

L'hyperprolactinémie : *quand les hormones deviennent capricieuses*



Ghislaine Houde, MD, FRCPC

Présenté dans le cadre de la conférence : *L'endocrinologie*, Université de Sherbrooke, septembre 2007

Le cas de Mme Picard

Mme Picard, âgée de 43 ans, consulte pour une oligoménorrhée évolutive sur deux ans. Elle se plaint aussi d'une céphalée frontale paroxystique soulagée par de l'acétaminophène.

- Depuis son épisode de dépression psychotique, en 2005, elle prend de la rispéridone et de la paroxétine.
- Son examen physique est peu contributif, sauf concernant une obésité de grade II. Il n'y a pas d'hirsutisme ni de galactorrhée décelés.
- Les champs visuels par confrontation sont normaux.
- Au bilan sanguin, la patiente a une prolactinémie de 103 ug/L (N: 2 - 20 ug/L).

Quelle est la cause de l'oligoménorrhée et la céphalée de Mme Picard?

La **Dre Houde** est endocrinologue au Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke, Hôpital Fleurimont.

L'hyperprolactinémie est l'une des anomalies hormonales les plus souvent rencontrées en médecine générale. Elle n'a pas toujours une signification pathologique, en particulier pendant la grossesse et la lactation. Dans les autres cas, elle est souvent d'origine iatrogénique. Les causes extra-hypophysaires doivent être éliminées avant de demander une imagerie de l'hypophyse.

Les manifestations cliniques

La galactorrhée n'est pas la première manifestation de l'hyperprolactinémie. De plus, dans près de 50 % des cas, la galactorrhée est associée à un niveau normal de prolactine.

En présence d'hyperprolactinémie, les manifestations cliniques varient grossièrement en fonction du niveau sérique de prolactine.

Pour la femme

Chez les femmes préménopausées, lorsqu'il y a un niveau de prolactine croissant, les conséquences sont :

- une phase lutéale courte
- une infertilité
- une oligoménorrhée
- une aménorrhée
- une galactorrhée

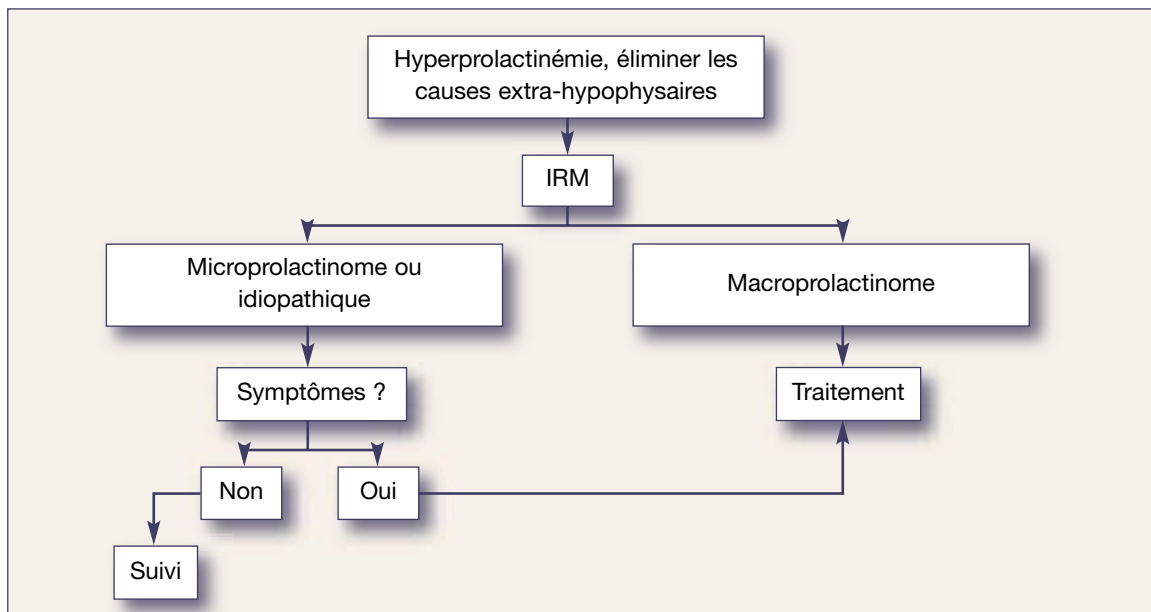


Figure 1. Algorithme diagnostique

Devant une élévation de la prolactine, il faut tout d'abord s'assurer de la validité de la mesure.

