

Université de Lausanne  
Faculté de biologie et de médecine  
Ecole de médecine

# **Hyperprolactinémie et troubles de la reproduction**

Travail de Maîtrise de:  
Isaline Francey

Tuteur:  
Prof. Nelly Pitteloud

Année 2015

## Table des matières

<b>Etude de connaissances</b>	<b>p.3</b>
<b>Buts de l'étude</b>	<b>p.12</b>
<b>Méthode</b>	<b>p.12</b>
<b>Résultats et discussions</b>	<b>p.13</b>
<b>Conclusion</b>	<b>p.30</b>
<b>Références</b>	<b>p.31</b>

## Etude de connaissances :

### 1. Cas cliniques

#### 1.1 Femme

Une patiente de 13,5 ans vient consulter pour un arrêt du développement pubertaire (PP2, S2, A1) et un ralentissement évident de la croissance. Elle se plaint de maux de tête mais pas de changement de la vision ni de galactorrhée. Le taux de PRL se situe à 266 µg/l et les hormones gonadotropes sont diminuées (LH < 0,5 U/l ; FSH = 3,6 U/l). Le taux sanguin d'IGF-1 est à 202 µg/l, la T4 libre à 12 pmol/l et le cortisol à 171 nmol/l. Une masse de 15x14mm intrasellaire gauche, sans extension dans les sinus caverneux et ne comprimant pas le chiasma optique est décelée à l'IRM. Suite à cette imagerie, le diagnostic de macroprolactinome est posé. Un examen visuel organisé se révèle être tout à fait normal. La patiente se voit prescrire du Dostinex 1 mg par semaine avec un effet bénéfique. En effet, une diminution du taux de prolactine se produit et le développement pubertaire reprend. L'apparition des menstruations se produit 2 mois plus tard. On augmente cependant le Dostinex progressivement jusqu'à 2 mg par semaine dû à la persistance d'un haut taux plasmatique de PRL (130 µg/l). A ce stade, un risque de macroprolactinémie a été écarté. La taille de l'adénome diminue progressivement et mesure 4x5mm à 3 ans. Une densitométrie ainsi qu'une échographie cardiaque sont effectuées, ne montrant aucune anomalie.

Six ans après le diagnostic de macroprolactinome, le traitement est abaissé progressivement jusqu'à 0,5 mg par semaine. Les menstruations sont toujours régulières et une densitométrie osseuse montre un Z score à +1. Un traitement de Méliane 1/20 a été instauré pour son effet contraceptif. Le taux de PRL s'est stabilisé à 106 µg/l.

#### 1.2 Homme

Un patient de 36 ans consulte l'ophtalmologue en raison d'un léger voile au niveau temporal droit. Un papilloedème à droite est décelé, motivant la réalisation d'une IRM cérébrale. Cette dernière montre une lésion sellaire de 5 x 2,5 x 2,5 cm avec extension dans les sinus caverneux et comprimant le chiasma optique. Le patient se plaint d'une baisse de la libido mais pas de trouble de l'érection ni de galactorrhée. Le bilan hypophysaire montre une PRL à 4625 µg/l ainsi qu'un hypogonadisme hypogonadotrope (testostérone = 6,8 nmol/l, LH = 1,6 UI/l, FSH = 2,6 UI/l). Les dosages de l'IGF-1 (129 µg/l) et de la T4 libre (9 pmol/l) sont dans les limites de la norme. Le traitement par agonistes de la dopamine est la première ligne de traitement pour les prolactinomes, raison pour laquelle du Dostinex à raison de 2 mg par semaine est introduit. En 2 semaines, la vision du patient s'améliore et la disparition de la compression du macroprolactinome sur le chiasma s'observe à l'imagerie. La prolactine a également nettement diminué (382 µg/l) et la libido du patient s'est améliorée. Un mois après le diagnostic de macroprolactinome, un nouveau dosage hormonal est effectué avec un taux sérique de prolactine à 59 µg/l, testostérone à 6,7 nmol/l et FSH à 1,4 UI/l.

A 1 an, la prolactine s'est normalisée à 14,0 µg/l. Le traitement est cependant maintenu au même dosage en raison de la persistance de l'envahissement du sinus caverneux gauche par l'adénome hypophysaire.

## **2. Physiologie de la prolactine**

La prolactine est sécrétée par les cellules lactotrophes de l'adénohypophyse. Le taux de prolactine est régi par de maintes hormones. La « prolactin-releasing factor » (PRF), l'hormone thyroïdienne (TRH) et l'augmentation des œstrogènes stimulent la sécrétion de prolactine tandis que la dopamine l'inhibe (1). La prolactine, quant à elle, inhibe l'axe de la reproduction au travers d'une inhibition des neurones à kisspeptine qui eux, stimulent les neurones à GnRH (2).

La sécrétion de prolactine, pulsatile et suivant un rythme circadien, augmente après l'endormissement et diminue après le réveil. Son rôle majeur est la stimulation de la lactation chez la femme alors que chez l'homme son rôle n'est pas déterminé (3).

## **3. Définition de l'hyperprolactinémie**

On parle d'hyperprolactinémie lorsque le taux plasmatique de prolactine le matin à jeun dépasse 19 µg/l chez les hommes et 24 µg/l chez les femmes. Il est cependant préférable de tester la prolactine au minimum deux fois lors de valeurs entre 19 et 94 µg/l pour s'assurer de la valeur positive du test et ainsi éviter un surdiagnostic (4). En effet, dans une étude comprenant 235 patients avec hyperprolactinémie lors du premier dosage (4), 27% d'entre-eux avaient en fait un taux de prolactine dans la norme lorsque la mesure a été réitérée.

La prévalence de l'hyperprolactinémie se situe entre 0,2% dans une population non sélectionnée et 17% chez les femmes avec des troubles de la reproduction (4).

## **4. Physiopathologie : Mécanisme d'inhibition de l'axe de la reproduction par l'hyperprolactinémie**

L'axe des hormones sexuelles est dépendant de la libération de GnRH par l'hypothalamus. La GnRH permet la synthèse et la libération de la LH et de la FSH par l'antéhypophyse. Les gonadotrophines vont ensuite permettre la spermatogénèse et la production de testostérone chez l'homme ainsi que la maturation du follicule, l'ovulation, la synthèse d'œstradiol et de progestérone chez la femme.

La testostérone et l'œstrogène agissent sur l'hypophyse par un feedback négatif permettant un équilibre hormonal harmonieux. Cependant, lors de l'ovulation, un feedback positif des œstrogènes apparaît permettant une augmentation de la FSH et de la LH. L'ovule est alors expulsé dans les trompes de Fallope et une éventuelle fécondation peut se produire.

Il existe des récepteurs à prolactine sur les neurones à GnRH mais également sur les cellules à FSH et LH (5, 6). Jusqu'en 2012, l'hypogonadisme hypogonadotrope induit par l'hyperprolactinémie était donc expliqué d'une part par l'action inhibitrice directe de la prolactine sur les neurones à GnRH et d'autre part par l'action inhibitrice de la prolactine associée à un agoniste dopaminergique sur les cellules à FSH et LH. Cependant, la récente mise en évidence des neurones à Kisspeptine a induit un changement d'explication. En effet, les neurones à Kisspeptine sont les principaux stimulateurs des neurones à GnRH. Les neurones à Kisspeptine possèdent des récepteurs à prolactine et sont inhibés lors d'hyperprolactinémie. De ce fait, un déficit dans la signalisation du kisspeptine explique une diminution de la sécrétion de GnRH et des gonadotrophines entraînant ainsi un hypogonadisme et une anovulation (2). L'inhibition des neurones à Kisspeptine est donc considérée aujourd'hui comme la principale étiologie de l'hypogonadisme hypogonadotrope induit par l'hyperprolactinémie. Dans une étude sur des souris avec hyperprolactinémie artificielle (2), l'injection quotidienne de kisspeptine a permis d'obtenir une restauration significative de l'ovulation par rapport à la population sans adjonction de kisspeptine.

## **5. Hyperprolactinémie : étiologies**

### 5.1 Augmentation physiologique du taux de prolactine

#### 5.1.1 Grossesse

Durant la grossesse, le placenta libère de la progestérone et des œstrogènes. Le taux d'œstrogènes augmente progressivement pour atteindre son maximum en fin de grossesse. Cette élévation entraîne une hyperplasie de 40% des cellules lactotrophes de l'hypophyse et donc une hyperprolactinémie physiologique (7). Parallèlement, un amoindrissement des cellules gonadotropes se produit et engendre une diminution des taux de FSH/LH (8). Ceci s'explique par l'action feedback négatif des œstrogènes, de la progestérone et de la prolactine sur l'axe de la reproduction. En plus de la future synthèse de lait, la prolactine permet aux cellules épithéliales des glandes mammaires de se différencier (9, 10). Par ailleurs, la progestérone, sécrétée par le placenta, inhibe l'action de la prolactine, empêchant ainsi la lactation durant la grossesse (9). La taille de la glande pituitaire augmente d'environ un tiers durant la grossesse et se normalise 6 mois après la naissance du bébé (11). Le pic maximal de prolactine se situe à l'accouchement (>200 µg/l) (12).

#### 5.1.2 Lactation

Une chute brusque du taux d'œstrogènes et de progestérone se produit lors de l'expulsion du placenta durant l'accouchement. La baisse de progestérone va donc permettre la lactation (9). Après l'accouchement, le taux de prolactine diminue progressivement. Cependant, la production de lait se maintient grâce à la succion des mamelons de la mère par le bébé. Cette stimulation mécanique envoie des influx nerveux afférents à l'hypothalamus. Ce dernier va permettre la libération de prolactine nécessaire à la génération du lait maternel. De même, l'ocytocine augmente lors de la stimulation mamelonnaire. Cette hormone va permettre la contraction des cellules myoépithéliales des canaux galactophores engendrant ainsi l'excrétion du lait (13).

Le taux de prolactine se normalise 2-3 semaines post-partum si la mère n'allait pas. Si un allaitement a lieu, le taux de prolactine tend à se normaliser après quelques semaines avec cependant une persistance de pics sécrétoires lors des tétées suivantes (9).

#### 5.1.3 Autres

Le rapport sexuel, l'exercice physique, le sommeil et le stress sont d'autres causes physiologiques pouvant générer une légère hausse du taux plasmatique de prolactine (1).

### 5.2 Médicaments

La prise médicamenteuse peut accroître la production de prolactine. Les antipsychotiques, antidépresseurs, antiémétiques, antihypertenseurs, opiacés et bloqueurs des récepteurs histaminiques H2 sont les principales molécules empêchant l'effet de la dopamine sur l'hypophyse (14, 15). Ceci annule donc l'action inhibitrice de la dopamine sur les cellules lactotrophes. Selon une étude menée par la pharmacovigilance française en 2003 (14), les hyperprolactinémies étaient causées à 31% par les neuroleptiques, 28% par les « neuroleptic-like drugs », 26% par les antidépresseurs, 5% par les antihistaminiques H2 et 10% par d'autres médicaments.

## 5.3 Adénomes et perturbations de la continuité hypothalamus/hypophyse

### 5.3.1 Prolactinomes

#### 5.3.1.1 Généralités

Une cause majeure engendrant une hausse du taux plasmatique de prolactine est le prolactinome. Ce dernier représente 40% des tumeurs de l'hypophyse (16). Ce travail étudiera d'ailleurs particulièrement cette problématique. Le prolactinome se divise en 2 sous-groupes : les microadénomes (<10 mm) et les macroadénomes (>10 mm). Le taux de prolactine produit par ces tumeurs est proportionnel à leur taille, généralement supérieur à 250 µg/l pour les macroprolactinomes (17). Le prolactinome est sporadique dans la plupart des cas mais se rencontre également lors de « Multiple Endocrine Neoplasia type 1 » (MEN-1) ou lors du « Familial Isolated Pituitary Adenoma syndrome », des syndromes familiaux (18, 19).

#### 5.3.1.2 Epidémiologie

Le prolactinome est la tumeur la plus courante de la glande hypophysaire et l'âge au diagnostic se situe généralement entre 25 et 34 ans chez les femmes. Il ne se rencontre que rarement à l'âge pédiatrique. La prévalence de cette condition est de 10 pour 100'000 chez les hommes et de 30 pour 100'000 chez les femmes tandis que l'incidence est de 24 pour 100'000 personnes/année (20).

Les femmes avant 50 ans sont plus fréquemment touchées par cette pathologie que les hommes (10 :1) (20). Ceci pourrait s'expliquer par le fait que les symptômes des femmes pré-ménopausées sont plus facilement reconnaissables. En effet, les symptômes d'hypogonadisme présents chez les hommes sont souvent sous-estimés, empêchant éventuellement un diagnostic de prolactinome plus précoce. Une autre explication possible serait que les prolactinomes touchent réellement plus fréquemment les femmes. La cause de la prépondérance féminine n'est donc pas encore claire (21). Il est important de souligner que le ratio entre hommes et femmes s'égalise après 50 ans (20). Une étude a démontré que l'activité proliférative des cellules du prolactinome est plus haute chez les hommes et les femmes post-ménopausées que les femmes en âge de reproduction (21). Ceci pourrait expliquer que les macroprolactinomes prédominent à environ 80% chez les femmes en âge de procréer contrairement aux hommes chez qui les microadénomes sont rencontrés dans 80% des cas (16). En outre, un taux moyen de prolactine au diagnostic chez les femmes pré-ménopausées est plus bas que chez les hommes (21).

#### 5.3.1.3 Co-production d'hormones

Il existe également des adénomes à sécrétion mixte pouvant sécréter conjointement plusieurs hormones différentes. En effet, il existe des adénomes pituitaires mixtes, les adénomes somatotrophes-lactotrophes mixtes, formés de cellules lactotrophes et de cellules somatotrophes sécrétant respectivement de la PRL et de la GH. Cependant, ces 2 hormones peuvent être synthétisées par une seule lignée cellulaire dans le cas des adénomes bihormonaux monomorphes et des adénomes mammosomatotrophes (22).

A l'opposé, il est important de noter qu'un hypothyroïdisme et/ou un hypocortisolisme et/ou une déficience en GH peuvent se joindre au tableau d'hyperprolactinémie dans le cadre d'un prolactinome. En effet, dans une étude rétrospective incluant 81 hommes atteints de macroprolactinome (23), 18,2% des patients étaient atteints d'hypothyroïdisme central et 14,1% d'un hypocortisolisme central dus à une compression locale du prolactinome.

#### 5.3.1.4 Nouvelle classification de Trouillas

Les prolactinomes sont généralement classés en micro- et macroadénomes selon leur taille. Il existe aujourd'hui une nouvelle classification clinicopathologique des adénomes pituitaires (24). Cette classification est basée sur l'inclusion des critères d'invasion et de prolifération. La prolifération est attestée par la présence d'au moins deux des critères suivants : Ki-67>3%, p53 positif et activité mitotique augmentée. Par ailleurs, l'invasivité de l'adénome est visualisée à l'IRM lors de l'agrandissement de la tumeur dans le sinus caverneux et/ou le sinus sphénoïde. Le critère d'invasion du sinus caverneux est l'enveloppement de plus de 67% de l'artère carotide interne par l'adénome ou le stade 3 ou 4 de la classification de Knosp (25). L'invasion éventuelle du sinus sphénoïde par l'adénome est confirmée par chirurgie ou par histologie. Ces critères permettent de mettre en place une classification comportant 5 stades. Cette classification permet de prédire un risque de malignité et de récurrence des adénomes après une neurochirurgie et permet ainsi d'adapter le suivi et le traitement (par exemple adjonction de radiothérapie à la neurochirurgie).

