UNIVERSITÉ DU BURUNDI
GRENIER DU SAVOIR DU BURUNDI
Dépôt institutionnel officiel
https://repository.ub.edu.bi

Contribution à l'étude des hyperprolactinémies au Burundi. Apropos de 24 cas

Ruhagaze, Patrick; Sous la direction du : Dr Nsabiyumva Frédéric

2003
UB, Faculté de Médecine
https://repository.ub.edu.bi/handle/123456789/1527

Document téléchargé depuis le **Grenier du Savoir du Burundi** — https://repository.ub.edu.bi

UNIVERSITE DU BURUNDI

FACULTE DE MEDECINE

CONTRIBUTION A L'ETUDE DES HYPERPROLACTINEMIES AU BURUNDI

A propos de 24 cas

Par

RUHAGAZE Patrick

Sous la direction

du

Dr NSABIYUMVA Frédéric

Thèse présentée et soutenue publiquement en vue de l'obtention du grade de Docteur en Médecine

BUJUMBURA, MAI 2003

LES ENSEIGNANTS DE LA FACULTE DE MEDECINE

(Année académique 2000 – 2001)

BUREAU FACULTAIRE

Doyen :	Pr Ag. Richard KARAYUBA
1er Vice-Doyen :	Dr Frédéric NSABIYUMVA
2ème Vice Doyen :	Pr Jean Baptiste SINDAYIRWANYA

LES ENSEIGNANTS A TEMPS PLEIN

Professeurs ordinaires

Pr Ag Pierre KABONDO	Physiologie
Pr Gabriel NDAYISABA	Pathologie Chirurgicale
Pr Jean Baptiste SINDAYIRWANYA	Gynécologie-Obstétrique
Pr Ag Gaspard KAMAMFU	Pneumologie
Pr Ag Richard KARAYUBA	Pathologie chirurgicale
Pr Ag Théodore NIYONGABO	Pathologie infectieuse et parasitaire, Nutrition, Thérapeutique
Pr Ag Léopold NZISABIRA	Neurologie, Neuro-anatomie, Rhumatologie, Thérapeutique
Dr Vénérand BIGIRIMANA	Anatomie pathologie, Histologie

Professeurs associés

Dr Emmanuel NIKOYAGIZE	Thérapeutique

Chargés de cours

Dr François-xavier BUYOYA	Introduction à la santé publique, Hygiène et législation sanitaire, Déontologie, Gestion hospitalière, Administration
Dr Désiré HABONIMANA	Sémiologie neurologique
Dr Pierre Claver KARIYO	Pédiatrie
Dr Serge BAHIMANGA	Pédiatrie
Dr Emile MUCIKIRE	Radiologie
Dr François NDARUGIRIRE	Anesthésie-Réanimation, Physiopathologie
Dr Athanase NDAYIRAGIJE	Pathologie infectieuse et parasitaire
Dr Jean Bosco NDIHOKUBWAYO	Bactériologie, Immunologie
Dr Jean NDORICIMPA	Sémiologie médicale
Dr Déogratias NIYUNGEKO	Pédiatrie, Nutrition
Dr Célestin NSABIMANA	Ophtalmologie
Dr Jacques NDIKUBAGENZI	Statistique, Epidémiologie
Dr Triphonie NKURUNZIZA	Gynécologie-Obstétrique
Dr Frédéric NSABIYUMVA	Pharmacologie
Dr Grégoire MUHIRWA	Parasitologie, Virologie

LES ENSEIGNANTS A TEMPS PARTIEL

Pr Guénon AMOUSSOU	Biophysique
Pr Ag. Janvière MARIMBU	Santé maternelle et infantile, Méthodologie de la recherche
Dr Tharcisse BARIHUTA	Hématologie clinique
Dr Léatitia GAHIMBARE	Hématologie fondamentale
Dr Gaspard MARERWA	T.P anatomie pathologie, T.P histologie, Cytologie
Dr Louis NGENDAHAYO	Histologie, Cytologie, Embryologie, Cytogénétique

Dr Jean NDUWIMANA	Biochimie structurale, Biochimie métabolique, Biochimie pathologique
Dr Gordien NGENDAKURIYO	Oto-Rhino-Laryngologie, Anatomie
Dr Nestor NITUNGA	Endocrinologie
Dr Sophonie NIYONDAVYI	Gastro-entérologie, Hépatologie
Dr Hormisdas NTAHORUBUZE	Cardiologie, Thérapeutique
Dr Juvénal MUYUKU	Stomatologie
Dr Joseph WAKANA	Dermatologie
Dr Anastasie GASOGO	Entomologie
Dr Astère NDAYIZEYE	Sémiologie chirurgicale
M. Faustin BIGIRINDAVYI	Démographie
Mme Marie BUKURU	Soins infirmiers
M. Protais NTEZIRIBA	Civisme
M. Antoine YONKORO	Anglais

LES PROFESSEURS ATTACHES A D'AUTRES FACULTES

Pr Adama SANGARE	Anatomie
Dr Sylvèstre BARANCIRA	Psychiatrie
Dr Pierre HAJAYANDI	Médecine légale, Médecine du travail
Dr Canisius SAHIRI	Chimie générale
Dr Théodore MUBAMBA	Chimie organique
M. Damas NKENGURUKIYIMANA	Mathématique
M. Thadée BARANCIRA	Physique
M. Bonaventure NIKOYANDOYE	Psychologie

REMERCIEMENTS

Au **Dr NSABIYUMVA Frédéric**, Promoteur et Directeur de cette thèse;
Vous nous avez proposé ce travail et en avez assuré la direction. Malgré vos nombreuses responsabilités, vous étiez toujours disponible et prêt à nous écouter. Soyez assuré de notre respect et de notre grande reconnaissance. Votre amour du travail et votre disponibilité nous serviront d'exemple.

Au **Pr NZISABIRA Léopold**, Président du jury;
Vous avez manifesté de l'intérêt pour ce travail en acceptant spontanément de le juger malgré vos multiples tâches. C'est un grand honneur et un immense plaisir de vous voir présider le jury de cette thèse. Veuillez trouver ici l'expression de notre profonde gratitude. Votre raisonnement médical nous servira de modèle pour notre vie future.

Au **Dr NKURUNZIZA Triphonie**, Membre du jury;
Nous nous réjouissons de compter parmi nos juges une femme de votre envergure. Malgré vos multiples occupations, vous avez accepté avec bienveillance de juger ce travail. Veuillez accepter nos sincères remerciements. Votre conscience professionnelle et vos qualités humaines nous ont beaucoup marqué.

A nos Maîtres du primaire à l'université.

A tous ce qui ont participé, de près ou de loin à la réalisation de ce travail, en particulier Mr NIZIGIYIMANA Daniel, Mr NDABASHINZE Pascal, Dr NIYONDAVYI Sophonie, Mme NDIKUMANA Thérèse, Mme KANEZA Diane, Mr NIRAGIRA Wilson, Mr NSHIMIRIMANA Emmanuel, Mr NDABASHINZE Valéry, Mme HABONIMANA Triphonie, Mme NTANDIKIYE Léocadie, Mlle UWINEZA Digne, Mlle NIZIGIYIMANA Daniella, Au personnel du service de médecine interne consultation.

DEDICADES

A ma regrettée chère mère

A mon père, mes frères et sœurs

A toute ma famille, spécialement à la famille NIZIGIYIMANA Daniel

A tous mes amis et toutes mes amies

A la 20ème promotion de la Faculté de Médecine

A tout le personnel du CHUK

LISTE DES ABREVIATIONS ET DES SYMBOLES.

ANG II: Angiotensine II

CHUK: Centre Hospitalo-Universitaire de Kamenge

Da: Dalton

DCI: Dénomination Commune Internationale

DHT: Dihydrotestostérone

EIA: Enzymatic Immunology Assay

F: Sexe féminin

GnRH: Gonadotropin Releasing Hormon

h: heure

IL: interleukine

IRM: Imagerie par Résonance Magnétique

IVD: Intraveineuse directe

j: jour

kDa: kilodalton

LCR: Liquide céphalorachidien

LH: Luteinizing Hormon

M: Sexe masculin

MCP: Métoclopramide (primpéran®)

mg: milligramme

µg: microgramme

ml: millilitre

n: nombre

ng: nanogramme

n°: numéro

Obs: observation

OPK: Ovaires micropolykystiques

PIF(s): Prolactin Inhibiting Factor(s)

PRF(s): Prolactin Releasing Factor(s)

PRL: prolactine

Rx: Radiographie

SDHA: sulfate de déhydroépiandrostérone

SNC: Système Nerveux Central

T: temps

T3: Triiodothyrosine

T4: Tetraiodothyrosine

TDM: Tomodensitométrie (scanner)

TeBG: Testosterone Binding Globuline

TIDA: tubero-infundibular dopaminergic

TRH: Thyrotropin Releasing Hormon

TSH: Thyroid Stimulating Hormon

VIP: Vasoactive Intestinal Peptide

%: pourcentage

LISTE DES TABLEAUX.

Tableau 1: Classification des hyperprolactinémies basée sur le test séquentiel TRH – MCP ..... Annexe

Tableau 2: Médicaments hyperprolactinémiants .....Annexe

Tableau 3: Résumé des observations 35

Tableau 4: Répartition des cas d'hyperprolactinémie par âge et par sexe 40

Tableau 5: Distribution des cas d'hyperprolactinémie selon leurs étiologies 46

Tableau 6: Sexe ratio selon différentes études .....Annexe.

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Structure primaire de la prolactine monomère .....Annexe

Figure 2: Stratégie du diagnostic étiologique en présence d'une hyperprolactinémie ..... Annexe

Figure 3: Physiopathologie des hyperprolactinemies .....Annexe

Figure 4: **A.** Microadénome à PRL avant injection de gadolinium, en IRM (flèche).
B. Réhaussement de l'hypophyse normale après gadolinium (tête de flèche) .....Annexe

Figure 5: Macroadénome à PRL à développement suprasellaire, comprimant le chiasma optique (flèches).....Annexe

Figure 6: Stratégie de prise en charge des microadénomes à PRL, pendant la grossesse.....Annexe

Figure 7: Stratégie de prise en charge des macroadénomes à PRL (> 12 mm) pendant la grossesse .....Annexe

Figure 8: Répartition des cas d'hyperprolactinémie par sexe 40

Figure 9: Répartition des cas d'hyperprolactinémie par âge et par sexe 41

Figure 10: Distribution des cas d'hyperprolactinémie selon le motif de consultation.....42

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION.....1

CHAPITRE I : GENERALITES

1.1. NOTIONS FONDAMENTALES SUR LA PROLACTINE

1.1.1. STRUCTURE DE LA PROLACTINE.....2

1.1.2. SITES DE SYNTHESE ET DE SECRETION DE PROLACTINE.....4

1.1.3. REGULATION DE LA SECRETION DE PROLACTINE.....5

1.1.4. PHYSIOLOGIE DE LA SECRETION DE PROLACTINE.....10

1.1.5. ROLE PHYSIOLOGIQUE ET ASPECTS PHYSIOPATHOLOGIQUES DE LA PROLACTINE.....14

1.2. SYNDROME HYPERPROLACTINEMIQUE

1.2.1. EPIDEMIOLOGIE.....17

1.2.2. ASPECTS CLINIQUES.....17

1.2.3. ASPECTS BIOLOGIQUES.....19

1.2.4. ASPECTS MORPHOLOGIQUES.....21

1.2.5. AUTRES EXAMENS COMPLEMENTAIRES EN FONCTION DE L'ETIOLOGIE PROBABLE.....22

1.2.6. DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE DES HYPERPROLACTINEMIES.....22

1.2.7. ASPECTS THERAPEUTIQUES DES HYPERPROLACTINEMIES.....26

CHAPITRE II : MALADES, MATERIEL ET METHODES

2.1. NATURE ET CADRE DE L'ETUDE.....33

2.2. MALADES.....33

2.3. MATERIEL ET METHODES.....33

CHAPITRE III : RESULTATS

3.1. RESUME DES OBSERVATIONS.....35

3.2. DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES

3.2.1. PREVALENCE DE L'HYPERPROLACTINEMIE.....38

3.2.2. SEXE.....40

3.2.3. AGE.....40

3.3. DONNEES CLINIQUES

3.3.1. MOTIF DE CONSULTATION.....42

3.3.2. ASPECTS CLINIQUES DES OBSERVATIONS.....43

3.4. DONNEES PARACLINIQUES
3.4.1. DOSAGES PLASMATIQUES....44
3.4.2. BILAN MORPHOLOGIQUE....44
3.5. RESULTATS ETIOLOGIQUES....46
3.6. DONNEES THERAPEUTIQUES....47
3.7. EVOLUTION
3.7.1. EVOLUTION CLINIQUE....48
3.7.2. EVOLUTION BIOLOGIQUE....49

CHAPITRE IV : DISCUSSION ET REVUE DE LA LITTERATURE

4.1. EPIDEMIOLOGIE
4.1.1. PREVALENCE DE L'HYPERPROLACTINEMIE....50
4.1.2. SEXE....53
4.1.3. AGE....53
4.2. CLINIQUE
4.2.1. INFERTILITE....54
4.2.2. TROUBLES MENSTRUELS....54
4.2.3. GALACTORRHEE....55
4.2.4. DYSFONCTION ERECTILE ET/OU BAISSE DE LA LIBIDO....55
4.2.5. GYNECOMASTIE....56
4.3. ETIOLOGIES....57
4.4. EVOLUTION SOUS TRAITEMENT....59
4.4.1. EVOLUTION CLINIQUE....59
4.4.2. EVOLUTION BIOLOGIQUE....62
4.4.3. EVOLUTION MORPHOLOGIQUE SOUS TRAITEMENT MEDICAL....65

CHAPITRE V : CONCLUSION, RECOMMANDATIONS ET SUGGESTIONS

5.1. CONCLUSION....66
5.2. RECOMMANDATIONS ET SUGGESTIONS....67

BIBLIOGRAPHIE....68

ANNEXE

INTRODUCTION

L'hyperprolactinémie est un des désordres endocriniens de l'axe hypothalamo-hypohysaire le plus fréquemment rencontré **[1]**. Elle est plus fréquente chez la femme que chez l'homme. L'infertilité dans les couples, les troubles menstruels, sexuels et la galactorrhée en sont les principaux signes révélateurs. Elle touche environ 1 à 1,5% de la population générale **[2, 3, 4]**. Ce pourcentage augmente considérablement selon les motifs de consultation. Ainsi, au cours de l'infertilité, sa prévalence varie selon les séries, de 19,5 à 30% chez les femmes **[4, 5]** et de 12,2 à 21,1% chez les hommes **[6, 7, 8]**. En cas d'aménorrhée, elle varie de 20 à 40% selon les séries **[2, 9, 10, 11, 12, 13, 14]**.

Au Burundi, cette pathologie reste mal connue par le personnel soignant et par conséquent rarement diagnostiquée, ce qui porte préjudice pour le bien être du patient et de sa famille. La technique de dosage de la prolactinémie basale récemment introduite au Burundi offre un avantage certain dans le diagnostic positif de cette maladie. Néanmoins, d'autres examens complémentaires comme la neuro-radiologie (le scanner et l'IRM), les tests de stimulation et les techniques d'immunocytochimie permettant de poser le diagnostic étiologique font encore défaut dans notre pays.

Le choix du présent travail a été guidé par le souci d'investiguer cette pathologie endocrinienne qui est de loin d'être rare au Burundi.

Bien qu'il nous manque encore certains examens complémentaires précités, notre travail s'est proposé les objectifs suivants:

- Dégager la prévalence de l'hyperprolactinémie au Burundi,
- Sensibiliser le corps médical sur l'existence de cette pathologie,
- Contribuer à l'amélioration de la prise en charge des hyperprolactinémies au Burundi.

CHAPITRE I

GENERALITES

1.1. NOTIONS FONDAMENTALES SUR LA PROLACTINE.

La prolactine est une hormone synthétisée principalement par l'antéhypophyse et qui joue un rôle important dans plusieurs fonctions notamment dans la reproduction, la lactation et probablement dans les métabolismes hydro-éléctrolytique, glucidique et phospho-calcique, le système immunitaire, la fonction surrénalienne, etc.

1.1.1. STRUCTURE DE LA PROLACTINE.

1.1.1.1. Prolactine monomère.

Chez l'homme, la structure primaire de la prolactine est une chaîne polypeptidique qui comporte 199 acides aminés avec un poids moléculaire de 23 kDa. Elle dessine trois boucles suite à trois liaisons entre six cystéines (cys4-cys11, cys58-cys174, cys191-cys199)(Figure 1 en annexe)**[15]**. Cette hormone est codée par un gène situé sur le chromosome 6 **[16]**. D'autres structures secondaire et tertiaire ont été rapportées **[17]**.

