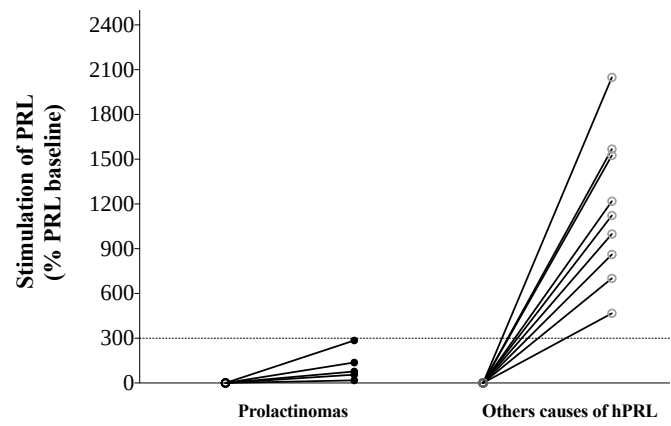


B.

Figure 3



A.
Figure 4



B.

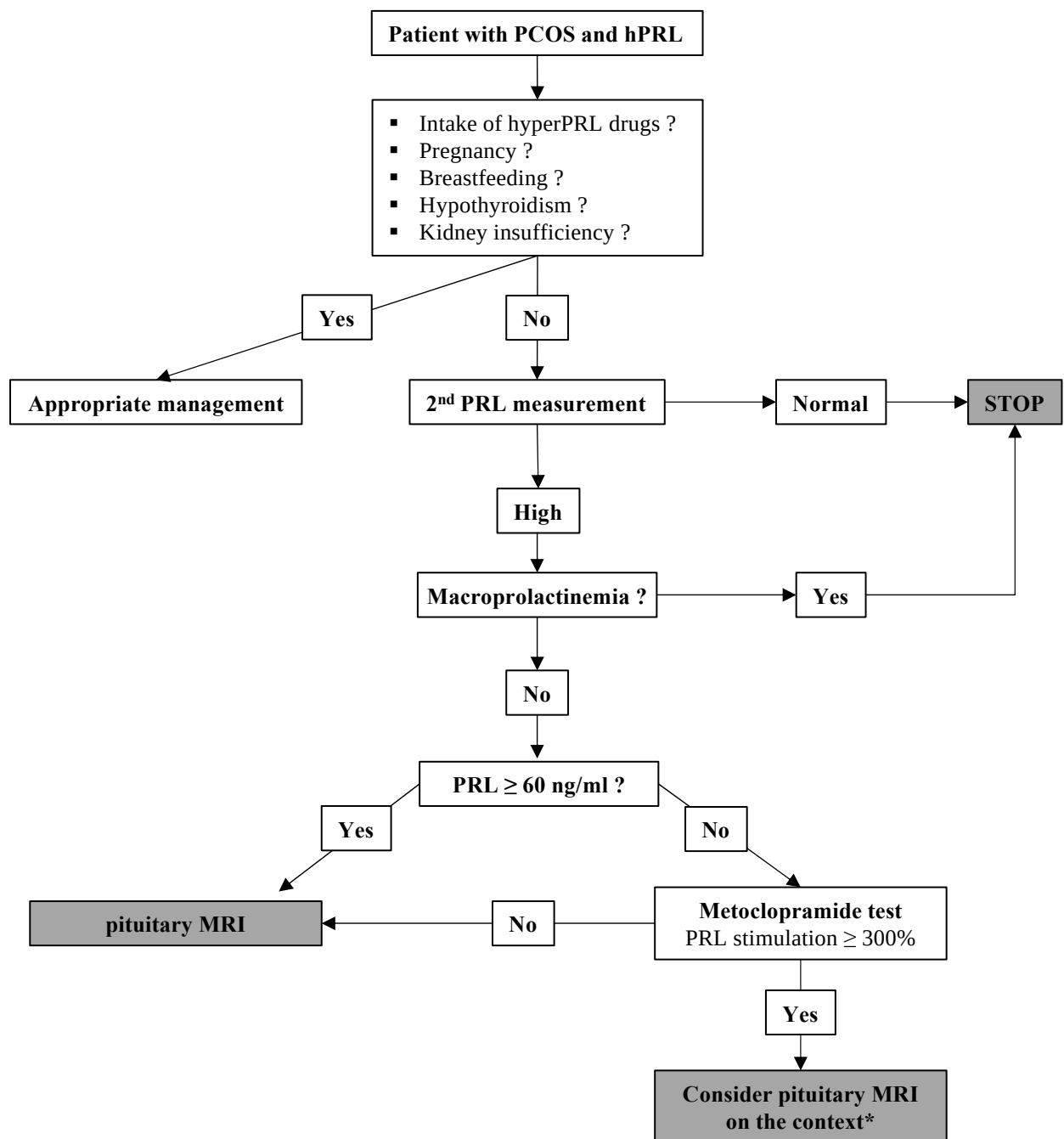


Figure 5

Hyperprolactinemia in women with polycystic ovarian syndrome: a cohort study

Claire Rodier¹, Blandine Courbière^{2,3}, Sara Fernandes⁴, Marie Vermalle^{1,5}, Florence Bretelle¹,