#### 5.3.2 Adénomes hypophysaires non-sécrétants et autres perturbations de la continuité hypothalamus/hypophyse

Des discontinuités entre l'hypothalamus et l'hypophyse causées par des infiltrations, granulomes, irradiations, traumatismes, kystes de Rathke et tumeurs (métastases hypothalamiques, méningiome, craniopharyngiome, germinome) peuvent s'installer. Ceci empêche donc la dopamine, neurohormone produite par l'hypothalamus, d'exercer son action inhibitrice sur les cellules productrices de prolactine et provoque ainsi une hyperprolactinémie (26).

De même, les adénomes pituitaires non-sécrétants peuvent engendrer secondairement une hausse du taux de prolactine s'ils compriment la tige hypophysaire (26). Ces adénomes sécrètent en général un très faible taux de prolactine ou n'en sécrètent pas du tout. Dans une étude multicentrique brésilienne (27), 82% des NSA étaient associés à une prolactinémie de moins de 100 µg/l. Les symptômes causés par ces adénomes sont principalement dus à l'effet de masse et sont proportionnels aux dimensions de la masse. C'est pourquoi la majorité de ces adénomes sont découverts au stade de macroadénome (28). Le traitement préférentiel lors d'adénomes pituitaires non-sécrétants est la neurochirurgie.

Le syndrome d'interruption de la tige pituitaire est une autre étiologie de l'hyperprolactinémie. C'est une maladie congénitale associant une tige pituitaire fine ou interrompue, une hypophyse antérieure aplasique ainsi qu'une posthypophyse ectopique avec comme conséquence un déficit hypophysaire unique ou multiple (29).

#### 5.4. Autres étiologies

Des problématiques systémiques peuvent perturber la sécrétion normale de prolactine. Parmi ces dysfonctions, nous comptons les stimulations neurogéniques de la cage thoracique, l'insuffisance rénale chronique (diminuant la clearance de la prolactine), l'hypothyroïdie primaire, la maladie des ovaires polykystiques et le pseudocystose (30, 31). L'insuffisance hépatique ne semble pas être une cause directe d'hyperprolactinémie ; ce sont plutôt les comorbidités associées et/ou les traitements qui pourraient augmenter le taux plasmatique de prolactine (32).

La macroprolactine peut être en cause lors de la détection d'un taux élevé de prolactine (33). La macroprolactine est formée d'un complexe de prolactine et d'immunoglobulines non-actif physiologiquement. Elle représente généralement moins de 15% de la prolactine totale. Un

faux diagnostic est souvent posé lorsque cette molécule est prépondérante dans le sang. En effet, la macroprolactine possède une plus longue demi-vie que la prolactine libre, due à sa clearance ralentie engendrant ainsi une hausse du taux total de prolactine. Malgré le fait que la macroprolactinémie ne cause que rarement les symptômes typiques d'hyperprolactinémie, elle conduit pourtant souvent à la détection d'une fausse hyperprolactinémie. En effet, selon les études, entre 15% et 35% des hyperprolactinémies sont en réalité des macroprolactinémies (33).

Il existe également des hyperprolactinémies idiopathiques (34).

## **6. Diagnostic de l'hyperprolactinémie**

On pose le diagnostic d'hyperprolactinémie après la mesure sanguine de la prolactine le matin à jeun.

La recherche d'une éventuelle grossesse grâce à la mesure urinaire de l'hormone chorionique gonadotrope humaine chez les femmes en âge de procréer est indispensable avant de continuer les investigations à la recherche d'une pathologie.

Si une hyperprolactinémie asymptomatique est découverte, il convient de songer à une éventuelle macroprolactinémie (33).

Lorsque le diagnostic d'hyperprolactinémie est posé, il est essentiel d'exclure toutes les causes physiologiques, médicamenteuses et systémiques avant de penser au prolactinome.

Le diagnostic de prolactinome sera ensuite confirmé grâce à une IRM cérébrale injectée au gadolinium.

## **7. Présentation clinique de l'hyperprolactinémie**

### 7.1. Chez les femmes

#### 7.1.1 Répercussion sur la reproduction

Les symptômes cliniques chez les femmes sont multiples et comprennent l'infertilité primaire ou secondaire, l'aménorrhée primaire, secondaire ou l'oligoménorrhée et la galactorrhée (16). Cette dernière est un signe assez spécifique de l'hyperprolactinémie. Toutefois, dans de rares cas, une galactorrhée peut apparaître chez des femmes avec des taux de prolactine dans la norme (35). Il convient donc de penser à l'hyperprolactinémie lors de la présence d'une galactorrhée mais ceci ne suffit pas pour poser le diagnostic. Par ailleurs, il se peut que certaines femmes conservent leur cycle avec une hyperprolactinémie mais les anomalies de la phase lutéale engendrent tout de même une infertilité (36).

Dans une étude rétrospective incluant 6 femmes ménopausées diagnostiquées avec un prolactinome (37), 100% d'entre-elles avaient comme unique symptôme l'absence de bouffées de chaleur normalement présentes chez les femmes ménopausées. Cependant, 100% de ces femmes avaient connu dans le passé des troubles de la fertilité, des galactorrhées ou des aménorrhées. Le diagnostic de prolactinome post-ménopause est donc souvent la conséquence d'un diagnostic manqué en pré-ménopause.

En Europe, de nos jours, 35% des femmes en âge de procréer utilisent soit la pilule contraceptive, soit le stérilet intra-utérin masquant ainsi les éventuels troubles du cycle liés à l'hyperprolactinémie (38).



### 7.1.2 Répercussion sur les os

Une ostéopénie ou ostéoporose associée à l'hyperprolactinémie se produit suite à la baisse secondaire des hormones sexuelles. Ces dernières sont abaissées en raison de l'inhibition centrale de la GnRH par l'hyperprolactinémie. En effet, les œstrogènes activent les ostéoblastes qui permettent la formation de l'os et inhibent les ostéoclastes, cellules agissant sur la résorption de l'os (39). Les œstrogènes contribuent également à l'augmentation de la durée de vie des ostéoblastes et raccourcissent la longévité des ostéoclastes, en agissant sur le taux d'apoptose des cellules (39). Ainsi, une baisse en estrogènes explique une baisse de densité osseuse. Cependant, il semblerait que la prolactine exerce également un effet direct sur la densité osseuse (40). En effet, une étude menée à l'université d'Iowa a démontré que les femmes avec aménorrhée et taux de prolactine dans les normes avaient une densité osseuse plus haute que les femmes avec aménorrhée et hyperprolactinémie (40). Cette étude a également démontré qu'une diminution de la densité osseuse spinale d'environ 25% et une diminution de < 5% de la densité osseuse de l'avant-bras chez les femmes atteintes d'hyperprolactinémie avait lieu. Cette perte osseuse n'est pas forcément récupérée après restauration d'un taux normal de prolactine (40).

Chez les femmes avec hyperprolactinémie mais possédant un cycle régulier, la densité osseuse spinale reste dans la norme (41).

### 7.1.3 Effet de masse

Une taille d'adénome importante peut provoquer des maux de tête mais aussi une compression des nerfs optiques. Ceci engendrera des déficits visuels dont les plus fréquents sont les hémianopsies ou les quadranopsies temporales (38).

La masse peut envahir les sinus caverneux et ainsi provoquer une ophtalmoplégie par atteinte des nerfs crâniens III, IV et VI.

Par ailleurs, une insuffisance hypophysaire peut apparaître suite à l'effet de masse intrasellaire.

### 7.1.4 Autres

Une modification de la composition corporelle survient lors d'atteinte par des prolactinomes, soit une augmentation de la masse graisseuse (42). En effet, la prolactine pourrait engendrer une prise de poids par un effet direct, soit en inhibant la lipoprotéine lipase dans les adipocytes et en stimulant la lipogenèse (43). Un rôle dans la prise pondérale pourrait également être joué par la dopamine, diminuée lors de prolactinomes (43). Cependant, ces mécanismes ne sont encore qu'hypothétiques. Une affection de l'humeur et du comportement peuvent également apparaître lors de cette pathologie (44, 45). Par ailleurs, la prolactine pourrait stimuler le système immunitaire (46). En effet, les lymphocytes périphériques possèdent des récepteurs à la prolactine et pourraient même synthétiser de la prolactine (47).

## 7.2 Chez les hommes

Chez les hommes, les symptômes d'hyperprolactinémie sont une diminution de la libido, une dysfonction érectile, des dysfonctions orgasmiques, une gynécomastie et dans de rares cas une galactorrhée (16). Cette dernière est présente dans moins de 10% des cas d'hyperprolactinémie chez les hommes et en est un signe pathognomonique (16). En outre, la diminution de la testostérone cause à long terme une augmentation de la masse grasse et une ostéoporose (42, 43, 48). Les effets de masse ainsi que les troubles de l'humeur et du système

immunitaire décrits chez les hommes sont similaires à ceux présentés par le sexe opposé (44-47).

## **8. Traitements**

### 8.1 Agonistes dopaminergiques

Les agonistes dopaminergiques tels que la bromocriptine (demi-vie courte), la cabergoline (demi-vie longue) et le quinagolide sont les traitements de choix pour prendre en charge les prolactinomes. Ces médicaments normalisent le taux de prolactine et diminuent la taille du prolactinome. De ce fait, le traitement médicamenteux est la première ligne de traitement et non la chirurgie (49).

La cabergoline cause cependant moins fréquemment et moins sévèrement des effets indésirables (hypotension orthostatique, maux de tête, symptômes gastro-intestinaux), diminue plus efficacement la taille de la tumeur, a un plus haut taux de réussite dans la restauration des fonctions gonadiques et normalise plus rapidement le taux de prolactine que la bromocriptine. En effet, lors d'une étude randomisée double aveugle incluant 459 femmes (50), 83% des patientes ont eu une normalisation de leur taux de prolactine sous cabergoline contre 59% sous traitement de bromocriptine après quelques semaines de traitement. Les menstruations sont réapparues durant les 8 premières semaines de traitement chez 81% des patientes traitées avec de la bromocriptine contre 91% avec la cabergoline. En outre, après 8 semaines de traitement, la galactorrhée avait disparu chez 90% des patientes utilisant la cabergoline et chez 78% de celles usant de la bromocriptine. Des effets indésirables se sont manifestés chez 68% dans le groupe cabergoline et chez 78% dans le groupe bromocriptine.

Les doses standards efficaces sont d'environ 2,5 - 5 mg/jour pour la bromocriptine et de 1mg par semaine pour la cabergoline (50, 51).

Il est envisageable d'arrêter un traitement avec des agonistes de la dopamine après un minimum de 2 ans (52). Cependant, avant l'arrêt, il est important de s'assurer que le taux de prolactine s'est normalisé et que l'on ait obtenu une masse non visible à l'IRM (ou une réduction de la taille de l'adénome d'au moins 50%, une distance de 5mm au minimum entre la tumeur et le chiasma optique ainsi que l'absence d'invasion des sinus caverneux) (51). Il est également nécessaire qu'un suivi d'au moins 24 mois après l'arrêt du traitement puisse avoir lieu (51). Dans une large étude prospective (51), une récurrence après 12 mois d'arrêt de traitement par cabergoline survient malgré la présence des critères susmentionnés chez 30% des patients avec microprolactinome et après 18 mois chez 36% des patients avec macroprolactinome.

Le meilleur facteur indiquant une future récurrence est le diamètre maximal de l'adénome lors de l'utilisation de la cabergoline (51).

En outre, il n'est pas nécessaire de traiter les microprolactinomes asymptomatiques (53).

Si les hormones sexuelles peinent à se normaliser malgré un traitement médicamenteux à dose maximale, il est possible d'introduire une thérapie de remplacement avec des hormones gonadiques (54).

### 8.2 Neurochirurgie

Classiquement, la neurochirurgie a été réservée pour certains cas uniquement: intolérance ou résistance aux agonistes dopaminergiques, apoplexie de la glande pituitaire, fuite de liquide cérébrospinal lors de l'administration d'un agoniste dopaminergique, impossibilité d'arrêter un médicament causant une hyperprolactinémie ainsi qu'une femme désirant une grossesse et possédant un macroprolactinome proche du chiasma optique (55, 56). Cependant,

aujourd'hui, certains patients ne faisant pas partie des critères cités ci-dessus préfèrent d'emblée la chirurgie. Celle-ci est effectuée dans certains cas malgré un risque de complications opératoires et d'hypopituitarisme.

Le taux de guérison après une neurochirurgie est de 85% pour les microprolactinomes et moins de 50% pour les macroprolactinomes (57, 58). Le taux de récurrence est faible pour les microprolactinomes mais reste à environ 80% pour les macroprolactinomes (57, 58). Dans une autre étude (59) faisant participer 34 patients (24 atteints de microprolactinome et 10 de macroprolactinome), la médiane du taux de prolactine après la neurochirurgie se situait à 3,45 µg/l, comparée à une médiane de 203,4 µg/l avant l'opération. Aucune complication opératoire ou péri-opératoire n'a eu lieu.

### 8.3 Radiothérapie

La radiothérapie est réservée aux prolactinomes malins ainsi qu'aux personnes montrant une résistance aux traitements médicamenteux et n'étant pas candidates pour une chirurgie (60). Une restauration d'un taux normal de prolactine survient chez environ un tiers des patients (53).

### 8.4 Attitude thérapeutique lors d'une grossesse

Chez la femme désirant procréer, on vise à normaliser le taux de prolactine avant la fécondation. Puis, on arrête le traitement médicamenteux dès le début de la grossesse. Si une déficience de la vision ou d'autres symptômes neurologiques apparaissent, une IRM sans produit de contraste ainsi que la prescription de bromocriptine sont recommandées. (53)

Chez les femmes avec un macroprolactinome, un examen ophtalmologique sera effectué chaque trimestre de la grossesse et le traitement par agonistes dopaminergiques est repris après l'accouchement, empêchant donc l'allaitement (53).

Dans une étude suivant 789 grossesses (61), l'incidence de malformations infantiles lors de la prise de cabergoline était de 2,2%, comparée à 1,8% lors de l'utilisation de bromocriptine et de 3% dans la population générale. Par conséquent, la prise de ces 2 médicaments ne semble pas associée à une augmentation du taux de malformations infantiles. L'expérience avec la cabergoline dans cette situation étant plus limitée, les professionnels de la santé préfèrent la bromocriptine.

D'après notre expérience, les microprolactinomes n'augmentent que peu souvent de taille durant la grossesse (<3%), ce qui n'est pas le cas des macroprolactinomes (30%) pouvant se péjorer (62). C'est pourquoi il est proposé d'effectuer une neurochirurgie des macroprolactinomes avant le début d'une gestation si le prolactinome ne répond pas aux agonistes dopaminergiques ou si ces derniers ne sont pas tolérés (53).

### **Buts de l'étude :**

Le travail consistera à faire une étude rétrospective et descriptive sur les cas de prolactinomes et adénomes non-sécrétants avec hyperprolactinémie de 1999 à 2013 vus au service d'endocrinologie, diabétologie et métabolisme du CHUV. Les quatre objectifs principaux de cette étude sont les suivants :

1. Etudier les modes de présentation des tumeurs hypophysaires avec élévation du taux plasmatique de prolactine (à savoir prolactinome ou tumeurs non-sécrétantes) chez l'homme et chez la femme avec une focalisation sur les symptômes liés à l'endocrinologie de la reproduction.
2. Corréler les taux de prolactine plasmatique avec les taux de testostérone et œstrogènes ainsi que les taux de prolactine plasmatique avec la taille des prolactinomes.
3. Reclassifier ces tumeurs (nouvelle classification du Dr Trouillas) et étudier l'éventuelle co-sécrétion d'hormones.
4. Décrire les différents traitements utilisés pour ces tumeurs et leur impact sur l'hyperprolactinémie.