Pour les hommes

Chez les hommes, les symptômes sont plus insidieux, ce qui est en partie responsable du délai du diagnostic au stade du macroadénome invasif. Dans ces cas, on retrouve souvent des symptômes compressifs associés à la taille de la tumeur, tels qu'une atteinte des champs visuels ou une céphalée. D'autres symptômes peuvent y être associés, tels que :

- une diminution de la libido
- une dysfonction érectile
- une diminution de la pilosité et de la masse musculaire

- une gynécomastie
- une galactorrhée (plus rare)
- une infertilité (plus rare)

L'ostéopénie est une autre conséquence de l'hyperprolactinémie persistante, autant chez l'homme que la femme.

L'évaluation clinique

Devant une élévation de la prolactine, il faut tout d'abord s'assurer de la validité de la mesure. Par la suite, lorsque les causes extra-hypophysaires sont éliminées, une imagerie par résonance magnétique (IRM) est nécessaire afin de poursuivre l'investigation (figure 1).

Vérifier la validité du dosage

En circulation, il existe d'autres formes non actives de prolactine appelées « macroprolactines ». Il faut les suspecter chez les patients qui ont un niveau sérique élevé de prolactine et

qui ne présentent aucun symptôme clinique. À ce moment, il faut aviser le biochimiste de votre laboratoire qui pourra utiliser des tests de filtration ou de précipitation.

Trouver la cause de l'hyperprolactinémie

Les causes physiologiques

Au troisième trimestre de la grossesse, la prolactinémie peut atteindre un pic de l'ordre de 200 à 600 ug/L. La prolactine peut aussi être élevée en cas de stress physique ou psychologique, ou parfois tout simplement à cause du stress au moment du prélèvement. Cependant, elle ne dépasse habituellement pas 40 ug/L. Dans ces cas, le prélèvement sanguin doit être répété au repos grâce à un cathéter endoveineux, à trois reprises à intervalle de 10 à 20 minutes.

Les causes extra-hypophysaires

Les causes pathologiques, incluant les causes extra-hypophysaires sont énumérées au tableau 1. Le questionnaire permet souvent d'établir un lien temporel entre le début des symptômes et la cause suspectée.

Les causes médicamenteuses

Il existe plusieurs médicaments antidopaminergiques capables d'induire une augmentation modérée du taux de prolactine sérique (tableau 2). Un dosage normal de la prolactine antérieur à la prise de l'agent supporte le diagnostic. Lorsqu'un médicament est suspecté, la solution la plus simple est d'arrêter ou de substituer l'agent en question.

Tableau 1

Les causes pathologiques de l'hyperprolactinémie

Médicaments

Causes extra-hypophysaires

- Hypothyroïdie primaire
- Syndrome des ovaires polykystiques
- Insuffisance rénale chronique terminale (urémie)
- Cirrhose
- Lésion thoracique (ex. : zona)
- Syndrome de Cushin

Prolactinome

Dysfonction hypothalamo-hypophysaire

- Tumeur hypothalamique
 - Craniopharyngiome
 - Gliome
- Maladie infiltrative
 - Hypophysite lymphocytaire
 - Sarcoïdose
 - Histocytose X
 - etc.
- Archonoïdocèle
- Section traumatique de la tige pituitaire
- Compression de la tige pituitaire

La prolactine peut aussi être élevée en cas de stress physique ou psychologique ou parfois tout simplement suite au stress au moment du prélèvement.

Tableau 2

Les médicaments pouvant augmenter la prolactine

Classe	Médicaments
Antipsychotiques	Phénothiazines Thioxanthènes Butyrophénones Rispéridone Molindone
Antidépresseurs tricycliques	Chlomipramine Amitriptyline
Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine	Paroxétine* Citalopram* Fluvoxamine*
Opiacés et cocaïne	
Antihypertenseurs	Vérapamil Méthyldopa
Agents gastro-intestinaux	Métoclopramide Dompéridone
Oestrogènes	
Inhibiteurs des protéases	

* Augmentation minimale de la prolactine mais ne dépassant pas la limite supérieure du niveau sérique normal.