1.1.1.2. Autres aspects moléculaires.

Bien que la forme prédominante de prolactine dans l'antéhypophyse a un poids moléculaire de 23 kDa, il existe plusieurs variants moléculaires de cette hormone. Toutes ces autres formes moléculaires ont une faible activité biologique.

a. Variants moléculaires par épissage différentiel des ARNm.

L'épissage différentiel des ARNm a été décrit comme une des sources des variants moléculaires de prolactine. Un variant moléculaire de 133 acides aminés a été démontré comme étant le produit d'un épissage différentiel des ARNm **[18]**. Mais ce mécanisme n'est pas considéré comme la principale source de variants moléculaires.

b. Isoformes.

Les isoformes de la prolactine correspondent à des variants moléculaires d'un poids de 23 kDa mais présentant des différences de charge électrique du fait de la désamidation ou de la phosphorylation **[15]**.

c. Formes clivées.

Elles correspondent à des fragments de 8, 14, 16 et 22 kDa. La signification physiologique de ces formes n'est pas actuellement connue. Ces fragments sont essentiellement formées dans l'hypothalamus et la glande mammaire **[15, 19, 20]**.

d. Formes lourdes.

Ces formes (big-prolactin de 50 kDa et big-big prolactin de 150 kDa) correspondent probablement à des agrégats de prolactine (dimères ou polymères) ou à des molécules de prolactine liées à d'autres protéines comme les immunoglobulines **[2, 15, 21]**.

e. Formes glycosylées.

Elles ont été retrouvées dans l'antéhypophyse et dans le plasma chez plusieurs espèces animales **[22]**.

1.1.2. SITES DE SYNTHESE ET DE SECRETION DE PROLACTINE.

a. Antéhypophyse.

La prolactine est principalement synthétisée par l'**antéhypophyse**. D'autres sites de synthèse de cette hormone ont été décrits.

b. Autres sites.

- Le **cerveau** en particulier l'**hypothalamus [23, 24]**.
- Le **placenta** secrète des protéines lactogènes qui partagent des similarités structurales avec la prolactine antéhypophysaire **[25]**.
- Les **cellules déciduales** secrètent une molécule prolactin-like semblable à la prolactine antéhypophysaire humeine, qui diffuse dans le liquide amniotique **[25, 26, 27]**.
- Le **myomètre [27, 28]**.
- La **glande mammaire** synthétise une partie de la prolactine retrouvée dans le lait maternel. L'autre partie provient de l'antéhypophyse via la circulation générale **[29]**.
- Le **système immunitaire:** les lymphocytes synthétisent la prolactine bioactive qui est similaire à celle de l'antéhypophyse **[30, 31]**.
- **Autres tissus** (ovaires, pancréas, fascia recta, etc): la prolactine y a été mise en évidence sans que l'on puisse dire si le tissu en est le lieu de synthèse. Les fibroblastes pourraient participer à sa synthèse **[27]**.

1.1.3. REGULATION DE LA SECRETION DE PROLACTINE.

La sécrétion de prolactine est régulée par de nombreux facteurs. Certains inhibent la sécrétion de cette hormone (PIFs: prolactin inhibiting factors) alors que d'autres la stimulent (PRFs: prolactin releasing factors). Nous distinguons les facteurs d'origine hypothalamique, hypophysaire et périphérique.

1.1.3.1. REGULATION HYPOTHALAMIQUE.

1.1.3.1.1. FACTEURS INHIBITEURS.

a. Dopamine.

Les cellules lactotropes ont spontanément une activité sécrétrice élevée. Mais, l'effet inhibiteur prépondérant de l'hypothalamus sur la sécrétion de prolactine, connu depuis longtemps, fait que cette hormone ne soit pas toujours élevée dans le sang. C'est vers les années 1980 que la dopamine a été acceptée comme principal PIF sur la base de différentes observations **[32]**.

Cependant, bien que le rôle majeur de la dopamine en tant qu'inhibiteur physiologique de la sécrétion de prolactine ne soit plus mis en cause, la dopamine n'est pas le seul PIF. D'autres PIFs de moindre efficacité comparés à la dopamine ont été mis en évidence.

b. Autres PIFs d'origine hypothalamique.

- Acides aminés inhibiteurs dont le principal est le GABA **[32, 33]**.
- Acétylcholine **[34, 35, 36]**.
- Somatostatine **[37,38]**.
- Calcitonine et CGRP (calcitonin gene related peptide) **[39, 40, 41, 42]**.
- Peptides atrial-natriurétiques **[43]**.
- Prolactine **[32]**.

1.1.3.1.2. FACTEURS STIMULATEURS.

- TRH (thyrotropin releasing hormone) **[32, 44]**.
- Ocytocine **[32, 45]**.
- Sérotonine **[32, 46]**.
- VIP (vasoactive intestinal peptide) **[32, 47, 48, 49]**.
- Acides aminés excitateurs représentés par le glutamate et l'aspartate **[50,51,52,53]**.
- Opioïdes endogènes **[32, 54, 55]**.
- Angiotensine II (ANG II) **[32, 56]**.
- Histamine **[57, 58, 59, 60]**.
- Vasopressine **[61]**.
- Galanine **[62, 63, 64]**.
- Cholécystokinine **[65, 66]**.
- CRH (corticotropin-releasing hormone) **[67, 68, 69]**.

1.1.3.1.3. D'AUTRES FACTEURS AVEC ACTIONS MAL CONNUES.

Divers auteurs ne sont pas unanimes sur les différentes actions des facteurs suivants dans la régulation hypothalamique de la sécrétion de prolactine:

- la bombésine et les peptides apparentés **[70, 71, 72, 73]**,
- la noradrénaline et l'adrénaline **[74, 75]**,
- la substance P **[76, 77, 78]**,
- la neurotensine **[79]**,
- le neuropeptide Y **[80, 81]**,
- les endothélines **[32, 82]**,
- certains gaz **[83, 84, 85]**.

1.1.3.2. REGULATION INTRAHYPOPHYSAIRE.

1.1.3.2.1. Le lobe antérieur.

Au niveau de ce lobe, la régulation de la sécrétion de prolactine se fait par deux mécanismes:

- autocrinie et paracrinie: quatre types de cellules sont capables d'agir par paracrinie sur les cellules lactotropes. Il s'agit des cellules lactotropes elles-mêmes, gonadotropes, corticotropes et folliculaires. Les différents facteurs synthétisés par ces dernières sont:
  - les facteurs stimulateurs:
    - le VIP **[86, 87]**,
    - la galanine **[88]**,
    - l'ANG II **[89, 90]**,
    - la substance P **[91]**,
    - l'EGF (epidermal growth factor) **[92]**,
    - le NGF (nerve growth factor) **[93]**,
    - les cytokines: l'IL-6 **[94, 95]**,
  - les facteurs inhibiteurs:
    - les endothélines **[96, 97]**,
    - la prolactine **[32, 98]**,
    - le TGF (transforming growth factor) **[99]**,
    - la calcitonine **[41]**,
    - l'acétylcholine **[100]**,
- interactions cellulaires à travers les liaisons cellulaires **[101, 102, 103]**.

1.1.3.2.2. Le lobe intermédiaire.

a. PRF du lobe intermédiaire.

Des travaux récents ont démontré que le lobe intermédiaire contient un PRF dont la structure chimique n'est pas encore identifiée. C'est un polypeptide dont le poids moléculaire avoisine 1000 Da **[32]**.

b. α-MSH (alpha-melanocyte-stimulating hormone).

L'α-MSH, synthétisée par le lobe intermédiaire, participe dans la régulation de la sécrétion de prolactine en augmentant la sensibilité des cellules lactotropes aux secrétagogues suite à l'élévation du calcium intracellulaire **[104, 105]**.

1.1.3.3. REGULATION PERIPHERIQUE.

1.1.3.3.1. FACTEURS INHIBITEURS.

a. Progestérone (ovaires).

Les effets de la progestérone sur la sécrétion de prolactine restent contradictoires d'après différentes études effectuées **[32, 106, 107]**.
Cependant, tant les faits expérimentaux que certains faits cliniques sont davantage en faveur d'un contrôle négatif de la sécrétion de prolactine par la progestérone. De plus, l'équilibre oestroprogestatif semble essentiel au maintien d'un taux de prolactine normal dans le plasma.

b. Glucocorticoïdes (glandes surrénales).

Les glucocorticoïdes stimuleraient l'activité tyrosine hydroxylase des neurones TIDA (tubero-infundibular dopaminergic) entraînant ainsi l'inhibition de la sécrétion de prolactine **[108]**. Ils diminueraient également le nombre de cellules lactotropes **[109]**.

c. Hormone lactogène placentaire (placenta).

Le placenta secrète une hormone lactogène dont l'activité biologique est similaire à celle de la prolactine. Cet hormone inhibe la sécrétion de prolactine **[110, 111, 112]**.

d. PIF utérin (endomètre utérin).

L'utérus, plus précisément l'endomètre, secrète dans le sang un facteur qui agit directement sur les cellules lactotropes en inhibant leur sécrétion de prolactine **[113, 114]**.

e. Hormones thyroïdiennes: T3 et T4 (thyroïde).

Les hormones thyroïdiennes inhibent la sécrétion de prolactine en stimulant le système TIDA **[115]**.

1.1.3.3.2. FACTEURS STIMULATEURS.

a. Oestrogènes (ovaires).

Les oestrogènes contrôlent les taux plasmatiques de prolactine dans de nombreuses espèces animales, y compris l'homme.
Au niveau hypophysaire, elles stimulent la synthèse, le stockage et la sécrétion de prolactine. Elle augmente également la taille et le nombre de cellules lactotropes **[32]**.
Au niveau hypothalamique, elle diminue l'effet inhibiteur exercé par la dopamine sur l'antéhypophyse **[116]**.

b. Testostérone (testicules).

S'il a été démontré, in vivo, que la testostérone peut stimuler la sécrétion de prolactine, la dihydrotestostérone inhibe à l'inverse la libération de prolactine in vitro à partir de cultures de cellules hypophysaires **[32]**. On peut donc se demander si l'effet de la testostérone in vivo n'est pas la conséquence de sa conversion en oestrogènes au niveau de l'hypothalamus.

c. Leptine (tissu adipeux).

La leptine, produit du gène de l'obésité, est une hormone synthétisée par le tissu adipeux et qui agit au niveau du SNC pour réguler le poids corporel. Elle stimule également la sécrétion de prolactine **[117, 118]**.

1.1.4. PHYSIOLOGIE DE LA SECRETION DE PROLACTINE.

La prolactine est secrétée selon un rythme circadien. La valeur maximale de la prolactinémie se situe en deuxième moitié de la nuit vers 2h du matin alors que le taux le plus bas se rencontre en fin de matinée **[27]**.
Autrefois, on pensait que, chez l'homme, l'élévation nocturne du taux de prolactine était due au sommeil **[27]**. Mais, de récentes expériences prouvent que ce rythme circadien est maintenu indépendamment du rythme du sommeil **[119]**. Ce rythme circadien a été également retrouvé chez la femme enceinte et chez la femme allaitante **[27]**.

1.1.4.1. EN FONCTION DE L'AGE.

a. In utero.

La prolactine peut être dosée dans le sang circulant dès la 10ème semaine de vie intra-utérine. Elle s'élève progressivement jusqu'à la 20ème semaine de gestation où les taux retrouvés sont proches de ceux d'un adulte (20 ng/ml). L'augmentation de la sécrétion se poursuit jusqu'à la 42ème semaine. La prolactinémie est alors en moyenne de 260 ng/ml **[27]**.

b. A la naissance.

La prolactinémie mesurée dans le sang du cordon est corrélée à l'âge gestationnel de l'enfant **[27]**.

c. L'enfance.

La prolactinémie chute brutalement à 50-80 ng/ml dans la semaine qui suit la naissance. Elle atteint le taux moyen de 5 à 10 ng/ml vers la 6ème semaine de vie. Ce taux reste stable, tant chez la fille que chez le garçon, jusqu'à la puberté **[27]**.

d. L'adolescence.

A la puberté, une augmentation de la sécrétion de prolactine est constatée chez la fille, contemporaine du développement mammaire et parallèle à la sécrétion d'oestadiol **[27]**.

e. L'âge adulte.

- **Sexe féminin**: La prolactinémie atteint les normes de la femme adulte dans les mois qui suivent les premières règles. La valeur moyenne pour la femme adulte est de 8 ng/ml avec des variations de 2 à 20 ng/ml **[27, 120]**. Au cours du cycle menstruel, les variations du taux de prolactine circulante sont controversées: augmentation progressive durant la phase folliculaire, pic peu important en période ovulatoire et taux moyen en phase lutéale supérieur à celui de la phase folliculaire **[27]**.

- **Sexe masculin**: Chez l'homme, le taux de prolactine varie peu. Le taux faible de prolactine persiste toute la vie, en moyenne 5 ng/ml (variation de 1 à 15 ng/ml) **[27, 120]**.

- **Sujet âgé**: Chez la femme après la ménopause, les taux de prolactine redescendent à des valeurs prépubertaires. Chez l'homme, il n'existe pas de variation significative des taux de prolactine **[27]**.

1.1.4.2. EN FONCTION DE LA SITUATION PHYSIOLOGIQUE.

a. La lactation.

Au cours de l'allaitement, la prolactinémie basale reste à des valeurs supérieures à la normale jusqu'au 6ème mois d'allaitement. Pendant les tétées, il y a des pics de prolactine (150-200 ng/ml) **[27]**.

b. Les rapports sexuels.

Au cours des rapports sexuels, une hyperprolactinémie a été décrite **[27, 121, 122]**. En effet chez les rates, l'accouplement ou la stimulation du col utérin entraîne l'augmentation de la sécrétion de prolactine nécessaire au maintien du corps jaune alors que, chez celles qui ne s'accouplent pas, la phase lutéale est courte suite au manque de prolactine suffisante **[121, 122]**.

c. La grossesse.

La prolactinémie augmente au cours de la grossesse. Dès la fin du 1er trimestre, la prolactinémie s'élève et va atteindre, parfois dépasser 100 à 200 ng/ml à la fin du 3ème trimestre de grossesse.
Cette augmentation est dépendante essentiellement de la production croissante d'oestrogènes par le placenta **[27, 123, 124]**.
A l'accouchement, les taux de prolactine diminuent au cours du travail. Il se produit un pic sécrétoire dans les heures qui suivent la délivrance. En l'absence d'allaitement, les concentrations basales de prolactine diminuent et reviennent aux valeurs normales au cours de la 3ème semaine du post-partum **[27]**.

d. Le repas.

Une hyperprolactinémie transitoire peut survenir dans les 45 minutes qui suivent un repas **[27]**.

e. L'exercice physique.

Après un effort physique intense ou prolongé, une hyperprolactinémie physiologique peut être observée. Pour certains, il serait la conséquence d'une augmentation de la bêta-endorphine hypothalamique **[27]**.

f. Certains stimuli extéroceptifs.

Divers auteurs ont démontré l'action stimulatrice de certains stimuli tels que:

- la lumière **[27, 125]**,
- l'audition **[126]**,
- l'olfaction **[127]**,
- le stress **[27]**.

1.1.5. ROLE PHYSIOLOGIQUE ET ASPECTS PHYSIOPATHOLOGIQUES DE LA PROLACTINE.

1.1.5.1. LA LACTATION.

La prolactine est indispensable à l'initiation de la sécrétion lactée après l'accouchement. Elle participe également en association avec d'autres hormones au développement et à la différenciation de la glande mammaire **[27]**. Au cours de l'hyperprolactinémie, la galactorrhée observée est la conséquence directe de l'action trophique de la prolactine sur la glande mammaire mais aussi chez la femme, de l'imprégnation oestrogénique du sein. Le déficit en oestrogènes secondaire à l'hyperprolactinémie peut entraîner dans un second temps l'arrêt de la galactorrhée **[128]**.

1.1.5.2. LA REPRODUCTION.

a. Les fonctions ovariennes.

- **Maturation folliculaire et ovocytaire**: à concentration physiologique, la prolactine présente dans le liquide folliculaire semble jouer un rôle dans la maturation folliculaire et ovocytaire **[27]**. Au cours de l'hyperprolactinémie, il existe une inhibition de la sécrétion pulsatile de GnRH, entraînant un hypogonadisme hypogonadotrophinique **[27, 120]**.

- **Formation du corps jaune**: il a été démontré que la production de progestérone par les cellules de la granulosa est dépendante des concentrations de prolactine du milieu. A concentration physiologique, elle semble indispensable à la production adéquate de progestérone **[27, 129]**. Au cours de l'hyperprolactinémie, l'excès de prolactine a un rôle lutéolytique en stimulant le catabolisme de la progestérone et en diminuant le nombre de récepteurs à LH sur les cellules de la granulosa **[27, 130]**.

b. Les fonctions testiculaires.