### **Méthode :**

Les dossiers médicaux de tous les patients atteints de tumeurs hypophysaires avec élévation de la prolactine plasmatique vus au CHUV entre 1999 et 2013 ont été étudiés. 136 patients ont correspondu aux critères de recherche mais 18 ont dû être exclus par manque de données (manque de plus de 50% des données recherchées). Chez les patients inclus dans l'étude, les paramètres suivants ont été analysés :

- Caractéristiques personnelles : sexe, âge au diagnostic.
- Présentation clinique : les principales caractéristiques cliniques présentes chez les hommes et chez les femmes ont été relevées.
- Examen visuel et densitométrie osseuse pratiqués ou non.
- Profil biologique : taux plasmatique de prolactine (PRL), hormone lutéinisante (LH), hormone folliculostimulante (FSH), œstradiol (E2), testostérone (T), hormone de croissance (GH), « insulin-like growth factor » (IGF1), thyroestimuline (TSH), thyroxine libre (T4 libre), hormone corticotrope (ACTH) et cortisol.
- IRM cérébrale et rapport de pathologie permettant de classifier ces tumeurs : prolactinome vs non-sécrétant ; critères de prolifération (Ki-67, P53, activité mitotique) et d'invasion (invasion des sinus caverneux et/ou sphénoïde) selon Trouillas ; microprolactinome (<10 mm) vs macroprolactinome (>10 mm).
- Description des traitements proposés et leur effet un an après le début du traitement. Il existe différents traitements utilisés tels que : agonistes dopaminergiques, chirurgie, radiothérapie. Il peut parfois y avoir une combinaison de plusieurs traitements. L'effet des traitements est évalué selon le taux de prolactine mesuré à 1 an.

Toutes ces données ont ensuite été saisies sur des tableaux excel pour permettre de faire des analyses statistiques avec SPSS.

## Résultats et discussions :

Les cent dix-huit patients inclus cette étude ont consultés au CHUV entre 1999 et 2013 avec adénome hypophysaire et hyperprolactinémie concomitante. Ce groupe se divise en 80 prolactinomes et 38 adénomes hypophysaires non-sécrétants avec hyperprolactinémie. Deux recherches similaires ont été menées au CHUV ; la première étude entre 1978 et 1984 (63) et la seconde entre 1984 et 1997 (16) étudiaient respectivement 54 prolactinomes et 25 NSA (avec ou sans hyperprolactinémie) ainsi que 111 prolactinomes et 44 adénomes non-sécrétants avec prolactine basale élevée.

### **1. Epidémiologie**

#### *Prolactinomes*

Sur les 80 prolactinomes étudiés, 53 (66,3%) étaient présents chez des femmes contre 27 (33,7%) chez des hommes (Figure 1).

L'âge moyen des 53 patientes au moment du diagnostic était de 32,8 ans (+/-13,6) (Figure 2). Il est intéressant de constater que l'âge moyen des patientes au diagnostic de prolactinome dans l'étude de 1978-1984 (34,3 ans (+/-10,4) (n=43)) était proche du résultat trouvé dans notre étude (63). Dans cette dernière, la majorité des patientes étaient atteintes d'un microprolactinome (71,7%) tandis que dans l'étude de 1978-1984, une minorité des patientes étaient atteintes par des microprolactinomes (44%, n=43) (Figure 3).

La moyenne d'âge au diagnostic chez les hommes se situait à 41 ans (+/-14) (Figure 2) tandis que dans l'étude de 1978-1984, l'âge moyen était de 52,4 ans (+/- 10,7) (n=11) (63). Parmi eux, 24 étaient atteints d'un macroprolactinome (88,9%).

Cette étude démontre donc que les femmes sont plus souvent affectées par les prolactinomes que les hommes, comme précédemment décrit dans la littérature (64). En outre, la gent masculine venait consulter à un âge plus tardif avec, fréquemment, un diagnostic de macroprolactinome. En effet, le manque de spécificité des symptômes liés à l'hyperprolactinémie chez l'homme ainsi qu'une sous-estimation de la symptomatologie par les hommes pourraient expliquer le retard de diagnostic. Par ailleurs, la possibilité que les prolactinomes soient réellement plus fréquents chez les femmes avec un pouvoir d'expansion moindre que chez les hommes n'est pas exclu.

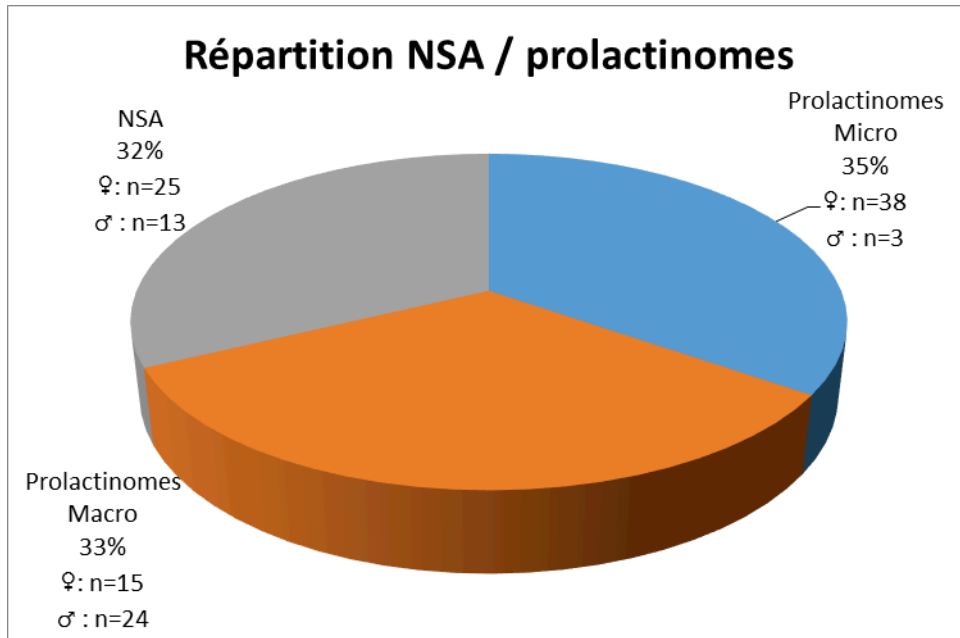
#### *NSA*

Les NSA avec hyperprolactinémie étaient différenciés des prolactinomes grâce à l'absence ou la présence non significative de prolactine à l'immunohistochimie et/ou une augmentation de la PRL en réponse à la TRH qui était supérieure à 30% pour les macroadénomes ou > 50% pour les microadénomes.

Les NSA ont été diagnostiqués plus souvent chez des femmes que chez des hommes (25 femmes pour 13 hommes) (Figure 1). La majorité des adénomes hypophysaires non-sécrétants étaient découverts au stade de macroadénomes (89%) comme dans l'étude de 1978-1984 (100%, n=25) et comme celle de 1984-1997 (98%, n=44) (Figure 3). Dans l'étude de 1978-1984, la distinction entre les NSA avec hyperprolactinémie et taux de prolactine plasmatique normal n'a pas été faite.

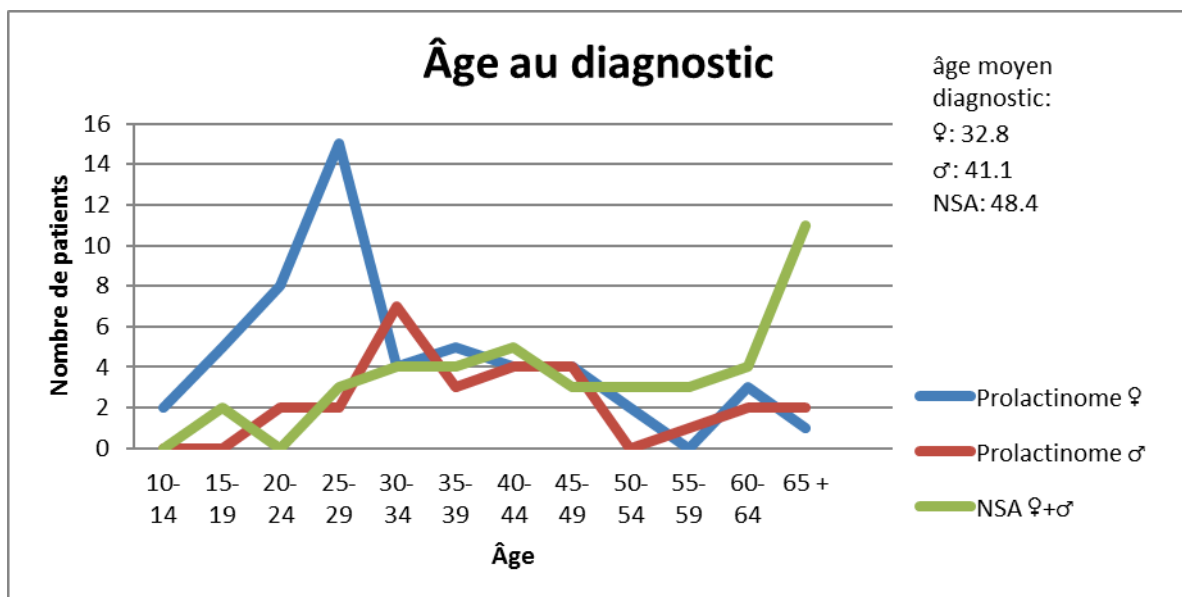
Les NSA étaient diagnostiqués à un âge plus avancé que les prolactinomes (48,4 (+/-18) ans chez les femmes et 48,6 (+/-13) chez les hommes) (Figure 2). Dans l'étude de 1978-1984, l'âge moyen au diagnostic des femmes et hommes atteints de NSA était de 52,1 ans (+/-15,0) (n=25).

L'absence de sécrétion active d'hormones explique que ces adénomes ne causent que rarement des symptômes jusqu'au moment où la masse perturbe l'axe hypothalamus-hypophysaire ou qu'elle comprime des structures adjacentes. La discrétion des microadénomes va donc souvent empêcher leur diagnostic à ce stade précoce, expliquant ainsi la majorité de macroadénomes retrouvés au diagnostic.



**Figure 1 :** Répartition entre adénomes non-sécrétants et prolactinomes

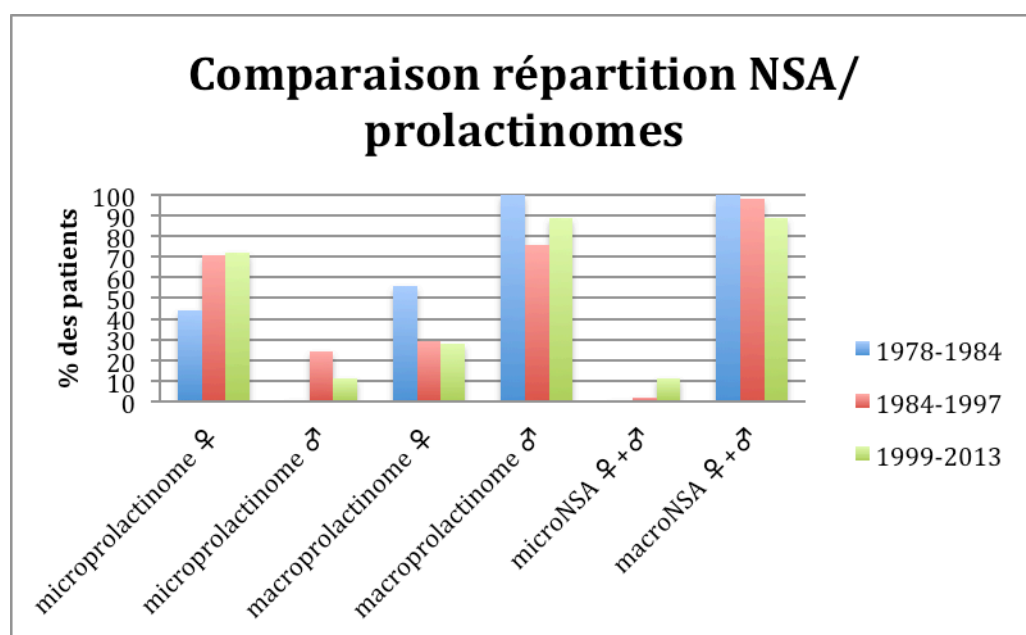
Ce graphique représente la répartition par sexe et par taille des prolactinomes et NSA (total n= 118).



**Figure 2 :** Age moyen au diagnostic de prolactinome et NSA

Ces courbes représentent l'âge moyen des patients lors du diagnostic de prolactinome ou de NSA. Il permet de voir qu'un diagnostic de prolactinome est posé de manière plus précoce

chez les femmes que chez les hommes. Le diagnostic de NSA se fait par contre plus tardivement.



**Figure 3** : Comparaison de la répartition des prolactinomes et NSA de 3 études (1978-1984 ; 1984-1997 ; 1999-2013) en fonction de la taille et du sexe

## 2. Clinique

### *Prolactinomes*

Les symptômes cliniques les plus fréquents au diagnostic chez les femmes étaient l'aménorrhée (29 sur 49), la galactorrhée (25 sur 49), les maux de tête (23 sur 49) et les troubles visuels (9 sur 49) (Figure 4). Il est cependant intéressant d'observer que les symptômes d'effet de masse étaient bien plus présents lors d'une atteinte par un macroprolactinome (13 sur 15 patientes avec au moins un symptôme d'effet de masse) que par un microprolactinome (13 sur 34). La fréquence des symptômes au diagnostic était relativement stable dans les 3 études effectuées depuis 1978 à 2013 avec cependant plus de maux de tête dans les 2 premières études (45% vs 35% vs 12%) (Figure 6) (16, 63).

Les symptômes prépondérants chez les hommes étaient les troubles visuels (11 sur 26), la diminution de la libido (8 sur 26) et la dysfonction érectile (8 sur 26) (Figure 5). Par ailleurs, nous observons que plus d'hommes étaient atteints de galactorrhée (19% vs 4% vs 9%) dans notre étude comparée à celles effectuées entre 1984 et 1997 et 1978 – 1984 ; la diminution de la libido au diagnostic (46% vs 68% vs 82%) a été constatée moins fréquemment dans notre étude (Figure 7) (16, 63).

Trois femmes ont été victimes d'apoplexie (2 macroprolactinomes ainsi qu'un microprolactinome). De même, le macroprolactinome présent chez un de nos patients a évolué vers une apoplexie. Nous avons défini l'apoplexie comme la présence d'intenses et soudains maux de tête, troubles visuels et hypopituitarisme partiel ou complet suite à une hémorragie ou à un infarctus dans l'adénome pituitaire.

Il est important de noter que les deux symptômes féminins prédominants lors du diagnostic de prolactinome étaient l'aménorrhée et la galactorrhée. Nous en concluons donc qu'un tableau

clinique spécifique à l'hyperprolactinémie se développe facilement chez les femmes, contrairement aux hommes où les symptômes d'effet de masse prédominent. En effet, les troubles visuels étaient significativement plus fréquents chez les hommes ( $p=0,026$ ). Ces derniers étaient atteints plus souvent par des macroprolactinomes ( $p=0,01$ ) lors du diagnostic, comprimant ainsi les structures voisines et parfois le chiasma optique. Nous observons que la taille du prolactinome est donc liée aux troubles visuels ( $p=0,009$ ).

