



HAL
open science

Les hyperprolactinémies : causes, traitements, et prise en charge des patients à l'officine

Soumeya Houia

► **To cite this version:**

Soumeya Houia. Les hyperprolactinémies : causes, traitements, et prise en charge des patients à l'officine. Sciences pharmaceutiques. 2023. dumas-04097633

HAL Id: dumas-04097633

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04097633v1>

Submitted on 15 May 2023

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.

THESE

PRESENTEE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE DEVANT LA FACULTE DE
PHARMACIE DE MARSEILLE

LE VENDREDI 7 AVRIL 2023 A 15H

PAR

Mme HOUIA Soumeya

Née le 15 mai 1998 à Marseille

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Les hyperprolactinémies : Causes, traitements, et prise en charge des patients à l'officine

JURY :

Président : M. le Pr GUILLET Benjamin

Membres : M. GARRIGUE Philippe, M. le Pr CASTINETTI Frédéric, M. CARA Émile

27 Boulevard Jean Moulin – 13385 MARSEILLE Cedex 05
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

ADMINISTRATION :

<i>Doyen :</i>	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
<i>Vice-Doyens :</i>	M. Jean-Paul BORG, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT
<i>Chargés de Mission :</i>	Mme Pascale BARBIER, Mme Alexandrine BERTAUD, M. David BERGE-LEFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, M. Philippe GARRIGUE, M. Guillaume HACHE, M. Thierry TERME
<i>Conseiller du Doyen :</i>	M. Patrice VANELLE
<i>Doyens honoraires :</i>	M. Patrice VANELLE, M. Pierre TIMON-DAVID,
<i>Professeurs émérites :</i>	M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Philippe CHARPIOT, M. Riad ELIAS
<i>Professeurs honoraires :</i>	M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
<i>Chef des Services Administratifs :</i>	Mme Chloé SIMON
<i>Chef de Cabinet :</i>	Mme Aurélie BELENGUER
<i>Responsable de la Scolarité :</i>	Mme Nathalie BESNARD

DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

PROFESSEURS

BIOPHYSIQUE

M. Vincent PEYROT
M. Hervé KOVACIC
M. François DEVRED

GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE

M. Christophe DUBOIS

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,
BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

M. Philippe PICCERELLE

MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE

Mme Odile RIMET-GASPARINI
Mme Pascale BARBIER
Mme Manon CARRE
M. Gilles BREUZARD
Mme Alessandra PAGANO

GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE

M. Eric SEREE-PACHA
Mme Véronique REY-BOURGAREL

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,
BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

M. Pierre REBOUILLON
M. Emmanuel CAUTURE
Mme Véronique ANDRIEU
Mme Marie-Pierre SAVELLI

BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE ET BIOTHERAPIES
PHARMACO ECONOMIE, E-SANTE

M. Jérémy MAGALON
Mme Carole SIANI
Mme Muriel MASI

ENSEIGNANT CDI

ANGLAIS

Mme Angélique GOODWIN

A.H.U.

PHARMACOTECHNIE

Mme Mélanie VELIER

DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Françoise DIGNAT-GEORGE

PROFESSEURS

BIOLOGIE CELLULAIRE

M. Jean-Paul BORG

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
Mme Laurence CAMOIN-JAU
Mme Florence SABATIER-MALATERRE
Mme Nathalie BARDIN
M. Romaric LACROIX

MICROBIOLOGIE

M. Jean-Marc ROLAIN
M. Philippe COLSON

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET
ZOOLOGIE

Mme Nadine AZAS-KREDER

MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	M. Edouard LAMY Mme Alexandrine BERTAUD Mme Claire CERINI Mme Edwige TELLIER M. Stéphane POITEVIN Mme Sandra GHAYAD
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Aurélie LEROYER Mme Sylvie COINTE
MICROBIOLOGIE	Mme Anne DAVIN-REGLI Mme Véronique ROUX M. Fadi BITTAR Mme Isabelle PAGNIER Mme Sophie EDOUARD M. Seydina Mouhamadou DIENE
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Carole DI GIORGIO M. Aurélien DUMETRE Mme Magali CASANOVA Mme Anita COHEN
BIOLOGIE CELLULAIRE BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLECULAIRE	Mme Anne-Catherine LOUHMEAU Mme Alexandra WALTON

A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Amandine BONIFAY
----------------------------	----------------------

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

PRATIQUE OFFICINALE	Mme Emmanuelle TONNEAU-PFUG
---------------------	-----------------------------

DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine BADENS
CHIMIE PHYSIQUE - PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. David BERGE-LEFRANC
CHIMIE THERAPEUTIQUE - CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE	M. Pascal RATHELOT M. Maxime CROZET
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE	M. Patrice VANELLE M. Thierry TERME

MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne FAVEL M. Quentin ALBERT
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise LOMBARD Mme Camille DESGROUAS M. Charles DESMARCHELIER M. Mathieu CERINO
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Dujé BURIC M. Pascal PRINDERRE
CHIMIE THERAPEUTIQUE - CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE	Mme Sandrine ALIBERT Mme Caroline DUCROS M. Marc MONTANA Mme Manon ROCHE Mme Fanny MATHIAS
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE	M. Armand GELLIS M. Christophe CURTI Mme Julie BROGGI M. Nicolas PRIMAS M. Cédric SPITZ M. Sébastien REDON
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE	Mme Valérie MAHIOU-LEDDET Mme Sok Siya BUN Mme Béatrice BAGHDIKIAN M. Elnur GARAYEV

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Cyril PUJOL
DROIT ET ETHIQUE	Mme Laurie PAHUS
GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC	Mme Félicia FERRERA
DISPOSITIFS MEDICAUX	Mme Valerie MINETTI-GUIDONI

DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

PROFESSEURS

PHARMACIE CLINIQUE	M. Stéphane HONORÉ
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Bruno LACARELLE M. Joseph CICCOLINI
TOXICOLOGIE GENERALE	Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU

MAITRES DE CONFERENCES

PHARMACIE CLINIQUE	M. Florian CORREARD Mme Marie-Anne ESTEVE
PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlem BOUHLEL M. Philippe GARRIGUE
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	Mme Raphaëlle FANCIULLINO Mme Florence GATTACECCA Mme Anne RODALLEC M. Nicolas FABRESSE
TOXICOLOGIE GENERALE	M. Pierre-Henri VILLARD

A.H.U.

PHYSIOLOGIE / PHARMACOLOGIE	Mme Anaïs MOYON M. Vincent NAIL
-----------------------------	------------------------------------

CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Marie-Hélène BERTOCCHIO, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire

Mme Florence LEANDRO, Pharmacien adjoint

M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire

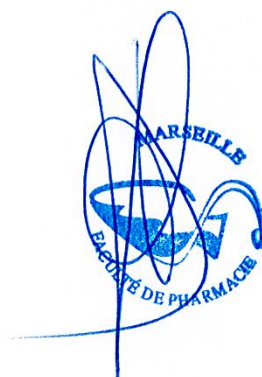
M. Patrick REGGIO, Pharmacien conseil, DRSM de l'Assurance Maladie

Mme Clémence TABELLE, Pharmacien-Praticien attaché

M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier

M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 13 décembre 2021



**LE DOYEN
F. DIGNAT-GEORGE**

Remerciements :

A mon directeur de thèse, M. GARRIGUE Philippe pour sa disponibilité ainsi que son encadrement,

Aux membres du jury, M. le Pr GUILLET Benjamin ainsi que le Pr CASTINETTI Frédéric, sans qui ce moment ne serait pas possible,

A mon maître de stage, qui a su m'accompagner et m'aider à être la pharmacienne que je suis,

A mes parents, pour leur amour inconditionnel et les valeurs qu'ils m'ont transmis,

A mes frères et à ma belle sœur pour leur soutien ces années durant,

A ma nièce, pour son affection

A mon mari, celui avec qui je partage ma vie,

Et enfin, à mes amis qui sont pour moi, la famille que j'ai choisie,

« L'Université n'entend donner aucune approbation, ni improbation aux opinions émises dans les thèses. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs. »

SOMMAIRE

Table des matières

INTRODUCTION	1
1ère partie : L'hyperprolactinémie : Les différentes étiologies	2
I. Présentation clinique	2
1. Chez les femmes	2
2. Les hommes	3
II. Pathologies de l'hypothalamus et de l'hypophyse	4
1. Rappels sur l'axe hypothalamo-hypophysaire	4
2. La prolactine.....	7
3. Les adénomes hypophysaires	10
4. Les adénomes à prolactine.....	11
5. Autres maladies pathologies de l'axe hypothalamo-hypophysaire	13
III. Macroprolactinémie	14
1. Macroprolactine.....	14
2. Diagnostic de la macroprolactinémie (22)	14
3. Stratégie thérapeutique de la macroprolactinémie.....	15
IV. Hyperprolactinémies induites : Pathologies en causes	16
1. Le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK)	16
2. Maladies endocriniennes et systémiques	18
V. Causes iatrogènes :	20
1. Les antipsychotiques ou neuroleptiques (NL)	21
2. Autres traitements hyperprolactinémians.....	22
2ème partie : Prise en charge des hyperprolactinémies	23
I. Traitements pharmacologiques	23
1. Les agonistes dopaminergiques (AD)	23
2. L'arrêt de l'agoniste dopaminergique	25
3. La résistance aux agonistes dopaminergiques.....	26
II. Prise en charge des hyperprolactinémies induites par les neuroleptiques	29
III. Gestion du prolactinome pendant la grossesse	30
IV. Stratégies thérapeutiques	31
1. Rechercher une cause médicamenteuse	32
2. Réaliser un bilan biologique et radiologique.....	32
3. Prise en charge des adénomes hypophysaires	33
4. Hyperprolactinémie idiopathique	34
3ème partie : Rôle du pharmacien dans la prise en charge des hyperprolactinémies : Application à l'officine	35
I. Entretien avec le patient lors de la délivrance	35
1. Les posologies	35
2. Les effets indésirables.....	35
3. Interactions médicamenteuses	36
4. L'observance	37
II. Cas pratique	37
1. Présentation de la patiente	37
2. Questionnaire	38
3. Synthèse de l'entretien :	43

CONCLUSION :	45
BIBLIOGRAPHIE	46

LISTE DES TABLEAUX :

Tableau 1 : Présentation clinique des prolactinomes

Tableau 2 : Critères de Rotterdam établis en 2022

Tableau 3 : Principales classes médicamenteuses responsable d'HPRL

Tableau 4 : Les effets des antipsychotiques sur les différentes voies dopaminergiques

Tableau 5 : Les différents agonistes dopaminergiques et leurs posologies

LISTE DES FIGURES :

Figure 1 : Hyperprolactinémie et hypogonadisme

Figure 2 : Anatomie de la région hypothalamo-hypophysaire

Figure 3 : Anatomie de l'hypophyse

Figure 4 : Hormones produites par l'hypophyse et leurs actions sur les organes

Figure 5 : Hormones hypothalamiques contrôlant les sécrétions hypophysaires

Figure 6 : Principe du dosage de prolactine : méthode « sandwich »

Figure 7 : Les principales formes circulantes de la Prolactine

Figure 8 : Régulation de prolactine

Figure 9 : Effet de la compression de la tige sur la prolactinémie

Figure 10 : Diagnostic différentiel : Hyperprolactinémie vraie et macroprolactinémie

Figure 11 : Répartition des patientes en pourcentage

Figure 12 : Les principales causes de l'HPRL

Figure 13 : Prise en charge des prolactinomes résistants aux agonistes dopaminergiques

Figure 14 : Recommandations de prise en charge

LISTE DES ABREVIATIONS :

5-HT : 5-hydroxytryptamine

AD : Agonistes dopaminergiques

DA : Dopamine

GH : Hormone de croissance

HPRL : Hyperprolactinémie

IRM : Imagerie par résonance magnétique

MacroPRL : Macroprolactine

NFA : Non-functioning adenomas/Adénome non fonctionnel

NL : Neuroleptiques

PEG : précipitation au polyéthylène glycol

PRL : Prolactine

SOPK : Syndrome des ovaires polykystiques

TRH : thyrotropin-releasing hormone/ Hormone thyroïdienne

TSH : Thyroid Stimulating Hormone/ Thyroïdostimuline

VIP : Vasoactive intestinal peptide

INTRODUCTION

L'hyperprolactinémie (HPRL) est un trouble endocrinien de causes multiples, ce qui rend la prise en charge complexe et nécessite un suivi régulier. L'adénome hypophysaire à prolactine (PRL) est la première cause d'HPRL, cependant il existe d'autres étiologies telles que l'hypothyroïdie, la macroprolactinémie ou encore la prise de certains médicaments.

Cause de 20 à 25 % des consultations pour aménorrhée secondaire, l'HPRL représente une situation clinique fréquente. Elle se définit par une élévation de la concentration plasmatique de la PRL au-delà de la limite supérieure du dosage, variant selon la méthode utilisée. Les valeurs moyennes de prolactine sont légèrement plus faibles chez l'homme et chez la femme ménopausée. (1)

La prévalence en France est estimée entre 1 et 2%. (2)

Les taux de PRL peuvent être augmentés de manière physiologique, notamment pendant la grossesse et l'allaitement mais également en cas d'exercice physique, de stress.

En dehors de ces situations, l'HPRL entraîne des symptômes d'hypogonadisme hypogonadotrope avec une présentation clinique différente chez l'homme et la femme.

Il existe plusieurs axes de prises en charge, principalement les traitements pharmacologiques par agonistes dopaminergiques (AD), ainsi que la chirurgie et la radiothérapie.

La détermination précise de la cause d'HPRL permettra une prise en charge adaptée.

Le pharmacien d'officine fait partie intégrante de la prise en charge, notamment dans le suivi du traitement.

Un entretien réalisé avec une patiente sera retranscrit en dernière partie, il permettra d'illustrer les rôles du pharmacien.

1ÈRE PARTIE : L'HYPERPROLACTINÉMIE : LES DIFFÉRENTES ÉTIOLOGIES

I. PRÉSENTATION CLINIQUE

1. CHEZ LES FEMMES

1.1 La galactorrhée

La galactorrhée peut être spontanée ou provoquée (dans 80% des cas) et découverte fortuitement par la patiente ou systématiquement à l'occasion d'un examen clinique.

Sa recherche nécessite d'ailleurs une technique bien particulière : la glande mammaire doit être comprimée de façon concentrique, au niveau de l'aréole, entre le pouce et l'index d'une ou des deux mains. Cette manœuvre est suivie d'une expression concentrique du mamelon (sans pincer de façon trop vigoureuse le mamelon, ce qui risquerait d'obstruer les canaux galactophores et d'empêcher la sortie du lait). La galactorrhée est significative uniquement si elle est composée de liquide lactescent contenant de la caséine et qu'elle survient à distance du post-partum. La découverte d'une galactorrhée n'est pas systématiquement synonyme d'HPRL : la grande majorité des femmes consultant pour une galactorrhée ont même une prolactinémie normale. Toutefois, toute galactorrhée impose un dosage de la PRL. (3)

1.2 Perturbations des cycles menstruels

Elles sont caractérisées par des symptômes du type aménorrhée (absence totale de règles), oligoaménorrhée (moins de 4 cycles par an) voire infertilité.