- **Stéroïdogénèse**: la prolactine module le nombre de récepteurs à LH et augmente la sensibilité du testicule à l'action des gonadotrophines. Elle pourrait également moduler l'activité des enzymes intervenant dans la synthèse des androgènes **[27]**. Lors de l'hyperprolactinémie, diverses anomalies de la stéroïdogénèse ont été rapportées: augmentation du nombre de récepteurs à LH, diminution de la capacité de fixation de la TeBG avec augmentation du pourcentage de la fraction libre de testostérone, diminution de la 5 alpha-réductase responsable d'une diminution de la conversion de la testostérone en DHT et d'une diminution de l'activité aromatase **[27, 131]**.

- **Spermatogénèse**: à l'état physiologique, la prolactine pourrait jouer un rôle adjuvant sur la spermatogénèse et sur le pouvoir fécondant du sperme. Elle semble également jouer un rôle trophique sur la prostate et les vésicules séminales probablement en synergie avec les androgènes **[27]**.

1.1.5.3. LA FONCTION SURRENALIENNE.

A concentration physiologique, la prolactine semble jouer un rôle dans la sécrétion d'androgènes et de glucocorticoïdes.
Au cours de l'hyperprolactinémie, une augmentation des concentrations plasmatiques du SDHA et de corticostérone a été rapportée **[27]**.

1.1.5.4. LA FONCTION IMMUNITAIRE.

Chez les rats, la prolactine joue un rôle significatif dans la régulation de l'immunité. Elle stimule cette dernière **[27, 132]**. Cependant, dans l'espèce humaine, malgré la publication des cas d'hyperprolactinémie associés à des maladies auto-immunes **[133, 134]**, le rôle joué par la prolactine sur le système immunitaire demeure mal connu **[27, 131]**.

1.1.5.5. LES METABOLISMES HYDROELECTROLYTIQUE ET GLUCIDIQUE.

La prolactine intervient dans les métabolismes hydroélectrolytique et glucidique de nombreuses espèces animales **[27, 135, 136, 137, 138]**. Cependant, chez l'homme, des études approfondies doivent être réalisées pour affirmer le rôle physiologique de la prolactine dans ce domaine **[131]**.

1.1.5.6. LE METABOLISME PHOSPHOCALCIQUE.

Des études chez le rat et le poulet retrouvent respectivement une élévation de la calcémie et de la calciurie sous l'effet de la prolactine **[27]**.
La diminution de la densité osseuse lombaire constatée chez les sujets hyperprolactinémiques est, pour certains, due à une action directe de la prolactine sur l'os, puisque sans corrélation avec les taux d'oestrogènes circulants et corrigée par la normalisation des taux de prolactine. Pour d'autres, l'ostéopénie serait secondaire à l'hypogonadisme induit **[27]**.

1.1.5.7. L'ANGIOGENESE.

Les fragments de prolactine de 14 et 16 kDa inhiberaient l'angiogénèse **[20]** tandis que la prolactine intacte a des propriétés angiogéniques **[139]**. Ces fragments pourraient être utilisés dans le traitement des tumeurs.

1.2. SYNDROME HYPERPROLACTINEMIQUE.

1.2.1. EPIDEMIOLOGIE.

L'hyperprolactinémie, qui représente une sécrétion exagérée de prolactine, est un des désordres endocriniens de l'axe hypothalamo-hypophysaire le plus fréquemment rencontré **[1]**. Dans la population générale, elle est relativement rare. Elle touche environ 1 à 1,5% des adultes **[2, 3, 4]**. Ce pourcentage augmente, parfois considérablement, selon certains motifs de consultation. La population de sexe féminin est la plus atteinte.

1.2.2. ASPECTS CLINIQUES.

a. Chez la femme en âge de concevoir [9, 10, 44, 115, 120, 131] .

- Troubles menstruels et infertilité:
  - spanioménorrhée et/ou oligoménorrhée pouvant précéder pendant de nombreuses années une aménorrhée secondaire,
  - l'aménorrhée peut s'installer d'emblée: aménorrhée primaire,
  - dysovulation avec phase lutéale courte,
  - cycles anovulatoires, monophasiques ,
  - stérilité inexpliquée.
- Galactorrhée spontanée ou provoquée.
- Dysfonctionnement sexuel:
  - baisse de la libido, des capacités orgasmiques,
  - dyspareunie,
  - atrophie vaginale.
- Discret hirsutisme.
- Prise de poids .
- Signes compressifs évocateurs d'un syndrome tumoral: céphalées rétro-orbitaires, baisse de l'acuité visuelle, hémianopsie bitemporale, crises comitiales, hypertension intracrânienne, paralysies oculomotrices, exophtalmie, épistaxis, rhinorrhée, hydrocéphalie, etc....

- Autres éléments du syndrome hyperprolactinémique: ostéoporose, troubles psychiques à type d'hostilité, d'anxiété, de dépression, etc....

b. Chez la femme ménopausée [9, 44] .

Si le syndrome d'hyperprolactinémie est présent, il se traduit par des signes compressifs dus à un macroadénome hypophysaire.

c. Chez l'homme [9, 44, 115, 120, 131] .

- Troubles sexuels:
  - impuissance érectile sporadique ou permanente,
  - diminution de la libido.
- Infertilité isolée ou associée à l'impuissance érectile.
- Gynécomastie.
- Galactorrhée.
- Prise de poids.
- Signes compressifs.

d. Avant et pendant la période pubertaire [9, 115, 131].

Avant la puberté, une hyperprolactinémie n'a aucune expression clinique dans la plupart des cas. A l'âge de la puberté, il y a un retard pubertaire avec une aménorrhée primaire et une galactorrhée chez la fille et chez le garçon, une exagération ou non de la gynécomastie pubertaire. Les signes compressifs peuvent apparaître car chez l'enfant et l'adolescent, le macroprolactinome est plus fréquent que le microprolactinome.

e. Dans les deux sexes et à tout âge.

Il peut y avoir d'autres signes cliniques associés:

- lorsqu'une autre pathologie est la cause de l'hyperprolactinémie. C'est le cas par exemple de l'hypothyroïdie périphérique, de la maladie de Cushing, de l'insuffisance rénale ou hépatique, etc....

- lorsqu'il y a compression de la tige pituitaire et du parenchyme antéhypophysaire par une tumeur, entraînant l'hypopituitarisme.

1.2.3. ASPECTS BIOLOGIQUES.

Différentes méthodes de dosage de prolactine sont utilisées et permettent d'évaluer globalement un certain nombre de formes circulantes de prolactine, de poids moléculaires différents (little, big et big big). On distingue **[140]**:

- des techniques avec marqueurs radioactifs:
  - dosage radio-immunologique classique: RIA (radio-immunology assay),
  - dosage immuno-radiométrique: IRMA (immuno-radiometric assay);
- une technique avec marqueurs enzymatiques: EIA (enzymatic immunology assay);
- des techniques avec marqueurs constitués par des molécules susceptibles d'émettre de la lumière sous l'effet d'une excitation appropriée, qui peut être lumineuse (photoluminescence) ou chimique (chimioluminescence ou bioluminescence selon le type d'émission).

La technique chromatographique permet de séparer les trois formes moléculaires de prolactine.

a. Dosage de la prolactinémie basale [44, 115,124, 140] .

Les valeurs normales de prolactine dans les deux sexes dépendent de la méthode utilisée par le laboratoire et sont en moyenne entre 5 et 20 ng/ml (150 et 600 mUI/l). Le prélèvement doit se faire le matin à jeun, au maximum 2 h après le levé, entre 8 et 12 h, au moyen d'un cathéter posé 20 minutes avant pour éviter le stress lié au prélèvement. On fait deux à trois prélèvements espacés de 10 à 20 minutes. Le patient doit être au repos et respecter au moins 12 h de temps entre le prélèvement et la prise d'un médicament.

b. Tests dynamiques [115, 120, 131, 141].

Ces tests permettent de distinguer les différents types d'hyperprolactinémies:

- **Test de stimulation par la TRH**: c'est la stimulation directe des cellules lactotropes. Le protocole consiste à injecter 200 µg de protiréline (stimu-TSH®) en IVD et à doser la prolactinémie à T 0, 15, 30, 60 minutes. La réponse est positive si le taux de base double.
- **Test de stimulation par des antagonistes dopaminergiques**: il s'agit du levé du tonus dopaminergique. Le protocole consiste à injecter 10 mg de métoclopramide (primpéran®) en IVD et de doser la prolactinémie à T 0, 15, 30, 60 minutes.
- **Test séquentiel**: il s'agit d'un couplage des tests TRH-MCP. On commence par le test TRH selon le protocole précédant suivi du test au MCP à T 60. Les paramètres étudiés sont:
  - la valeur de prolactine de base,
  - le pourcentage d'augmentation de prolactine:
    $$\frac{\text{(Valeur du pic – valeur en base)}}{\text{valeur en base}} \times 100,$$
  - le delta de prolactine (valeur du pic – valeur en base).

  La réponse aux tests est considérée comme nulle lorsque l'augmentation est inférieure à 100% et comme faible lorsque le pourcentage d'augmentation est supérieur à 100% mais en-deçà de la limite inférieure des témoins (300%) **[141]**.
  Une classification des hyperprolactinémies basée sur ce test séquentiel a été proposée (Tableau 1 en annexe).
- **Tests de freinage** (dopamine, bromocriptine, L-dopa): ces tests ont peu d'intérêt dans la recherche étiologique car l'inhibition exercée par ces agonistes dopaminergiques est efficace quelle que soit la cause de l'hyperprolactinémie. Lorsqu'elle est défectueuse, il faut évoquer l'existence d'un trouble de la réceptivité que l'on observe dans certains adénomes à prolactine résistants à la bromocriptine. Dans cette situation bien particulière, on préconise maintenant le test de freinage à la bromocriptine injectable d'action prolongée, qui authentifie la résistance avec plus de fiabilité que la forme orale.

1.2.4. ASPECTS MORPHOLOGIQUES [44, 115, 131, 142].

a. Les radiographies standards de la selle turcique.

Les radiographies standards de la selle turcique (le profil et la face haute) demeurent toujours informatives dans la détection d'anomalies organiques de la région sellaire. Les modifications telles que la selle turcique agrandie, déformée ou asymétrique, paroi osseuse amincie ou rompue, double fond sellaire, etc... sont évocatrices d'adénome hypophysaire surtout si cette sémiologie est au complet. Cependant, ces radiographies sont habituellement normales en cas de microadénomes hypophysaires.

b. Le scanner ou la tomodensitométrie hypophysaire.

Il permet le diagnostic d'un adénome hypophysaire de plus de 2 mm de diamètre. Les signes en faveur d'une tumeur hypophysaire sont:

- sur les clichés sans injection: bombement du pôle supérieur de l'hypophyse, augmentation de hauteur unilatérale, anomalies du plancher (amincissement, inclinaison), déviation de la tige pituitaire, hypodensité,
- à l'angio-scanner: déplacement du lit capillaire, retard localisé d'imprégnation de la glande, prise de contraste intense et fugace, parfois l'hypophyse tumorale se traduit par une hypodensité.

c. L'IRM hypophysaire (imagerie par résonance magnétique).

Sa supériorité repose sur la détection de certains microadénomes non visibles au scanner et précise les caractères hémorragiques ou nécrosés. Elle a un intérêt majeur dans le bilan préopératoire des macroadénomes, définissant avec précision les rapports de la tumeur avec les structures anatomiques adjacentes.

1.2.5. AUTRES EXAMENS COMPLEMENTAIRES EN FONCTION DE L'ETIOLOGIE PROBABLE.

- Explorations neuro-ophtalmologiques en cas de syndrome tumoral:
  - étude du champ visuel par campimétrie pour recherche d'hémianopsie bitemporale,
  - mesure de l'acuité visuelle à la recherche d'une baisse qui sera chiffrée,
  - fond d'oeil à la recherche d'une atrophie du nerf optique;
- Echographie pelvienne et Coelioscopie à la recherche des ovaires polykystiques;
- Dosage de T3, T4 et TSH en cas de suspicion d'une hypothyroïdie périphérique;
- Différents dosages biologiques en fonction de l'étiologie probable comme le cushing, l'insuffisance rénale ou hépatique, l'hyperparathyroïdie, syndrome des OPK, etc...;
- Immunocytochimie des pièces opératoires;
- Etc...

1.2.6. DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE DES HYPERPROLACTINEMIES.

1.2.6.1. MOYENS DIAGNOSTIQUES.

- L'**anamnèse** permet de chercher essentiellement la notion de prise des médicaments hyperprolactinémiants, les causes physiologiques et de cerner les signes fonctionnels d'hyperprolactinémie ou de toute autre pathologie suspectée comme susceptible d'engendrer une hyperprolactinémie, orientant ainsi vers telle ou telle étiologie.

- L'**examen clinique** recherche les signes physiques d'hyperprolactinémie précédemment décrits, ceux d'autres pathologies susceptibles d'entraîner une hyperprolactinémie ainsi que les signes d'un éventuel hypopituitarisme.

- Le **taux de la prolactinémie basale** possède une excellente valeur d'orientation. Si la prolactinémie est supérieure à 100 ng/ml, 60% des patients vont présenter à l'imagerie un prolactinome **[143]**. Il y a une quasi certitude de prolactinome si l'hyperprolactinémie est supérieure à 200 ou 300 ng/ml **[44, 115, 120, 124, 143]** . Entre 20 et 100 ng/ml, toute étiologie est possible **[44, 141]**.

- Les **tests dynamiques** plus particulièrement le test séquentiel TRH-MCP, permettent de donner une orientation étiologique de l'hyperprolactinémie.

- Les **examens morphologiques neuro-radiologiques**: leur finalité est de déceler une image intra ou extrasellaire pathologique pouvant expliquer l'origine adénomateuse ou tumorale de l'hyperprolactinémie.

- L'**immunocytochimie** des pièces opératoires est le seul examen apportant la certitude diagnostique de l'hyperprolactinémie adénomateuse **[120, 131]**.

- Les **autres examens** complémentaires en fonction de l'étiologie probable.

1.2.6.2. ETIOLOGIES DES HYPERPROLACTINEMIES.

On individualise deux grands types d'hyperprolactinémie: physiologique et pathologique. La figure 2 montre la stratégie diagnostique en cas d'hyperprolactinémie.

1.2.6.2.1. Hyperprolactinémies physiologiques [4, 27, 131].

Elles sont observées au cours de la grossesse (figure 3 A), dans le post-partum, au cours de l'allaitement, de l'hypoglycémie, de l'exercice physique, de la stimulation répétée des mamelons, des relations sexuelles, à la naissance, lors du stress, pendant le sommeil, après le repas, etc....

1.2.6.2.2. Hyperprolactinémies pathologiques.

a. Hyperprolactinémies primaires.

Elles regroupent des hyperprolactinémies adénomateuses (prolactinomes et adénomes mixtes) ainsi que des hyperprolactinémies primaires idiopathiques:

- Le **prolactinome** (figure 3 D) est le plus fréquent des adénomes hypophysaires (50 à 80%) **[44, 115, 124]**. On parle de microadénome (figure 4) lorsque le diamètre de ce dernier est inférieur à 10 mm et de macroadénome (figure 5) si le diamètre est supérieur à 10 mm **[10, 115, 120, 123, 141]**. Généralement dans les prolactinomes, la prolactinémie basale est supérieure à 100 ng/ml **[44, 115, 120, 124, 143]**.

- Les **adénomes mixtes**: le plus fréquent d'entre eux est le somatoprolactinome s'accompagnant d'une hyperprolactinémie. Il représente 20% des cas d'acromégalie. Certains adénomes corticotropes, thyréotropes ou gonadotropes s'accompagnent aussi d'une hyperprolactinémie d'origine adénomateuse **[44, 115]**.
- Les **hyperprolactinémies primaires "idiopathiques"** sont évoquées:
  - en absence de toute cause évidente de l'élévation de la prolactine,
  - une imagerie hypophysaire strictement normale et
  - surtout avec une absence de réponse au test séquentiel TRH-MCP qui est proche de celle des prolactinomes **[131, 141]**.

  L'évolution de ces hyperprolactinémies primaires idiopathiques est en tous points analogue à celle des hyperprolactinémies des microprolactinomes non opérés. S'agit-il effectivement d'un prolactinome trop petit pour être visualisé ? **[131, 141, 144, 145]**.

b. Hyperprolactinémies secondaires.

Ici, l'hypophyse est saine. Elles regroupent les causes fonctionnelles lorsque l'hyperprolactinémie est la conséquence d'une perturbation endocrinienne ou métabolique et les causes organiques en cas de "déconnexion" hypothalamo-hypophysaire.