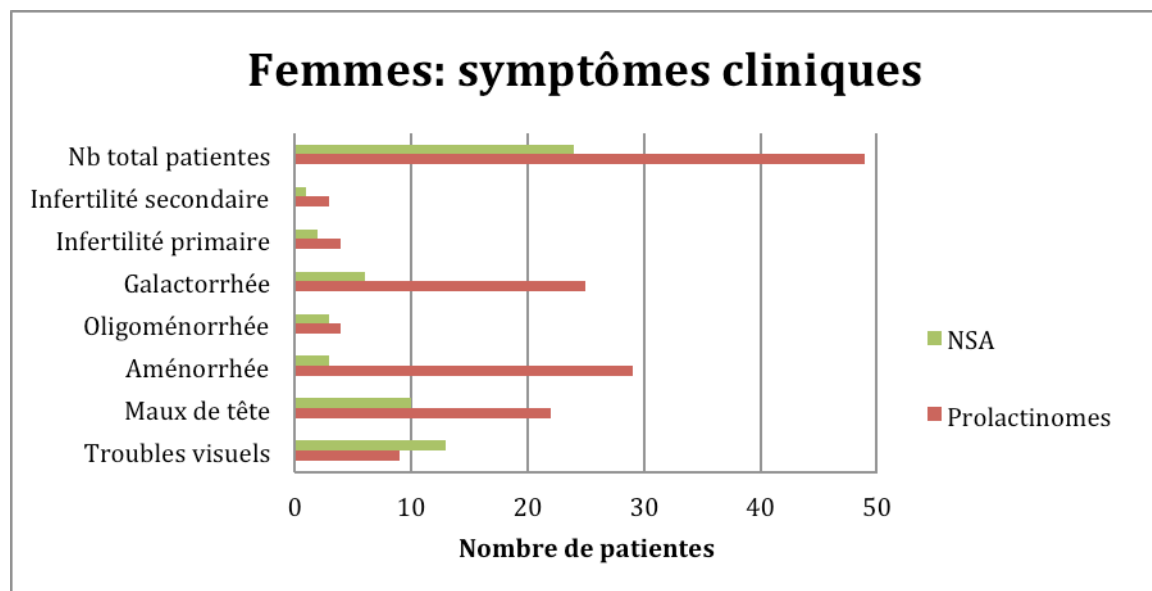
Suite à la hausse de la prolactine, l'axe sexuel est souvent perturbé. En effet, chez la majorité des patients, un hypogonadisme hypogonadotrope était présent. Ceci explique plusieurs symptômes présents chez nos patients : aménorrhée/oligoménorrhée, infertilité, diminution de la libido et troubles érectiles. Cependant, une étude (65) met en évidence que la diminution de la libido ainsi que les troubles érectiles semblent être en lien avec l'hyperprolactinémie et non avec la baisse de testostérone.

L'apoplexie est une urgence chirurgicale. En effet, la neurochirurgie permet de soulager les symptômes de compression ainsi que ceux dus à l'hypopituitarisme.

### NSA

Les symptômes présents le plus fréquemment au diagnostic chez les hommes et les femmes étaient les troubles visuels (24 sur 36), les maux de tête (14 sur 36), la galactorrhée (6 patientes sur 23), l'aménorrhée (3 sur 23), l'oligoménorrhée (3 sur 23), l'infertilité primaire féminine (2 sur 23), la diminution de la libido (2 patients sur 13) et les troubles érectiles (2 sur 13) (Figures 4 et 5). En outre, un patient atteint par un macroadénome a été victime d'apoplexie.

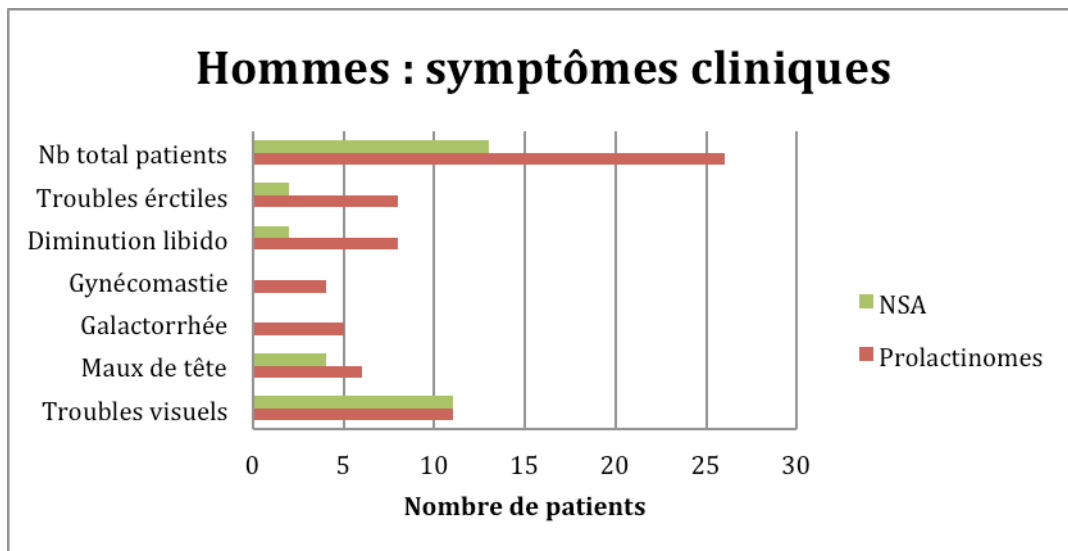
Comme leurs noms l'indiquent, les NSA ne sécrètent que peu voir pas d'hormones et restent donc longtemps inaperçus. Le diagnostic se fait alors souvent lorsque la compression des structures voisines de l'hypophyse est assez importante pour engendrer des symptômes, comme c'est le cas dans cette étude.



**Figure 4 :** *Symptômes cliniques chez les femmes*

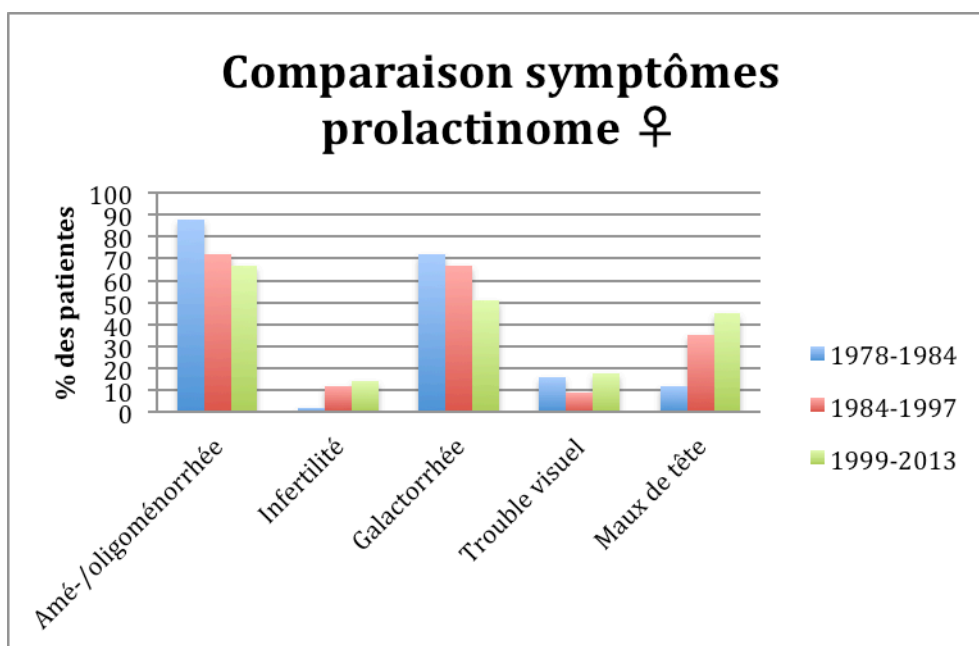
Le symptôme le plus fréquent chez les femmes atteintes de prolactinome était l'aménorrhée tandis que le trouble visuel était le symptôme prépondérant chez les femmes atteintes de NSA.



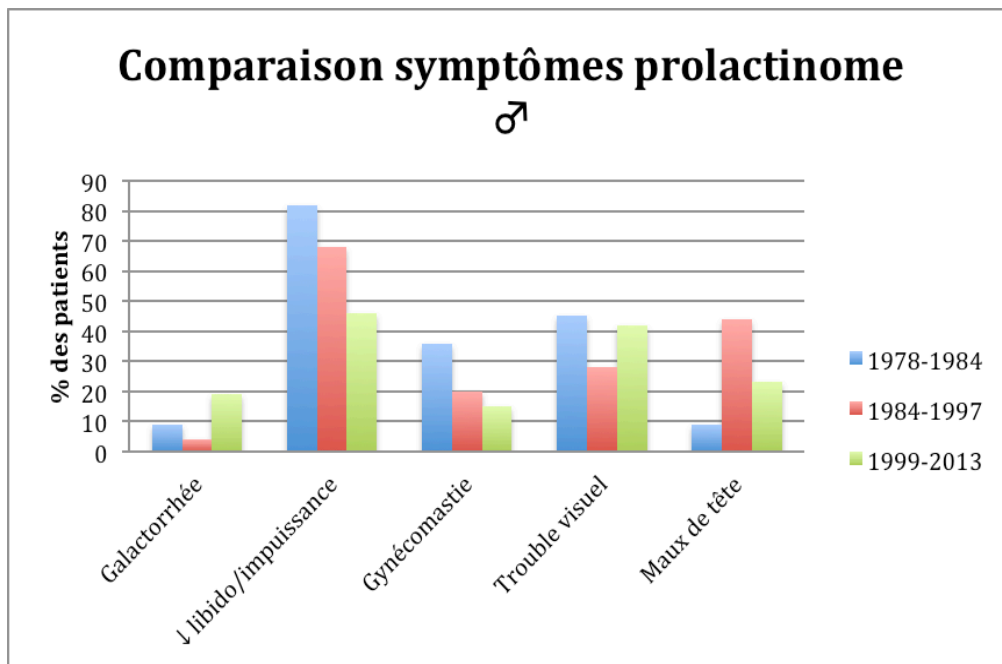


**Figure 5 :** *Symptômes cliniques chez les hommes*

Le trouble visuel était le symptôme le plus fréquemment retrouvé chez les hommes atteints de prolactinome ou de NSA.



**Figure 6 :** *Comparaison de la fréquence des symptômes au diagnostic chez les femmes entre l'étude de 1978- 1984, celle de 1984-1997 et celle effectuée entre 1999 et 2013*



**Figure 7 :** Comparaison de la fréquence des symptômes au diagnostic chez les hommes entre l'étude de 1978-1984, celle de 1984-1997 et celle effectuée entre 1999 et 2013

### 3. Profil biochimique des patients avec prolactinome ou NSA avec taux élevé de prolactine

#### *Prolactinomes*

Chez les femmes (n= 53), le taux plasmatique moyen de prolactine au diagnostic se situait à 525,5 µg/l (médiane à 106 ; min=34 ; max=6200) (Figure 8). Le profil hormonal des autres axes hypophysaires n'a pas pu être récolté de manière précise étant donné que ces données étaient absentes chez 40% des patientes lors de l'évaluation clinique.

Un hypogonadisme hypogonadotrope était présent chez 68% (21 sur 31) des patientes (moyenne œstradiol : 0,086 nmol/l, moyenne FSH : 4,81 U/l, moyenne LH : 2,95 U/l) (Figure 7). La valeur limite inférieure de la phase folliculaire pour l'œstradiol (0,13 nmol/l) a été prise comme référence. Il est important de noter qu'au moment du diagnostic, 10 patientes se trouvaient sous contraception orale. Par ailleurs, il est intéressant d'observer qu'il y avait une corrélation négative mais non linéaire entre le taux d'œstradiol et le taux de prolactine au diagnostic (Figure 11). Les valeurs en œstradiol des 10 patientes sous contraception orale ont été exclues étant donné que leurs ovaires ne produisaient plus d'œstradiol et que l'éthinylestradiol des pilules n'est pas détecté lors des dosages d'œstradiol.

Cinq patientes sur 30 se trouvaient en-dessous des valeurs normales d'IGF-1 et 2 avaient des valeurs supérieures à la norme (norme entre 106 - 277 µg/l). Un test de suppression de la GH n'a pas été effectué chez ces 2 patientes. Ces dernières étaient atteintes par des adénomes sécrétants de la GH et de la prolactine.

Le taux de T4 libre était abaissé (norme entre 9 et 19 pmol/l) chez 2 patientes sur 40 tandis que la TSH était abaissée (norme entre 0,2 et 4,2 mU/l) seulement chez 1 patient.

Vingt-six pour cent (7 sur 27) des patientes avaient un cortisol < 170 nmol/l au diagnostic mais un taux plasmatique d'ACTH bas-normal. Il a été considéré, comme taux de cortisol normal, les valeurs entre 170 et 630 nmol/l à 8h du matin.

Chez les hommes (n=27), le taux moyen de prolactine au diagnostic se trouvait bien supérieur à celui des femmes, soit à 4460 µg/l (médiane= 3354 ; min= 48 ; max= 36710) (Figure 8).

Septante-trois pour cent des patients (16 sur 22) avaient un hypogonadisme hypogonadotrope au moment du diagnostic (moyenne testostérone : 3,81 nmol/l, moyenne FSH : 2,17 UI/l, moyenne LH : 2,24 UI/l) (Figure 9). Nous avons pris comme fourchette de référence 8 et 26 nmol/l pour la testostérone, 2 et 9 UI/l pour la LH et 2 et 12 UI/l pour la FSH. De plus, il semble ne pas avoir de relation entre le taux de testostérone et le taux de prolactine au diagnostic (Figure 12). Ceci laisse penser qu'une susceptibilité différente à l'hyperprolactinémie existe entre les hommes. En effet, le taux de testostérone de certains hommes chute en dessous des normes avec une légère hyperprolactinémie tandis que d'autres gardent un taux de testostérone dans les limites malgré la présence d'une forte hyperprolactinémie.

Un taux d'IGF-1 inférieur à la norme était présent chez 15,8% (3 sur 19) des patients tandis qu'un taux supranormal était mis en évidence chez 3 patients sur 19. Chez un de ces 3 patients, un dosage de GH élevé ainsi qu'un test de suppression de la GH ont été effectués, mettant en évidence une acromégalie. Les 2 autres patients n'ont pas eu de test de suppression de la GH. Ces 3 hommes étaient atteints par un adénome à sécrétion mixte d'hormone de croissance et de prolactine.

Un patient sur 20 a eu un taux de T4 libre en-dessus des normes alors que la TSH se situait dans les normes chez tous les patients (n=17).

Le taux de cortisol était dans les normes chez tous les patients (n=18).

Par ailleurs, il existe une différence marquée entre le taux de prolactine au diagnostic des microprolactinomes (moyenne à 161,4 µg/l) et des macroprolactinomes (moyenne à 3561,5 µg/l), attestant ainsi une corrélation significative entre la taille de l'adénome et le taux plasmatique de PRL (p=0,057) (Figure 10). De plus, la prolactine ne s'abaisse que rarement au-dessous de 200 µg/l lorsqu'elle est sécrétée par un macroprolactinome. Ceci peut donner un indice au médecin avant l'obtention de l'imagerie quant à la classification du prolactinome lors de l'investigation d'une hyperprolactinémie.

Il est important d'observer dans cette étude que l'axe des hormones sexuelles est touché chez environ 70% des patients atteints par un prolactinome. Plusieurs autres hormones ont parfois été perturbées: la TSH et la T4 libre, l'IGF1 et la GH ainsi que l'ACTH et le cortisol. En effet, les zones de l'hypophyse gérant ces différents axes hormonaux peuvent être comprimées et ainsi compromettre la sécrétion normale d'hormones.

#### *NSA*

Le taux moyen de PRL au moment du diagnostic se situait à 104 µg/l (min=31 ; max=636) chez les hommes (n=13) et à 70,1 µg/l (min=30 ; max=152) chez les femmes (n=25) (Figure 8).

Un hypogonadisme hypogonadotrope a été mis en évidence chez 44% (17 sur 38) des patients et patientes lors de la pose du diagnostic d'adénome hypophysaire non-sécrétant (Figure 9).