L'aménorrhée est le signe le plus fréquent : plus de 90 % des femmes ayant une HPRL ont une aménorrhée ou une oligoaménorrhée. En règle générale, les troubles menstruels sont d'autant plus sévères que les taux de PRL sont élevés. Ce sont les motifs habituels de consultation amenant à prescrire un dosage de prolactine. (3)

Le mécanisme responsable d'hypogonadisme ne résulte pas d'un effet direct de la PRL sur les neurones à GnRH, mais plutôt d'un effet médié par les neurones kiss. Ces derniers sont responsables de la production d'une hormone appelée la kisspeptine qui intervient dans la régulation de l'axe gonadotrope.

La PRL inhibe l'expression du gène kiss1 ce qui diminue la production de kiss et par conséquent la sécrétion de GnRH et des taux de LH, FSH et œstrogènes. (4)

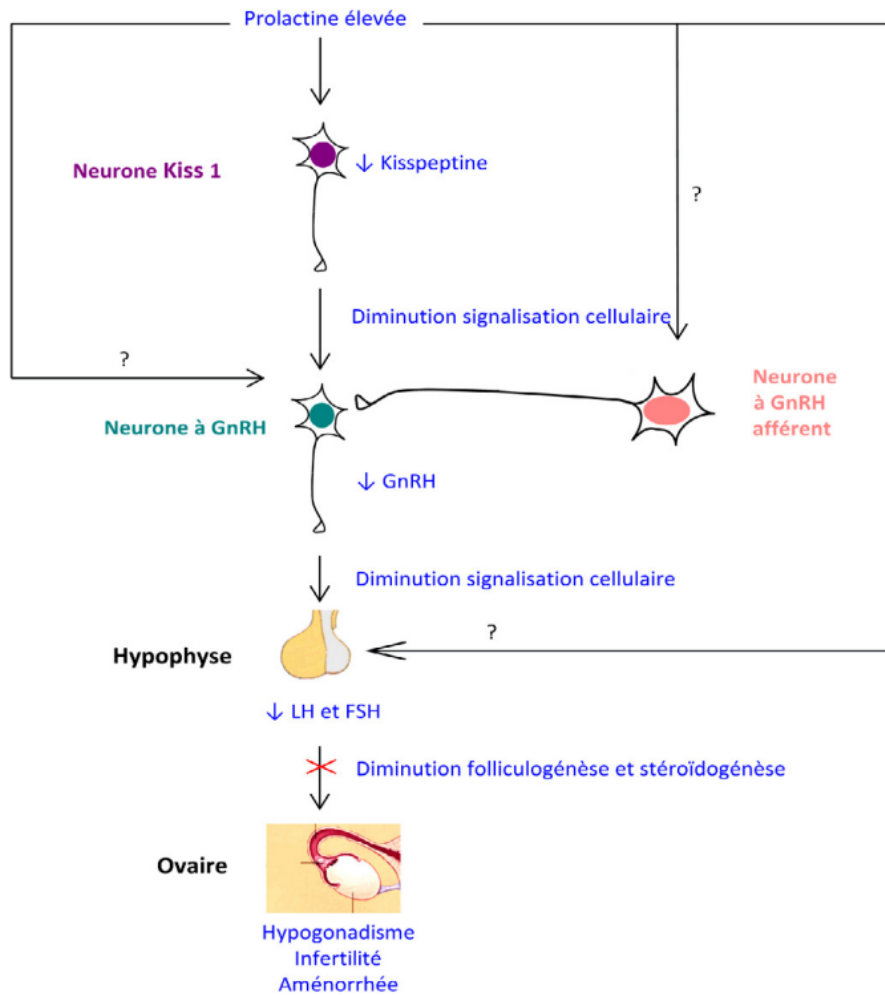


Figure 1 : HPRL et hypogonadisme (5)

1.3 Autres symptômes

A long terme, l'hypogonadisme induit par l'HPRL peut provoquer une ostéopénie voire une ostéoporose. De plus, une prise de poids est parfois observée, elle se corrige avec le retour à la normale de la prolactinémie. (4)

2. LES HOMMES

Chez l'homme, l'HPRL provoque des troubles sexuels du type baisse de la libido, dysfonctions érectiles et plus rarement, une galactorrhée. (3)

Une gynécomastie peut également être retrouvée chez ces patients.

II. PATHOLOGIES DE L'HYPOTHALAMUS ET DE L'HYPOPHYSE

1. RAPPELS SUR L'AXE HYPOTHALAMO-HYPOPHYSAIRE

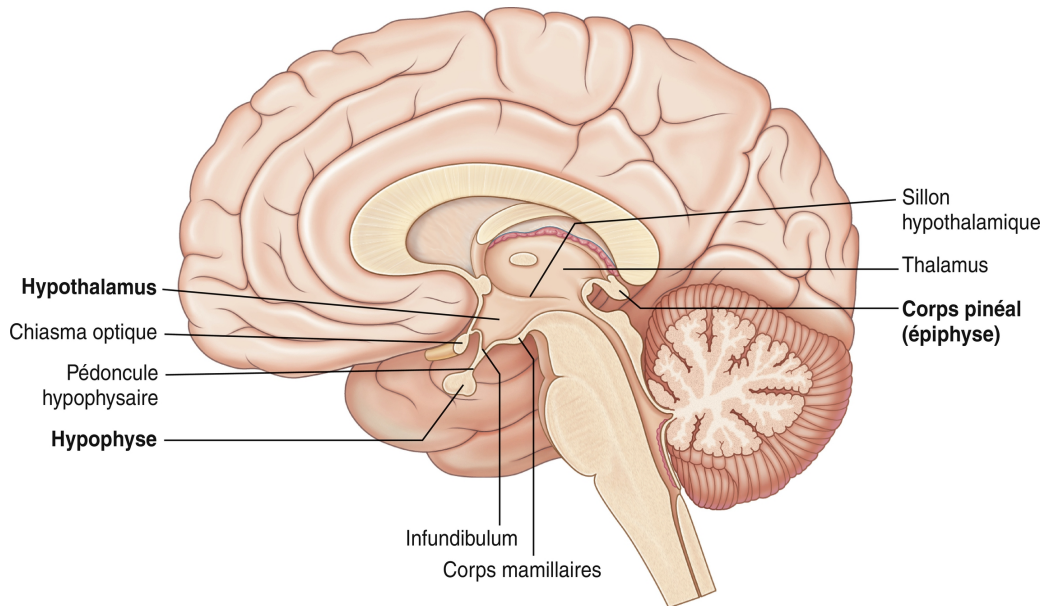


Figure 2 : Anatomie de la région hypothalamo-hypophysaire (6)

L'hypophyse est une glande endocrine située au niveau de la selle turcique qui est une cavité osseuse de l'os sphénoïde, lui-même situé à la base du crâne.

Elle est suspendue à l'hypothalamus par la tige pituitaire ou encore infundibulum.

L'hypophyse est divisée en deux lobes indépendants ; le lobe antérieur, l'antéhypophyse ou encore adénohypophyse et le lobe postérieur, la posthypophyse ou neurohypophyse.

L'adénohypophyse se compose de deux parties, l'hypophyse antérieure elle-même ou *pars distalis* et la *pars tuberalis*, beaucoup plus petite, enroulée autour de la tige pituitaire.

L'antéhypophyse est constituée de différentes lignées cellulaires responsables de la production de plusieurs hormones spécifiques, indispensables au métabolisme.

Ces hormones agissent directement sur les organes cibles ou en stimulant d'autres glandes endocrines telle que les glandes thyroïdes par exemple.

La neurohypophyse est une expansion de l'hypothalamus, constituée de tissus nerveux et formée de trois parties, l'éminence médiane, l'hypophyse postérieure lui-même et la tige pituitaire. Elle joue un rôle de stockage des hormones hypothalamiques (vasopressine et ocytocine).

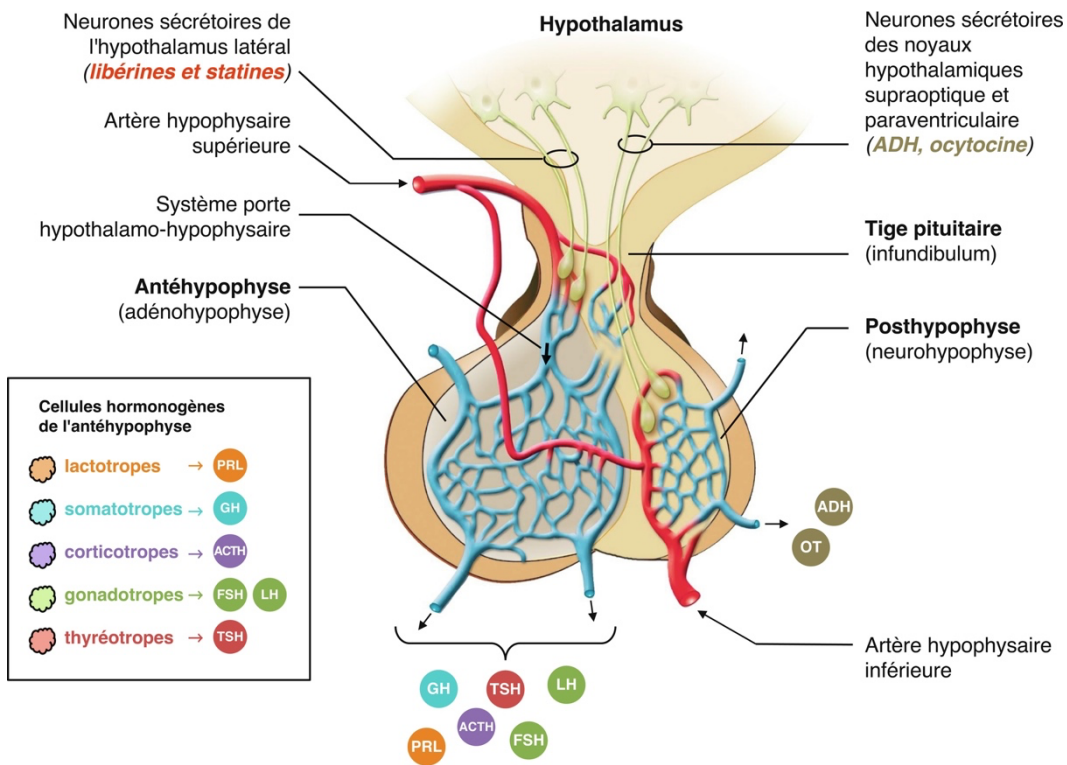


Figure 3 : Anatomie de l'hypophyse (7)

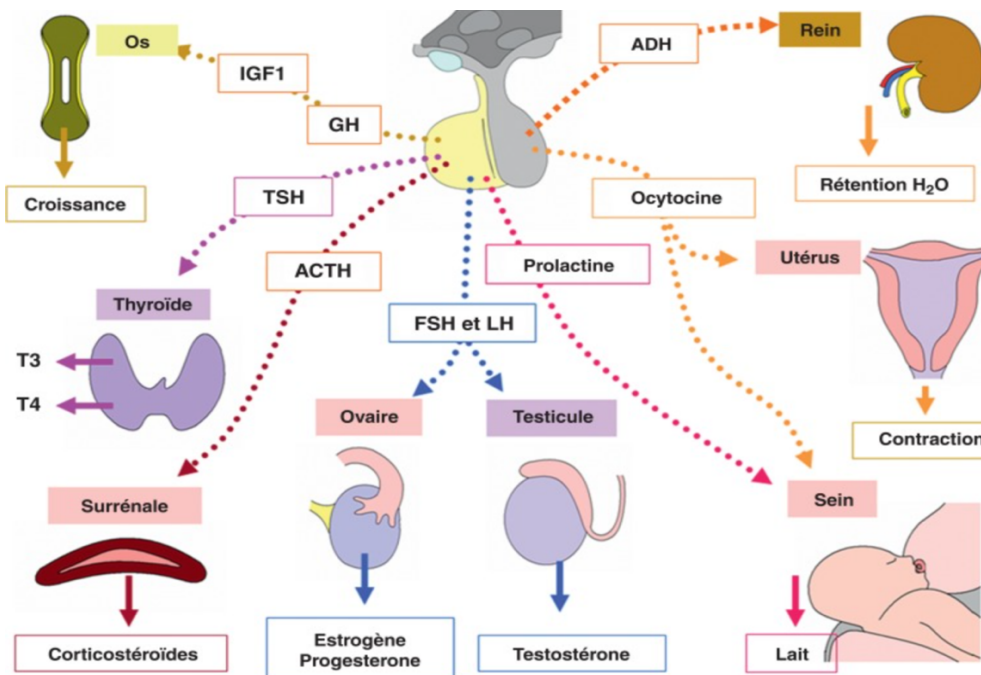


Figure 4 : Hormones produites par l'hypophyse et leurs actions sur les organes cibles (8)

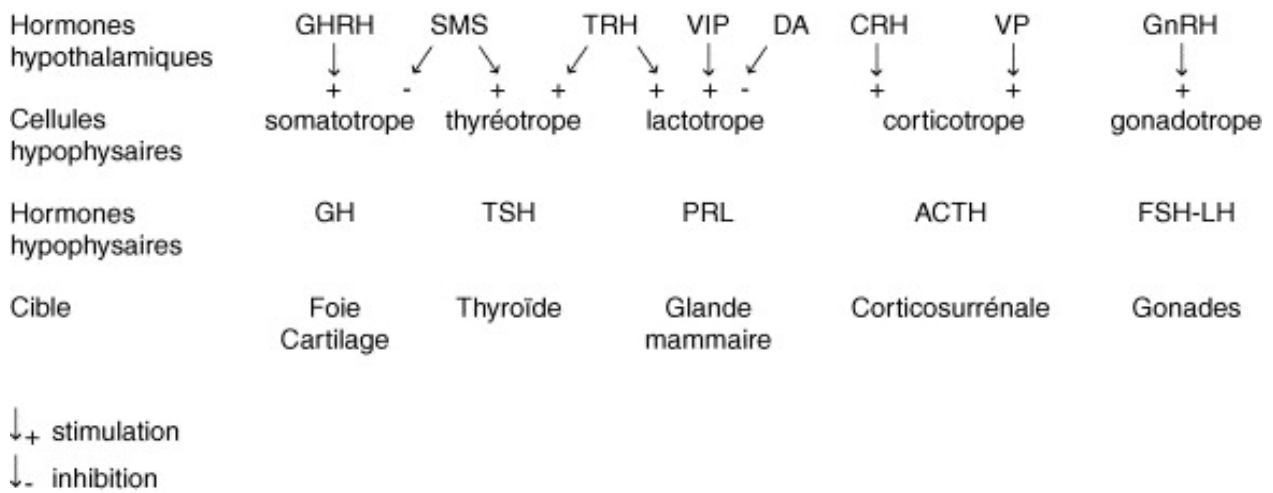


Figure 5 : Hormones hypothalamiques contrôlant les sécrétions hypophysaires (9)

L'hypothalamus est une structure cérébrale située au niveau de la partie inférieure du diencephale avec des fonctions multiples, essentielles et complexes. (10)

Parmi elles, une fonction endocrine est assurée par la partie antérieure de l'hypothalamus, plus précisément par les noyaux supra-optiques et paraventriculaires avec sécrétion d'ocytocine et de vasopressine. Ces hormones sont transportées jusqu'à la neurohypophyse grâce à la neurophysine. (6)

La région hypothalamique moyenne sécrète des hormones stimulantes (libérines) ou inhibitrices (statines) transmises à l'antéhypophyse par un ensemble de vaisseaux sanguins, le système porte hypothalamo-hypophysaire. Ce dernier permet à l'hypothalamus d'exercer sa fonction de régulation hormonale de l'hypophyse antérieure.