- Hyperprolactinémies fonctionnelles: elles sont modérées, la prolactinémie ne dépasse pas 50 ng/ml en règle générale. Elles résultent des étiologies suivantes:
  - **Hyperprolactinémies iatrogènes**: sont de plus en plus fréquentes, faciles à reconnaître si l'on dirige correctement l'anamnèse. Les médicaments impliqués agissent par différents mécanismes: blocage des récepteurs dopaminergiques, diminution de la synthèse de la dopamine, stimulation directe de la sécrétion de prolactine, etc... (figure 3 A et B). certains sont repris dans le tableau 2 en annexe **[2, 10, 44, 115, 120, 128, 131, 141, 146]** .

- **Hyperprolactinémie et autres pathologies endocriniennes [10, 44, 115, 131, 141]**:
  - l'hypothyroïdie périphérique,
  - le syndrome des ovaires micropolykystiques (OPK),
  - l'hyperparathyroïdie et pseudo-hypoparathyroïdie,
  - la maladie de cushing,
  - l'hyperandrogénie associée à l'hirsutisme,
  - etc....
- **Hyperprolactinémie et affections générales [10, 44, 115, 131, 141]**:
  - insuffisance rénale aiguë ou chronique,
  - insuffisance hépatique,
  - la porphyrie,
  - la chirurgie mammaire et thoracique,
  - les traumatismes ou brûlures de la paroi thoracique,
  - etc....
- **Hyperprolactinémies secondaires "idiopathiques"**: elles sont distinctes des formes primaires idiopathiques car caractérisées par une réponse à la stimulation par le test séquentiel TRH-MCP en dehors d'un contexte étiologique **[131, 141]**. certains travaux ont démontré que l'une des étiologies de ces formes est la présence d'autoanticorps anti-prolactine **[131, 147, 148]**.
- **Hyperprolactinémies dues à des formes moléculaires anormales de prolactine [2, 15, 21, 115, 131]** : elles sont le plus souvent retrouvées par hasard. Ce sont des hyperprolactinémies asymptomatiques dans la plupart des cas. Elles sont caractérisées par l'excès, mis en évidence par chromatographie, de big ou big-big prolactin dans le sérum (macroprolactinémie). D'après BOUGNERES P et CHANSON P, elles représentent 26% des hyperprolactinémies biologiques **[21]**.

- Hyperprolactinémies organiques: elles sont en rapport avec tout processus pathologique intra ou suprasellaire comprimant ou détruisant le système porte, entraînant ainsi une "déconnexion" hypothalamo-hypophysaire (figure 3 C) **[44, 115, 131, 141]**:
  - **Pathologies tumorales**:
    - suprahypophysaires: craniopharyngiome, germinome, méningiome, pinéalome, astrocytome, métastases, etc....
    - hypophysaires: adénomes non lactotropes .
  - **Maladies inflammatoires et infiltratives**: sarcoïdose, tuberculome, lymphome, histiocytose X, pituicytome, leucose, etc....
  - **Autres**:
    - séquelles de traumatisme (section de la tige pituitaire), de radiothérapie encéphalique,
    - arachnoïdocèle,
    - selle turcique vide,
    - malformations vasculaires,
    - hydrocéphalie,
    - etc....

1.2.7. ASPECTS THERAPEUTIQUES DES HYPERPROLACTINEMIES.

Toute hyperprolactinémie symptomatique nécessite un traitement. L'attitude thérapeutique est fonction du type de celle-ci.

1.2.7.1. BUTS DU TRAITEMENT.

- Sur le plan clinique: corriger les troubles menstruels, l'infertilité, les dysfonctions sexuelles, la galactorrhée, les troubles visuels, etc...
- Sur le plan biologique: normaliser la prolactinémie,
- Sur le plan morphologique: diminuer la taille, au mieux guérir la tumeur lorsqu'elle en est la cause de l'hyperprolactinémie.

1.2.7.2. MOYENS THERAPEUTIQUES.

a. Traitement médical.

Les agonistes dopaminergiques sont des médicaments de choix d'une hyperprolactinémie. Ils appartiennent essentiellement à deux groupes à savoir:

- les dérivés des alcaloïdes de l'ergot de seigle dont le chef de fil est la **bromocriptine** (Parlodel®). La forme ordinaire per os est la mieux connue. La dose quotidienne usuelle est de 7,5 mg en 2 ou 3 prises, atteinte par pallier pour éviter les effets secondaires **[10, 115, 131, 149]**. D'autres formes de bromocriptine à libération prolongée sont en cours d'expérimentation et semblent être une alternative thérapeutique à la bromocriptine ordinaire. C'est le cas de la bromocriptine SRO (slow release oral) **[150, 151, 152, 153]**, de la bromocriptine injectable LAR (long acting repeatable) **[149, 151, 153, 154]** et de la bromocriptine injectable LA (long acting) **[149, 153]**. Les autres dérivés des alcaloïdes de l'ergot de seigle sont le lisuride, le pergolide , la métergoline, le terguride, la **cabergoline** (Dostinex®). Les effets de ces derniers sont comparables à ceux de la bromocriptine sauf la cabergoline qui s'est révélée plus efficace avec une meilleure tolérance par rapport à la bromocriptine. Elle est utilisée à des doses de 400 à 2000 µg/semaine en 1, 2 ou 3 prises orales **[1, 10, 149, 153, 155]**.
- les dérivés des quinolines: la **quinogolide** (CV 205-502) ou Norprolac® a les mêmes caractéristiques pharmacologiques que la cabergoline. Cet agoniste dopaminergique présente une efficacité thérapeutique remarquable et une meilleure tolérance par rapport à la bromocriptine. Il trouve notamment son indication dans certains cas de prolactinomes résistants à la bromocriptine (5 à 15%), c'est à dire l'absence de normalisation de la prolactinémie et de réduction de la taille tumorale après 3 mois de traitement par des doses supérieures ou égales à 10 ou 15 mg/24 h. La dose la plus communément employée est de 75 à 150 µg/j en une prise **[10, 115, 120, 123, 124, 131, 149, 156]** .

b. Traitement chirurgical.

La voie transsphénoïdale (également dite rhinoseptale ou basse) est de loin la plus utilisée, la voie transfrontale (haute) étant réservée, dans de rares cas, à des adénomes invasifs suprasellaires inaccessibles à la voie basse **[157]**.
Quelques complications chirurgicales sont observées surtout après intervention sur des macroadénomes à expansion suprasellaire. Il s'agit **[10, 115, 131, 157]**:

- d'une fuite de LCR (2% des cas) et d'un risque de méningite par brèche duremérienne,
- du syndrome de selle vide secondaire (0,2% des cas),
- d'aggravations visuelles (0,3% des cas),
- des troubles endocriniens: insuffisance antéhypophysaire partielle, diabète insupide, etc... (<0,5% des cas).

c. La radiothérapie.

Sa place est de plus en plus restreinte. Elle a peu d'efficacité sur la normalisation de la prolactine la première année. La fréquence de ces effets secondaires est dominée par l'hypopituitarisme variant de 12,5 à 93,3% d'où sa prescription après échec des moyens médicamenteux et chirurgicaux **[131, 158]**.

1.2.7.3. ATTITUDES THERAPEUTIQUES DES HYPERPROLACTINEMIES.

a. Microprolactinomes.

Pour les microprolactinomes, il n'y a pas de consensus en faveur du traitement médical ou de la chirurgie **[10, 123, 157]**.

Pour certaines équipes, les microprolactinomes doivent être opérés de première intention puisque c'est à ce stade que l'on a le maximum de chances de guérir définitivement un malade et de ne pas lui imposer un traitement médicamenteux probablement définitif. Le traitement médical est proposé dans un faible pourcentage de cas où les taux de prolactine ne sont pas normalisés en postopératoire ou en cas d'une éventuelle récidive **[120, 157]**.

Pour d'autres, le traitement médical est choisi en première intention, le traitement chirurgical étant réservé à l'échec de ce dernier **[10, 44, 159]**.
Dans tous les cas, il faut tenir compte du choix du patient après lui avoir bien expliquer les avantages et inconvénients de chaque méthode.

Si le traitement médical est choisi, on débute un traitement court de trois mois afin d'apprécier la sensibilité (hormonale et morphologique) de l'adénome à la thérapeutique. On commence par de faibles doses puis la posologie est augmentée progressivement pour minimiser les effets secondaires. Si l'adénome est sensible, on poursuit le traitement par séquences de deux à trois ans. Après une administration prolongée d'agonistes dopaminergiques, une adaptation de la posologie est possible. Elle sera réduite si la prolactine est basse voire indétectable. Le contrôle de la prolactinémie se fait deux fois par an et un bilan morphologique une fois dans l'année puis tous les trois ans si l'évolution est bonne. Après la première séquence de deux à trois ans, on réalise une fenêtre thérapeutique avec évaluation clinique et hormonale, éventuellement morphologique (après six semaines de sevrage). On reprend le traitement pour une nouvelle séquence thérapeutique de deux à trois ans s'il y a réapparition de la symptomatologie et ascension de la prolactine **[159]**.

Si une contraception orale est souhaitée, on prescrit un progestatif pur **[115]**.

Si la patiente désire une grossesse, on poursuit le traitement jusqu'à l'obtention de cette dernière, éventuellement en association avec un traitement inducteur de l'ovulation si absence de grossesse malgré la normalisation de la prolactine. Dès le diagnostic de la grossesse, on arrête le traitement (les complications hypophysaires étant pratiquement nulles) **[123, 160]** et on fait une surveillance clinique (troubles visuels, céphalées). Le contrôle des concentrations de prolactine durant la grossesse ne présente aucun intérêt: chez certaines patientes, celles-ci augmentent dès l'arrêt du traitement, alors que chez d'autres, elles restent stables. De plus, il n'y a pas de corrélation entre la remontée de la prolactinémie et l'augmentation éventuelle du volume des adénomes. L'analyse du champ visuel ainsi que l'imagerie seront réservées aux patientes présentant des signes cliniques. La bromocriptine, seul médicament antiprolactinique autorisé pendant la grossesse, peut être reprise en cas d'apparition de troubles visuels et d'augmentation du volume tumoral **[123]** (figure 6). Elle n'est ni mutagène, ni embryotoxique, ni tératogène **[123, 159]**.

Après accouchement, on ne prescrit pas de bromocriptine, la prolactine étant habituellement plus basse que la prolactine initiale et pouvant se normaliser en post-partum immédiat **[161, 162]**. Elle n'est prescrite qu'en cas de réapparition de la symptomatologie clinique et/ou réascension de la prolactine **[44, 123, 159]**.
L'allaitement est autorisé sans risque hypophysaire **[123, 159]**.

Si l'on prend secondairement la décision d'une neurochirurgie, on confie le ou la patient(e) au chirurgien après moins d'une année de traitement médical car les remaniements adénomateux semblent gêner les chances de guérison postopératoire **[159, 160]**.

b. Macroprolactinomes.

Pour certaines équipes, l'attitude thérapeutique diffère selon le type de macroprolactionme **[157]**:

- en cas de **macroprolactinome enclos**, c'est à dire limité par les parois de la loge sellaire, comme pour les microprolactinomes, le traitement chirurgical est appliqué en première intention puisqu'il offre les meilleures chances de guérison. Le traitement médical est réservé aux cas où il n'y a pas de normalisation de la prolactine ou de récidive.
- en cas de **macroprolactinome expansif**, la thérapeutique sera médicale d'autant plus que l'adénome est volumineux ou que son expansion gène un geste chirurgical éventuel. Ce dernier est parfois nécessaire en cas d'adénome compressif retentissant en particulier sur le chiasma optique.

Pour d'autres, le traitement médical est dans tous les cas de première intention **[10, 115, 123, 163, 164]**, même devant des symptômes oculaires graves où l'on débute le traitement médical par la bromocriptine, idéalement la forme injectable et on surveille étroitement l'évolution visuelle sur 24 à 48 h **[163]**. L'intervention chirurgicale s'impose en cas d'aggravation ou d'absence de normalisation des troubles visuels.

Le traitement médical est instauré pendant trois mois. Au bout de cette période, un bilan biologique et morphologique est pratiqué. La chirurgie sera réalisée en cas de résistance à ce traitement. En cas d'évolution favorable, le traitement sera poursuivi comme dans les microprolactinomes avec un contrôle de la prolactinémie deux fois par an et un bilan morphologique une fois dans l'année puis tous les deux ans **[159]**.

Une radiothérapie peut se discuter de façon complémentaire si l'adénome reste volumineux et la chirurgie contre-indiquée ou après chirurgie **[159]**.

S'il y a désir de contraception, les moyens mécaniques ou un dispositif intra-utérin seront préférés aux contraceptifs hormonaux. Néanmoins, un progestatif pur peut être prescrit **[115]**.

En cas de désir de grossesse, il est impératif de s'assurer du contrôle du volume tumoral par un traitement médical ou chirurgical avant d'autoriser une grossesse (figure 7). Il existe un risque d'augmentation importante (cliniquement significative) du macroprolactinome estimé entre 15,5 et 35,7% voire plus selon les séries **[115, 123, 159, 160]**.

L'allaitement maternel est déconseillé pour certains auteurs car une croissance tumorale est possible **[159]**. Pour d'autres, il n'est pas contre-indiqué **[123, 160]**.

c. Adénomes mixtes.

Dans tous les cas, un traitement chirurgical s'impose **[115]**.

d. Autres types d'hyperprolactinémie.

- Hyperprolactinémies secondaires à une cause déterminée **[10, 115, 131, 165]**:
  - S'il s'agit d'une hyperprolactinémie iatrogène, le médicament en cause est soit arrêté, soit remplacé par un autre. S'il ne peut pas être arrêté ou remplacé, on prescrit un hypoprolactinémiant (bromocriptine, etc...).

- Si l'affection en cause peut être traitée, l'hyperprolactinémie sera corrigée par le traitement spécifique. C'est le cas par exemple:
  - du syndrome des OPK,
  - de l'hypothyroïdie périphérique,
  - de certaines pathologies hypothalamiques ou de la tige pituitaire (sarcoïdose, lymphome, tuberculome, tumeurs non prolactiniques, etc...),
  - etc...
- Si l'affection causale n'est pas traitable (séquelles de section de la tige pituitaire, de radiothérapie, arachnoïdocèle, etc...), il faut traiter l'hyperprolactinémie par les moyens médicamenteux habituels si cela s'avère cliniquement nécessaire.
- Hyperprolactinémie par anomalies moléculaires (macroprolactinémie): s'elle est cliniquement asymptomatique, on fait une abstention thérapeutique, sinon le traitement médical s'impose.

Hyperprolactinémies idiopathiques **[131, 165]**:

- Hyperprolactinémies de type primaire ou adénomateux: le traitement est médical selon les mêmes modalités que pour le microadénome à prolactine.
- Hyperprolactinémies de type fonctionnel ou non adénomateux: elles sont le plus souvent modérées et transitoires. La prescription d'un progestatif est parfois suffisante pour régulariser le cycle menstruel. Si la bromocriptine ou un équivalent s'avère nécessaire, il faut s'assurer que la thérapeutique corrige la symptomatologie clinique. Si tel est le cas, il convient de faire une première fenêtre thérapeutique après un an afin d'apprécier le comportement de la prolactine, celle-ci ayant tendance à régresser spontanément.

CHAPITRE II

MALADES, MATERIELS ET METHODE

2.1. NATURE ET CADRE DE L'ETUDE.

Notre travail est une étude rétrospective descriptive qui porte sur 24 cas d'hyperprolactinémie colligés dans les services de gynéco-obstétrique et de médecine interne du CHUK entre le 1er janvier 1999 et le 31 mai 2002 (soit une période de 3 ans et 5 mois).

2.2. MALADES.

A été retenu(e) dans notre étude tout patient ou toute patiente ayant une hyperprolactinémie confirmée biologiquement (augmentation de la prolactinémie basale).
La normale, dans notre série, variait selon le test utilisé. Elle était de 1,2 à 15,5ng/ml pour certains et inférieure à 18ng/ml pour d'autres.

2.3. MATERIEL ET METHODES.

2.3.1. SOURCE, COLLECTE ET ANALYSE DES DONNEES.

Les données ont été recueillies dans les dossiers de consultation des services de gynéco-obstétrique et de médecine interne du CHUK.
Nos observations ont été choisies dans le groupe de patients dont les motifs de consultation orientaient vers une hyperprolactinémie (infertilité, troubles menstruels, sexuels, galactorrhée, gynécomastie, retard pubertaire).
Pour faciliter la collecte et l'analyse des données, une fiche de recueil de ces dernières dont le modèle est repris en annexe, a été élaborée pour chaque patient(e) retenu(e).