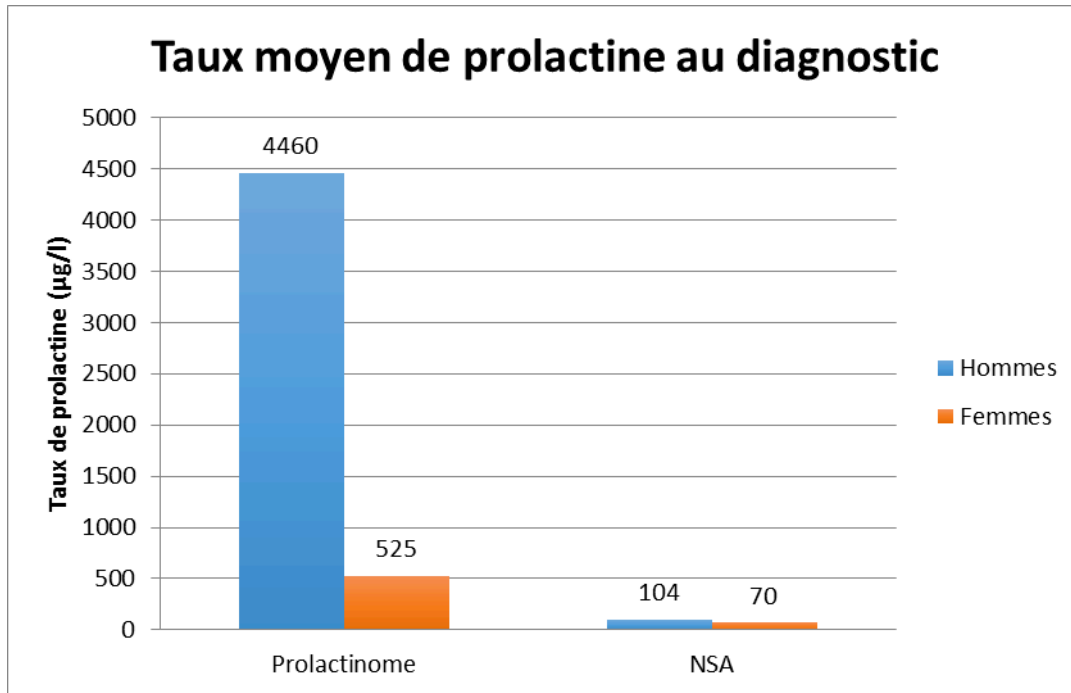
Vingt-huit patients sur 33 avaient un taux d'IGF-1 abaissé.

La T4 libre mesurée était inférieure aux normes chez 6 patients sur 33 mais la valeur de la TSH était dans les normes chez tous les patients (n=31).

Sept patients sur 30 avaient un taux de cortisol abaissé mais un taux plasmatique d'ACTH bas-normal.

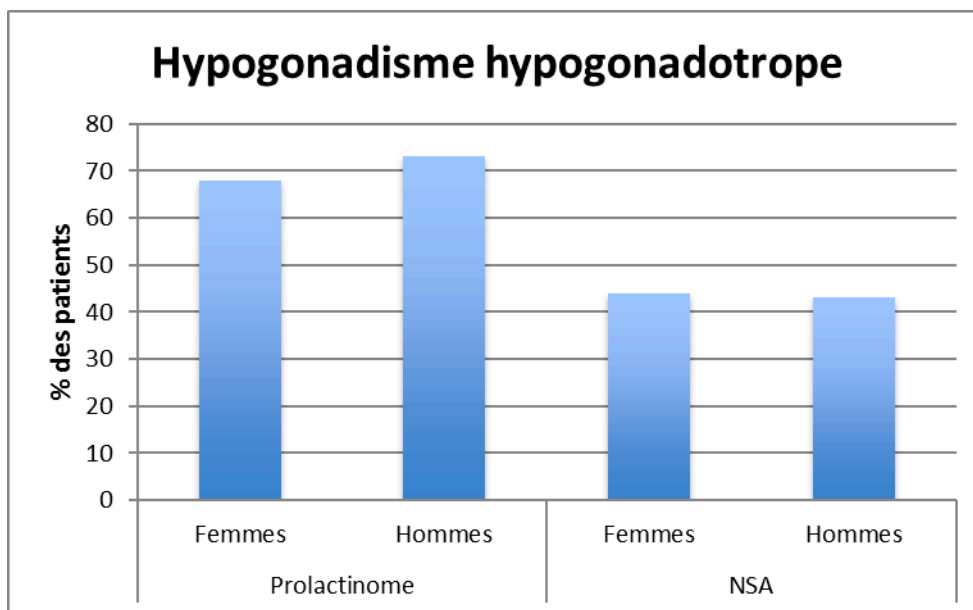
Ces observations permettent de constater que les NSA engendrent une faible augmentation du taux de prolactine. En effet, il n'y a pas ou peu de sécrétion active de prolactine par les

cellules tumorales. C'est principalement la compression de la tige pituitaire qui produit une hyperprolactinémie par levée de l'inhibition de la dopamine. Par ailleurs, il n'est pas rare de doser des taux d'hormones (IGF-1, T4 libre et cortisol) diminués lors de NSA. Plusieurs zones de l'hypophyse peuvent être comprimées ou privées de leur stimulation par l'hypothalamus, engendrant ainsi des taux hormonaux déficients.



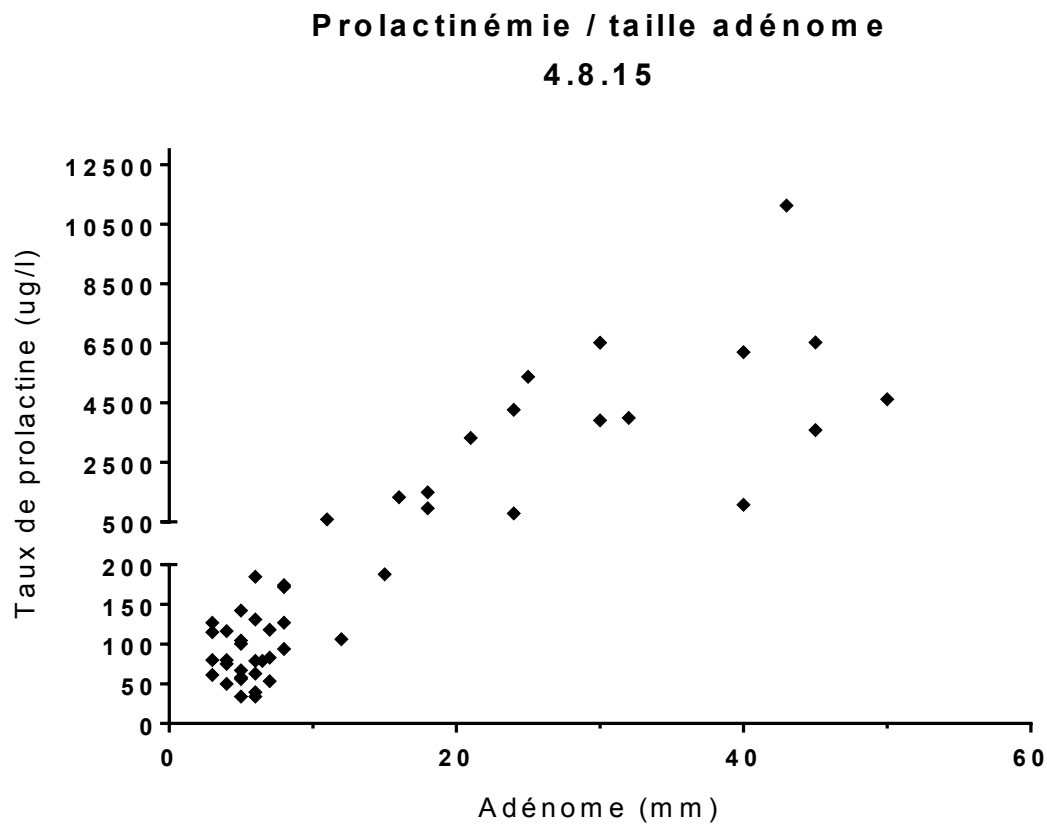
**Figure 8 :** *Moyenne du taux de prolactine au diagnostic*

Ce sont les hommes atteints de prolactinome qui présentent au diagnostic le taux plasmatique de prolactine le plus élevé (4460 µg/l).



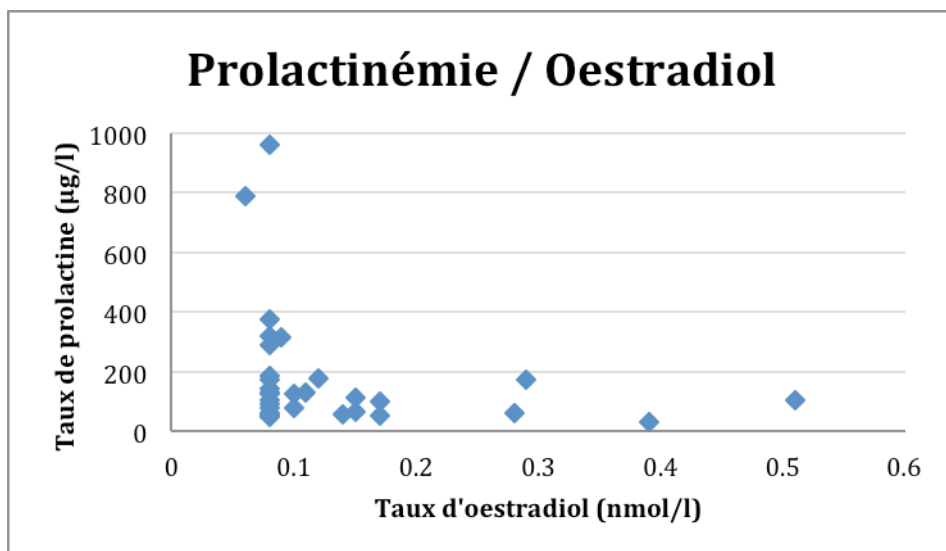
**Figure 9 :** *Pourcentage de patients atteints d'hypogonadisme hypogonadotrope*

Ce graphique démontre que les prolactinomes induisent plus fréquemment un hypogonadisme hypogonadotrope (♀ 68%, n=31 ; ♂ 73%, n=22) que les NSA (♀ 44%, n=25 ; ♂ 43%, n=13).

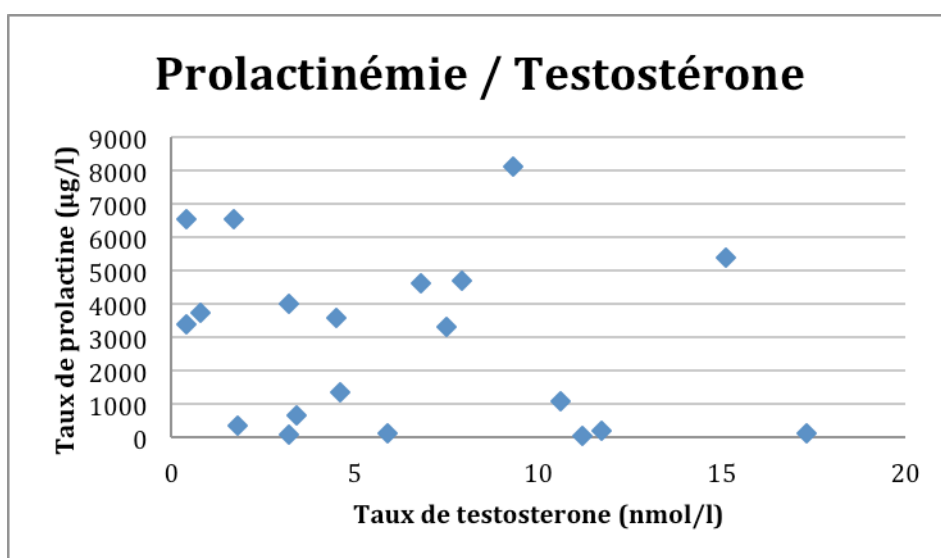


**Figure 10:** Taux de prolactine au diagnostic de prolactinome chez les hommes et chez les femmes en fonction de la taille en mm du prolactinome

Ce graphique met en relief la relation linéaire significative entre le taux de prolactine plasmatique au diagnostic et la taille du prolactinome en mm (p=0,057).



**Figure 11 :** *Taux d'œstradiol en fonction du taux de prolactine au diagnostic*  
 Nous observons une relation négative mais non linéaire entre le taux de prolactine et le taux d'œstradiol au diagnostic.



**Figure 12 :** *Taux de testostérone en fonction du taux de prolactine au diagnostic*  
 Ce graphique ne permet pas de mettre en relation le taux de prolactine au diagnostic avec le taux de testostérone.

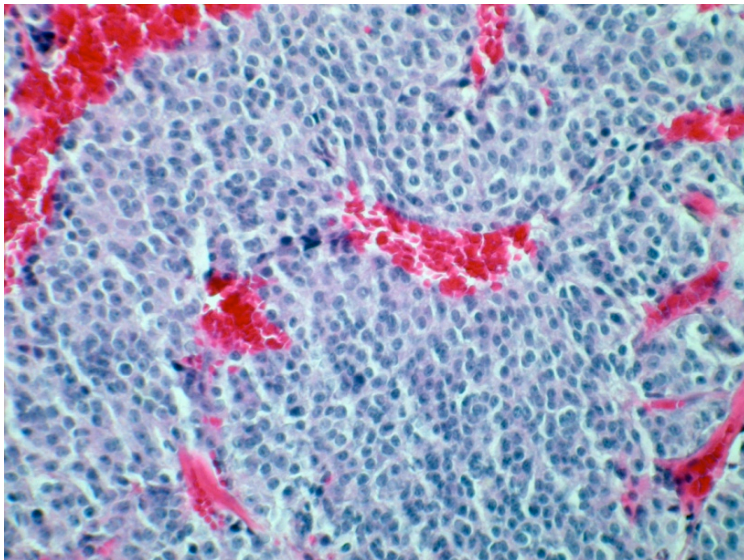
#### 4. Histologie :

Parmi les 13 prolactinomes et adénomes à sécrétion mixte examinés, 5 adénomes sécrétant de la GH et de la prolactine ainsi que 3 sécrétant de la prolactine et plusieurs autres hormones (GH, ACTH, FSH, LH) étaient présents dans notre étude. Les adénomes à sécrétion mixte ne sont donc pas si rares puisque représentant 10% de tous les prolactinomes de notre étude.

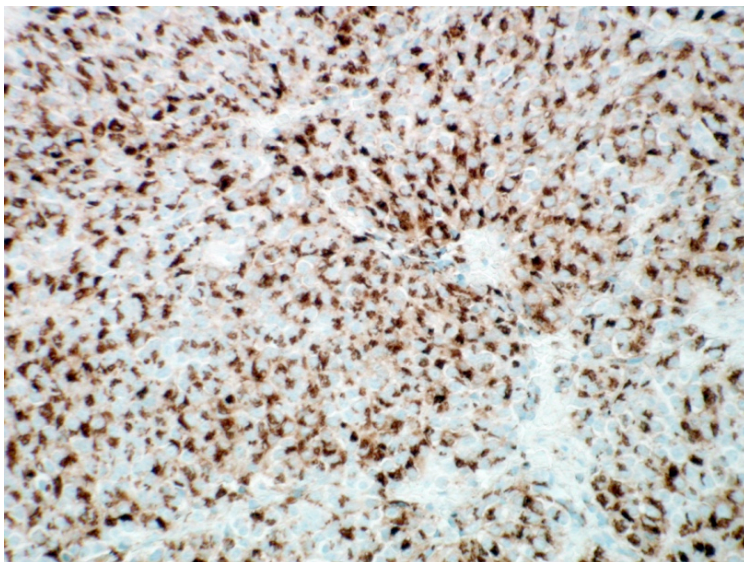
Il est ainsi important d'évaluer un excès hormonal dans tous les axes hypophysaires lorsqu'un prolactinome se manifeste. Une attention particulière doit être portée à l'hypersécrétion de GH et à ses manifestations cliniques car cette hormone est souvent co-sécrétée avec la prolactine.