2. LA PROLACTINE

2.1 Synthèse, structure et fonctions

La PRL est une hormone peptidique sécrétée par les lactotropes qui représentent environ 20% des lignées cellulaires de l'antéhypophyse. (11)

Elle est composée 199 acides aminés et présente une structure similaire à celle de l'hormone de croissance (GH).

La PRL est synthétisée sous forme de précurseur hormonal avec un poids moléculaire de 26 kDa, le clivage conduit à la forme monomérique (« little ») de 23 kDa. Il s'agit de la forme circulatoire majeure, et biologiquement active de la PRL.

Ses fonctions principales sont le développement de la glande mammaire ainsi que le déclenchement de la lactation. Au-delà de son rôle largement reconnu dans la lactation, les modèles d'animaux génétiquement modifiés ont permis de lui attribuer de nouveaux rôles. En effet, la PRL est impliquée dans l'homéostasie métabolique (activité des cellules bêta-pancréatiques, du tissu adipeux), dans le métabolisme phosphocalcique, le comportement maternel, l'olfaction, ainsi que dans la réponse surrénalienne au stress. (12)

2.2 Dosage de la prolactine

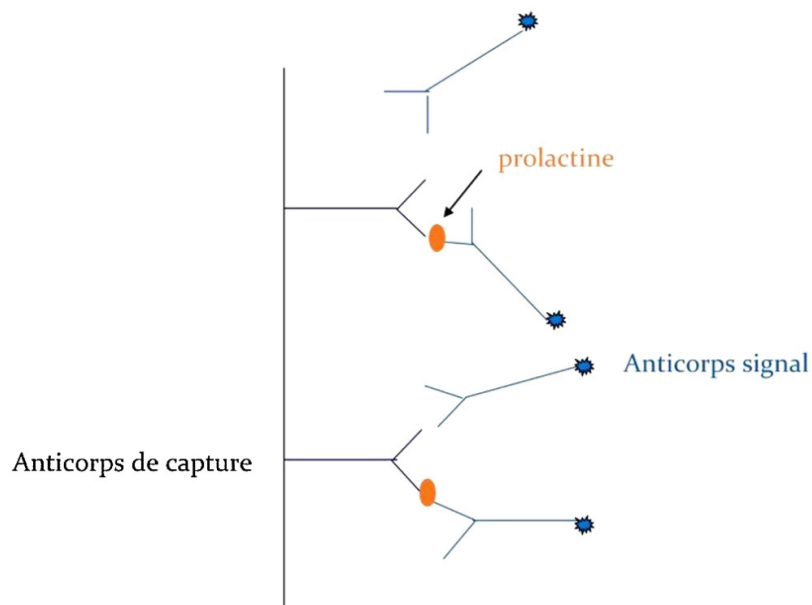


Figure 6 : Principe du dosage de PRL : méthode « sandwich » (5)

Le dosage de la PRL est basé sur une analyse sanguine ; Lorsque la prolactinémie est supérieure à $15\mu\text{g/L}$ chez l'homme et $25\mu\text{g/L}$ chez la femme, on parle d'HPRL.

La méthode utilisée est une technique de dosage immunométrique non compétitif ou dosage sandwich grâce à deux anticorps monoclonaux : un anticorps de signal portant le marqueur et un anticorps de capture fixé à la paroi du tube. Chacun est spécifique d'un épitope particulier de la molécule de PRL qui se retrouve prise en « sandwich entre ces deux anticorps ». (13)

2.3 Les formes de la prolactine

De manière physiologique, la PRL existe sous différentes formes moléculaires.

Les formes dimère (« big »), et polymères (« big-big ») ou macroprolactine (macroPRL) représentent respectivement moins de 10% et de 1% des taux de PRL dans les sérums normaux, et ont une activité biologique faible. (14)

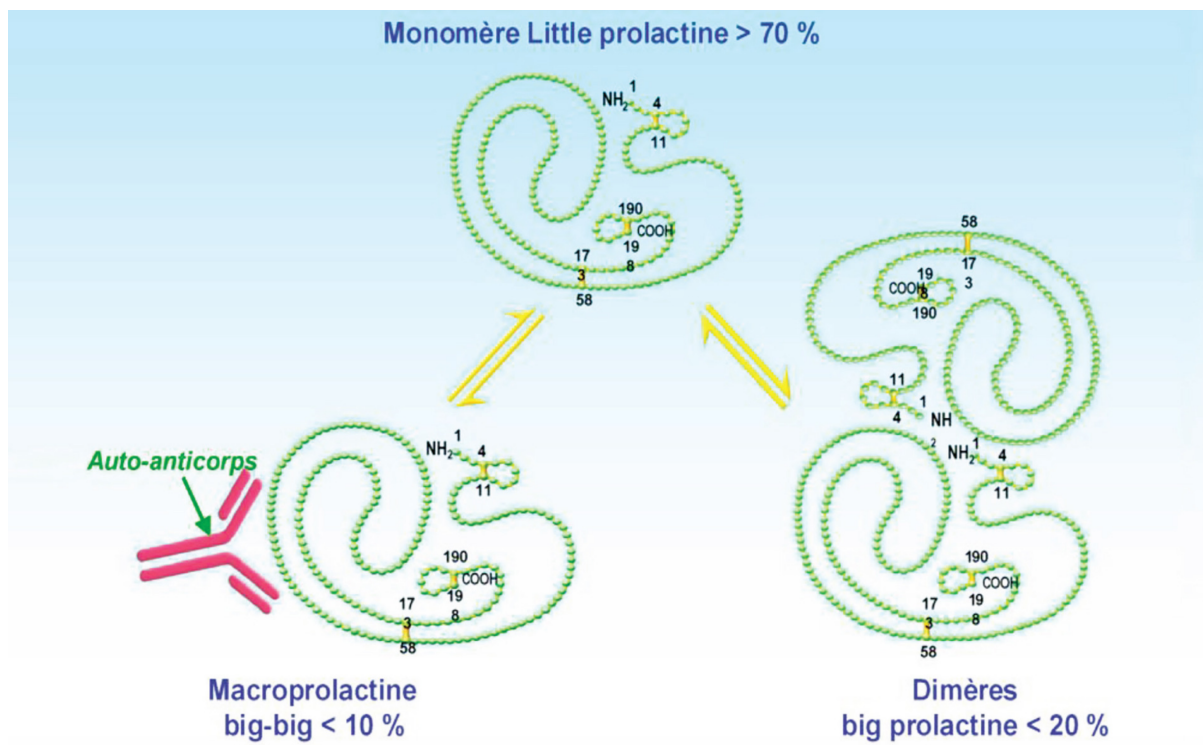


Figure 7 : Les principales formes circulantes de la PRL (15)

2.4 Régulation de la prolactine

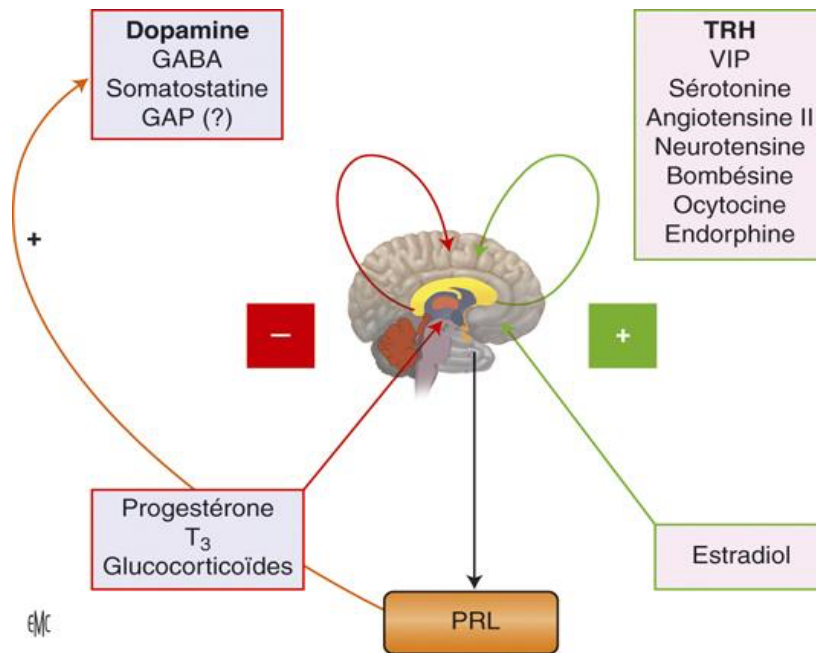


Figure 8 : Régulation de la PRL (16)

La régulation de la synthèse de la PRL est basée principalement sur l'action inhibitrice de la dopamine (DA). La DA est un neurotransmetteur du groupe des catécholamines synthétisée à partir de la L-tyrosine et sécrétée dans les noyaux arqués et périventriculaires de l'hypothalamus. Elle atteint l'hypophyse antérieure par les vaisseaux portes pour se fixer aux récepteurs D2 des lactotrophes entraînant ainsi une diminution de leur prolifération et de la sécrétion de PRL. On parle de système dopaminergique tubéro-infundibulaire. D'autres facteurs inhibiteurs tels que le GABA et la somatostatine semblent agir, dans une moindre mesure, sur la régulation de PRL.

Par ailleurs, il existe des facteurs stimulateurs de la PRL tel que la TRH, dont les effets sur la PRL restent minimes comparés à la DA.

Les œstrogènes stimulent également la libération de PRL, notamment pendant la grossesse, entraînant ainsi une hyperplasie lactotrophe et une HPRL. (17)

3. LES ADÉNOMES HYPOPHYSAIRES

Les adénomes hypophysaires sont des tumeurs bénignes qui se développent aux niveaux de l'hypophyse. Ils représentent 10% de l'ensemble des tumeurs intracrâniennes (18). En fonction de leurs caractéristiques, ils peuvent causer un ou plusieurs de ces syndromes (7) :

- Un syndrome tumoral hypophysaire, révélé par des troubles visuels et des céphalées, ainsi que par un syndrome caverneux.
- Des syndromes d'hypersécrétion hormonale spécifique : HPRL, acromégalie (hypersécrétion d'hormone de croissance (GH)), hypercortisolisme (syndrome de Cushing) ; ou, plus rarement, hyperthyroïdie.
- Un syndrome d'insuffisance antéhypophysaire ou panhypopituitarisme : déficience hormonale pouvant atteindre l'ensemble des hormones de l'adénohypophyse.

Les adénomes peuvent être classés selon leur taille, les microadénomes (<10mm) et les macroadénomes (>10mm) ; ou encore selon l'hormone qu'ils sécrètent, PRL, GH ou cortisol s'il y a syndrome d'hypersécrétion hormonale.

Depuis 2017, une nouvelle classification des adénomes hypophysaires est en vigueur et distingue une nouvelle classe de tumeurs hypophysaires mixtes sécrétant plusieurs hormones. Au niveau histologique, ces tumeurs présentent deux types de population cellulaire sécrétant de la GH ou de la PRL. (12)

Certains adénomes hypophysaires ne sécrètent pas d'hormones ; On parle d'adénomes non sécrétant ou encore adénomes non fonctionnels (NFA). Cependant, ils peuvent tout de même provoquer des symptômes, principalement liés à la taille de la tumeur.

L'examen de référence permettant de diagnostiquer un adénome hypophysaire est l'IRM cérébrale dont les résultats sont à confronter aux signes cliniques et biologiques. En cas de contre-indications, un scanner peut être réalisé.

4. LES ADÉNOMES À PROLACTINE

4.1 Épidémiologie

Les adénomes à prolactine ou prolactinomes représentent jusqu'à 40 % de tous les adénomes hypophysaires cliniquement reconnus. La prévalence moyenne du prolactinome est estimée à environ 10 pour 100 000 chez les hommes et 30 pour 100 000 chez les femmes, avec un pic de prévalence chez les femmes âgées de 25 à 34 ans. Parmi les patients atteints de prolactinomes, jusqu'à 60 % des hommes présentent des macroprolactinomes, tandis que 90 % des femmes présentent des microprolactinomes. (19)

4.2 Physiopathologie et étiologie

Les prolactinomes sont causés par une expansion des cellules lactotropes et entraînent une hypersécrétion de PRL. La grande majorité d'entre eux sont sporadiques.

Il existe des rares cas de prolactinomes qui apparaissent au sein d'une même famille ; ils surviennent généralement en association avec la néoplasie endocrinienne multiple (NEM) de type 1 ou le syndrome d'adénome hypophysaire isolé familial. Ainsi, il est recommandé de réaliser des tests génétiques dans un contexte de macroprolactinomes d'apparition jeune ; ces tests doivent inclure les gènes *MEN1* et *AIP* et plus rarement *MEN4*, et *MEN5*. (20)

4.3 Présentation clinique

Hyperprolactinemia	Mass effects	Comorbidities
Galactorrhea	Visual disturbance	Osteoporosis
Oligoamenorrhea	Hypopituitarism	Dyslipidemia*
Erectile dysfunction	Headache	Glucose metabolism impairment*
Infertility	Cranial hypertension	
Decreased libido	Coma	
Weight gain *		

*

Not classically associated with prolactinomas. Several studies demonstrate such association, but it is yet to be fully determined.

Tableau 1 : Présentation clinique des prolactinomes (18)

On distingue deux types de symptomatologies : une symptomatologie d'HPRL comme expliquée précédemment et une symptomatologie due aux effets de masse tumorale sur les structures proches de la selle turcique. Chez les femmes préménopausées, les symptômes d'HPRL prédominent, alors que chez l'homme, les effets tumoraux sont plus importants. (18)

Ces derniers se traduisent principalement par des troubles visuels et des maux de tête qui résultent de la compression du chiasma optique et des nerfs crâniens.