2.3.2. CONTRAINTES ET LIMITES DE NOTRE ETUDE.

Nous avons rencontré quelques problèmes au cours de cette étude:

- certains sont liés à la nature même de cette étude (étude rétrospective):
  - tous les dossiers n'ont pas été retrouvés suite à une mauvaise conservation des archives,
  - pour certains dossiers, les données étaient insuffisantes de telle sorte qu'une exploitation rationnelle était quasiment impossible.
- d'autres sont liés à la non maîtrise des conditions de dosage de prolactine (non respect des précautions de prélèvement, prélèvement d'un seul échantillon), ceci pouvant conduire à un pourcentage non négligeable de faux positif.

CHAPITRE III

RESULTATS

3.1. RESUME DES OBSERVATIONS.

OBS N°	AGE (ans)	SEXE (M, F)	DONNEES CLINIQUES	PRL BASALE (ng/ml)	NEURO-RADIOLOGIE	ETIOLOGIE	TRAITEMENT
1. NZ	32	F	Infertilité Galactorrhée	100 (1,2 – 15,5)	Rx normale	-	Bromocriptine
2. GO	42	M	Infertilité	23,9 (1,2 – 15,5)	Rx normale	-	Bromocriptine
3. SA	25	F	Infertilité Galactorrhée	25 (1,2 – 15,5)	Rx normale	-	Bromocriptine
4. HA	34	F	Infertilité Aménorrhée Sd tumoral Prise de poids	200 (< 18)	-	-	Bromocriptine
5. MU	27	F	Infertilité Spaniomérrhée	66,89 (< 18)	-	-	Bromocriptine
6. MU	37	F	Infertilité Aménorrhée	25 (1,2 – 15,5)	-	-	Bromocriptine
7. NZ	31	F	Infertilité Galactorrhée Sd tumoral	230,4 (< 18)	Rx anormale IRM anormale	Suspicion d'adénome à prolactine	Bromocriptine

Tableau 3: Résumé des observations.

OBS N°	AGE (ans)	SEXE (M, F)	DONNEES CLINIQUES	PRL BASALE (ng/ml)	NEURO-RADIOLODIE	ETIOLOGIE	TRAITEMENT
8. KA	27	F	Infertilité Spanioménorrhée Galactorrhée Sd tumoral Prise de poids	48 (< 18)	-	-	Bromocriptine
9. IY	29	F	Aménorrhée	38,9 (1,2 – 15,5)	-	Suspicion d'OPK	-
10. ND	27	F	Infertilité Aménorrhée	39,55 (< 18)	Rx normale	-	Bromocriptine
11. ND	31	F	Infertilité Aménorrhée Galactorrhée Sd tumoral Hirsutisme	264 (< 18)	Rx normale TDM normale	-	Bromocriptine
12. BU	28	F	Infertilité Galactorrhée Dyspareunie	220 (1,2 – 15,5)	RX normale	-	Bromocriptine
13. NS	28	F	Infertilité Aménorrhée Galactorrhée Dyspareunie	194,4 (< 18)	-	-	Bromocriptine
14. NZ	30	F	Infertilité Aménorrhée Galactorrhée	50,56 (< 18)	Rx normale	-	Bromocriptine

Tableau 3: Résumé des observations (suite).

OBS N°	AGE (ans)	SEXE (M, F)	DONNEES CLINIQUES	PRL BASALE (ng/ml)	NEURO-RADIOLODIE	ETIOLOGIE	TRAITEMENT
15. SI	39	F	Infertilité	41,76 (< 18)	-	-	Bromocriptine
16. ND	29	F	Galactorrhée	59,89 (< 18)	Rx normale	-	Bromocriptine
17. ND	34	F	Infertilité Galactorrhée	122 (< 18)	Rx normale	-	Bromocriptine
18. NY	38	F	Infertilité Spanioménorrhée Galactorrhée Dyspareunie	24 (< 18)	RX anormale	Suspicion d'adénome à prolactine	Bromocriptine
19. KA	25	F	Infertilité Galactorrhée	116,5 (1,2 – 15,5)	-	-	Bromocriptine
20. KA	32	F	Infertilité Aménorrhée Galactorrhée	2129 (< 18)	Rx anormale IRM anormale	Macroadénome	Bromocriptine
21. KA	25	F	Infertilité Aménorrhée Prise de poids	40,73 (1,2 – 15,5)	-	-	Bromocriptine
22. KA	34	F	Infertilité Galactorrhée	75 (1,2 – 15,5)	Rx anormale	Suspicion d'adénome à prolactine	Bromocriptine
23. KA	29	F	Infertilité Spanioménorrhée Oligoménorrhée	28,38 (< 18)	Rx normale	-	-
24. KW	29	F	Aménorrhée	50 (1,2 – 15,5)	-	Hypothyroïdie périphérique	Levothyroxine

Tableau 3: Résumé des observations (suite et fin).

3.2. DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES.

3.2.1. PREVALENCE DE L'HYPERPROLACTINEMIE.

Du 1er janvier 1999 au 31 mai 2002, 486 patients ont consulté dans les services de gynéco-obstétrique et de médecine interne pour infertilité, troubles menstruels (aménorrhée, spanioménorrhée, irrégularité des cycles et/ou oligoménorrhée), troubles sexuels (impuissance, baisse de la libido), galactorrhée et retard pubertaire qui sont les éléments cliniques pouvant orienter vers une hyperprolactinémie.
Etait exclue de l'étude toute patiente qui consultait pour aménorrhée gravidique ou ménopausique.
Sur ces 486 patients (453 de sexe féminin et 33 de sexe masculin), 24 sujets avaient une hyperprolactinémie.

La répartition de nos patients est la suivante selon les différents éléments cliniques qu'ils présentaient:

- 372 patients dont 344 femmes et 28 hommes avaient une **infertilité** associée ou non à d'autres stigmates d'hyperprolactinémie:
  - 21 sujets d'entre eux présentaient une hyperprolactinémie dont 20 femmes (5,81% des femmes) et 1 homme (3,57% des hommes);
  - chez 123 patients (33,06%) dont 110 femmes et 13 hommes, une autre étiologie a été mise en évidence. Cependant, il faut savoir qu'une éventuelle hyperprolactinémie associée n'a pas été écartée faute de manque de dosage de prolactine;
  - 228 patients (61,29%) dont 214 femmes et 14 hommes avaient une infertilité d'étiologie inconnue. Certains sujets parmi ces 228 patients présentaient d'autres éléments cliniques ou biologiques pouvant orienter vers une hyperprolactinémie: troubles menstruels dans 93 cas, galactorrhée dans 11 cas, anomalies du sperme sans notion d'infection génitale dans 10 cas (oligoasthénospermie, asthénospermie, azoospermie). Mais le dosage de la prolactinémie a été réalisé seulement chez 6 patientes et elle était normale.

- 230 patientes avaient des **troubles menstruels** à type d'aménorrhée, de spanioménorrhée, d'irrégularité des cycles et/ou d'oligoménorrhée:
  - 14 patientes d'entre elles (6,08%) présentaient une hyperprolactinémie;
  - 49 patientes (21,30%) avaient des troubles menstruels imputables à une autre étiologie. Toutefois, il faut signaler là aussi qu'une éventuelle hyperprolactinémie associée n'a pas été recherchée;
  - 167 patientes (72,60%) avaient des troubles du cycle d'étiologie inconnue. La prolactinémie a été dosée seulement chez 4 patientes sur les 167 et elle s'est avérée normale.

- 30 patients présentaient une **galactorrhée** (28 de sexe féminin et 2 de sexe masculin):
  - chez 14 patientes (50% des patientes), l'hyperprolactinémie a été notée,
  - chez les 16 patients restants (53,3% des cas), l'étiologie est restée inconnue. Dans 3 cas (tous de sexe féminin) sur les 16, la prolactinémie était normale. Dans les 13 autres, le dosage de la prolactinémie n'a pas été fait.

- 4 patients avaient une **gynécomastie**. La prolactinémie n'a pas été dosée dans ces 4 cas.

- 6 patients avaient une **dysfonction érectile** (impuissance associée ou non à une baisse de la libido). Dans aucun cas, la prolactinémie n'a été demandée.

- 2 patientes présentaient un **retard pubertaire**. Dans 1 cas, l'étiologie était autre que l'hyperprolactinémie. Dans l'autre, elle était inconnue et le dosage de la prolactinémie n'a pas été effectué chez ce dernier.

3.2.2. SEXE.

Sur les 24 cas d'hyperprolactinémie obtenus au cours de notre étude, 23 (96%) étaient de sexe féminin et un seul (4%) de sexe masculin, soit un sexe ratio de 1/23.

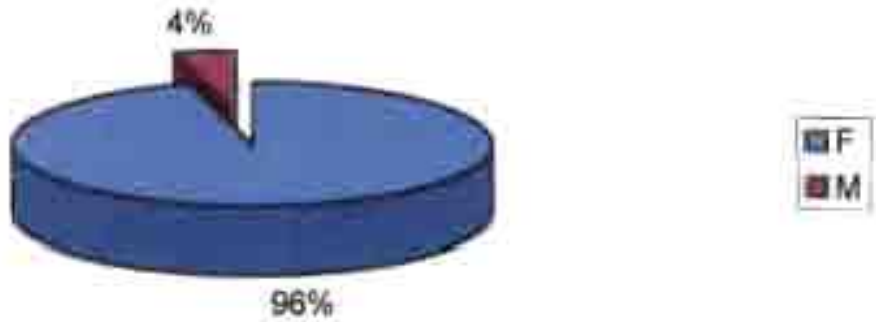


Figure 8 : Répartition des cas d'hyperprolactinémie par sexe.

3.2.3. AGE.

Chez les 23 patientes, l'âge au moment de la première consultation était comprise entre 25 et 39 ans avec une moyenne de 30 ans.
Chez l'homme, l'âge était de 42 ans.

TRANCHES D'AGE (ans)	NOMBRE DE CAS (n)	
	Sexe féminin	Sexe masculin
0-10	0	0
11-20	0	0
21-30	13	0
31-40	10	0
41-50	0	1

Tableau 4 : Répartition des cas d'hyperprolactinémie par âge et par sexe.

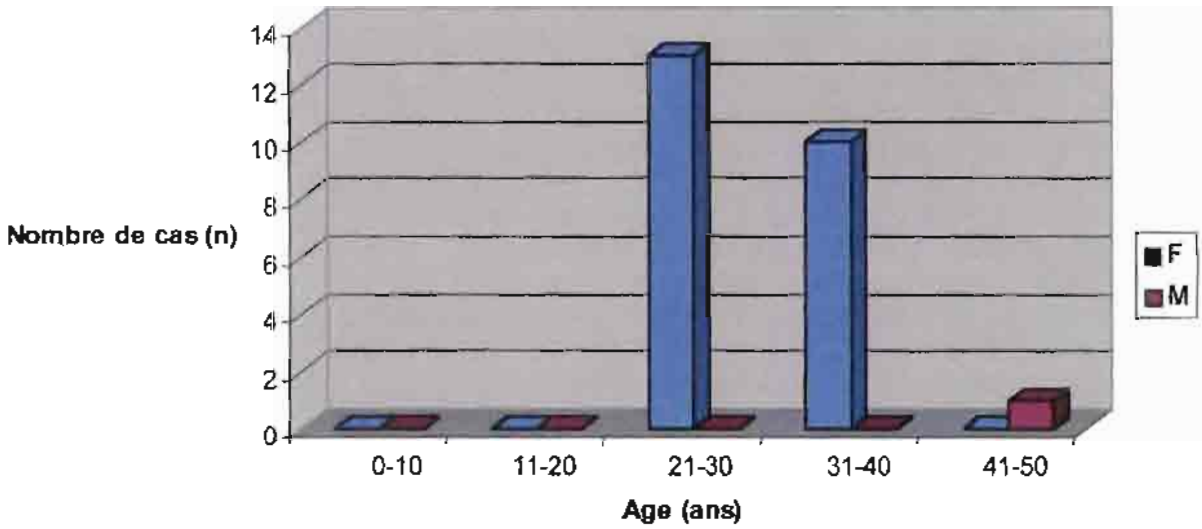


Figure 9 : Répartition des cas d'hyperprolactinémie par âge et par sexe.

3.3. DONNEES CLINIQUES.

3.3.1. MOTIF DE CONSULTATION.

Sur les 24 cas d'hyperprolactinémie recensés:

- 16 patients (67%) dont un homme ont consulté pour infertilité,
- 5 patientes (21%) ont consulté pour infertilité associée à une galactorrhée,
- 2 patientes (8%) ont consulté pour aménorrhée isolée,
- 1 patiente (4%) a consulté pour galactorrhée isolée.

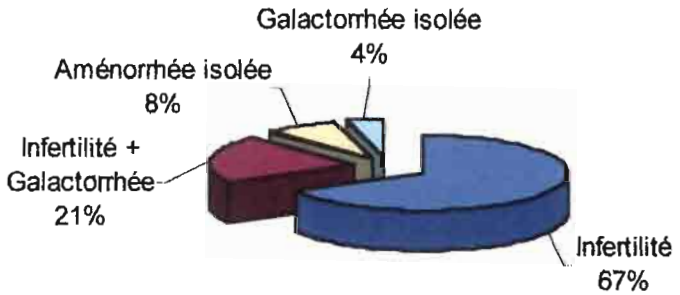


Figure 10 : Distribution des cas d'hyperprolactinémie selon le motif de consultation.

3.3.2. ASPECTS CLINIQUES DES OBSERVATIONS.

- L'infertilité a été retrouvée dans 21 cas dont 20 femmes (86,95% des femmes) et 1 homme.
- Les troubles menstruels ont été relevés chez 14 patientes (60,86% des patientes). Il s'agissait d'une aménorrhée dans 10 cas et d'une spanioménorrhée dans 4 cas.
- La galactorrhée a été notée chez 14 patientes (60,86% des patientes).
- L'anovulation a été observée chez 4 patientes (17,39% des patientes).
- Le syndrome tumoral (céphalées, troubles visuels) a été retrouvé chez 4 patientes (17,39% des patientes).
- Les troubles sexuels à type de dyspareunie et de diminution de la libido ont été notés chez 3 patientes (13,04% des patientes).
- La prise de poids a été notée chez 3 patientes (13,04% des patientes).
- L'hirsutisme a été observé chez une patiente (4,34% des patientes).

3.4. DONNEES PARACLINIQUES.

3.4.1. DOSAGES PLASMATIQUES.

- Le dosage de la **prolactinémie basale** a été réalisé dans tous les 24 cas. Chez 15 patients d'entre eux, elle était inférieure à 100 ng/ml avec des extrêmes allant de 23,9 à 75 ng/ml. Chez les 9 autres, elle était supérieure ou égale à 100 ng/ml avec des chiffres qui variaient de 100 à 2129 ng/ml. La technique de dosage utilisée était l'EIA. Elle a été introduite au CHUK en 1998.

- Le **bilan thyroïdien** (T3, T4 et TSH) a été fait dans 3 cas et une hypothyroïdie périphérique a été notée dans 1 cas.

3.4.2. BILAN MORPHOLOGIQUE.

- La **radiographie standard de la selle turcique** a été effectuée chez 14 patients. Parmi ces 14 radiographies, 4 montraient des anomalies de la selle turcique à savoir:
  - obs 7 et 18: un effondrement du plancher de la selle turcique,
  - obs 20: un effondrement du plancher de la selle turcique avec élargissement de celle-ci,
  - obs 22: un aspect évasé de la selle turcique avec dédoublement postérieur.

- Le **scanner hypophysaire** a été réalisé chez une patiente (obs 11) et s'est révélé normal.

- L'**IRM hypophysaire** a été effectuée dans 2 cas. Dans un cas (obs 20), elle a mis en évidence un macroadénome sans signes de compression. Dans l'autre cas (obs 7), elle a été réalisée 8 mois après arrêt du traitement de 16 mois par bromocriptine. Elle a montré une selle turcique partiellement vide.

- L'**échographie pelvienne** a été réalisée dans 2 cas. Elle a montré, dans un cas (obs 9), des ovaires polykystiques. Dans l'autre cas (obs 6), elle était normale.

- La **coelioscopie** a été effectuée chez 3 patientes (obs 10, 11 et 22) et elle était normale dans les 3 cas.

- Le **bilan neuro-ophtalmologique** a été effectué dans le cas de macroadénome (obs 20). Le champ visuel était normal mais il y avait une dilatation des veines au fond d'œil.

3.5. RESULTATS ETIOLOGIQUES.

Sur base du bilan complémentaire, les étiologies confirmées ou suspectées sont les suivantes:

- 1 cas de macroadénome (obs 20),
- 1 cas d'hypothyroïdie périphérique (obs 24),
- 3 cas de suspicion d'adénome à prolactine (obs 7, 18 et 22),
- 1 cas de suspicion d'OPK (obs 9),
- 18 cas d'étiologie inconnue.