Sur la première image ci-dessous, vous pouvez découvrir un prolactinome composé de cellules avec cytoplasme chromophobe ou légèrement acidophile (coloration par hématoxyline-éosine).

Sur la 2ème image, l'immunohistochimie permet de mettre en évidence la prolactine.



*Coloration hématoxyline-éosine d'un prolactinome*



*Détection immunohistochimique de la prolactine. Images provenant de l'Université catholique de Louvain de Bruxelles, Prof. E. Marbaix*

## 5. Classification selon Trouillas

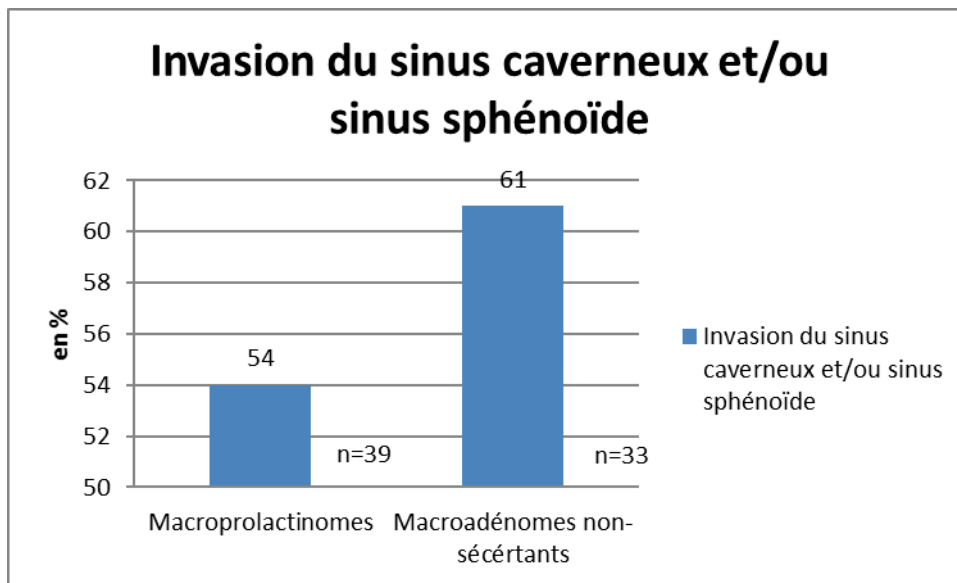
Les critères de prolifération et d'invasion selon Trouillas ont été recherchés parmi les rapports de pathologie et de radiologie.

Vingt macroadénomes non-sécrétants sur 33 ont montré sur l'imagerie une invasion du sinus caverneux et/ou sphénoïde (Figure 13).

Parmi les macroprolactinomes, 21 sur 39 ont présenté ce même type d'invasion (Figure 13). Aucun microprolactinome ou microadénome n'a démontré ce genre d'image. L'extension au sinus caverneux et/ou sphénoïde du prolactinome se rencontre significativement plus fréquemment chez les hommes ( $p=0,000$ ) que chez les femmes. Une relation significative entre la taille au moment du diagnostic et l'invasion du prolactinome est également observée ( $p=0,001$ ).

Cependant, aucun des critères de prolifération n'a été trouvé dans les différents rapports de pathologie. En effet, la nouvelle classification Trouillas est apparue seulement en juillet 2013, expliquant l'absence de ces critères dans les rapports antécédents. Les adénomes pituitaires n'ont donc pas pu être reclassifiés.

Sur l'image ci-dessous, nous observons un macroprolactinome invasif avec extension suprasellaire et enroulement partiel de la tumeur autour de l'artère carotide interne supra-caverneuse droite.



**Figure 13 :** *Invasion du sinus caverneux et/ou sphénoïde*

Nous pouvons observer que la majorité des macroadénomes non-sécrétants et des macroprolactinomes envahissent le sinus caverneux et/ou sphénoïde à l'IRM.



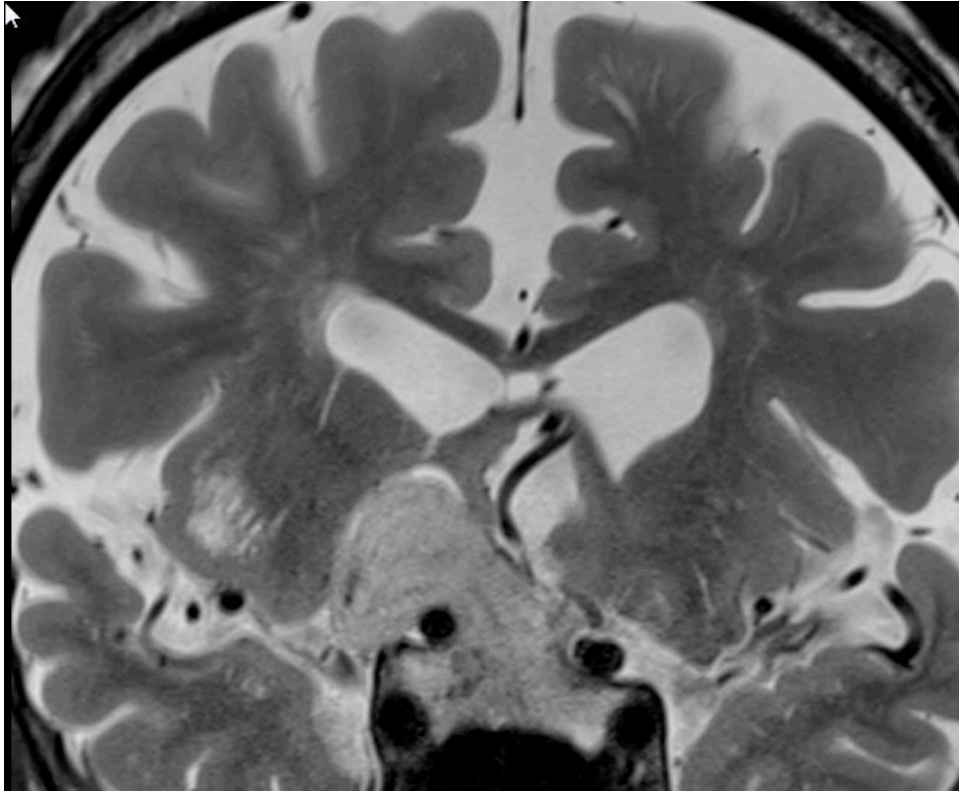


Image d'un prolactinome invasif provenant du service de radiologie du CHUV, Prof. P. Maeder

## 6. Examens complémentaires (densitométrie osseuse et champs visuels)

### *Prolactinomes*

Une densitométrie osseuse a été demandée pour 8 patientes (n=53) et 6 patients (n=27) (Figure 14). Quatre patientes obtinrent un résultat normal mais les 4 autres présentaient une ostéopénie. De plus, un patient sur les 6 avait de l'ostéopénie et 3 de l'ostéoporose (Figure 15).

Un examen ophtalmique a été effectué chez 17 patientes et 16 patients (Figure 16). Le déficit le plus fréquent était l'hémianopsie bitemporale (6 sur 33) suivie par la quadrianopsie bitemporale (4 sur 33) tandis que 58% (19 sur 33) des patients avaient un résultat d'examen dans les normes (Figure 17).

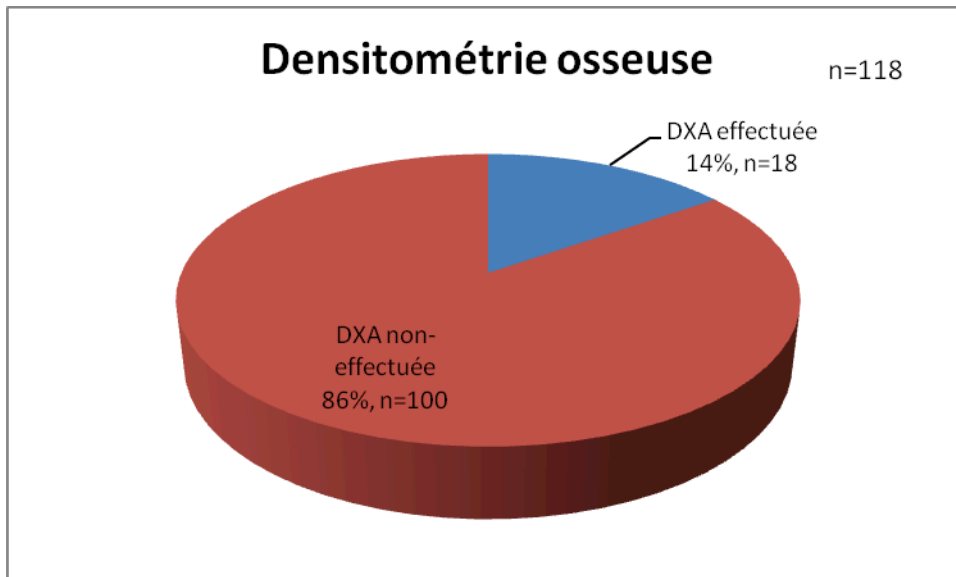
La demande de ces 2 examens complémentaires, pourtant importants, n'a été faite que dans une minorité des cas de prolactinomes. Il est en effet probable qu'une diminution de la densité osseuse se produise en cas de prolactinome si les patients souffrent d'hypogonadisme hypogonadotrope. En outre, il serait nécessaire de tester le champ visuel, particulièrement en présence d'un macroprolactinome.

### *NSA*

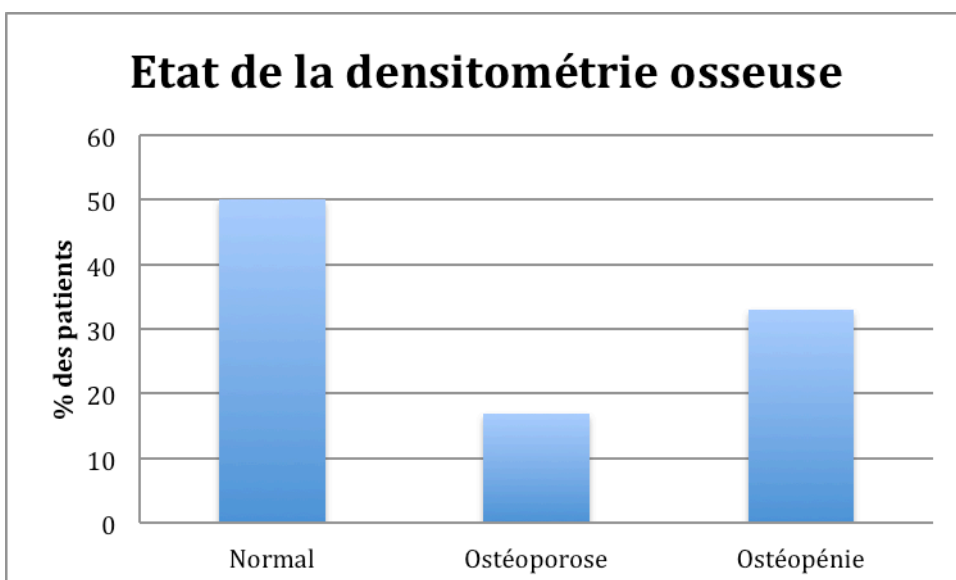
Une densitométrie osseuse a été effectuée chez 4 patients atteints de NSA (n=38) (Figure 14). Trois de ces patients avaient un Z-score dans les normes tandis que le dernier était atteint d'ostéopénie (Figure 15).

Un bilan ophtalmique a été effectué chez 28 patients dont 24 se plaignaient de troubles visuels (Figure 16). L'atteinte la plus fréquente était l'hémianopsie bitemporale (17/28) suivie par la quadranopsie bitemporale (4/28) (Figure 17).

Lors de la découverte d'un adénome non-sécrétant, un bilan ophtalmique a été demandé dans une majorité des cas. En effet, le trouble visuel était la plainte la plus fréquente lors du diagnostic d'adénome non-sécrétant (63% des patients) et l'examen ophtalmique s'est révélé anormal chez 86% des patients testés. Il est donc important d'évaluer le champ visuel en présence d'un macroadénome pituitaire étant donné la proximité du chiasma optique et de la selle turcique.

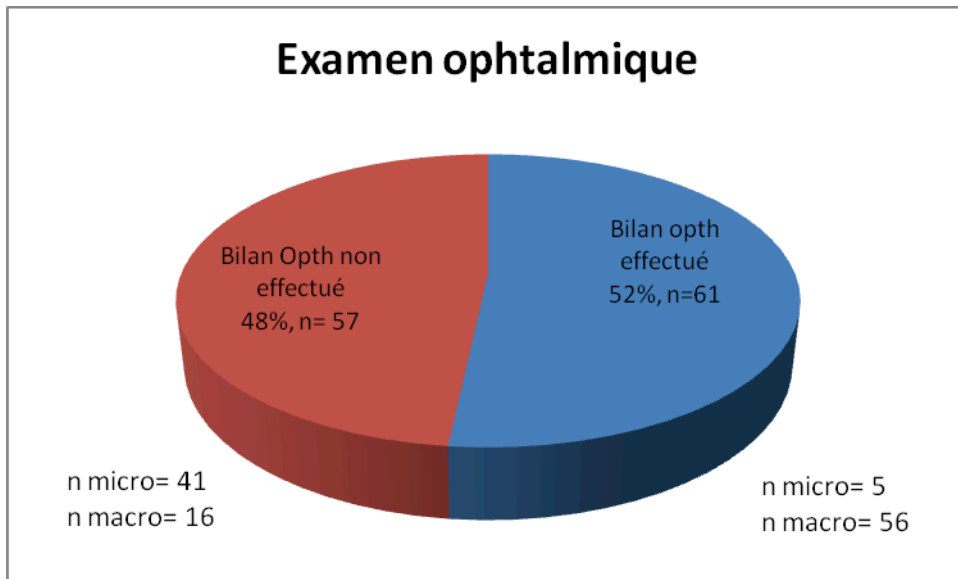


**Figure 14 :** *Densitométrie osseuse chez les patients atteints de prolactinomes et NSA*  
Ce graphique représente le nombre de patients chez qui une densitométrie osseuse a été effectuée. Cet examen n'a été demandé que chez une minorité de patients (18/118).



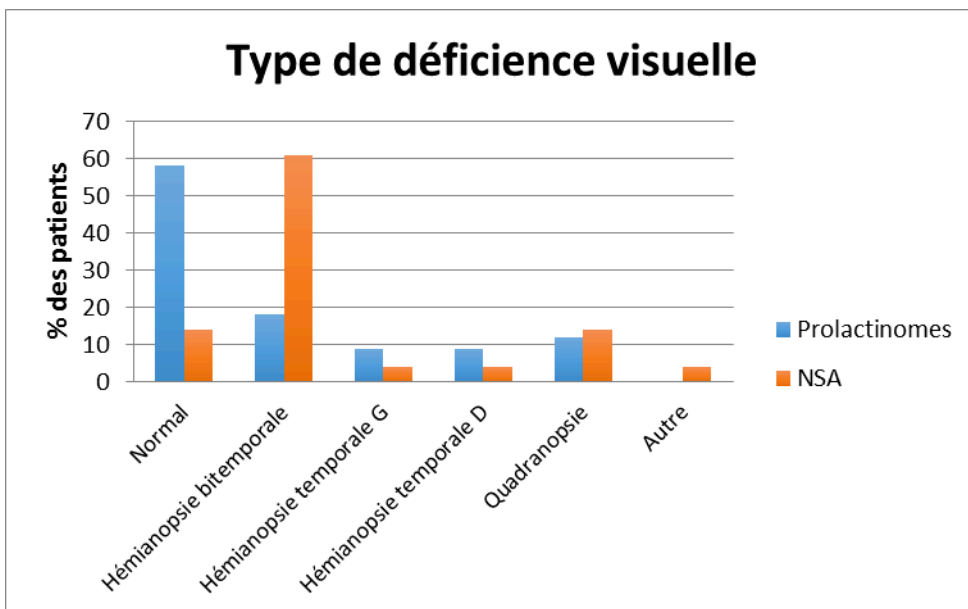
**Figure 15 :** *Résultat de la densitométrie osseuse chez les patients atteints de prolactinome et de NSA*

Cet histogramme démontre que 50% des patients testés (n= 18 patients) avaient une densité osseuse dans les normes. Cependant, 17% d'entre eux présentaient une ostéoporose et 33% une ostéopénie.