Noémie Resseguier⁴, Thierry Brue⁵, Thomas Cuny⁵

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'Epidémiologie 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, oligo-a-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, acne) 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 ≥ 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 $\geq$ 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 $\geq$ 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) $\times 100$ / 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 $\geq$

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 significant. 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/m². Women were classified as being underweight (BMI < 18.5 kg/m², n = 10, 5.6%), of normal weight ($18.5 \leq \text{BMI} < 25$ kg/m², n = 85, 47.5%), overweight ($25 \leq \text{BMI} < 30$ kg/m², n = 43, 24%) or obese (BMI ≥ 30 kg/m², 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 / specificity 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 acne 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, interpreted 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

298 visible on pituitary MRI). Whether a subtle interaction between PCOS pathophysiology and
299 the mechanisms of PRL secretion occurs in these cases still needs to be deciphered.
300 In conclusion, our study shows that hyperprolactinaemia is common in PCOS women,
301 occurring in almost 12% of cases. This suggests that a dedicated decisional algorithm to
302 manage these patients may be helpful (Figure 5) to treat patients with microprolactinomas and
303 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: Antimüllerian 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/m²) 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.

- 365 *Acta endocrinologica* 1984 **105** 99–104. (doi:10.1530/ACTA.0.1050099)
- 366 8. Murdoch A, Dunlop W, & Kendall-Taylor P. Studies of prolactin secretion in
367 polycystic ovary syndrome. *Clinical endocrinology* 1986 **24** 165–175.
368 (doi:10.1111/J.1365-2265.1986.TB00759.X)
- 369 9. Casanueva F, Molitch M, Schlechte J, Abs R, Bonert V, Bronsteinn M, Brue T,
370 Cappabianca P, Colao A, Fahlbusch R, Fideleff H, Hadani M, Kelly P, Kleinberg D,
371 Laws E, Marek J, Scanlon M, Sobrinho L, Wass J, & Giustina A. Guidelines of the
372 Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas. *Clinical*
373 *endocrinology* 2006 **65** 265–273. (doi:10.1111/J.1365-2265.2006.02562.X)
- 374 10. Misso M, Costello M, Dokras A, Laven J, Moran L, Piltonen T, & Norman R. Critères
375 de Rotterdam 2018. *National Health and Medical Research Council (NHMRC)*
376 *on2018*.
- 377 11. Dewailly D. [Polycystic ovary syndrome]. *Journal de gynécologie, obstétrique et*
378 *biologie de la reproduction* 2000 **29** 298–301.
- 379 12. Espinós J, Vanrell C, Gich I, Urgell E, & Calaf J. Pituitary response profile following
380 metoclopramide administration in women with different forms of hyperprolactinemia.
381 *Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of*
382 *Gynecological Endocrinology* 2017 **33** 148–151.
383 (doi:10.1080/09513590.2016.1222363)
- 384 13. Au Menu A, Billion P, Cartier B, Collignon I, Couaillac JP, & Gibaud C. Collège
385 national de biochimie des hôpitaux - Protocoles d’exploration en biochimie. 2001.
- 386 14. Bracero N & Zacur H. Polycystic ovary syndrome and hyperprolactinemia. *Obstetrics*
387 *and gynecology clinics of North America* 2001 **28** 77–84. (doi:10.1016/S0889-
388 8545(05)70186-8)
- 389 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. Işık 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, & Randeve 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 Doroszevska, Anna Gałuszka-Bednarczyk, Marta Kiałka, Justyna Guzik, Marek Janeczko, Piotr Marianowski, Filip A Dabrowski TM. Basal and metoclopramide induced prolactin

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

441 31. Shimatsu A & Hattori N. Macroprolactinemia: diagnostic, clinical, and pathogenic

442 significance. *Clinical & developmental immunology* 2012 **2012** .

443 (doi:10.1155/2012/167132)

444

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 mœurs.

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

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

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

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