ETIOLOGIE	EFFECTIF (n)	POURCENTAGE (%)
Macroadénome	1	4,16
Hypothyroïdie périphérique	1	4,16
Suspicion d'adénome à prolactine	3	12,5
Suspicion d'OPK	1	4,16
Etiologie inconnue	18	75

Tableau 5 : Distribution des cas d'hyperprolactinémie selon leurs étiologies.

3.6. DONNEES THERAPEUTIQUES.

Le traitement médical a été instauré dans 22 cas. Aucun traitement chirurgical n'a été réalisé.

- La **bromocriptine** (parlodel®) per os a été utilisée dans 21 cas (87,5% des cas) dont 17 cas où l'étiologie de l'hyperprolactinémie était inconnue, 1 cas de macroadénome et 3 cas de suspicion d'adénome à prolactine. La posologie était comprise entre 5 et 10 mg par 24 heures.

- La **levothyroxine** a été prescrite à une patiente (4,16% des cas) qui avait une hypothyroïdie périphérique.

- Dans 2 cas (8,33% des cas), il y a eu **abstention thérapeutique**, pour un cas de suspicion d'OPK et dans l'autre, l'étiologie demeurait inconnue.

3.7. EVOLUTION.

Seulement 14 patientes (58,3% des cas) ont été revues en consultation après instauration du traitement. Il faut souligner que, même parmi celles-ci, la majorité (9/14 cas) est revenue une seule fois et parfois certaines données sur l'évolution de leur pathologie n'étaient pas précisées dans leurs dossiers. Ceci fait que l'évolution sous traitement est difficile à apprécier. De plus, il n'y avait pas de calendrier de surveillance (clinique et biologique) après instauration du traitement. Par conséquent, l'étude systématique de certains volets, notamment le délai de normalisation de la clinique et de la biologie, est quasiment impossible.
Néanmoins, quelques données sur l'évolution de la maladie sous traitement peuvent être relevées chez ces 14 patientes.

3.7.1. EVOLUTION CLINIQUE.

- Treize patientes sur les 14 qui sont revenues en consultation présentaient une infertilité avant l'instauration du traitement. Elles ont toutes bénéficié d'un traitement par bromocriptine. Seulement 3 d'entre elles (23,07%) ont eu une grossesse après un temps variable: 2 mois (obs 5), 3 mois (obs 8) et 9 mois (obs 17) après le début du traitement.

- Concernant les troubles menstruels, l'évolution clinique a été précisée chez 5 patientes sur 8 qui sont revenues en consultation. Parmi ces 5 patientes, 2 (obs 4 et 5) ont normalisé leurs cycles sous bromocriptine. Chez les 3 autres, il y a eu persistance des troubles menstruels malgré un traitement d'1 mois par bromocriptine chez l'une (obs 14) et de 5 mois chez l'autre (obs 10), tandis que la troisième (obs 24) a bénéficié d'un traitement de 7 mois par levothyroxine.

- Huit patientes sur les 14 qui sont revenues en consultation avaient une galactorrhée avant l'instauration du traitement. Chez 6 d'entre elles (obs 1, 7, 12, 14, 17 et 22), la galactorrhée s'est arrêtée après quelques mois de traitement par bromocriptine. Chez les 2 autres (obs 8 et 11), l'évolution n'a pas été précisée dans leurs dossiers.

- Deux patientes ont arrêté le traitement (bromocriptine), l'une (obs 22) après 9 mois, l'autre (obs 7) après 16 mois. Elles ont présenté cliniquement toutes les deux une récidive quelques mois après l'arrêt du traitement (2 à 4 mois).

3.7.2. EVOLUTION BIOLOGIQUE (PROLACTINEMIE).

- Sur les 14 patientes revues en consultation, la prolactinémie de contrôle a été réalisée dans 10 cas et s'est avérée normale sous traitement dans tous les cas (9 cas traités par bromocriptine et 1 cas traité par levothyroxine).

- Une (obs 8) des 3 patientes qui ont conçu sous bromocriptine a fait faire un bilan de contrôle de la prolactinémie 20 mois après l'accouchement. Elle était normale (10,5 ng/ml) alors qu'elle avait arrêté le traitement dès le diagnostic de la grossesse.

- Chez une patiente (obs 12), après 7 mois de traitement par bromocriptine à raison de 7,5 mg par 24 heures, la prolactinémie s'est normalisée et la posologie a été diminuée jusqu'à 5 mg par 24 heures. Six mois après, il y a eu récidive d'une hyperprolactinémie nécessitant une augmentation des doses jusqu'à la posologie initiale.

- Deux patientes ont arrêté le traitement, l'une (obs 14) après 1 mois, l'autre (obs 20) après 17 mois. La prolactinémie de contrôle faite quelques mois après l'arrêt du traitement était élevée dans les 2 cas.

CHAPITRE IV

DISCUSSION ET REVUE DE LA LITTERATURE

4.1. EPIDEMIOLOGIE.

4.1.1. PREVALENCE DE L'HYPERPROLACTINEMIE.

4.1.1.1. Prévalence de l'hyperprolactinémie dans la population générale.

A notre connaissance, aucune étude dans ce domaine n'a été réalisée au Burundi. Etant donné que notre étude n'est pas étendue à toute la population, la prévalence de l'hyperprolactinémie dans la population générale demeure inconnue.
Ailleurs, les études faites montrent que cette pathologie existe, même s'elle reste relativement rare dans la population générale. Elle touche 1 à 1,5% de la population générale **[2, 3, 4]**.

4.1.1.2. Prévalence de l'hyperprolactinémie selon les principaux éléments du tableau clinique.

a. Prévalence au cours de l'infertilité.

Dans notre série, la prévalence de l'hyperprolactinémie au cours de l'infertilité est estimée à 5,81% chez les femmes et à 3,57% chez les hommes.
Ces pourcentages sont retrouvés dans des proportions beaucoup plus élevées dans d'autres études. Ils varient selon les séries, de 19,5 à 30% chez les femmes **[in 4, 5]** et de 12,2 à 21,1% chez les hommes **[6, 7, 8]**.

Au Burundi, le dosage de la prolactinémie est rarement réalisé en cas d'infertilité même s'il existe d'autres stigmates d'hyperprolactinémie associés et/ou quand l'étiologie de l'infertilité n'est pas retrouvée.
Cela pourrait être dû au fait que certains médecins ignorent encore que cette hormone est actuellement dosée au Burundi. Pour d'autres, probablement qu'ils croient que l'hyperprolactinémie constitue une étiologie rare de l'infertilité, ce qui fait qu'ils n'y pensent pas souvent. L'autre explication du faible pourcentage de dosage de la prolactinémie dans notre étude serait le coût élevé de ce dernier.

Au cours de notre étude, 228 patients (61,29% des cas d'infertilité) dont 214 femmes et 14 hommes avaient une infertilité d'étiologie inconnue. La prolactinémie a été dosée seulement dans 6 cas et elle était normale. Pourtant chez certains patients, il y avait d'autres stigmates d'hyperprolactinémie associés (93 cas de troubles menstruels, 11 cas de galactorrhée et 10 cas d'anomalies du sperme sans notion d'infection génitale).
Si la prolactinémie avait été dosée systématiquement dans nos cas d'infertilité comme le préconise la majorité des auteurs, probablement que nos résultats se rapprocheraient de ceux des autres auteurs.

b. Prévalence au cours des troubles du cycle.

Au cours de notre étude, l'hyperprolactinémie a été mise en évidence dans 6,08% des cas de troubles menstruels.
D'après diverses études, l'hyperprolactinémie est incriminée dans 10 à 40% des cas de troubles menstruels **[2, 5, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 166]** .

Au vue de ces dorınées, nous constatons que, dans notre série, l'hyperprolactinémie est moins souvent rencontrée chez des fernmes présentant des troubles menstruels.
Cette différence observée entre nos résultats et ceux des autres auteurs serait liée à la rareté du dosage de prolactine devant les troubles du cycle même lorsqu' aucune étiologie n'est évoquée. Là aussi, soit la plupart de notre personnel soignant ignore l'existence du dosage de la prolactine, soit il ne pense pas souvent à l'hyperprolactinémie devant les troubles du cycle. Mais aussi, le coût élevé de cet examen pourrait expliquer la faible prévalence de cette pathologie dans notre série.
Au cours de notre travail, 167 patientes présentaient des troubles menstruels d'étiologie inconnue. Mais, la prolactinémie n'a été dosée que dans 4 cas où elle s'est révélée normale.

c. Prévalence en cas de galactorrhée.

Les résultats de notre étude montrent une prévalence de l'hyperprolactinémie de 50% en cas de galactorrhée chez les femmes.
Dans le sexe masculin, 2 cas présentaient une galactorrhée. Mais, aucun dosage de prolactine n'a été effectué.

Chez les femmes, nos résultats sont superposables à ceux des autres auteurs qui trouvent que la prévalence de cette pathologie varie de 30 à 75% en cas de galactorrhée **[in 4, 14]**.

Concernant la galactorrhée chez l'homme, très peu d'études ont été menées, probablement parce qu'elle est moins souvent observée, en raison du taux moindre d'oestradiol chez ces derniers et du fait que son expression nécessite souvent une pression très forte du mamelon.

d. Prévalence en cas de dysfonction érectile.

Dans notre étude, 6 patients présentaient une impuissance érectile associée ou non à une baisse de la libido. Mais, chez aucun des 6 patients n'a été demandé le dosage de la prolactinémie. Il devient alors difficile de se faire une idée sur la place qu'occupe l'hyperprolactinémie dans les différentes étiologies de la dysfonction érectile.

Selon d'autres auteurs, l'hyperprolactinémie est mise en cause dans moins de 1 à 3,8% des cas de dysfonction érectile **[9, 167, 168]**.

Même si l'on voit, d'après ces résultats, que l'hyperprolactinémie n'est pas la principale cause des troubles érectiles, il faut toujours y penser devant un patient présentant ces derniers et surtout s'ils sont associés à une baisse de la libido. Ils représentent les principaux éléments cliniques de l'hyperprolactinémie chez l'homme, après le syndrome tumoral **[131]**.
D'après notre étude, nous pensons que la plupart de notre personnel soignant, croit que l'hyperprolactinémie est une pathologie exclusivement féminine et qu'elle ne peut pas se révéler cliniquement par des troubles érectiles. Ce qui fait que la prolactinémie est rarement demandée chez les hommes.

4.1.2. SEXE.

Dans notre travail, nous avons recensé 23 cas de sexe féminin (96%) et un seul cas de sexe masculin (4%), soit un sexe ratio de 1/23. D'autres études confirment cette prédominance féminine au cours de cette pathologie, en témoigne le tableau 6 en annexe **[1, 14, 131, 153, 155, 169]**. Toutefois, nous remarquons que le sexe ratio dans notre série est très élevé, ce qui peut s'expliquer par le fait que les médecins burundais demandent rarement le dosage de la prolactine chez l'homme.

4.1.3. AGE.

Dans notre étude, la moyenne d'âge, dans le sexe féminin, était de 30 ans avec des extrêmes allant de 25 à 39 ans.
Chez notre cas de sexe masculin, l'âge était de 42 ans.
D'après d'autres études, la moyenne d'âge varie de 34 à 36 ans chez les femmes et de 47 à 49 ans chez les hommes **[131, 167, 170]**.

La moyenne d'âge dans notre série se rapproche de celle retrouvée dans les autres études.

4.2. LA CLINIQUE.

L'hyperprolactinémie se manifeste cliniquement par différents signes. Certains peuvent être qualifiés de principaux puisqu'ils sont le plus souvent rencontrés, d'autres de mineurs.
Au cours de cette discussion, les principaux éléments cliniques vont faire l'objet de notre étude.

4.2.1. L'INFERTILITE.

Au cours de notre étude, 20 sur 23 patientes (86,95%) et notre seul cas de sexe masculin présentaient une infertilité.
D'autres auteurs trouvent des pourcentages proches du nôtre chez le sexe féminin. Ils rapportent que 90 à 100% des femmes hyperprolactinémiques ont une infertilité **[9, 11]**.
Chez le sexe masculin, suite à notre faible échantillon, toute comparaison de nos résultats avec ceux des autres auteurs s'avère impossible.
D'après l'étude de WARNET A., nous remarquons que l'infertilité est également fréquente chez les hommes ayant une hyperprolactinémie. Elle est signalée dans 80% des cas **[9]**.

4.2.2. LES TROUBLES MENSTRUELS.

Dans notre série, 14 sur 23 patientes (60,86%) avaient des troubles du cycle (aménorrhée dans 10 cas et spanioménorrhée dans 4 cas).
Nos résultats sont comparables à ceux de la littérature qui rapporte que 48 à 90% des patientes hyperprolactinémiques ont des troubles menstruels **[10, 171]**. Ce pourcentage atteint les 100% lorsque l'étiologie de l'hyperprolactinémie est un prolactinome **[172]**.

4.2.3. LA GALACTORRHEE.

Dans notre travail, la galactorrhée est notée chez 14 sur 23 patientes (60,86%).

Dans la littérature, elle est observée, chez la femme, à une fréquence très variable selon les séries. Elle est retrouvée dans 30 à 85% des hyperprolactinémies **[158, 172]**.
Cette variabilité peut s'expliquer par les modalités de recherche différentes et par le fait qu'une carence prolongée en oestradiol, induite par l'hyperprolactinémie, peut aboutir à son tarissement.

Chez l'homme, la galactorrhée est notée dans 13 à 24% des cas selon l'étiologie de l' hyperprolactinémie **[in 9]**.
D'après VENKATESH B.S. **[158]**, elle est rarement notée chez l'homme et souvent elle nécessite une très forte pression du mamelon.

4.2.4. LA DYSFONCTION ERECTILE ET/OU BAISSE DE LA LIBIDO.

Chez notre patient, les troubles sexuels n'ont pas été signalés.

Mais dans la littérature, ils sont fréquemment rapportés. Selon les séries, 77 à 80% des hommes hyperprolactinémiques présentent une diminution de la libido **[167, 173, 174]**.
L'impuissance érectile est également retrouvée dans des proportions similaires (80% des cas) **[9, 175]**.

D'après les résultats de ces études, nous constatons que les troubles sexuels constituent un des principaux éléments cliniques du syndrome hyperprolactinémique chez les hommes.

4.2.5. LA GYNECOMASTIE.

Dans notre cas de sexe masculin, la présence ou non de la gynécomastie n'a pas été signalée dans le dossier du patient.

D'autres auteurs signalent qu'au cours de l'hyperprolactinémie, la gynécomastie est observée dans des proportions qui varient de 14 à 33% **[124, 175]**.

4.3. LES ETIOLOGIES.

Certains auteurs admettent que les hyperprolactinémies adénomateuses demeurent la principale cause de cette endocrinopathie. Elles sont mises en cause dans 54 à 60% des hyperprolactinémes selon les auteurs **[2, 167, 176]**.
Le prolactinome est le plus fréquent des adénomes hypophysaires. Il représente 50 à 80% des cas selon les séries **[44, 115, 124]**.
Chez la femme, 90% des prolactinomes sont des microprolactinomes **[14, 123, 158]** tandis que chez l'homme, les macroprolactinomes représentent 60% des prolactinomes **[14, 158]**.
Le prolactinome est caractérisé par l'absence de réponse au test de stimulation par TRH-MCP **[141]** et généralement la prolactinémie basale est supérieure à 100 ng/ml **[143]**. Une quasi certitude de prolactinome existe lorsque la prolactinémie basale est supérieure à 200 ou 300 ng/ml **[44, 115, 120, 124, 143]** .

Contrairement aux auteurs qui affirment que les adénomes hypophysaires constituent la principale étiologie des hyperprolactinémies, d'autres rapportent que les hyperprolactinémies non adénomateuses occupent la première place **[10, 115, 177, 178].** Elles sont rencontrées dans 62,5 et 77% des hyperprolactinémies d'après les études effectuées respectivement par CHOUDHURY S.D et al **[177]** et HATTORI N. et al **[178].**
Dans ce groupe d'étiologies, les formes idiopathiques et iatrogènes viennent en premier lieu **[131, 177, 178].** D'autres causes d'hyperprolactinémies non adénomateuses sont fréquemment décrites par divers auteurs mais leur fréquence demeure mal connue. Il s'agit de:

- L' hypothyroïdie **[10, 11, 14, 115, 124, 131, 141, 177, 179]** ,
- L'insuffisance rénale **[10, 44, 115, 124, 131, 141, 144]**,
- Le syndrome des OPK **[10, 44, 115, 124, 131, 141]** ,
- La macroprolactinémie **[2, 21]**.