**Figure 16 :** *Examen ophtalmique*

Un bilan ophtalmique a été effectué chez un peu plus de la moitié des patients de cette étude, à savoir chez 61 patients sur 118.



**Figure 17 :** *Type de déficience visuelle*

Ce graphique met en évidence que 58% des personnes testées (n=33) atteintes de prolactinome avaient une vision normale alors que 86% de celles atteintes de NSA (n=28) présentaient un trouble visuel.

## 7. Traitements

### *Prolactinomes*

Les traitements les plus utilisés chez les patientes et patients atteints de prolactinomes étaient les agonistes dopaminergiques (67 patients sur 79) ; trente-neuf patients se sont fait prescrire du Dostinex, 21 du Norprolac, 4 du Parlodel et 3 ont eu recours à ces 3 médicaments.

Quatorze patients sur 79 ont subi une neurochirurgie (en 2<sup>ème</sup> intention, lors d'apoplexie ou de macroadénomes avec sécrétion multiple d'hormones). Parmi eux, 2 ont été traités également avec de la radiothérapie (post-chirurgie) et 7 avec des agonistes dopaminergiques. La radiothérapie en monothérapie a été pratiquée chez 1 patient atteint par un macroadénome à sécrétion mixte d'hormone de croissance et de prolactine, envahissant les sinus caverneux. Par ailleurs, 2 patientes atteintes d'un microprolactinome n'ont reçu aucun traitement (symptomatologie non gênante pour les patientes) (Figure 18).

Un an après le début du traitement, 44 patients sur 74 ont perçu une normalisation de leur taux plasmatique de prolactine (Figure 19).

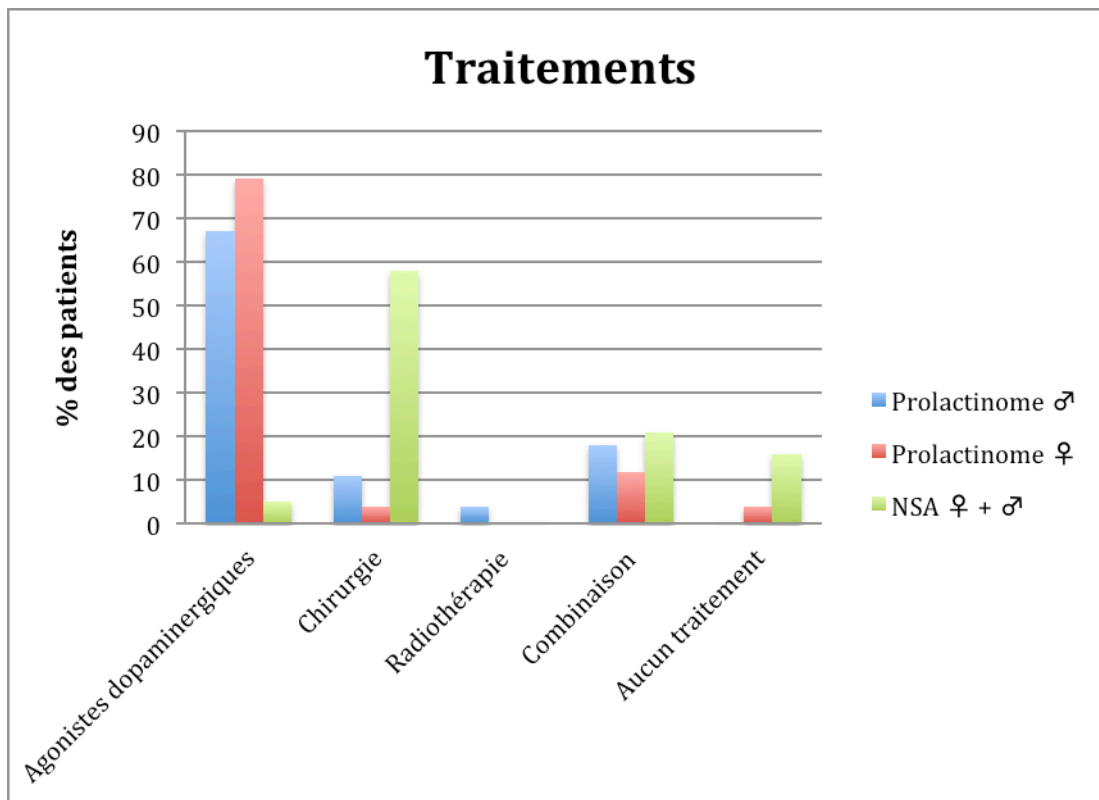
La cabergoline était donc le traitement le plus utilisé dans cette étude, suivi par le quinagolide, la neurochirurgie, la bromocriptine et enfin la radiothérapie, utilisée plus rarement. Cette dernière ainsi que les traitements médicamenteux étaient parfois utilisés en tant que thérapies adjuvantes, lorsqu'un taux de prolactine supérieur à la normale subsistait après la chirurgie. La neurochirurgie était pratiquée lorsque les patients étaient résistants ou intolérants aux traitements médicamenteux, lors d'apoplexie ou lors d'adénomes à sécrétion mixte. De nos jours, l'agoniste dopaminergique est devenu le gold standard pour traiter les prolactinomes. En effet, ils offrent une faible prise de risque et obtiennent de bons résultats aussi bien pour diminuer la taille de l'adénome que pour normaliser le taux de PRL plasmatique et restaurer les fonctions gonadiques. Il est intéressant de se rappeler qu'avant 1993, la neurochirurgie était préférée aux traitements médicamenteux aussi bien pour les microadénomes que pour les macroadénomes. Nous observons effectivement que l'utilisation d'analogues dopaminergiques en cas de prolactinomes est devenu de plus en plus fréquente depuis 1978 et par conséquent, la neurochirurgie a été de moins en moins pratiquée (Figure 20).

### *NSA*

La chirurgie était le traitement le plus utilisé dans notre étude pour prendre en charge les NSA (30 sur 38). Parmi ces 30 patients, 7 ont également été traités par radiothérapie adjuvante. Des agonistes dopaminergiques ont été prescrits chez 3 patients (1 avec du Norprolac et 2 avec du Dostinex). Six patients n'ont reçu aucun traitement (Figure 18).

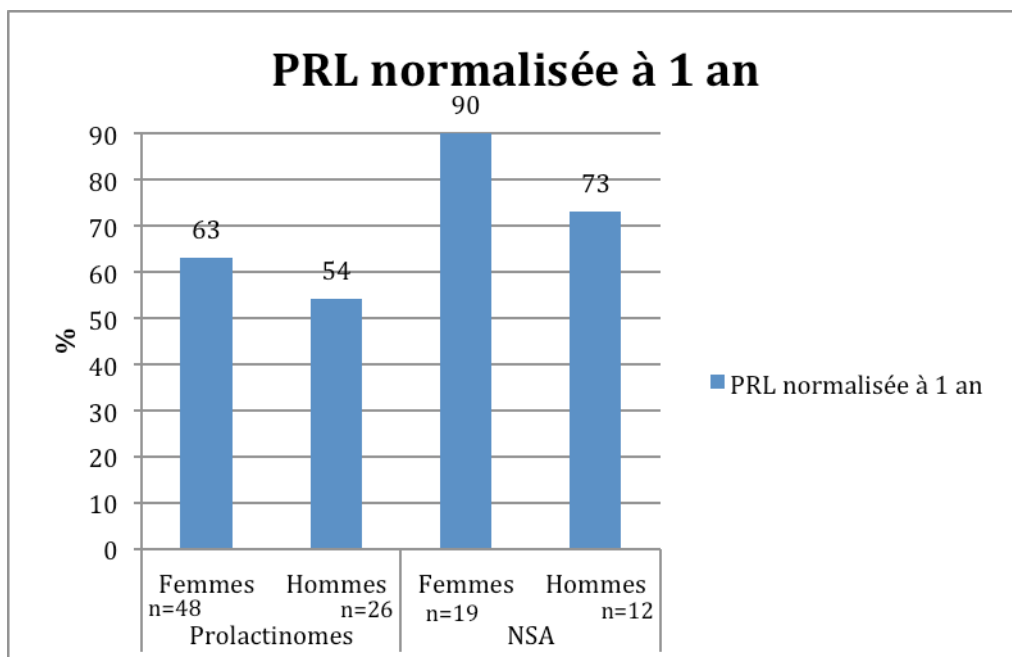
Un an après le début du traitement, 26 patients sur 31 ont eu une normalisation de leur taux plasmatique de prolactine (Figure 19).

La neurochirurgie était donc le traitement le plus utilisé lors de NSA. C'est d'ailleurs avec ce procédé que le taux de normalisation de la prolactinémie était le plus haut dans notre étude (22 patients avec normalisation du taux de prolactine sur 25 ayant été traités par neurochirurgie). Il est en effet difficile d'imaginer un tel résultat avec l'utilisation d'agonistes dopaminergiques car ces adénomes ne produisent pas ou peu de prolactine. Les analogues dopaminergiques sont souvent utilisés dans le but d'atténuer des symptômes liés à l'hyperprolactinémie.



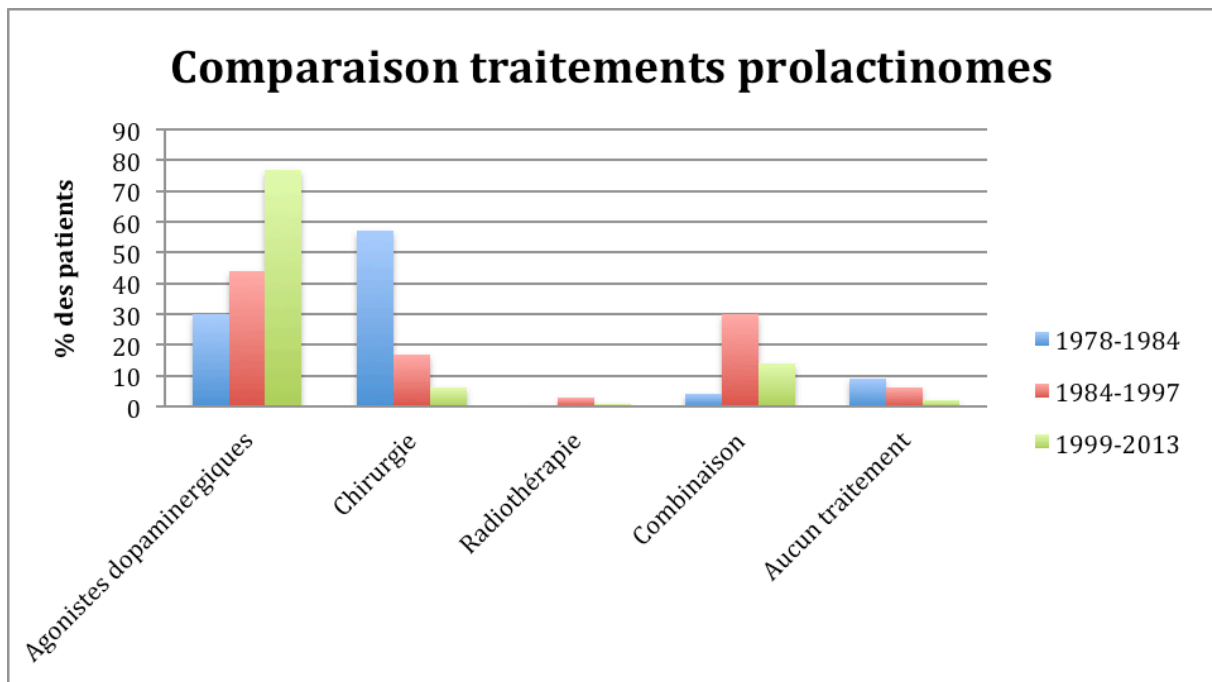
**Figure 18 : Traitements**

Cet histogramme démontre qu'une grande partie des patients atteints de prolactinome avaient recours à un traitement médicamenteux. Par contre, la majorité des patients atteints d'adénome non-sécrétant ont été traité par neurochirurgie.



**Figure 19 : Normalisation du taux de prolactine un an après le début du traitement**

Ce graphique met en évidence que le plus grand taux de succès a été observé chez les femmes atteintes de NSA (90%), suivies des hommes atteints de NSA (73%).



**Figure 20 :** Comparaison de la fréquence d'utilisation des différents traitements pour les prolactinomes entre 1978-1984, 1984-1997 et 1999-2013

### Conclusion :

Les prolactinomes touchent plus fréquemment les femmes que les hommes. En outre, les microprolactinomes prédominent chez les femmes au contraire des macroprolactinomes qui prédominent chez les hommes. Le taux moyen de prolactine au diagnostic de prolactinome est donc plus faible chez les femmes que chez les hommes étant donné la corrélation positive entre la taille et le taux de prolactine sanguin. Cette corrélation n'existe cependant pas pour les NSA car ils ne sécrètent en général pas de prolactine activement. Les NSA engendrent une faible hyperprolactinémie par compression de la tige pituitaire. Ils induisent donc un taux de prolactine au diagnostic bien plus bas que lors de prolactinomes.

Par ailleurs, les patientes et les patients atteints de macroprolactinome ont fréquemment des symptômes d'effet de masse tels que maux de tête et troubles visuels. Il en est de même pour les NSA qui sont très souvent découverts au stade de macroadénome. L'hyperprolactinémie induite par ces adénomes et prolactinomes engendre régulièrement un hypogonadisme hypogonadotrope suite à l'inhibition centrale de la GnRH. Les hommes peuvent donc également présenter une symptomatologie typique d'hyperprolactinémie tels qu'impuissance et diminution de la libido. Cependant, ces symptômes peuvent être difficiles à mettre en lien avec une hyperprolactinémie vu leur manque de spécificité. Ceci pourrait expliquer le fait que les hommes atteints de prolactinome sont diagnostiqués à un âge plus avancé que les femmes. Ces dernières présentent des symptômes plus évidents lors d'hyperprolactinémie telles qu'aménorrhée, oligoménorrhée, galactorrhée et infertilité.

Le traitement de première intention lors de prolactinomes est l'agoniste dopaminergique. En effet, ce dernier permet une diminution de la taille tumorale avec normalisation du taux de prolactine en évitant les risques que comporte la chirurgie. En cas d'intolérance ou rare non-réponse aux traitements médicamenteux, une chirurgie trans-sphénoïdale peut être proposée.

Les NSA sont le plus souvent pris en charge au bloc opératoire. L'ablation de la masse hypophysaire permet le rétablissement de la continuité de l'axe hypothalamo-hypophysaire ainsi qu'une normalisation des taux hormonaux.

La nouvelle classification de Trouillas permet de donner un pronostic de malignité et de récidives aux adénomes pituitaires en incluant les critères d'invasion et de prolifération de ces adénomes. Cependant, dans cette étude, la plupart des prolactinomes et des adénomes non-sécrétants n'ont pas pu être reclassifiés selon Trouillas étant donné la parution récente de cette nouvelle classification. En effet, la majorité des rapports de pathologie des patients inclus dans notre étude ne contenaient pas les informations nécessaires à la reclassification.