Les céphalées en rapport avec un adénome hypophysaire sont habituellement à prédominance frontale, plus rarement orbitaire ou bi-temporale. Elles ne sont pas pulsatiles, leur intensité n'est pas directement corrélée au volume de la tumeur. Il faut noter aussi qu'en raison du caractère multifactoriel des céphalées, celles-ci ne sont pas toujours en lien avec l'adénome hypophysaire et ne disparaissent donc pas nécessairement lors du traitement de celui-ci. (1)

Plus rarement, les patients peuvent présenter des signes d'insuffisance hypophysaire, d'hypertension intracrânienne ou encore une apoplexie.

5. AUTRES MALADIES PATHOLOGIES DE L'AXE HYPOTHALAMO-HYPOPHYSAIRE

Certaines pathologies de l'axe hypothalamo-hypophysaire ne sécrètent pas de PRL, cependant elles vont interrompre l'inhibition dopaminergique entraînant ainsi une « hyperprolactinémie de déconnection ». (13)

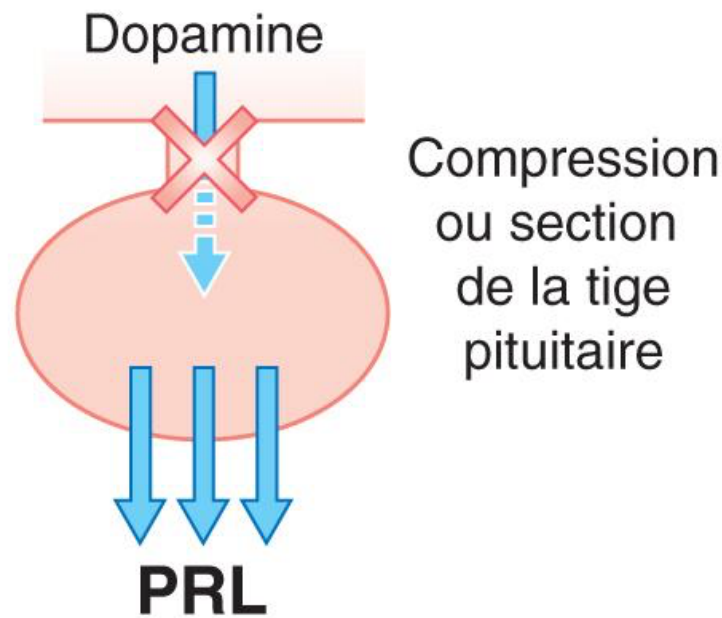


Figure 9 : Effet de la compression de la tige sur la prolactinémie (13)

La compression de la tige pituitaire altère l'inhibition de la libération de PRL par la dopamine entraînant ainsi une HPRL, on parle alors « d'effet tige ».

Les principales causes sont les NFA, diverses tumeurs (kyste de la fente de Rathke, craniopharyngiome, méningiome, germinome), certaines maladies hypophysaires infiltrantes (l'histiocytose, sarcoïdose) ou inflammatoires (hypophysite lymphocytaire). De plus, une HPRL a également été rapportée chez 7 à 10 % des patients atteints du syndrome de la selle vide.

La compression de la tige due aux NFA ou à d'autres tumeurs est généralement associée à des niveaux de PRL $<100 \mu\text{g/L}$. (21)

III. MACROPROLACTINÉMIE

1. MACROPROLACTINE

Historiquement décrite pour la première fois par Whittaker, la macroPRL ou « big-big prolactine » est une forme de prolactine biologiquement inactive et de poids moléculaire élevé (> 150 kDA). (14)

Celui-ci lui confère des caractéristiques spécifiques. En effet, la macroPRL a une demi-vie plus longue, une clairance plus faible que la PRL et une moindre capacité à activer le tonus dopaminergique ; de plus il l'empêche d'atteindre les organes cibles et la liaison aux récepteurs centraux et périphériques.

Cela explique d'une part, son activité biologique moindre et d'autre part le fait que la majorité des patients concernés soient asymptomatiques.

La macroPRL est composée d'une molécule de PRL monomère liée à une immunoglobuline d'isotype G. Cependant, l'origine de ces anticorps anti-prolactine n'est pas encore élucidée. On suppose que la modification post-traductionnelle de la PRL sous forme de glycosylation, phosphorylation, désamidation ou sulfatation entraînerait la formation d'épitopes, déclenchant ainsi une réponse immunitaire et la production d'anticorps anti-prolactines.(22)

2. DIAGNOSTIC DE LA MACROPROLACTINÉMIE (22)

Plusieurs méthodes de séparation permettent de diagnostiquer une macroprolactinémie.

La chromatographie sur gel ou chromatographie d'exclusion est la méthode de référence, elle est cependant longue et coûteuse. La précipitation au polyéthylène glycol (PEG) est une méthode simple et accessible.

Après ajout du PEG à 25% et précipitation du sérum, le taux de macroPRL (PRL précipitée) est déterminé par la formule suivante :

$$\text{PRL totale sans PRL} / \text{PRL totale} \times 100$$

Interprétation des résultats :

Un taux de macroPRL > 60% permet de poser le diagnostic de macroprolactinémie.

3. STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE DE LA MACROPROLACTINÉMIE

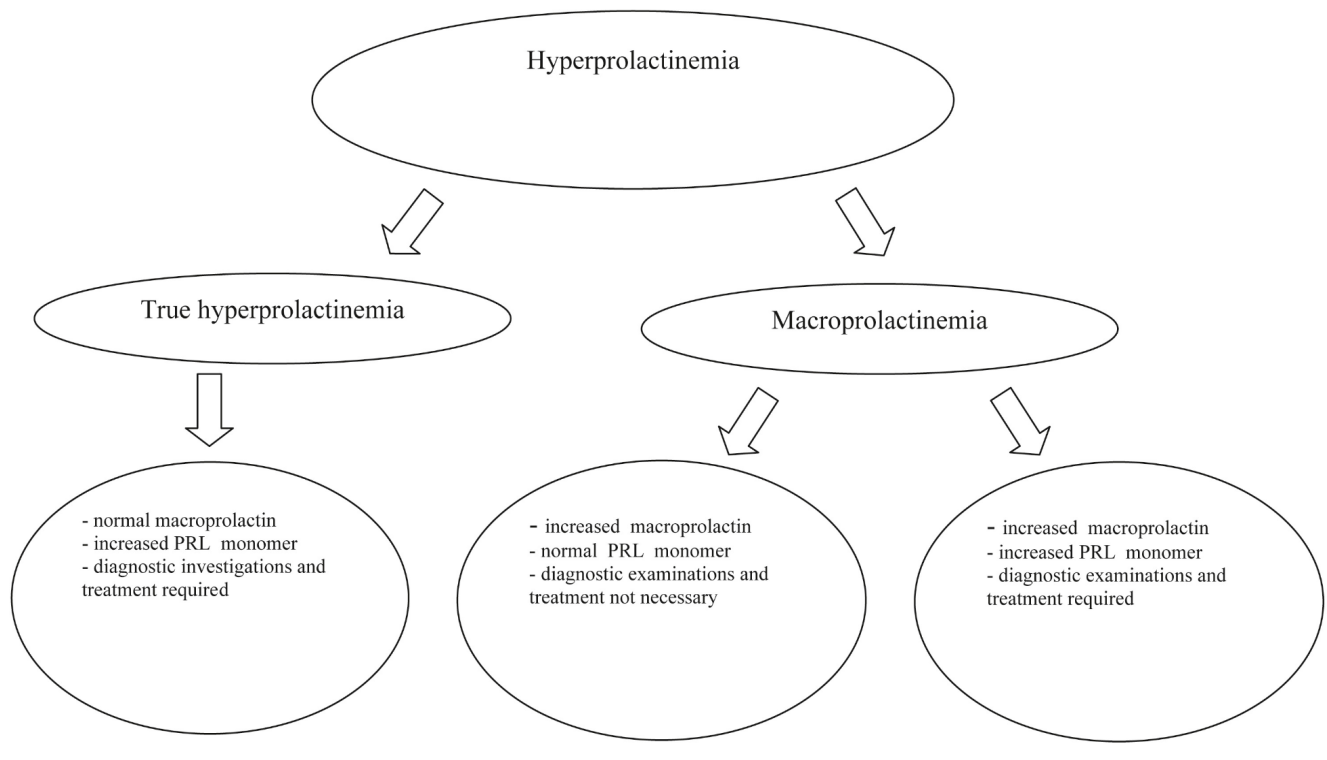


Figure 10 : Diagnostic différentiel : Hyperprolactinémie vraie et macroprolactinémie (14)

La détection de la macroprolactinémie est essentielle pour éviter des examens radiologiques ou un traitement inapproprié.

L'American Association of Clinical Endocrinology et l'American College of Endocrinologists suggèrent qu'une estimation de la macroPRL devrait être réalisée chez : les patients asymptomatiques ; en l'absence de galactorrhée avec ou sans troubles menstruels ; avec des niveaux appropriés de gonadotrophines et/ou d'hormones sexuelles ; avec une réponse clinique ou biochimique médiocre ou inexistante au traitement par agoniste dopaminergiques et imagerie hypophysaire négative. (18)

IV. HYPERPROLACTINÉMIES INDUITES : PATHOLOGIES EN CAUSES

1. LE SYNDROME DES OVAIRES POLYKYSTIQUES (SOPK)

1.1 Définition

Le SOPK est une maladie hormonale qui touche 5 à 10% des femmes en âge de procréer, et constitue une cause majeure d'infertilité.

Les symptômes sont caractéristiques et apparaissent généralement dès la puberté ; irrégularités menstruelles suivies d'aménorrhée avec acné et hirsutisme ; le surpoids est présent dans près de 50 % des cas et l'insulinorésistance dans environ 50 % des cas également.(23)

Le diagnostic repose sur les critères de Rotterdam établis en 2002 ; deux critères suffisent à poser le diagnostic de SOPK.

2 critères parmi les 3 suivants :

Troubles du cycle : cycles longs, oligo-spanio-ménorrhée, aménorrhée

Hyperandrogénie

Clinique (hirsutisme, acné, alopecie) et/ou biologique (augmentation modérée de la testostéronémie)

Aspect d'ovaire polymicrokystique en échographie pelvienne : volume augmenté (supérieur à 10 ml) et/ou excès de follicules de 2 à 9 mm

Tableau 2 : Critères de Rotterdam établis en 2002 (24)

1.2 Étude Clinique (25)

Une étude réalisée à la clinique d'endocrinologie de l'hôpital Loghman Hakim (Téhéran, Iran) de janvier 2016 à janvier 2019, a étudié l'association de l'HPRL et du SOPK auprès de 330 patientes (âge moyen $24,94 \pm 3,77$ ans). Les patientes ayant reçu un traitement médical pour le SOPK au cours des 6 derniers mois ainsi que celles souffrant d'une pathologie et/ou recevant un traitement pouvant induire une HPRL ont été exclues.

Sur les 330 participantes, 122 d'entre elles avaient une HPRL. Ces dernières ont effectué une estimation de la macroPRL, suivie d'une IRM cérébrale ainsi qu'un bilan hormonal complet (LH, FSH, TSH, DHEAS, 17OHP, FBS, le niveau d'insuline et le HOMA-IR).

A l'issue des résultats, elles ont été réparties en 4 groupes ; Les patientes négatives à la macroprolactinémie avec des IRM cérébraux normaux ont été classés dans le groupe HPRL idiopathique.

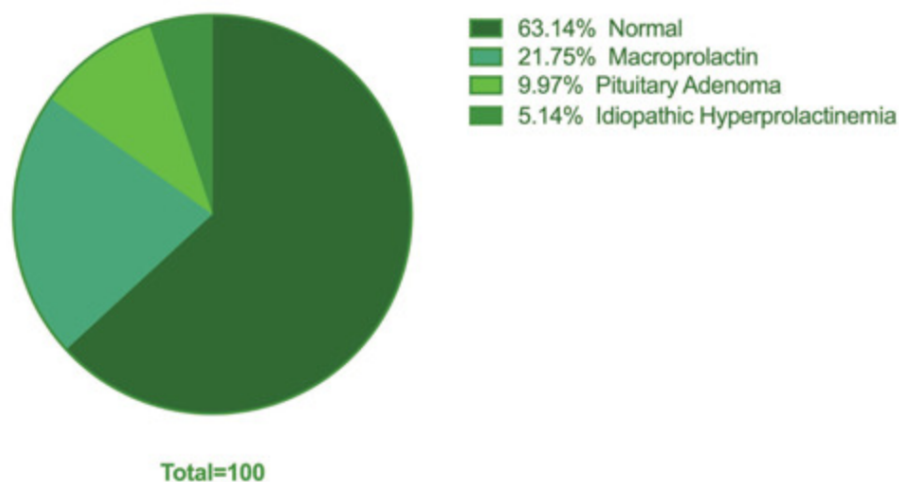


Figure 11 : Répartition des patientes en pourcentage (25)

Dans cette étude, l'HPRL idiopathique a été observée seulement chez 5 % des patientes atteintes de SOPK. D'après les résultats, un taux de LH et un rapport LH/FSH plus élevés ont été observés chez les patientes qui avaient des taux sériques normaux de PRL ; cependant, des niveaux accrus d'œstradiol ont été détectés chez les patientes atteintes d'HPRL.

A noter que cette étude comporte plusieurs limites, notamment la taille de l'échantillon assez faible.

1.3 Discussion

Le mécanisme de l'HPRL dans le SOPK n'est pas élucidé ; une stimulation des lactotropes par les œstrogènes et une déficience relative en dopamine ont été proposées. Compte tenu de la présence de récepteurs à PRL dans la glande surrénale, il a également été postulé que l'HPRL stimule la production d'androgènes contribuant à l'hyperandrogénie du SOPK. Cependant, il convient de noter que la question de savoir si l'HPRL est vraiment une caractéristique clinique du SOPK reste controversée. (21)

2 MALADIES ENDOCRINIENNES ET SYSTEMIQUES

2.1 Hypothyroïdie

Bien que l'hypothyroïdie primaire soit une cause connue d'HPRL, elle n'est pas observée systématiquement chez tous les patients. Une HPRL a été rapportée chez 0 à 40 % des hommes et 39 à 57 % des femmes présentant une hypothyroïdie primaire manifeste. L'HPRL est également fréquente chez les patients atteints d'hypothyroïdie subclinique, en particulier chez ceux qui ont une TSH > 7,5 mUI/L où elle est observée chez plus de la moitié des patients. (26)

Une supplémentation adaptée en lévothyroxine permet de normaliser les taux de PRL. Dans le cas où l'HPRL persiste malgré l'euthyroïdie, il faut envisager la concomitance occasionnelle d'hypothyroïdie primaire et de prolactinomes. (17)

2.2 Insuffisance rénale :

Environ 30 % des patients souffrant d'insuffisance rénale chronique et jusqu'à 80 % de ceux sous hémodialyse ont des taux de PRL élevés. (17) Généralement, la PRL se situe entre 30 et 108 $\mu\text{g/L}$, bien que rarement, des concentrations beaucoup plus élevées dépassant 600 $\mu\text{g/L}$ puissent être observées.