Dans **notre série**, nous avons recensé:

- 1 cas de macroadénome (obs n° 20),
- 1 cas d'hypothyroïdie périphérique (obs n° 24),
- 3 cas de suspicion d'adénome à prolactine (obs n° 7,18,22),
- 1 cas de suspicion d'OPK (obs n° 9)
- 18 cas d'étiologie inconnue.

Nous ne pouvons pas prétendre comparer nos résultats à ceux de la littérature suite à notre petit échantillon et au manque de moyens d'exploration (test de stimulation, scanner, IRM et immunocytochimie) qui ne nous permet pas de poser le diagnostic étiologique dans la plupart des cas.

Néanmoins, d'après les résultats de notre étude, nous constatons que les moyens dont nous disposons ne sont pas utilisés chaque fois que c'est nécessaire en vue d'aboutir à un diagnostic étiologique. Par exemple, la radiographie standard de la selle turcique n'a pas été réalisée chez 8 patients sur les 18 dont l'étiologie était restée inconnue. De plus, 3 de ces 8 patients avaient une prolactinémie basale supérieure à 100 ng/ml (obs 4,13,19) , ce qui fait penser qu'il y avait une grande probabilité de trouver un prolactinome si les explorations radiologiques avaient été effectuées.

Alors qu' ailleurs les médicaments (voir tableau 2 en annexe) sont de plus en plus incriminés comme étiologie de l'hyperprolactinémie, nous ne retrouvons aucun cas dans notre étude.

4.4. EVOLUTION SOUS TRAITEMENT.

Toute hyperprolactinémie symptomatique nécessite un traitement et l'attitude thérapeutique est fonction du type de celle-ci.
Les hyperprolactinémies secondaires relèvent du traitement spécifique de leurs causes chaque fois que c'est possible et leur évolution est souvent satisfaisante.
Dans notre étude, 75% des cas sont d'étiologie inconnue. Par conséquent, le traitement proposé dans la plupart de ces cas est la bromocriptine, même en cas d'hyperprolactinémie secondaire pouvant bénéficier d'un traitement spécifique. Il s'agit donc d'un traitement souvent symptomatique alors qu'un traitement spécifique aurait été préférable si l'étiologie était connue.

Dans cette partie de notre étude, la discussion va s'intéresser à l'évolution des hyperprolactinémies traitées par les agonistes dopaminergiques ou par la chirurgie.

4.4.1. EVOLUTION CLINIQUE.

a. Evolution de l'infertilité.

Dans notre série, 13 patientes ayant consulté pour infertilité ont été revues après instauration du traitement à la bromocriptine. Trois d'entre elles (23,07%) ont conçu après un temps variable: 2 mois (obs 5), 3 mois (obs 8) et 9 mois (obs 17) après le début du traitement.

Selon d'autres auteurs, 60 à 90% des femmes hyperprolactinémiques conçoivent sous traitement dopaminergique **[123, 124, 180, 181]** et 84,6% des grossesses surviennent dans les 6 mois suivant le début du traitement d'après une étude effectuée par LIN SQ.**[181]**.

Comme notre échantillon est petit, il est difficile de comparer nos résultats à ceux de la littérature. Néanmoins, certains faits observés au cours de notre étude, laissent présager d'une évolution défavorable en cas d'infertilité. Il s'agit:

- d'un traitement court de quelques mois. C'est le cas de nos 3 patientes qui ont arrêté le traitement après 1 mois (obs 14), 2 mois (obs 4) et 9 mois (obs 22);
- des séquences thérapeutiques répétées mais de courte durée (quelques mois). C'est le cas d'une de nos patientes (obs 20);
- de la non accessibilité des médicaments suite au coût élevé de ces dernirs;
- du fait que certains patients reviennent rarement en consultation, ce qui n'est pas sans conséquence fâcheuse sur le suivi de ces derniers;
- de la possibilité d'une mauvaise observance du traitement;
- d'existence possible d'autres causes d'infertilité associées.

Nous n'avons pas pu trouver de documentation parlant de l'évolution de l'infertilité chez les hommes ayant une hyperprolactinémie, traités par les agonistes dopaminergiques.
Dans notre série, le seul homme que nous avons recensé, avait une infertilité et il a été traité par bromocriptine. Mais malheureusement, il a été perdu de vue.

b. Evolution des troubles menstruels.

Les données dont nous disposons dans notre étude sont difficilement exploitables suite à notre petit échantillon. L'évolution des troubles menstruels sous traitement a été signalée chez 5 patientes sur les 8 qui sont revenues en consultation. Deux d'entre-elles (obs 4 et 5) ont normalisé leurs cycles sous bromocriptine. Les 3 autres ont gardé les troubles menstruels malgré un traitement d'1 mois par bromocriptine chez l'une (obs 14) et de 5 mois chez l'autre (obs 10) tandis que la troisième (obs 24) a bénéficié d'un traitement de 7 mois par levothyroxine.

Les résultats des autres études montrent que 70 à 90% des cas de troubles du cycle se corrigent sous traitement par agonistes dopaminergiques **[14, 159, 182]**.

c. Evolution de la galactorrhée.

Dans notre série, 6 de nos 8 patientes qui sont revenues en consultation et qui présentaient une galactorrhée avant l'instauration du traitement, ont vu cette dernière disparaître sous bromocriptine (soit 75% des cas). Chez les 2 restantes, l'évolution de la galactorrhée sous traitement n'a pas été précisée dans leurs dossiers.

Chez les femmes, nos résultats sont comparables à ceux de la littérature car le pourcentage de normalisation de la galactorrhée sous agonistes dopaminergiques varie de 75 à 90% selon l'étiologie de l'hyperprolactinémie **[14, 182, 183]** .

Chez l'homme, FOSSATI P. et al **[184]** notent que la bromocriptine entraîne, dès les trois premiers mois du traitement, la régression d'une galactorrhée provoquée dans 60% des microprolactinomes alors que dans les macroprolactinomes, elle disparaît dans 10% des cas.

d. Evolution des dysfonctions érectiles.

Au cours de notre étude, aucun cas d'hyperprolactinémie avec dysfonction érectile n'a été trouvé, ce qui fait que l'évolution sous traitement de ce trouble demeure inconnue au Burundi.

Ailleurs, les études faites montrent que 35 à 50% des cas de troubles érectiles traités par agonistes dopaminergiques, évoluent vers la guérison **[167, 168, 184]**.
Toutefois, ABRAM F. et al signalent que dans 83,3% des cas de non guérison, il existe une pathologie concomitante capable d'expliquer ces troubles **[167]**.

4.4.2. EVOLUTION BIOLOGIQUE.

4.4.2.1. Evolution biologique sous traitement médical.

Dans notre étude, sur 14 patientes revues en consultation, la prolactinémie de contrôle a été réalisée dans 10 cas et s'est avérée normale sous traitement dans tous les cas (9 cas traités par bromocriptine et 1 cas traité par levothyroxine).

Des résultats similaires sont rapportés par d'autres auteurs. Ils signalent que 70 à 100% des patients traités par agonistes dopaminergiques normalisent leur taux de prolactine sérique **[14, 145, 156, 158, 183, 185, 186]** .

La nature adénomateuse ou non adénomateuse de l'hyperprolactinémie traitée médicalement, ne semble pas jouer un rôle significatif dans le pronostic évolutif de la prolactinémie.
Par contre, au cours de ce traitement médical, les microprolactinomes, comparés aux macroprolactinomes, évoluent légèrement mieux sur le plan biologique **[10, 182, 184, 187].**

Selon les séries, une résistance à la bromocriptine a été observée dans 5 à 15% des prolactinomes malgré un traitement de 15 à 30 mg par jour pendant 3 mois **[10, 124, 156, 185, 186]**.

A la lumière de ces résultats, il apparaît que chez une grande majorité des patients, les agonistes dopaminergiques, en particulier la bromocriptine, permettent de normaliser le taux circulant de prolactine.

4.4.2.2. Evolution biologique à l'arrêt du traitement médical.

Dans notre étude, 2 patientes qui ont arrêté la bromocriptine, l'une (obs 22) après 9 mois, l'autre (obs 7) après 16 mois ont récidivé cliniquement. Ceci laisse supposer l'existence d'une récidive biologique également. Chez deux autres patientes qui ont arrêté le traitement, l'une (obs 14) après 1 mois, l'autre (obs 20) après 17 mois, la prolactinémie de contrôle faite quelques mois après l'arrêt du traitement, était élevée dans les 2 cas.

D'après SHENENBERGER D., environ 83% des patients, peu importe l'étiologie de leur hyperprolactinémie, présentent une récidive à l'arrêt du traitement **[14]**.

Très peu d'études concernant l'évolution de la prolactinémie à l'arrêt du traitement, en cas d'hyperprolactinémies non adénomateuses, ont été réalisées. La majorité des études a été consacrée à l'évolution biologique des hyperprolactinémies adénomateuses traitées médicalement. Elles montrent que la récidive de l'hyperprolactinémie est habituelle dans les prolactinomes à l'arrêt du traitement.

Dans les microprolactinomes, l'hyperprolactinémie récidive dans 60 à 70% des cas à l'arrêt d'une séquence thérapeutique de 2 à 3 ans **[182, 188]**.

D'après LEMAIRE CH. et al, ce pourcentage est de 75% lorsque la séquence thérapeutique est inférieure à une année **[159]**.

En cas de macroprolactinomes, la prolactinémie se normalise de façon exceptionnelle à l'arrêt d'une séquence thérapeutique (2 à 3 ans) **[159]**.

Il semble que la grossesse est un facteur favorisant la normalisation de la prolactinémie.

Selon certaines études, une normalisation de la prolactine en post-partum immédiat est notée dans 35% des microprolactinomes **[161, 162]** contre 10% dans les macroprolactinomes **[159]**.

Dans notre série, une des 3 patientes qui ont conçu sous bromocriptine, a fait faire un bilan de contrôle de la prolactinémie 20 mois après l'accouchement. Elle était normale alors que cette patiente avait arrêté la bromocriptine dès le diagnostic de la grossesse.

Il est vraisemblable que de nombreuses guérisons d'adénome à prolactine ne soient simplement que la correction d'un faux diagnostic d'adénome à prolactine, porté à tort surtout dans les études anciennes où l'on ne disposait pas d'examens d'imagerie aussi fiables que maintenant. Il est donc indispensable de réévaluer cette notion de guérison des adénomes à prolactine et de l'effet de la grossesse à la lumière des études récentes.

4.4.2.3. Evolution biologique après traitement chirurgical.

Dans notre étude, aucun de nos patients n'a bénéficié d'un traitement chirurgical.
Ailleurs, l'évolution biologique de l'hyperprolactinémie après traitement chirurgical a été étudiée à court terme (inférieur à une année) et à long terme (5 ans et plus).

a. A court terme.

- Les microprolactinomes.

Les différentes études faites montrent qu'en postopératoire, une normalisation de la prolactinémie est obtenue dans des proportions très variables allant de 40 à 90% selon les séries **[144, in 157, 189, 190]**.
L'expérience dans la neuro-chirurgie, qui diffère d'un chirurgien à l'autre, peut expliquer cette grande variabilité des résultats.

- Les macroprolactinomes.

Concernant les macroprolactinomes, leur évolution en général est décevante. Selon les études, 30 à 40% des patients porteurs de macroprolactinomes parviennent à normaliser leur taux de prolactine après traitement chirurgical **[10, 144, 158]** .

Certains auteurs ont étudié l'évolution de la prolactinémie en postopératoire dans les macroprolactinomes selon que ces derniers sont intrasellaires ou invasifs. Ils ont montré que l'évolution à court terme des macroprolactinomes intrasellaires est comparable à celle des microprolactinomes, avec un pourcentage de normalisation de la prolactinémie compris entre 40 et 85% **[in 157, 189]**. Dans les macroprolactinomes invasifs, ce pourcentage tombe entre 29 et 40% selon les études **[in 157]**.

b. A long terme.

L'évolution à long terme des prolactinomes opérés est caractérisée par une récidive de l'hyperprolactinémie dont la fréquence est variable selon la taille de l'adénome avant l'intervention chirurgicale. La récidive est notée dans 20 à 50% des microprolactinomes **[144, 164, 191, 192, 193]** alors qu'elle atteint 60 à 90% dans les macroprolactinomes **[14, 144, 160, 191]**.

4.4.3. EVOLUTION MORPHOLOGIQUE SOUS TRAITEMENT MEDICAL.

Une réduction de la taille voire une disparition de l'adénome à prolactine sous traitement médical est habituelle. Certains auteurs préconisent ce traitement médical en première intention, même en présence d'un macroprolactinome compressif puisque l'évolution peut être favorable en 24 à 48h, surtout avec la bromocriptine injectable **[163, 164, 192]**.

BONNEVILLE J.F. et al notent une réduction du volume tumoral dans 75% des microprolactinomes **[194]**.
Dans les macroprolactinomes, la réduction de la taille tumorale est mise en évidence dans 58 à 90% des cas selon les séries **[14, 158, 164, 182, 192]** .

D'exceptionnelles croissances tumorales sous traitement à la bromocriptine ont été rapportées. Elles sont liées à une résistance à cette dernière **[195]**.

CHAPITRE V

CONCLUSION, RECOMMANDATIONS ET SUGGESTIONS

5.1. CONCLUSION.

L'hyperprolactinémie est une endocrinopathie fréquemment rencontrée chez des patients qui consultent pour divers troubles: l'infertilité, la galactorrhée, les troubles menstruels, sexuels, etc.... Elle touche principalement la population de sexe féminin. Les adénomes hypophysaires, les médicaments, les formes idiopathiques, l'hypothyroïdie, le syndrome des OPK, l'insuffisance rénale et la macroprolactinémie représentent les étiologies les plus fréquemment rapportées dans la littérature. La mise en évidence d'une hyperprolactinémie conduit à sa recherche étiologique et le traitement médical ou chirurgical est fonction de cette dernière. Le traitement médical doit être suffisamment long, parfois c'est un traitement à vie parce que l'arrêt de ce dernier est habituellement suivi de récidive. Quant au traitement chirurgical, il peut s'accompagner d'une absence de normalisation de la prolactinémie en postopératoire immédiat. A long terme, les récidives sont relativement fréquentes selon la taille de l'adénome avant l'intervention chirurgicale et l'expérience du neurochirurgien.

Au Burundi, la prise en charge de cette endocrinopathie reste problématique. Elle est moins souvent diagnostiquée parce que, d'une part, la majorité du personnel médical y pense très rarement et d'autre part, elle ignore que le dosage de prolactine est réalisé au Burundi. Dans de rares cas où le diagnostic positif est posé, la prise en charge thérapeutique laisse à désirer suite au manque de moyens matériels permettant de faire le diagnostic étiologique.

5.2. RECOMMANDATIONS ET SUGGESTIONS.

Nous profitons de cette étude pour formuler certaines recommandations et suggestions qui nous semblent utiles pour une meilleure prise en charge de l'hyperprolactinémie dans l'avenir. Nous demandons:

- aux autorités de la Faculté de médecine, de s'investir dans la recherche de moyens de documentation notamment les différents ouvrages d'endocrinologie et l'outil informatique en vue de permettre aux étudiants et au personnel médical de s'informer et leur faciliter les études de recherche comme celle-ci;
- aux médecins, de penser à l'hyperprolactinémie chaque fois qu'un(e) patient(e) consulte pour un motif pouvant faire évoquer cette pathologie afin d'éviter les retards observés dans le diagnostic et la prise en charge de cette maladie;
- aux laborantins, de respecter les précautions de prélèvement pour minimiser les faux positifs;
- aux autorités chargées de la santé publique:
    - de disponibiliser les moyens diagnostiques tels que la neuro-radiologie (scanner et IRM) et les tests de stimulation pour faciliter le diagnostic étiologique,
    - de revoir à la baisse les coûts du dosage de la prolactine et des médicaments hyperprolactinémiants;
- aux patients, de consulter régulièrement leurs médecins pour une bonne surveillance et une meilleure prise en charge de cette pathologie;
- aux étudiants de la Faculté de médecine ou à tout autre chercheur de réaliser d'autres études complémentaires à la notre, afin que cette pathologie soit bien connue et bien prise en charge dans notre pays.

BIBLIOGRAPHIE

BIBLIOGRAPHIE

1. **BILLER BM, LUCIANO A, CROSIGNANI PG, MOLITCH M, OLIVE D, REBAR R, SANFILIPPO J, WEBSTER J, ZACUR H.** Guidelines for the diagnosis and treatment of hyperprolactinemia. *J Reprod Med* 1999 Dec; 44(12 suppl): 1075-1084.

2. **JACQUET P.** Hyperprolactinémie. http://www.esculape.com/endocrino/prolactine.html.