Finalement, il semble qu'un bilan complet hypophysaire n'est pas toujours demandé chez les patients avec prolactinome et pourrait donc être amélioré dans le futur avec un examen biologique systémique. De même, très peu de densitométries osseuses ont été effectuées. Étant donné que 57% des patients avec prolactinome étaient atteints d'ostéopénie/ostéoporose, il semble important que la densitométrie osseuse entre en routine pour tous les cas de prolactinomes.

### **Références :**

1. Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, Kleinberg DL, Montori VM, Schlechte JA, Wass JA. Diagnosis and Treatment of Hyperprolactinemia: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2011; 96(2):273-88.
2. Sonigo C, Bouilly J, Carré N, Tolle V, Caraty A, Tello J, Simony-Conesa FJ, Millar R, Young J, Binart N. Hyperprolactinemia-Induced Ovarian Acyclicity Is Reversed by Kisspeptin Administration. *The Journal of Clinical Investigation* 2012; 122(10):3791-5
3. Tyson JE, Friesen HG, Anderson MS. Human lactational and ovarian response to endogenous prolactin release. *Science* 1972; 177:897-900.
4. Whyte MB, Pramodh S, Srikugan L, Gilbert JA, Miell JP, Sherwood RA, McGregor AM, Aylwin SJ. Importance of Cannulated Prolactin Test in the Definition of Hyperprolactinaemia. *Pituitary* 2014; 18(3):319-25.
5. Hodson DJ, Townsend J, Tortonesi DJ. Characterization of the Effects of Prolactin in Gonadotroph Target Cells. *Biol Reprod* 2010; 83:1046-1055.
6. Grattan DR, Jasoni CL, Liu X, Anderson GM, Herbison AE. Prolactin Regulation of Gonadotropin-Releasing Hormone Neurons to Suppress Luteinizing Hormone Secretion in Mice. *Endocrinology* 2007; 148:43-44.
7. Scheithauer BW, Sano T, Kovacs KT, Young Jr. WF, Ryan N, Randall RV. The pituitary gland in pregnancy: a clinico- pathologic and immunohistochemical study of 69 cases. *Mayo Clin Proc* 1990; 65:461-74.
8. Reyes FI, Winter JS, Faiman C. Pituitary gonadotropin function during human pregnancy: Serum FSH and LH levels before and after LHRH administration. *J Clin Endocrinol Metab.* 1976; 42:590-2.
9. Touraine P, Goffin V. Physiologie de la prolactine. *EMC - Endocrinologie* 2005 ; 2(1):50-76.
10. Guyette WA, Matusik RJ, Rosen JM. Prolactin-mediated transcriptional and post-transcriptional control of casein gene expression. *Cell* 1979; 17:1013-23.
11. Dinc H, Esen F, Demirci A, Sari A, Resit GH. Pituitary dimensions and volume measurements in pregnancy and post-partum MR assessment. *Acta Radiol.* 1998; 39:64-9.
12. Rigg LA, Lein A, Yen SS. Pattern of increase in circulating prolactin levels during

- human gestation. *Am J Obstet Gynecol.* 1977; 129:454–6.
13. Voloschin LM, Dottaviano EJ. The channeling of natural stimuli that evoke the ejection of milk in the rat: effect of transections in the midbrain and hypothalamus. *Endocrinology* 1976; 99:49–58.
  14. Petit A, Piednoir D, Germain ML, et al. Drug-induced hyperprolactinemia: a case-non-case study from the national pharmacovigilance database. *Therapie.* 2003; 58:159–63.
  15. Kearns AE, Goff DC, Hayden DL, Daniels GH. Risperidone-associated hyperprolactinemia. *Endocr Pract* 2000 ; 6:425–429.
  16. Gsponer J, Tribolet N, Déruaz J. Diagnosis, Treatment, and Outcome of Pituitary Tumors and Others Abnormal Intracellular Masses. *Medicine* 1999; 78:236-69.
  17. Vilar L, Fleseriu M, Bronstein MD. Challenges and Pitfalls in the Diagnosis of Hyperprolactinemia. *Arquivos Brasileiros De Endocrinologia E Metabologia* 2014; 58(1):9-22.
  18. Burgess JR1, Shepherd JJ, Parameswaran V, Hoffman L, Greenaway TM. Prolactinomas in a large kindred with multiple endocrine neoplasia type 1 : Clinical features and inheritance pattern. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996 ; 81(5):1841-5.
  19. Vasilev V, Daly A, Naves L, Zacharieva S, Beckers A. Clinical and genetic aspects of familial isolated pituitary adenomas. *Clinics (Sao Paulo)* 2012 ; 67 :37-41.
  20. Kars M, Souverein PC, Herings RM, Romijn JA, Vandembroucke JP, de Boer A, Dekkers OM. Estimated age- and sex-specific incidence and prevalence of dopamine agonist-treated hyperprolactinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2009 ; 94:2729–2734.
  21. Calle-Rodrigue RD, Giannini C, Scheithauer BW, Lloyd RV, Wollan PC, Kovacs KT, Stefanescu L, Ebricht AB, Abboud CF, Davis DH. Prolactinomas in Male and Female Patients: A Comparative Clinicopathologic Study. *Mayo Clinic Proceedings* 1998 ; 73(11):1046-52.
  22. Asa SL, Kovacs K, Horvath E, Singer W, Smyth HS. Hormone Secretion in Vitro by Plurihormonal Pituitary Adenomas of the Acidophil Cell Line. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 1992 ; 75(1):68-75.
  23. Tirosh A, Benbassat C, Lifshitz A, Shimon I. Hypopituitarism Patterns and Prevalence among Men with Macroprolactinomas. *Pituitary* 2015 ; 18(1):108-15.
  24. Trouillas J, Roy P, Sturm N, Dantony E, Cortet-Rudelli C, Viennet G, Bonneville JF, Assaker R, Auger C, Brue T, Cornelius A, Dufour H, Jouanneau E, François P, Galland F, Mougél F, Chapuis F, Villeneuve L, Maurage CA, Figarella-Branger D, Raverot G; members of HYPOPRONOS, Barlier A, Bernier M, Bonnet F, Borson-Chazot F, Brassier G, Caulet-Maugendre S, Chabre O, Chanson P, Cottier JF, Delemer B, Delgrange E, Di Tommaso L, Eimer S, Gaillard S, Jan M, Girard JJ, Lapras V, Loiseau H, Passagia JG, Patey M, Penfornis A, Poirier JY, Perrin G, Tabarin A. A New Prognostic Clinicopathological Classification of Pituitary Adenomas: A Multicentric Case-Control Study of 410 Patients with 8 Years Post-Operative Follow-Up. *Acta Neuropathologica* 2013; 26(1):123-35.
  25. Knosp E, Steiner E, Kitz K, Matula C. Pituitary adenomas with invasion of the cavernous sinus space: a magnetic resonance imaging classification compared with surgical findings. *Neurosurgery* 1993; 33(4):610-7.
  26. Molitch, M.E. (2001) Disorders of prolactin secretion. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 30, 585–610.
  27. Vilar L, Freitas MC, Naves LA, Casulari LA, Azevedo M, Montenegro R Jr, Barros AI, Faria M, Nascimento GC, Lima JG, Nóbrega LH, Cruz TP, Mota A, Ramos A, Violante A, Lamounier Filho A, Gadelha MR, Czepielewski MA, Glezer A, Bronstein MD. Diagnosis and management of hyperprolactinemia: results of a Brazilian multicenter study with 1234 patients . *J Endocrinol Invest.* 2008; 31(5):436-44.



28. Karavitaki N, Thanabalasingham G, Shore HC, Trifanescu R, Ansorge O, Meston N, Turner HE, Wass JA. Do the limits of serum prolactin in disconnection hyperprolactinaemia need redefinition? A study of 226 patients with histologically verified non-functioning pituitary macroadenoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006 ; 65: 524 – 529.
29. Labied A, Opoko PA, Sellay S, Eljadi H, Osman W, Elmoussaoui S, Belmejdoub G. Syndrome d'interruption de la tige pituitaire à propos d'un cas. *Annales d'Endocrinologie*, 31e Congrès de la Société Française d'Endocrinologie Lyon 2014.
30. Hou SH, Grossman S, Molitch ME. Hyperprolactinemia in patients with renal insufficiency and chronic renal failure requiring hemodialysis or chronic ambulatory peritoneal dialysis. *Am J Kid-ney Dis*. 1985 ; 6:245–249.
31. Ahmed M, Banna M, Sakati N, Woodhouse N. Pituitary gland enlargement in primary hypothyroidism: a report of 5 cases with follow-up data. *Horm Res* 1989 ; 32:188 –192.
32. Ress C, Maeser PA, Tschoner A, Loacker L, Salzmann K, Staudacher G, Melmer A, Zoller H, Vogel W, Griesmacher A, Tilg H, Graziadei I, Kaser S. Serum prolactin in advanced chronic liver disease. *Horm Metab Res*. 2014 ; 46(11):800-3.
33. Kasum M, Pavičić-Baldani D, Stanić P, Orešković S, Sarić JM, Blajić J, Juras J. Importance of macroprolactinemia in hyperprolactinemia. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2014; 183:28-32.
34. Sluijmer AV, Lappohn RE. Clinical history and outcome of 59 patients with idiopathic hyperprolactinemia. *Fertil Steril* 1992 ; 58:72-77.
35. Zervoudis S, Iatrakis G, Galazios G, Liberis V, Tsikouras P, Koutlaki N, Mastorakos G, Badiu C. Breast J. Quinagolide effects in normoprolactinemic galactorrhea. *Breast J*. 2014 ; 20(2):221-3.
36. Souter II, Baltagi LM, Toth TL, Petrozza JC. Prevalence of hyperprolactinemia and abnormal magnetic resonance imaging findings in a population with infertility. *Fertil Steril* 2010 ; 94(3):1159-62.
37. Maor Y, Berezin M. Hyperprolactinemia in Postmenopausal Women. *Fertil Steril*. 1997; 67(4):693-6.
38. Delgrange E, Raverot G, Bex M, Burman P, Decoudier B, Devuyst F, Feldt-Rasmussen U, Andersen M, Maiter D. Giant Prolactinomas in Women. *Eur J Endocrinol*. 2013; 170(1):31-8.
39. Naidoo U, Goff, DC, Klibanski A. Hyperprolactinemia and Bone Mineral Density: The Potential Impact of Antipsychotic Agents. *Psychoneuroendocrinology* 2003; 2:97-10.
40. Schlechte J, el-Khoury G, Kathol M, Walkner L. Forearm and Vertebral Bone Mineral in Treated and Untreated Hyperprolactinemic Amenorrhea. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1987; 64:1021-26.
41. Klibanski A, Biller BM, Rosenthal DI, Schoenfeld DA, Saxe V. Effects of prolactin and estrogen deficiency in amenorrheic bone loss. *J Clin Endocrinol Metab* 1988 ; 67:124–130.
42. Greenman Y, Tordijman K, Stern N. Increased body weight associated with prolactin secreting pituitary adenomas: weight loss with normalization of prolactin levels. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998 ; 48:547–553.
43. Doknic M, Pekic S, Zarkovic M, Medic-Stojanoska M, Dieguez C, Casanueva F, Popovic V. Dopaminergic tone and obesity: and insight from prolactinomas treated with bromocriptine. *Eur J Endocrinol* 2002 ; 147:77–84.
44. Reavley A, Fisher AD, Owen D, Creed FH, Davis JR. Psychological distress in patients with hyperprolactinaemia. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997 ; 47(3):343-8.
45. Kalra PS, Simpkins JW, Luttge WG, Kalra SP. Effects on male sex behavior and preoptic dopamine neurons of hyperprolactinemia induced by MtTW15 pituitary tumors.

- Endocrinology 1983 ; 113(6):2065-71.
46. Berczi I, Nagy E, Kovacs K, Horvath E. Regulation of humoral immunity in rats by pituitary hormones. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1981 ; 98(4):506-13.
  47. Russell DH, Kibler R, Matrisian L, Larson DF, Poulos B, Magun BE. Prolactin receptors on human T and B lymphocytes: antagonism of prolactin binding by cyclosporine. *J Immunol.* 1985 ; 134(5):3027-31.
  48. Greenspan SL, Neer RM, Ridgway EC, Klibanski A. Osteoporosis in men with hyperprolactinemic hypogonadism. *Ann Intern Med.* 1986 ;104(6):777-82.
  49. Colao A, Annunziato L, Lombardi G. Treatment of prolactinomas. *Annals of medicine*, Volume 30, Issue 5, 1998.
  50. Webster J, Piscitelli G, Polli A, Ferrari CI, Ismail I, Scanlon MF. A Comparison of Cabergoline and Bromocriptine in the Treatment of Hyperprolactinemic Amenorrhea. *New England Journal of Medicine* 1994; 331:904-909.
  51. Colao A, Di Sarno A, Cappabianca P, Di Somma C, Pivonello R, Lombardi G. Withdrawal of Long-Term Cabergoline Therapy for Tumoral and Nontumoral Hyperprolactinemia. *New England Journal of Medicine* 2003; 349:2023-2033.
  52. Dekkers OM, Lagro J, Burman P, Jørgensen JO, Romijn JA, Pereira AM. Recurrence of hyperprolactinemia after withdrawal of dopamine agonists: systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95(1):43-51.
  53. Gillam MP, Molitch ME, Lombardi G, Colao A. Advances in the treatment of prolactinomas. *Endocr Rev.* 2006; 27(5):485-534.
  54. Fahy UM, Foster PA, Torode HW, Hartog M, Hull MG. The effect of combined estrogen/progestogen treatment in women with hyperprolactinemic amenorrhea. *Gynecol Endocrinol.* 1992; 6(3):183-8.
  55. Klibanski A. Prolactinomas. *New England Journal of Medicine* 2010; 362:1219-1226.
  56. Watt A, Pobereskin L, Vaidya B. Pituitary apoplexy within a macroprolactinoma. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2008; 4(11):635-41.
  57. Thomson JA, Gray CE, Teasdale GM. Relapse of hyperprolactinemia after transsphenoidal surgery for microprolactinoma: lessons from long-term follow-up. *Neurosurgery* 2002 ; 50(1):36-9.
  58. Serri O, Rasio E, Beauregard H, Hardy J, Somma M. Recurrence of Hyperprolactinemia after Selective Transsphenoidal Adenectomy in Women with Prolactinoma. *N Engl J Med* 1983; 309:280-283.
  59. Babey M, Sahli R, Vajtai I, Andres RH, Seiler RW. Pituitary surgery for small prolactinomas as an alternative to treatment with dopamine agonists. *Pituitary* 2011; 14:222-230.
  60. Jezková J, Hána V, Krsek M, Weiss V, Vladyka V, Liscák R, Vymazal J, Pecen L, Marek J. Use of the Leksell gamma knife in the treatment of prolactinoma patients. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009; 70(5):732-41.
  61. Molitch ME. Prolactinoma in pregnancy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2011; 25:885–96.
  62. Molitch ME. Pregnancy and the hyperprolactinemic woman. *N Engl J Med.* 1985; 312(21):1364-70.
  63. Giorgis B, Campiche R, Bruckhardt P, Gomez F. Diagnostic, traitement et évolution des tumeurs hypophysaires: Etude rétrospective de 123 cas. *Schweiz. Med. Wschr.* 1986; 116:1431-1440.
  64. Colao, A. The prolactinoma. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2009; 23:575-596.
  65. Rehman J, Christ G, Alyskewycz M, Kerr E, Melman A. Experimental hyperprolactinemia in a rat model: alteration in centrally mediated neuroerectile mechanisms. *Int J Impot Res.* 2000; 12(1):23-32.