L'augmentation de la sécrétion de PRL et la diminution de sa clairance contribuent à l'HPRL chez ces patients. Celle-ci disparaît après une transplantation rénale réussie. (21)

2.3 Cirrhose hépatique :

Elle est associée à diverses perturbations du système endocrinien que l'on pense être causées principalement par une élimination inefficace des hormones par le foie. Une des hormones concernées est la PRL. En effet, une HPRL est fréquemment retrouvée chez les patients atteints de cirrhose hépatique, elle est associée à une inhibition de la libération de DA ainsi qu'à une augmentation des taux d'œstrogène qui stimulent la sécrétion de PRL (Figure7).

A noter, les taux de PRL sériques peuvent servir de marqueurs de la gravité de la maladie chez ces patients. (27)

2.4 Insuffisance surrénalienne

Les glucocorticoïdes ont un effet inhibiteur sur l'expression du gène PRL et la libération de PRL (Figure7). Ainsi, une HPRL peut parfois être observée chez des patients présentant une insuffisance surrénalienne primaire. Les taux de PRL reviennent à la normale après initiation d'un traitement par corticoïdes. (17)

2.5 Blessures de la paroi thoracique

Une atteinte de la paroi thoracique telle qu'une brûlure, un zona ou une blessure ont été associés une HPRL. On pense que cela se produit via un mécanisme neuronal interférant avec la transmission de la dopamine, similaire à celui de l'allaitement. (21)

V. CAUSES IATROGÈNES :

La cause la plus fréquente d'HPRL non physiologique est l'utilisation de médicaments qui agissent par différents mécanismes neuroendocriniens. (17)

Ces derniers impliquent une réduction de la transmission de la DA et une augmentation de la transmission de la sérotonine (5-HT), cette dernière entraînant une augmentation des facteurs de libération de la PRL, comme l'ocytocine et le VIP (vasoactive intestinal peptide) (Figure 7). (21) Par conséquent, tout médicament interférant avec les systèmes dopaminergiques et/ou sérotoninergiques, est susceptible de provoquer une HPRL.

Les classes pharmacologiques concernées sont indiquées dans le tableau ci-dessous :

Type de médicaments	Fréquence/ intensité de l'effet
Médicaments agissant sur le système nerveux central	
Antipsychotiques/neuroleptiques	
Typiques : phénothiazines, butyrophénones et thioxanthènes	+++
Benzamides : sulpiride et amisulpride	+++
Atypiques : rispéridone, palipéridone > arsénapine > olanzapine, quétiapine	+++/++/+
Antidépresseurs	
Tricycliques (climipramine, amitriptyline, désipramine)	+/ \pm
SSRI (fluoxétine, paroxétine > sertraline > citalopram)	+/ \pm
Inhibiteurs de la monoamine oxydase	+
Autres	
Morphine, opiacés, cocaïne, méthadone	+ (transitoire)
Médicaments du système gastro-intestinal	
Anti-émétiques	
Métoclopramide, dompéridone, alizapride	+++
Anti-histaminiques H2	
Cimétidine (intraveineuse)	+
Ranitidine	+
Médicaments du système cardio-vasculaire	
Vérapamil	++
Alpha-méthyl-dopa	++
Résépine	+
Labétalol	\pm
Autres	
Œstrogènes	\pm

Tableau 3 : Principales classes médicamenteuses responsable d'HPRL (28)

1. LES ANTIPSYCHOTIQUES OU NEUROLEPTIQUES (NL)

Les antipsychotiques constituent la principale classe pharmacologique impliquée dans les HPRL iatrogènes, ils entraînent une levée de l'inhibition de la DA par leur mécanisme d'action. En effet, la DA étant le principal facteur inhibiteur de la PRL, l'HPRL est un effet indésirable fréquent dû au blocage des récepteurs D2 par les NL au niveau de la voie tubéri-infundibulaire. Le mécanisme de l'HPRL induit par les NL est donc indirect.

VOIES DOPAMINERGIQUES	EFFETS
Voie mésocorticale	Effets anti-déficitaires
Voie mésolimbique	Effets anti-productifs
Voie tubéro-infundibulaire	Effet sur la thermorégulation Effets indésirables endocriniens : HPRL (Gynécomastie, aménorrhée, galactorrhée troubles érectiles, prise de poids)
Voie nigrostriée	Effets indésirables extrapyramidaux : syndrome pseudo-parkinsonien

Tableau 4 : Les effets des antipsychotiques sur les différentes voies dopaminergiques

Il semblerait que parmi les antipsychotiques de première génération, un plus grand nombre provoquent une HPRL comparé aux antipsychotiques de seconde génération.

Ces derniers ont des caractéristiques spécifiques qui pourraient expliquer ces différences :

- Antagonisme des récepteurs sérotoninergiques 5-HT_{2A} plus marqué
- Vitesse de dissociation avec les récepteurs D2 plus rapide
- Taux d'occupation des récepteurs D2 plus faible

Cependant, certains NL atypiques tels que la risperidone et l'amisulpiride provoquent fréquemment des HPRL, ce qui laisse à penser que le rapport 5-HT_{2A}/D2 n'est pas le seul élément à prendre en considération. (29)

Quant à l'aripiprazole, ses effets sur la prolactinémie sont négligeables du fait de son agonisme partiel des récepteurs D2 et 5-HT.

2. AUTRES TRAITEMENTS HYPERPROLACTINÉMIANTS

Les antiémétiques tels que le métoclopramide qui, nous le rappelons est un NL ou encore la dompéridone, régulateur de la motricité du tube digestif provoquent également des HPRL de manière fréquente.

D'autres classes pharmacologiques sont à l'origine d'une élévation de la prolactinémie moindre comparés aux antipsychotiques et antiémétiques, comme indiqué dans le tableau ci-dessus.

Les différentes classes d'antidépresseurs : les inhibiteurs de la monoamine oxydase, tricycliques, ainsi que les inhibiteurs sélectifs de la sérotonine, sont concernés. D'autres antidépresseurs n'entraînent habituellement pas ou peu d'HPRL, la venlafaxine par exemple. (28)

On retrouve certains antihypertenseurs, le vérapamil, inhibiteur calcique non-dihydropyridine ainsi que la méthyldopa d'action centrale et peu utilisée à l'heure actuelle.

Les opioïdes et certains antihistaminiques (ranitidine retiré du marché en 2020) sont également incriminés.

Enfin, quant aux contraceptifs oraux œstroprogestatifs il est encore controversé de savoir si la quantité d'œstrogènes présente est suffisante pour induire une HPRL. (28) (17)

SCHEMA RECAPITULATIF

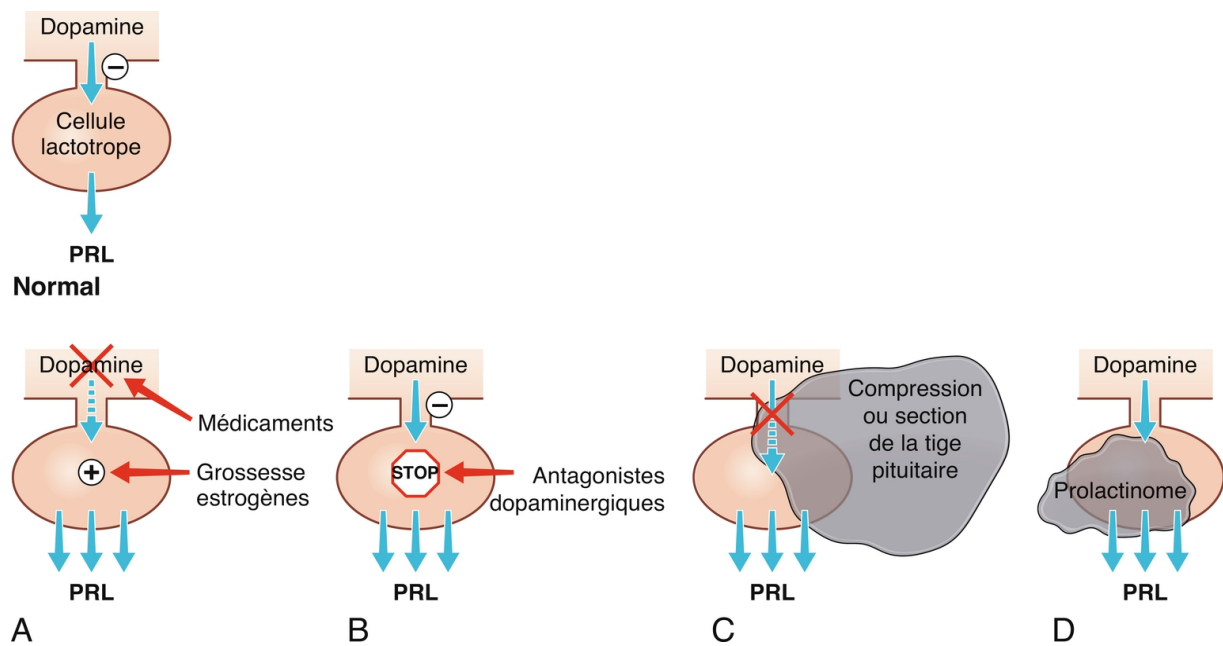


Figure 12 : Les principales causes de l'HPRL (7)

2^{ÈME} PARTIE : PRISE EN CHARGE DES HYPERPROLACTINÉMIES

I. TRAITEMENTS PHARMACOLOGIQUES

1. LES AGONISTES DOPAMINERGIQUES (AD)

Le traitement pharmacologique par AD est la première ligne de traitement des prolactinomes en raison de son efficacité à normaliser les taux de PRL, à réduire le volume tumoral et à restaurer la fonction gonadique. Les AD restaurent la fonction gonadique chez 80 à 90 % des patients atteints de microprolactinomes. La normalisation des taux de PRL peut être obtenue chez jusqu'à 85 % des patients atteints d'un macroprolactinome non traité auparavant ; On observe un rétrécissement tumoral d'au moins 25 % chez environ 80% d'entre eux. (30)

Une surveillance annuelle des taux de PRL est souhaitable pendant la durée du traitement.

Trois AD sont actuellement disponibles sur le marché pour le traitement des HPRL : la bromocriptine, la cabergoline et le quinagolide. L'Endocrine Society recommande l'utilisation de cette molécule en raison de sa plus grande efficacité et de sa plus faible fréquence d'effets indésirables. (18)

DCI	Nom commercial	Présentation	Posologie habituelle
Bromocriptine	Parlodel*	Comprimés à 2,5 mg	2,5 mg en deux à trois prises/j
Quinagolide	Norprolac*	Comprimés à 75 et 150 µg	75 à 150 µg en une prise/j
Cabergoline	Dostinex*	Comprimés à 0,5 mg	0,5 mg à 1 mg/semaine

Tableau 5 : Les différents AD et leurs posologies (13)

1.1 Cabergoline, Dostinex®

La cabergoline est un dérivé de l'ergot de seigle ; il s'agit d'un agoniste sélectif des récepteurs D2 situés au niveau des cellules lactotropes ce qui lui confère activité inhibitrice puissante et prolongée de la sécrétion de PRL. L'effet inhibiteur apparaît dans les heures suivant l'administration et persiste pendant deux à trois semaines.

La cabergoline a une demi-vie très longue allant d'environ 63 à 68 heures, ce qui permet une prise hebdomadaire.

La posologie initiale est de 0,5 mg soit un comprimé, par semaine en une seule prise. Cette posologie sera soit maintenue, soit augmentée par paliers de 0,5 mg en fonction de la prolactinémie mesurée au maximum toutes les quatre semaines jusqu'à l'obtention d'une réponse optimale au traitement.

La plupart des patients sont contrôlés par une dose inférieure ou égale à 1 mg/semaine.

La posologie peut varier de 0,25 à 2 mg, voire jusqu'à 4,5 mg par semaine. Lorsque la posologie dépasse 1 mg, il est recommandé de fractionner la dose hebdomadaire en deux prises ou plus selon la tolérance du patient.

(31)

1.2 Bromocriptine, Parlodel®

La bromocriptine est un agoniste sélectif des récepteurs D2 et un antagoniste D1 appartenant également à la famille des dérivés de l'ergot de seigle. Cependant, sa demi-vie est plus courte d'où la nécessité d'une prise quotidienne. Habituellement, elle est initiée à une posologie de 1,25 mg par jour soit un demi comprimé.

A noter que la BRM est également indiquée dans la maladie de Parkinson. (32)

1.3 Quinagolide, Norprolac ®

Peu utilisé, le quinagolide représente une excellente alternative en cas d'intolérance ou de contres indications aux dérivés de l'ergot de seigle.

Sa demi-vie de 22h nécessite également une prise quotidienne ; La posologie initiale de 25 µg par jour, augmenter par pallier de 25µg jusqu'à la dose habituelle de 75 à 150 µg pouvant aller jusqu'à 450 µg par jour dans les états sévères.

Il s'agit du traitement de choix chez les patients ayant une valvulopathie.

A noter que le quinagolide a également un effet inhibiteur sur la GH. (33)

1.4 Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents sont les troubles digestifs (nausées et vomissements principalement), céphalées, sensations de vertiges et hypotension orthostatique.

Les AD ont d'autres effets secondaires, plus graves mais également plus rares : Valvulopathies et troubles psychiatriques, notamment hyperactivité sexuelles et addiction aux jeux ainsi que la dépression.

1.5 Contre-indications

L'association avec la plupart des NL antipsychotiques et antiémétiques est contre-indiquée.

Les AD sont également contre-indiqués en cas d'antécédents de fibroses et de valvulopathies.

Les contre-indications spécifiques à la BRM sont les maladies psychiatriques sévères ou antécédents, la pré éclampsie, l'hypertension du post partum, l'hypertension gravidique, l'insuffisance coronarienne artériopathies périphériques et patients à risque de pathologie vasculaire.

Par ailleurs, le quinagolide est contre-indiqué en cas de néphropathie et/ou de maladie hépatique. (2)

2. L'ARRÊT DE L'AGONISTE DOPAMINERGIQUE

Le retrait de l'AD peut être envisagée uniquement dans certaines conditions :

- Après deux ans de traitement minimum
- Pas de tumeur visible à l'IRM ou une réduction d'au moins 50% de la taille de la tumeur
- Taux de PRL normalisés

La posologie doit être progressivement diminuée, tout en maintenant des taux de PRL normaux et ceux jusqu'à l'arrêt complet du médicament.