Tableau 3

Agonistes dopaminergiques

Agent	Dose
Bromocriptine	1,25 à 10 mg par jour
Quinagolide	0,075 à 0,6 mg par jour
Cabergoline	0,25 à 3 mg par semaine

Concernant les antipsychotiques, tout changement doit être fait sous la supervision d'un psychiatre. Il faut noter que parmi ces agents, la rispéridone est la plus hyperprolactinémique. La clozapine, l'olanzapine ou la quétiapine sont de bons agents alternatifs pour rétablir un niveau normal de prolactine. Malheureusement, la substitution ou l'arrêt de l'agent est parfois impossible. Dans ces cas, comme lorsqu'une autre cause extra-hypophysaire permanente ne peut être prouvée (ex. : syndrome des ovaires polykystiques), on se doit d'éliminer une lésion hypophysaire et ensuite d'assurer le traitement de l'hypogonadisme et la prévention de l'ostéoporose.

Les tumeurs hypophysaires

Les prolactinomes sont les tumeurs hypophysaires les plus fréquentes. Le microprolactinome, une tumeur de moins d'un centimètre, est 20 fois plus fréquent chez les femmes. Le niveau de prolactine est habituellement inférieur à 200 ug/L. Le macroprolactinome, une tumeur de plus d'un centimètre, est associé à un niveau de prolactine de plus de 200 ug/L et souvent de plus de 1 000 ug/L.

Toute autre tumeur ou lésion hypophysaire associée à une perturbation de la tige hypophysaire est également susceptible d'entraîner une perte du contrôle inhibiteur de la dopamine sur la sécrétion de la prolactine. Le niveau de prolactine est alors habituellement inférieur à 150 ug/L.

Le traitement

Un traitement médical par un agoniste dopaminergique (tableau 3) est indiqué en présence d'un macroprolactinome ou d'un

Retour sur le cas de Mme Picard

La résonance magnétique hypophysaire de Mme Picard est normale.

Après une discussion avec le psychiatre, le retrait de la rispéridone ne semble pas être possible chez cette patiente. Cependant, comme Mme Picard ne désire pas d'autre grossesse et que sa densité osseuse est normale, l'option de l'observation a été choisie pour elle.

microadénome symptomatique. Les agonistes dopaminergiques peuvent également être choisis pour soulager les symptômes en présence d'une cause extra-hypophysaire.

Le suivi sans traitement peut être approprié en présence d'un microprolactinome ou d'une hyperprolactinémie d'origine extra-hypophysaire asymptomatique. Le traitement de l'hypogonadisme et la prévention de l'ostéoporose doivent toujours être considérés

Les agents antidopaminergiques doivent être employés avec prudence chez les patients avec des antécédents de psychose, car ils peuvent causer une exacerbation des symptômes psychotiques. *Clin*

Bibliographie

1. Gillam MP, Molitch ME, et coll: Advances in Treatment of Prolactinomas. *Endocrine reviews*. 2006; 27(5):485-534.
2. Molitch, ME: Medication-Induced Hyperprolactinemia. *Mayo Clin Proc*. 2005; 80(8):1050-57.
3. Schlechte JA: Long-Term Management of Prolactinomas. *JCEM*. 2007; 92(8):2861-65.

À retenir...

- L'hyperprolactinémie doit être recherchée en présence de symptômes d'hypogonadisme, d'infertilité ou de galactorrhée chez l'homme ou chez la femme préménopausée.
- La galactorrhée n'est pas toujours associée à l'hyperprolactinémie.
- En présence d'une hyperprolactinémie, les causes extra-hypophysaires doivent être éliminées en premier lieu.
- Plusieurs conditions hypothalamo-hypophysaires sont associées à l'hyperprolactinémie, et le traitement doit tenir compte du diagnostic et des répercussions cliniques de l'hyperprolactinémie.

Centrum[®]
Materna[®]
PRÉNATAL * POSTPARTUM

Aide à prévenir des malformations du tube neural* avec 1 mg d'acide folique

* lorsque prise tous les jours avant de devenir enceinte et durant les premiers stades de grossesse.

CCPP Monographie disponible sur demande
Wyeth Soins de santé inc. Mississauga, ON, Canada L4Z 3M6