En règle générale, les récurrences surviennent tôt après l'arrêt du traitement, souvent dans l'année suivante. De ce fait, l'Endocrine Society recommande de surveiller la prolactinémie tous les 3 mois pendant la première année, puis annuellement. Dans le cas où prolactinémie augmenterait de nouveau, une IRM cérébrale doit être réalisée. Des études ont démontré que la reprise du traitement par AD n'est pas systématiquement nécessaire, notamment chez les patients asymptomatiques ou encore chez les femmes ménopausées. La poursuite du traitement est donc une décision qui doit être individualisée en fonction des paramètres cliniques. (18)

3. LA RÉSISTANCE AUX AGONISTES DOPAMINERGIQUES

3.1 Définition

Un sous-ensemble d'individus atteints de prolactinomes présente un degré variable de résistance aux AD. Il se peut que certains d'entre eux ne répondent pas ou peu à un AD, mais bien à un autre. Dans de rares cas, il peut arriver que des patients réagissent correctement au traitement dès le début et deviennent résistants par la suite. La résistance aux AD repose sur plusieurs critères, concernant d'une part la réponse hormonale, et d'autre part la réponse tumorale. Elle peut être défini par l'incapacité à normaliser les taux de PRL, à permettre une réduction de 50 % de l'HPRL, ainsi que par un échec à réduire la taille de la tumeur d'au moins 50 %. Cependant, aucun consensus universel n'est établi à l'heure actuelle. (34) (30)

3.2 Mécanismes impliqués

Il semblerait que la résistance aux AD soit principalement liée à deux phénomènes. D'une part, à une diminution de la transcription du gène du récepteur D2, entraînant une diminution du nombre de récepteurs D2 sur la membrane cellulaire, d'autre part, à une diminution de la protéine G qui couple le récepteur D2 à l'adényl-cyclase, diminuant davantage la capacité de la DA à inhiber la sécrétion de PRL. (35)

3.3 Prise en charge des prolactinomes résistants

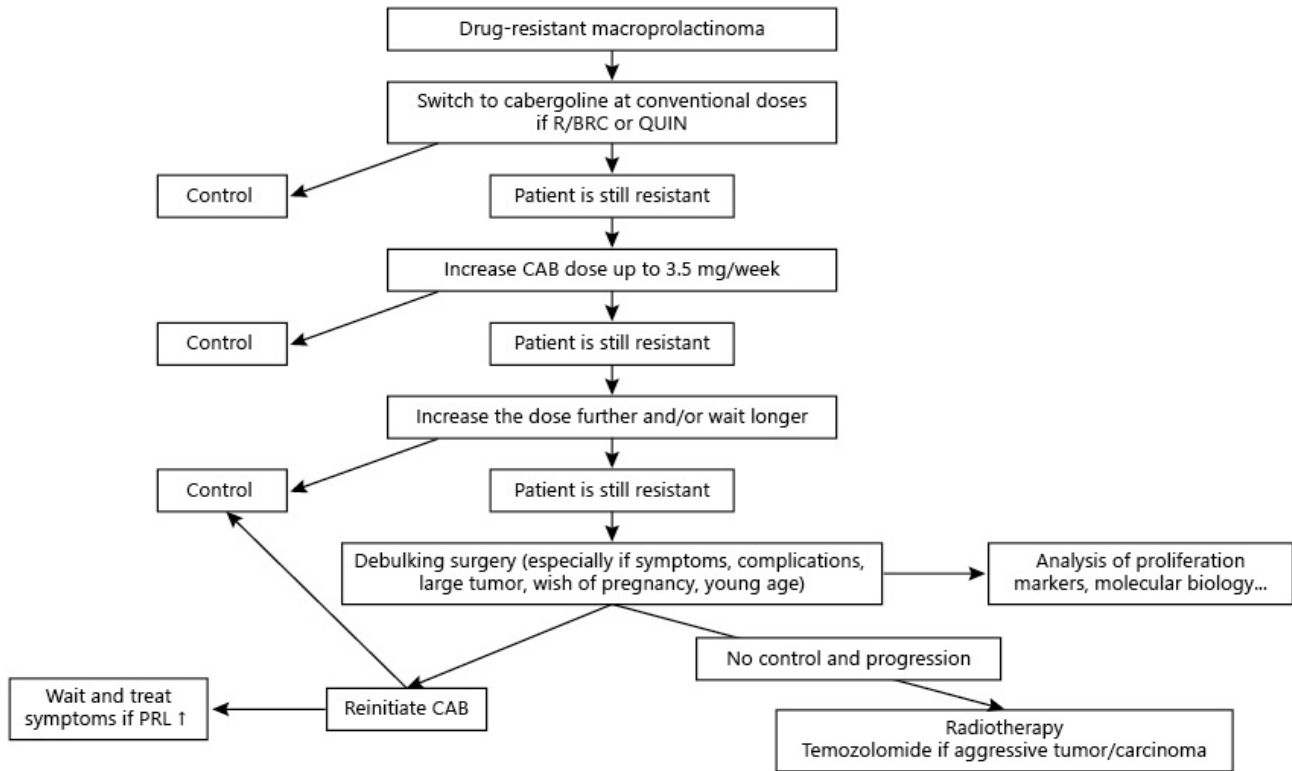


Figure 13 :Prise en charge des macroprolactinomes résistants aux AD (34)

3.3.1. Passage à la cabergoline

En cas de prolactinomes résistants aux AD, le premier axe de prise en charge repose sur le passage à la cabergoline pour les patients traités par d'autres AD. De tous les AD, la cabergoline s'est avérée être plus efficace pour normaliser la prolactinémie. Environ 80 % des patients résistants à la BRM atteignent un taux de PRL normal après passage à la cabergoline. La suite de la prise en charge consiste à augmenter progressivement les doses, jusqu'à la dose minimale efficace. (34)

3.3.2. Traitement chirurgical

Une approche alternative est la chirurgie transsphénoïdale, qui a des taux de rémission initiaux d'environ 75 % pour les microprolactinomes et 40 % pour les macroadénomes, et des taux de récurrence à long terme de près de 20 % et 35 %, respectivement. Elle est indiquée en cas d'échec ou d'intolérance au traitement par AD ainsi que dans la prise en charge de complications graves telles que la fuite de liquide céphalo-rachidiens ou encore l'apoplexie hypophysaire. (20)

La chirurgie est également envisageable chez les patients refusant un traitement médicamenteux sur le long terme.

3.3.3. Radiothérapie

Elle n'est quasiment plus utilisée à l'heure actuelle du fait de l'efficacité des traitements pharmacologiques et chirurgicaux, et surtout à cause de ses effets indésirables. En effet, la radiothérapie est associée à une incidence significative d'effets secondaires majeurs, tels que des lésions du nerf optique, un déficit neurologique et des risques accrus d'accident vasculaire cérébral et de tumeurs cérébrales secondaires. Un nouveau déficit hormonal hypophysaire peut être trouvé chez 10 à 40% des patients. Les taux de complications de la radiothérapie stéréotaxique semblent inférieurs à ceux de la radiothérapie conventionnelle. (18)

Néanmoins, elle est parfois utile pour stabiliser le volume tumoral des macroprolactinomes agressifs, lorsque les AD ne peuvent être utilisés, car ils sont inefficaces, contre-indiqués ou responsables d'effets indésirables sévères ou encore après échec de la chirurgie. (36)

3.3.4. Le témozolomide

Le témozolomide est un agent alkylant principalement indiqué dans les gliomes de haut grade . Il a également été utilisé pour les carcinomes hypophysaires et les grands prolactinomes agressifs et résistants. Cependant, étant donné qu'il s'agit d'un médicament cytotoxique, il doit être envisagé en dernier recours après échec du traitement par AD, chirurgie et radiothérapie. (37)

II. PRISE EN CHARGE DES HYPERPROLACTINÉMIES INDUITES PAR LES NEUROLEPTIQUES

Bien que les AD soient considérés comme le traitement de première intention de l'HPRL, tous les patients présentant une prolactinémie élevée ne peuvent être traités avec ces médicaments. Un groupe important de patients chez qui les AD sont contre-indiqués sont les patients atteints d'HPRL induite par certains antipsychotiques, en raison du risque d'aggravation des troubles psychiatriques par antagonisme réciproque.

Les options de prise en charge reposent sur :

- Une réduction de la dose de l'antipsychotique
- Le passage à un antipsychotique épargneur de PRL, tel que la quéliapine par exemple

En pratique, ces stratégies de prise en charge sont difficilement applicables notamment chez les patients stables avec le traitement initial, et présentent des risques d'exacerbation ou de rechute des symptômes psychotiques.(38)

D'autres options :

- L'ajout d'aripiprazole a prouvé son efficacité à normaliser les taux de PRL. Cependant, deux possibilités doivent être envisagées ; l'efficacité de l'antipsychotique primaire peut être diminuée et l'augmentation du risque de développer des effets secondaires lors de l'ajout d'un autre psychotrope.
- L'ajout de Dostinex® à faibles doses, malgré qu'elle soit contre-indiquée pourrait être envisagé dans des cas bien précis tels que le désir de grossesse, et si les autres alternatives ne pouvaient être entreprises ou étaient inefficaces. Cette approche thérapeutique nécessitera une surveillance étroite par le psychiatre. (39)

III. GESTION DU PROLACTINOME PENDANT LA GROSSESSE

En cas de prolactinome chez la femme enceinte, la conduite à tenir diffère en fonction de la taille de la tumeur. En effet, s'il s'agit d'un microprolactinome, le traitement par AD doit être interrompu car le risque d'augmentation du volume tumoral est très faible.

Cependant, en cas de macroprolactinome, le risque d'augmentation du volume tumoral est plus important, en particulier chez les femmes n'ayant pas bénéficié de chirurgie ou de radiothérapie en amont. Ce risque de croissance tumorale est majoré par l'élévation physiologique des taux d'œstrogène pendant la grossesse qui favorise la sécrétion de PRL. De ce fait, la poursuite ou non de l'AD sera discutée.

A noter que le suivi au cours de la grossesse est essentiellement clinique. La survenue de céphalées intenses ou de troubles visuels impose la réalisation d'une IRM en urgence. (40)

En ce qui concerne le choix de l'AD, en raison d'un plus grand nombre de preuves d'innocuité, il est recommandé d'utiliser la BRM, bien qu'il existe de plus en plus de données en faveur de la cabergoline, dont l'utilisation reste envisageable après évaluation du rapport bénéfice/risque. (18)

IV. STRATÉGIES THÉRAPEUTIQUES

D'après le Vidal, les recommandations de prise en charge actuelles sont les suivantes :

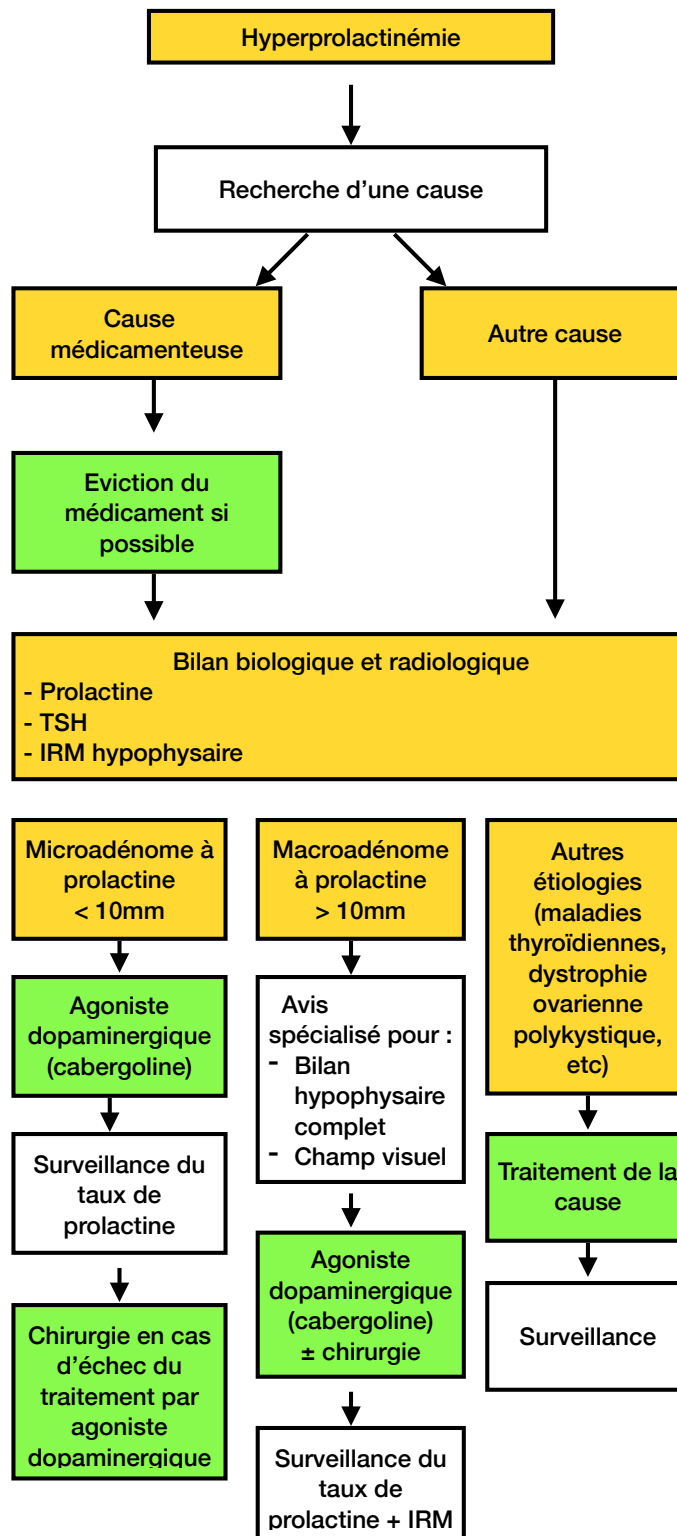


Figure 14 : Recommandations de prise en charge (40)

1. RECHERCHER UNE CAUSE MEDICAMENTEUSE

La cause iatrogène peut-être exclue après l'anamnèse, d'où son importance primordiale dans la prise en charge ; tout médicament suspecté d'être à l'origine de l'hyperprolactinémie doit être si possible interrompu, et la PRL dosée après arrêt du traitement.

Chez les patients prenant des médicaments élevant la PRL, il est préconisé de suspendre temporairement le traitement durant 72 heures et réaliser un second dosage, si cela est possible. En effet, cette approche peut présenter certains risques, notamment dans le cadre d'un traitement des troubles psychiatriques.

Dans le cas échéant, une IRM hypophysaire est conseillée pour exclure une tumeur hypothalamo-hypophysaire. En raison des difficultés rencontrées pour enquêter sur l'HPRL dans de tels scénarios, il est recommandé de réaliser un dosage de la PRL avant le début du traitement antipsychotique afin d'éviter des examens d'imageries inutiles. (19)

2. REALISER UN BILAN BIOLOGIQUE ET RADIOLOGIQUE

2.1. Bilan biologique

Il s'agit d'exclure une hypothyroïdie primaire, une insuffisance rénale ou hépatique ainsi qu'une potentielle grossesse avec bilan sanguin complet notamment un dosage de la TSH (éventuellement T4, T3), de la créatinine et de la beta HCG (hormone chorionique gonadotrope) notamment chez la femme en âge de procréer.

De plus, il peut être pertinent de réaliser un test par la méthode PEG dans le but d'exclure une macroprolactinémie qui peut entraîner des taux de PRL faussement élevés, comme expliqué précédemment. Cela permettrait d'éviter les IRM cérébrales et les traitements médicaux inutiles. (23)

2.2. Examen d'imagerie médicale

Après avoir écarté les hypothèses citées ci-avant, la seule piste qu'il nous reste à explorer est celle de la radiologie ; il s'agit de réaliser une IRM cérébrale.

Il existe une corrélation assez solide entre la prolactinémie et la taille de l'adénome dans les prolactinomes. Toutefois, si une lésion volumineuse est présente mais que les niveaux de PRL sont modérément élevés, cela peut être dû à la compression de la tige pituitaire par une lésion non lactotrope. Il est important de ne pas ignorer la possibilité d'un "effet crochet", un artefact de dosage qui peut conduire à des taux de PRL anormalement bas alors que la concentration réelle est extrêmement élevée. Dans ce cas, un dosage après dilution (par exemple au 1/100) doit être demandé pour obtenir des résultats plus précis.(1)

3. PRISE EN CHARGE DES ADENOMES A PROLACTINE

3.1 Microadénomes à prolactine

En cas de microadénome, un traitement médicamenteux, notamment par Dostinex® est proposé en première intention. Dans le cas échéant, un traitement chirurgical est envisageable.

De plus, un suivi du patient avec une surveillance régulière des taux de PRL est recommandé.

3.2 Macroadénomes à prolactine

Un traitement médicamenteux est également recommandé en première intention et éventuellement une chirurgie ou une radiothérapie. Le suivi repose sur un dosage de la prolactinémie, un bilan ophtalmologique et la réalisation d'une IRM annuelle. (2)

3.3 Adénomes hypophysaires mixtes

Au niveau clinique, parmi les patients ayant un prolactinome, une hypersécrétion de GH est retrouvée dans 20% des cas au moment du diagnostic et dans 5% des cas traités et contrôlés. De même, 25% des patients ayant un adénome somatotrope présentent une HPRL.

Par conséquent, il est conseillé de doser la PRL chez tous les patients avec un adénome somatotrope et de réaliser un suivi de la fonction somatotrope chez les patients ayant un prolactinome. (12)

4. HYPERPROLACTINEMIE IDIOPATHIQUE

Il s'agit d'une élévation modérée (25-100 $\mu\text{g/l}$) et fluctuante de la prolactinémie, confirmée à plusieurs reprises, sans adénome hypophysaire identifiable à l'IRM réalisée de manière optimale et sans autre cause évidente. Elle est vraisemblablement secondaire à une hyperplasie des cellules lactotropes ou à un adénome microscopique (< 2-3 mm).

L'évolution spontanée se caractérise par une régression spontanée de l'HPRL (30 à 40%), une stabilité (50%) ou rarement une évolution vers un microadénome hypophysaire typique (10 à 20%). Un traitement ne se justifie que si l'HPRL est symptomatique.(28)

Un contexte d'HPRL idiopathique doit faire penser à la macroprolactinémie, si cette cause n'a pas été exclue en amont. En effet, on estime la prévalence de la macroprolactinémie représente 16 % à 50 % des HPRL idiopathiques. (20)

3ÈME PARTIE : RÔLE DU PHARMACIEN DANS LA PRISE EN CHARGE DES HYPERPROLACTINÉMIES : APPLICATION À L'OFFICINE

I. ENTRETIEN AVEC LE PATIENT LORS DE LA DÉLIVRANCE

Il est indispensable de réaliser une anamnèse au comptoir, d'autant plus s'il s'agit d'un nouveau patient et/ou d'une prescription initiale. Durant l'entretien, plusieurs points doivent-être abordés : les posologies, les effets indésirables, les interactions médicamenteuses, une explication brève du traitement et de son mécanisme ainsi l'observance du patient.

1. LES POSOLOGIES

La cabergoline a une posologie généralement d'une à deux prises hebdomadaires. D'une semaine à l'autre, le traitement doit-être pris le ou les mêmes jours, à la même heure si possible.

Le pharmacien peut proposer un plan de prise si besoin.

2. LES EFFETS INDÉSIRABLES

En ce qui concerne les effets indésirables, il est important d'une part de les expliquer au patient et d'autre part de savoir les détecter, les plus fréquents étant :

- Les valvulopathies
- Les céphalées, étourdissements, vertiges,
- Fatigue et somnolences
- Hypotension orthostatique
- Dépression
- Troubles digestifs (Nausées, douleurs abdominales)
- Douleurs mammaires pour les patientes

Le pharmacien se doit d'une part, d'informer les patients des risques d'affections cardiaques sans les effrayer en s'assurant que les examens médicaux nécessaires ont été réalisés avant l'initiation du traitement ainsi qu'un suivi régulier.

Il s'agit également de rechercher des signes de fibroses ou de valvulopathies : le patient se plaint-il de dyspnée, d'essoufflements, d'une toux chronique, ou de douleurs thoraciques ?

D'autre part, il est important de déceler la prise concomitante d'antihypertenseurs ou d'autres traitements pouvant provoquer une majoration de l'hypotension orthostatique. Cependant, il n'y a pas d'interaction significative. Par ailleurs, la cabergoline peut également provoquer de la fatigue, des vertiges ainsi que des somnolences. Il est important de sensibiliser le patient et de lui recommander d'être vigilant voire de ne pas conduire dans le cas où ces effets se manifesteraient.

3. INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Le rôle du pharmacien est d'expliquer brièvement les médicaments contre-indiqués avec leur traitement. Globalement, les patients doivent être sensibilisés à informer obligatoirement tous les professionnels de santé de leur traitement.

Il est essentiel de rechercher d'éventuelles interactions médicamenteuses avec d'autres traitements. Pour cela, plusieurs outils s'offrent aux pharmaciens :

- Consulter régulièrement l'historique pharmaceutique ou le dossier pharmaceutique notamment pour les patients qui se servent dans plusieurs pharmacies. Cependant, certains patients n'en ont pas.
- Réaliser un questionnaire à propos de l'automédication.

4. L'OBSERVANCE

Enfin, l'un des rôles du pharmacien est de s'assurer d'une bonne observance. Pour cela, la recherche des EI au comptoir est importante car ils conduisent à une altération de la qualité de vie du patient, et donc à une mauvaise observance.

Dans ce cas, le pharmacien peut contacter le médecin pour l'en informer. A ce moment-là, une modification de la stratégie thérapeutique peut-être envisagée (adaptation des doses par exemple). L'observance des patients peut être observée de différentes manières :

- Évaluer la fréquence à laquelle le patient vient chercher son traitement ; cela donne une indication sur l'observance.

- Si besoin, conseiller aux patients des astuces pour ne pas oublier leur traitement :
 - Alarmes sur téléphone et applications mobiles
 - Un pilulier
 - Plan de prises
 - Un accès simple au médicament : par exemple table de chevet avec une bouteille d'eau pour le prendre au réveil, avoir une plaquette supplémentaire accessible en dehors de son domicile (voiture, lieu de travail)

II. CAS PRATIQUE

1. PRÉSENTATION DE LA PATIENTE

Dans la suite de cette thèse, la patiente est nommée Mme X, pour des raisons de confidentialité.

Mme X âgée de 36 ans, est une patiente qui se sert régulièrement dans la pharmacie dans laquelle j'ai réalisé mon stage. Elle travaille dans le milieu médical et souffre d'un prolactinome depuis environ 7 ans. Elle est actuellement enceinte de son troisième enfant.

La patiente a accepté de répondre à nos questions dans le cadre de cette thèse.

Ses antécédents sont les allergies aux pollens et à l'amoxicilline/acide clavulanique (AUGMENTIN).

Elle a pris les traitements suivants, pilule contraceptive lévonorgestrel 0,150/0,003 ethinylestradiol (ADEPAL), traitement par aspirine durant son adolescence (mal toléré), ainsi qu'un traitement « antidépresseur ».

2. QUESTIONNAIRE

2.1. Diagnostic

➤ **Quels ont été les symptômes qui vous ont amené à consulter ?**

Après l'arrêt de ma pilule, je n'ai plus eu de règles durant plusieurs mois et je rencontrais des difficultés à tomber enceinte. Par la suite, une fatigue et des maux de tête se sont installés. J'ai également pris du poids.

➤ **Quels examens médicaux avez-vous passé ? Avez-vous rencontré des difficultés pour obtenir un rendez-vous ?**

Étant donné que je travaille en milieu hospitalier j'ai pu avoir des rendez-vous rapidement. J'ai réalisé plusieurs prises de sang avec un dosage des bêta-HCG, un bilan thyroïdien ainsi que le dosage de plusieurs hormones telle que la prolactine, ainsi qu'une IRM cérébrale et un bilan ophtalmique un peu plus tard.

➤ **Quels ont-été les résultats de ces examens ? vous ont-ils été expliqués ?**

La prise de sang de grossesse était négative et le reste du bilan s'est avéré normal à part la prolactinémie qui était augmentée (environ 100ng/ml d'après mes souvenirs). Les médecins pensaient à une ménopause précoce, à la vue de mon bilan ils ont exclu cette possibilité.

L'IRM a montré un adénome hypophysaire d'environ 3 millimètres d'après mes souvenirs.

Les médecins m'ont informé qu'un adénome pouvait sécréter d'autres hormones que la prolactine telle que l'hormone de croissance ou la TSH. J'ai donc réalisé un bilan sanguin supplémentaire et toutes les hormones étaient normales exceptée la prolactine.

Le diagnostic était un microadénome à prolactine.

L'endocrinologue m'a expliqué que la prolactine empêchait l'ovulation d'où mon absence de règles et mes difficultés à tomber enceinte. Il m'a également dit que je ne pourrai pas avoir d'enfant pour le moment. Cependant, on ne sait pas quelles sont les origines des adénomes hypophysaires.

En plus de ces explications, j'ai effectué des recherches en ligne. Je me suis informé à propos :

- *Des causes d'hyperprolactinémie, notamment les adénomes hypophysaires,*
- *Des traitements, Dostinex ainsi qu'un deuxième dont j'ai oublié le nom*
- *De l'infertilité.*

2.2. Traitements et suivi :

- **Quel a été votre traitement et y a-t-il eu une amélioration des symptômes ? Si oui, au bout de combien de temps ?**

Avant de répondre à la question, la patiente nous informe que son traitement est difficile à trouver en pharmacie, les quelques fois où elle ne pouvait se servir chez nous, les pharmaciens ont dû systématiquement le commander.

J'ai été traité par Dostinex. D'après les médecins, le médicament agit plus ou moins rapidement en fonction de chaque personne. Pour ma part, j'ai commencé le traitement début janvier 2015. Deux semaines après, mes règles sont réapparues et mes symptômes se sont atténués.

- **Quelle était la posologie de votre traitement ? Avez-vous été régulière dans la prise de votre médicament ?**

J'ai débuté le traitement à un comprimé par semaine. Lorsque la prolactinémie a diminué, je suis passé à un demi comprimé tous les quinze jours.

Je n'ai raté aucune prise, notamment grâce à des alarmes sur le téléphone (le même jour à la même heure).

En cas d'oublis, je craignais de rechuter et que mon taux de prolactine augmente de nouveau. J'étais fortement motivée par mon désir de grossesse.

Cependant, il m'arrivait de décaler mon traitement de quelques heures.

- **Quels sont les examens médicaux que vous avez effectués avant de débiter votre traitement ?**

Les médecins m'ont expliqué que le traitement n'est pas compatible avec certaines pathologies cardiaques. Ils m'ont donc prescrit un bilan.

➤ **Avez-vous ressenti des effets indésirables pendant votre traitement ?**

Je n'ai pas souvenir d'avoir eu des effets indésirables.

➤ **Avez-vous été prévenue des interactions médicamenteuses ?**

Étant donné que je travaille en milieu hospitalier, je suis au courant qu'il est déconseillé de prendre plusieurs médicaments en même temps, mes collègues de travail, notamment les médecins m'ont sensibilisé sur ce point. J'ai été très vigilante à ce sujet.

Cependant, je ne sais pas quels médicaments peuvent interagir avec mon traitement.

Il me semble que Dostinex agit au niveau neurologique et qu'il est contre-indiqué avec les médicaments similaires.

➤ **Avez-vous pris des médicaments tels que :**

• **Métoclopramide (PRIMPERAN) pour des nausées et vomissements ?**

Non. Cependant, je prends de l'oméprazole.

• **Des antipsychotiques ou neuroleptiques dans le cadre d'un traitement psychiatrique par exemple ?**

J'ai pris un médicament de ce genre durant mon adolescence. D'après mes souvenirs, il s'agissait d'un antidépresseur, cela a duré environ 2 semaines.

2.3. Prolactinome et grossesse :

➤ Quel a été votre prise en charge en vue de vos grossesses ?

Je suis tombé enceinte environ 1 mois et demi après le début du traitement. Par la suite j'ai contacté mon endocrinologue pour l'informer et elle m'a demandé d'arrêter le médicament car il n'est pas compatible avec la grossesse. A ce moment-là je le prenais depuis deux semaines.

Durant mes recherches j'ai appris que le deuxième traitement peut être pris durant une grossesse. Cela n'a pas été mon cas.

Au moment de mon accouchement, j'ai fait la tété d'accueil mais je n'ai pas pu allaiter car j'ai dû reprendre mon traitement en vue d'une seconde grossesse. Je suis retombé enceinte 10 mois après.

Après ma deuxième grossesse, j'ai repris le traitement. J'avais un suivi régulier, une IRM par an et un dosage de la prolactinémie tous les 6 mois. Lors d'une IRM de contrôle, les médecins ont remarqué que mon adénome avait disparu. Ils ont décidé de mettre fin au traitement. A ce moment-là, j'avais des cycles normaux, sans traitement.

Environ 1 an après, mes règles ont disparu de nouveau et la prolactinémie a augmenté. J'ai repris le traitement à la même posologie (1/2 comprimé tous les 15 jours). Actuellement, je ne prends pas le traitement car j'attends mon troisième enfant.

Les médecins m'ont expliqué que deux possibilités s'offrent à moi. Après mon accouchement, je pourrais d'une part arrêter définitivement le traitement si je ne souhaite plus avoir d'enfant ou d'autre part le poursuivre avec des contrôles réguliers. L'absence de règles me pèse énormément et provoque de l'irritabilité. Le traitement me permet d'avoir des cycles normaux ce qui est rassurant, donc je n'ai pas encore pris de décision.

2.4. Évaluation de la prise en charge :

➤ Quel est votre ressenti sur votre prise en charge ?

Je suis globalement satisfaite de ma prise en charge.

Les médecins m'ont prescrit beaucoup d'examens médicaux afin de déterminer au mieux ce que j'ai.

J'ai tout de même effectué des recherches en ligne pour lire des témoignages de personnes dans le même cas que moi afin de me rassurer. Ces recherches ont été une source d'informations pour moi. Cependant elles ont provoqué une peur, celle de ne pas avoir d'enfant par exemple et une angoisse concernant les effets indésirables.

Je pense avoir eu de la chance car mon traitement a vite agi. Et j'ai pu tomber enceinte peu de temps après.

En ce qui concerne les pharmaciens, ils ont également été présents. Lorsque mon adénome a disparu, j'ai cessé de prendre le traitement comme me l'a indiqué mon médecin. A ce moment-là, mon pharmacien s'est rendu compte et m'a posé des questions sur l'arrêt de mon traitement. Il m'a expliqué qu'un arrêt brutal du jour au lendemain a des risques tels que la réapparition des symptômes... Il m'a demandé si j'avais eu un avis médical au préalable, je lui ai répondu que oui.

Fin de l'entretien.

3. SYNTHÈSE DE L'ENTRETIEN :

Les principaux symptômes de Mme X ont été de la fatigue, des céphalées, une prise de poids ainsi que l'absence de cycles menstruels. L'aménorrhée est la raison principale qui l'a amené à consulter.

En ce qui concerne les examens médicaux réalisés, on constate plusieurs faits ; Le bilan gynécologique a été limité à un dosage des bêta-HCG et de « plusieurs hormones ». Elle n'a passé aucune échographie pelvienne. D'après les réponses de la patiente, nous supposons que la notion de SOPK n'a pas été évoquée. Par ailleurs, les bilans sanguins n'ont pas montré de trouble thyroïdien ni d'atteinte de la fonction rénale ou hépatique.

La patiente a certes, des antécédents de traitement « antidépresseur » datant de plusieurs années et qui a duré quelques semaines. Par conséquent, il n'aurait pas pu être à l'origine de son HPRL. Elle n'a pris aucun NL ou autres médicaments provoquant une augmentation de la prolactinémie. La cause iatrogène est donc exclue.

L'IRM cérébral a permis de poser le diagnostic d'adénome hypophysaire, cause la plus fréquente. Le prolactinome ayant une taille inférieure à 10 millimètres, un traitement chirurgical n'est pas envisageable en première intention.

Par conséquent, un bilan ophtalmique a été réalisé car les adénomes hypophysaires peuvent entraîner des troubles de la vision.

La patiente a bien eu un suivi régulier, en effet, les médecins ont prescrit des examens de contrôle des taux de PRL et de la taille de la tumeur chaque année.

La patiente a été traitée par cabergoline.

Comme indiqué plus haut, l'HPRL est une situation rare à l'officine. De ce fait, les pharmacies n'ont pas systématiquement Dostinex en stock, ce qui explique les difficultés de la patiente à trouver son traitement.

Globalement, Mme X a bien toléré son traitement. Aucune interaction n'a été relevée.

Elle a été stabilisée à la posologie initiale de 0,5 mg par semaine, ensuite réduite à 0,5 mg toutes les 2 semaines. Aucun oubli de prise n'a été rapporté. Sa forte motivation à avoir un enfant et l'absence d'effets indésirables ont joué un rôle important dans l'observance.

Le suivi régulier a également encouragé la patiente à une grande assiduité dans la prise de son traitement. Le bilan cardiaque a bien été réalisé en amont.

La réponse au traitement a été rapide et la patiente a pu associer sa pathologie et ses projets de grossesse sans problème.

En termes de stratégie thérapeutique, le traitement a été pris avant chaque grossesse afin de rétablir des cycles normaux et permettre l'ovulation. Ensuite, le traitement a été arrêté durant chacune d'entre elles à la demande de l'endocrinologue.

Mme X s'est renseignée au sujet de la BRM, dont le nom lui a échappé. La BRM est compatible avec la grossesse. Cependant, cette option n'a pas été adoptée dans son cas.

En conclusion, nous relevons que sa profession a été un plus dans son parcours de soin et dans la compréhension de sa pathologie.

Cependant, elle a dû effectuer des recherches supplémentaires afin d'obtenir des précisions.

La patiente a insisté sur la bonne prise en charge par le corps médical, médecins et pharmaciens qui ont été bienveillants et à l'écoute.

CONCLUSION :

Le diagnostic de l'HPRL est complexe du fait des multiples étiologies possibles, les prolactinomes constituent la principale cause pathologique avec des taux de PRL souvent proportionnels à la taille de la tumeur.

La stratégie thérapeutique consiste à exclure les causes physiologiques, notamment la grossesse chez la femme en âge de procréer, les causes iatrogènes en recherchant la prise de médicaments et enfin les différentes maladies systémiques évoquées, tout en s'assurant que les résultats ne soient pas faussés par des artefacts tels que l'effet crochet ou la macroprolactinémie.

La prise en charge repose principalement sur le traitement pharmacologique par AD, notamment la cabergoline, qui à ce jour a montré son efficacité à contrôler les taux de PRL ainsi que la taille de la tumeur. Cependant, certains effets indésirables rares mais potentiellement graves imposent une surveillance particulière de la fonction cardiaque.

L'un des rôles du pharmacien d'officine est de les rechercher au comptoir. Il a également pour mission d'accompagner les patients et de veiller à une bonne observance.

En cas de contre-indications ou de résistance aux AD, des traitements alternatifs tels que la chirurgie ou la radiothérapie peuvent être envisagés. L'utilisation de témozolomide a montré des résultats encourageants dans la prise en charge des prolactinomes géants invasifs.

Les approches futures reposent sur des traitements pharmacologiques tels que les analogues de la somatostatine, les modulateurs des œstrogènes, les inhibiteurs de mTOR (mammalian Target of Rapamycin), les inhibiteurs de la tyrosine kinase, la metformine et le facteur de croissance transformant beta 1 (TGFβ1). Cependant, des essais cliniques pertinents sont attendus. (41)

BIBLIOGRAPHIE

1. Brue T, Delemer B. Diagnostic et prise en charge des hyperprolactinémies – Consensus d’experts de la Société française d’endocrinologie (SFE). *Ann Endocrinol.* févr 2007;68(1):e8-14.
2. Recommandations Hyperprolactinémie [Internet]. VIDAL. [cité 19 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/hyperprolactinemie-2581.html>
3. Hyperprolactinémie - ClinicalKey Student [Internet]. 2018 [cité 28 oct 2022]. Disponible sur: <https://www-clinicalkey-com.lama.univ-amu.fr/student/content/emc/51-s2.0-S1634693917687131#hl0000215>
4. Hyperprolactinémie - ClinicalKey Student [Internet]. 2015 [cité 28 oct 2022]. Disponible sur: <https://www-clinicalkey-com.lama.univ-amu.fr/student/content/emc/51-s2.0-S115519411443049X#hl0000416>
5. Paepegaey AC, Veron L, Wimmer MC, Christin-Maitre S. Pièges diagnostiques des hyperprolactinémies chez la femme. *Gynécologie Obstétrique Fertil.* 1 mars 2016;44(3):181-6.
6. Appareil endocrinien - Toute l’UE 5 - Anatomie - Cours + QCM - ClinicalKey Student [Internet]. [cité 26 juill 2022]. Disponible sur: <https://www-clinicalkey-com.lama.univ-amu.fr/student/content/book/3-s2.0-B9782294759239000170#hl0000139>
7. Item 244 Adénome hypophysaire - Endocrinologie, diabétologie et maladies métaboliques - ClinicalKey Student [Internet]. [cité 23 juill 2022]. Disponible sur: <https://www-clinicalkey-com.lama.univ-amu.fr/student/content/book/3-s2.0-B9782294773587000153#hl0001310>
8. Tachdjian G, Brisset S, Courtot AM, Schoëvaërt D, Tosca L, éditeurs. Chapitre 5 - Système endocrinien. In: *Embryologie et Histologie Humaines* [Internet]. Paris: Elsevier Masson; 2016 [cité 30 juill 2022]. p. 87-120. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9782294737794000056>
9. Ducornet B, Abiven G, Raffin-Sanson ML. Contrôle hypothalamique des sécrétions hormonales antéhypophysaires. *EMC - Endocrinol.* 1 déc 2005;2(4):209-30.
10. Diencephale - Neuroanatomie descriptive - ClinicalKey Student [Internet]. [cité 30 juill 2022]. Disponible sur: <https://www-clinicalkey-com.lama.univ-amu.fr/student/content/book/3-s2.0-B9782294761287000082#hl0002156>
11. Levine S, Muneyyirci-Delale O. Stress-Induced Hyperprolactinemia: Pathophysiology and Clinical Approach. *Obstet Gynecol Int.* 3 déc 2018;2018:9253083.
12. Retour sur le congrès de la SFE 2020 – Symposium SFE-FIRENDO : Prolactine, de la physiologie aux adénomes [Internet]. Firendo. 2020 [cité 14 mars 2023]. Disponible sur: <http://www.firendo.fr/actualites/article/news/retour-sur-le-congres-de-la-sfe-2020-symposium-sfe-firendo-prolactine-de-la-physiologie-aux-ade/>
13. Hyperprolactinémie - ClinicalKey Student [Internet]. [cité 15 sept 2022]. Disponible sur: <https://www-clinicalkey-com.lama.univ-amu.fr/student/content/emc/51-s2.0-S115519411443049X#hl0000474>
14. Kasum M, Orešković S, Čehić E, Šunj M, Lila A, Ejubović E. Laboratory and clinical significance of macroprolactinemia in women with hyperprolactinemia. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 1 déc 2017;56(6):719-24.
15. Mouayche I, Bahri R, Khayati S, Boukhira A, Chellak S. Macroprolactinome géant : à propos d’un cas. *Rev Francoph Lab.* 1 janv 2020;2020(518):72-5.

16. Physiologie de la prolactine - ClinicalKey Student [Internet]. [cité 19 oct 2022]. Disponible sur: <https://www-clinicalkey-com.lama.univ-amu.fr/student/content/emc/51-s2.0-S1155194116642786>
17. Vilar L, Vilar CF, Lyra R, Freitas M da C. Pitfalls in the Diagnostic Evaluation of Hyperprolactinemia. *Neuroendocrinology*. 2019;109(1):7-19.
18. Wildemberg LE, Fialho C, Gadelha MR. Prolactinomas. *Presse Medicale Paris Fr* 1983. déc 2021;50(4):104080.
19. Yatavelli RKR, Bhusal K. Prolactinoma [Internet]. StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; 2022 [cité 5 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459347/>
20. Molitch ME, Drummond J, Korbonits M. Prolactinoma Management. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, de Herder WW, Dhatariya K, et al., éditeurs. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000 [cité 19 nov 2022]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279174/>
21. Samperi I, Lithgow K, Karavitaki N. Hyperprolactinaemia. *J Clin Med*. 13 déc 2019;8(12):2203.
22. Gautam K, Cherian KE, Jose A, Aleyamma TK, Kapoor N, Paul TV. Persistent Idiopathic Prolactin Elevation Merits Macroprolactin Estimation: A Case Report and Review of Literature. *J Hum Reprod Sci*. 2021;14(2):206-10.
23. Item 42 Aménorrhée - Endocrinologie, diabétologie et maladies métaboliques - ClinicalKey Student [Internet]. [cité 18 juill 2022]. Disponible sur: <https://www-clinicalkey-com.lama.univ-amu.fr/student/content/book/3-s2.0-B9782294773587000037#hl0001131>
24. Syndrome des ovaires polymicrokystiques - ClinicalKey Student [Internet]. [cité 19 oct 2022]. Disponible sur: <https://www-clinicalkey-com.lama.univ-amu.fr/student/content/emc/51-s2.0-S024610641965067X>
25. Davoudi Z, Araghi F, Vahedi M, Mokhtari N, Gheisari M. Prolactin Level in Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): An approach to the diagnosis and management. *Acta Bio Medica Atenei Parm*. 2021;92(5):e2021291.
26. Sharma LK, Sharma N, Gadpayle AK, Dutta D. Prevalence and predictors of hyperprolactinemia in subclinical hypothyroidism. *Eur J Intern Med*. 1 nov 2016;35:106-10.
27. Balakrishnan CH, Rajeev H. Correlation of Serum Prolactin Level to Child Pugh Scoring System in Cirrhosis of Liver. *J Clin Diagn Res JCDR*. juill 2017;11(7):OC30-3.
28. Maiter D. Hyperprolactinémie en pratique courante. Ce n'est pas si souvent un prolactinome ! :11.
29. Pharmacologie et mode d'action des antipsychotiques - ClinicalKey Student [Internet]. [cité 21 oct 2022]. Disponible sur: <https://www-clinicalkey-com.lama.univ-amu.fr/student/content/emc/51-s2.0-S0246107214682729#hl0001382>
30. Wong A, Eloy JA, Couldwell WT, Liu JK. Update on prolactinomas. Part 2: Treatment and management strategies. *J Clin Neurosci*. 1 oct 2015;22(10):1568-74.
31. DOSTINEX 0,5 mg cp [Internet]. VIDAL. [cité 3 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/dostinex-0-5-mg-cp-5563.html>
32. Bromocriptine : substance active à effet thérapeutique [Internet]. VIDAL. [cité 3 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/bromocriptine-4022.html>
33. Quinagolide : substance active à effet thérapeutique - VIDAL [Internet]. [cité 3 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/quinagolide-7067.html>

34. Maiter D. Management of Dopamine Agonist-Resistant Prolactinoma. *Neuroendocrinology*. 2019;109(1):42-50.
35. Molitch ME. Management of medically refractory prolactinoma. *J Neurooncol*. 1 mai 2014;117(3):421-8.
36. Hyperprolactinémie - ClinicalKey Student [Internet]. [cité 19 nov 2022]. Disponible sur: <https://www-clinicalkey-com.lama.univ-amu.fr/student/content/emc/51-s2.0-S115519411443049X#hl0000686>
37. Maiter D. Management of Dopamine Agonist-Resistant Prolactinoma. *Neuroendocrinology*. 2019;109(1):42-50.
38. Krysiak R, Kowalcze K, Szkrobka W, Okopien B. The effect of metformin on prolactin levels in patients with drug-induced hyperprolactinemia. *Eur J Intern Med*. 1 mai 2016;30:94-8.
39. Rizzo LFL, Mana DL, Serra HA, Danilowicz K. Hyperprolactinemia associated with psychiatric disorders. *Medicina (Mex)*. 2020;80(6):670-80.
40. Recommandations Hyperprolactinémie [Internet]. VIDAL. [cité 26 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/hyperprolactinemie-2581.html>
41. Souteiro P, Karavitaki N. Dopamine agonist resistant prolactinomas: any alternative medical treatment? *Pituitary*. 1 févr 2020;23(1):27-37.

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence de mes maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

- ❖ D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- ❖ D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- ❖ De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.*
- ❖ En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre, méprisé de mes confrères, si j'y manque.