3. **VANDERPUMP MP, FRENCH JM, APPLETON D, TUNBRIDGE WM, KENDALL-TAYLOR P.** The prevalence of hyperprolactinaemia and association with markers of autoimmune thyroid disease in survivors of the whickham survey cohort. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998; 48: 39-44.

4. Hyperprolactinémie. http://www.gfmer.ch/cours/hyperprolactinémie.htm.

5. **KREDENTSER JV, HOSKINS CF, SCOTTJZ**. Hyperprolactinemia: a significant factor in female infertility. *Am J Obstet Gynecol* 1981;139:264-267.

6. **MODEBE O.** Hyperprolactinemia in oligospermic Nigerian males: effect of bromocriptine treatment. *Int J Fertil Menopausal Stud* 1994 Mar-Apr; 39(2): 95-99.

7. **SOLER FJM, CARAVACA MF, DOMINGUEZ BC, MURILLO MJ, APARICIOPA, HERRERA PJ.** Correlation of serum prolactin, sperm count and motility. Prevalence of hyperprolactinemia in the infertile male. [Article in Spanish]. *Arch Esp Urol* 1990 Oct; 43(8): 891-895.

8. **BALABOLKIN MI, GERASIMOV GA, GOROKHOVA TR, LIUBIMOV AV.** Hyperprolactinemia syndrome in men. [Article in Russian]. *Sov Med* 1990; (4): 23-26.

9. **WARNET A**. Syndrome hyperprolactinémique. In: Fossati P ed. La prolactine. Rueil-Malmaison: Sandoz, 1991,pp 67-71.

10. **CHANSON P.** Une aménorrhée amenant à découvrir un adénome à prolactine. *Médecine Thérapeutique* 2000 Juin-Juillet; 6(6):494-501.

11. **BRINGER J, MONCHOTTE J, HEDON B, MARES P, GINER B, LEFEBVRE P, JAFFIOL C.** Hyperprolactinémie et infertilité féminine. In: Fossati P ed. La prolactine. Rueil-Malmaison: Sandoz, 1991, 191-206.

12. **FOSSATI P, DEWAILLY D, DESROUSSEAUX PT**. Stratégie du traitement de la stérilité chez les femmes hyperprolactinémiques. In: Buvat J, Bringer J, eds. Progrès en Gynécologie. Paris: Doin, 1986;1:193-207.

13. **REINDOLLAR RH, NOVAK M, THO SPT, McDONOUGH PG**. Adult-onset amenorrhea: a study of 262 patients. *Am J Obstet Gynecol* 1986;155:531-543.

14. **SHENENBERGER D.** Hyperprolactinemia. http://www.emedicine.com/MED/topic 1098.htm

15. **BRUE T, PELLEGRINI I, JAQUET PH**. Structures biochimiques. In: Fossati P ed. La prolactine. Rueil-Malmaison: Sandoz, 1991, pp 9-14.

16. **OWERBACH D, RUTTER WJ, COOKE NE, MARTIAL JA, SHOWS TB**. The prolactin gene is located on chromosome 6 in humans. *Science* 1981; 212: 815-816.

17. **GOFFIN V, MARTIAL JA, SUMMERS NL**. Use of a model to understand prolactin and growth hormone specificities. *Protein Eng* 1995; 8: 1215-1231.

18. **EMANUELE NV, JURGENS JK, HALLORAN MM, TENTLER JJ, LAWRENCE AM, KELLEY MR**. The rat prolactin gene is expressed in brain tissue: detection of normal and alternatively spliced prolactin messenger RNA. *Mol Endocrinol* 1992; 6: 35-42.

19. **ANTHONY PK, STOLTZ RA, PUCCI ML, POWERS CA**. The 22K variant of rat prolactin: evidence for identity to prolactin-(1---173), storage in secretory granules, and regulated release. *Endocrinology* 1993; 132: 806-814.

20. **CLAPP C, TORNER L, GUTIÉRREZ-OSPINA G, ALCÁNTARA E, LÓPEZ-GÓMEZ FJ, NAGANO M, KELLY PA, MEJÍA S, MORALES MA, MARTÍNEZ DE LA ESCALERA G**. The prolactin gene is expressed in the hypothalamic-neurohypophyseal system and the protein is processed into a 14-kDa fragment with activity like 16-kDa prolactin. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 10384-10388.

21. **BOUGNERES P, CHANSON P**. La macroprolactinémie: une entité à connaître. *Médecine Thérapeutique/ Endocrinologie* 2001 Juillet-Août; 3(4).

22. **SINHA YN, GILLIGAN TA, LEE DW**. Detection of a high molecular weight variant of prolactin in human plasma by a combination of electrophoretic and immunologic technics. *J Clin Endocrinol Metab* 1984 Apr; 58(4): 752-754.

23. **EMANUELE NV, METCALFE L, WALLOCK L, TENTLER J, HAGEN TC, BEER CT, MARTINSON D, GOUT PW, KIRSTEINS L, LAWRENCE AM**. Extrahypothalamic brain prolactin: characterization and evidence for independence from pituitary prolactin. *Brain Res* 1987; 421: 255-262.

24. **EMANUELE NV, METCALFE L, WALLOCK L, TENTLER J, HAGEN TC, BEER CT, MARTINSON D, GOUT PW, KIRSTEINS L, LAWRENCE AM**. Hypothalamic prolactin: characterization by radioimmunoassay and bioassay and response to hypophysectomy and restraint stress. *Neuroendocrinology* 1986;44(2):217-221.

25. **SAKBUN V, KOAY ES, BRYANT-GREEN WOOD GD**. Immunocytochemical localization of prolactin and relexin c-peptide in human decidua and placenta. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;65:339-343.

26. **CLEMENTS J, WHITFELD P, COOKE N, HEALY D, MATHESON B, SHINE J, FUNDER J**. Expression of the prolactin gene in human decidua-chorion. *Endocrinology* 1983; 112: 1133-1134.

27. **CARON PH, SIMONETTA-CHATEAUNEUF CH**. Physiologie de la prolactine. In: Fossati P ed. La prolactine. Rueil-Malmaison: Sandoz, 1991, pp 39-52.

28. **WALTERS CA, DALY DC, CHAPITIS J, KUSLIS ST, PRIOR JC, KUSMIK WF, RIDDICK DH**. Human myometrium: a new potential source of prolactin. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 147: 639-644.

29. **LKHIDER M, DELPAL S, LE PROVOST F, OLLIVIER-BOUSQUET M**. Rat prolactin synthesis by lactating mammary epithelial cells. *FEBS Lett* 1997; 401: 117-122.

30. **DIMATTIA GE, GELLERSEN B, BOHNET HG, FRIESEN HG**. A human B-lymphoblastoid cell line produces prolactin. *Endocrinology* 1988; 122: 2508-2517.

31. **MONTGOMERY DW, SHEN GK, ULRICH ED, STEINER LL, PARRISH PR, ZUKOSKI CF**. Human thymocytes express a prolactin-like messenger ribonucleic acid and synthesize bioactive prolactin-like proteins. *Endocrinology* 1992; 131: 3019-3026.

32. **JOUBERT-BRESSION D**. Régulation de la sécrétion de la prolactine. In: Fossati P ed. La prolactine. Rueil-Malmaison: Sandoz, 1991, pp 15-38.

33. **APUD JA, MASOTTO C, COCCHI D, LOCATELLI V, MULLER EE, RACAGNI G**. Prolactin control by the tuberoinfundibular GABAergic system: role of anterior pituitary GABA receptors. *Psychoneuroendocrinology* 1984; 9(2): 125-133.

34. **WOJCIKIEWICZ RJH, DOBSON PR, BRWON BL**. Muscarinic acetylcholine receptor activation causes inhibition of cyclic AMP accumulation, prolactin, and growth hormone secretion in GH_3 rat anterior pituitary tumor cells. *Biochim Biophys Acta* 1984; 805: 25-29.

35. **VIJAYAN E, MCCANN SM**. Effect of blockade of dopaminergic receptor on acetylcholine (Ach)-induced alteration of plasma gonadotropin and prolactin in conscious ovariectomized rats. *Brain Res Bull* 1980 Jan-Feb; 5(1): 23-29.

36. **PERKINS NA, WESTFALL TC**. Influence of cholinergic agents on dopamine release from medial basal hypothalamus. *Neurosci Lett* 1979 Mar; 11(3): 283-287.

37. **DORFLINGER LJ, SCHONBRUNN A**. Somatostatin inhibits basal and vasoactive intestinal peptide-stimulated hormone release by different mechanisms in GH pituitary cells. *Endocrinology* 1983; 113: 1551-1558.

38. **ENJALBERT A, BERTRAND P, LE DAFNIET M, EPELBAUM J, HUGUES JN, KORDON C, MOYSE E, PEILLON F, SHU C**. Somatostatin and regulation of prolactin secretion. *Psychoneuroendocrinology* 1986; 11: 155-165.

39. **ELIE C, MOUKHTAR MS, MILHAUD G, CRESSENT M**. Hypoprolactinemic effect of calcitonin gene-related peptide in the rat. *Neuropeptides* 1990; 16: 109-113.

40. **TOHEI A, VANDEGARDE B, ARBOGAST LA, VOOGT JL**. Calcitonin inhibition of prolactin secretion in lactating rats: Mechanism of action. *Neuroendocrinology* 2000 May; 71(5): 327-332.

41. **SHAH GV, PEDCHENKO V, STANLEY S, LI ZA, SAMSON WK**. Calcitonin is a physiological inhibitor of prolactin secretion in ovariectomized female rats. *Endocrinology* 1996; 137: 1814-1822.

42. **SIBILIA V, NETTI C, GUIDOBONO F, VILLA I, PECILE A**. Inhibitory effects of centrally administered /ASU1-7/eel calcitonin on basal and stimulated prolactin release in rats. *J Endocrinol Invest* 1990; 13: 507-511.

43. **SAMSON WK, BIANCHI R, MOGG R**. Evidence for a dopaminergic mechanism for the prolactin inhibitory effect of atrial natriuretic factor. *Neuroendocrinology* 1988 Mar; 47(3): 268-271.

44. **MIRAKIAN P, PUGEAT M**. Hyperprolactinémie: physiopathologie, diagnostic et principes du traitement. *Rev Prat* (Paris) 1990; 40: 2297-2300.

45. **JOHNSTON CA, NEGRO-VILAR A**. Role of oxytocin on prolactin secretion during proestrus and in different physiological or pharmacological paradigms. *Endocrinology* 1988; 122: 341-350.

46. **PILOTTE NS, PORTER JC**. Dopamine in hypophysial portal plasma and prolactin in systemic plasma of rats treated with 5-hydroxytryptamine. *Endocrinology* 1981; 108: 2137-2141.

47. **KAJI H, CHIHARA K, ABE H, MINAMITANI N, KODAMA H, KITA T, FUJITA T, TATEMOTO K**. Stimulatory effect of peptide histidine isoleucine amide 1-27 on prolactin release in the rat. *Life Sci* 1984; 35: 641-648.

48. **OHTA H, KATO Y, TOJO K, SHIMATSU A, INOUE T, KABAYAMA Y, IMURA H**. Further evidence that peptide histidine isoleucine (PHI) may function as a prolactin releasing factor in rats. *Peptides* 1985; 6: 709-713.

49. **BARDRUM B, OTTENSEN B, FAHRENKRUG J, FUCHS AR**. Release of oxytocin and vasopressin by intracerebroventricular vasoactive intestinal polypeptide. *Endocrinology* 1988; 123: 2249-2254.

50. **ABBUD R, SMITH MS**. Altered luteinizing hormone and prolactin responses to excitatory amino acids during lactation. *Neuroendocrinology* 1993; 58: 454-464.

51. **BRANN DW, MAHESH VB**. Excitatory amino acids: evidence for a role in the control of reproduction and anterior pituitary hormone secretion. *Endocr Rev* 1997; 18: 678-700.

52. **FINK K, SCHLICKER E, GOTHERT M**. *N*-methyl-D-aspartate-stimulated noradrenaline release in rat brain cortex is modulated by presynaptic H3-receptors. *Naunyn-Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1994; 349: 113-117.

53. **LOGIN IS**. Direct stimulation of pituitary prolactin release by glutamate. *Life Sci* 1990; 47(24): 2269-2275.

54. **HASKINS JT, GUDELSKY GA, MOSS RL, PORTER JC**. Iontophoresis of morphine into the arcuate nucleus: effects on dopamine concentrations in hypophysial portal plasma and serum prolactin concentrations. *Endocrinology* 1981; 108: 767-771.

55. **ARBOGAST LA, VOOGT JL**. Endogenous opioïd peptides contribute to suckling-induced prolactin release by suppressing tyrosine hydroxylase activity and messenger ribonucleic acid levels in tuberoinfundibular dopaminergic neurons. *Endocrinology* 1998 Jun; 139(6): 2857-2862.

56. **AGUILERA G, HYDE CL, CATT KJ**. Angiotensin II receptors and prolactin release in pituitary lactotrophs. *Endocrinology* 1982; 111: 1045-1050.

57. **KNIGGE U, DEJGAARD A, WOLLESEN F, THUESEN B, CHRISTIANSEN PM**. Histamine regulation of prolactin secretion through H1- and H2-receptors. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 55: 118-122.

58. **PONTIROLI AE, DE CASTRO E SILVA E, MAZZOLENI F, ALBERETTO M, BAIO G, PELLICIOTA G, DE PASQUA A, STELLA L, GIRARDI AM, POZZA G**. The effect of histamine and H1 and H2 receptors on prolactin and LHR in humans: sex differences and the role of stress. *J Clin Endocrinol Metab* 1981; 52: 924-928.

59. **DONOSO AO, BANZAN AM**. H1 and H2 histamine receptor antagonists and induced release of prolactin in male rats. *Neuroendocrinology* 1980; 30(1): 11-14.

60. **DONOSO AO, ZARATE MB, SELTEZ A**. Histamine-induced prolactin release: pharmacological characterization of receptors in male rats. *Neuroendocrinology* 1983 Jun; 36(6): 436-442.

61. **ERFURTH EM, HEDNER P, LUNDIN S, EKMAN R**. Release of prolactin as well as adrenocorticotropin after administration of arginine-vasopressin to healthy men. *Horm Metab Res* 1996 Nov; 28(11): 599-602.

62. **NORDSTROM O, MELANDER T, HOKFELT T, BARTFAI T, GOLDSTEIN M**. Evidence for an inhibitory effect of the pepetide galanin on dopamine release from the rat median eminence. *Neurosci Lett* 1987; 73: 21-26.

63. **KOSHIYAMA H, KATO Y, INOUE T, MURAKAMI Y, ISHIKAWA Y, YANAIHARA N, IMURA H**. Central galanin stimulates pituitary prolactin secretion in rats: possible involvement of hypothalamic vasoactive intestinal polypeptide. *Neurosci Lett* 1987; 75: 49-54.

64. **KOSHIYAMA H, SHIMATSU A, KATO Y, ASSADIAN H, HATTORI N, ISHIKAWA Y, TANOH T, YANAIHARA N, IMURA H**. Galanin-induced prolactin release in rats: pharmacological evidence for the involvement of α-adrenergic and opioidergic mechanisms. *Brain Res* 1990; 507: 321-324.

65. **MATSUMURA M, YAMANOI A, YAMAMOTO S, MORI H, SAITO**. In vivo and in vitro effects of cholecystokinin octapeptide on the release of prolactin in rats. *Horm Metab Res* 1985; 17: 293-297.

66. **TANIMOTO K, TAMMINGA T, CHASE N, NILAVER G**. Intracerebroventricular injection of cholecystokinin octapeptide elevates plasma prolactin levels through stimulation of vasoactive intestinal polypeptide. *Endocrinology* 1987; 121: 127-132.

67. **HERMUS AR, PIETERS GF, PESMAN GJ, BUYS WC, SMALS AG, BENRAAD TJ, KLOPPENBORG W**. Differential effects of ovine and human corticotropin-releasing factor in human subjects. *Clin Endocrinol(Oxf)* 1984 Nov; 21(5): 589-595.

68. **MOREL G, ENJALBERT A, PROULX L, PELLETIER G, BARDEN N, GROSSARD F, DUBOIS PM**. Effect of corticotropin-releasing factor on the release and synthesis of prolactin. *Neuroendocrinology* 1989 Jun; 49(6): 669-675.

69. **NAYLOR AM, PORTER DW, LINCOLN DW**. Central administration of corticotropin-releasing factor in sheep: effects on secretion gonadotrophins, prolactin and cortisol. *J Endocrinol* 1990 Jan; 124(1): 117-125.

70. **WESTENDORF JM, SCHONBRUNN A**. Bombesin stimulates prolactin and growth hormone release by pituitary cells in culture. *Endocrinology* 1982; 110: 352-358.

71. **MORLEY JE, VARNER AA, MODLIN IM, CARLSON HE, BRAUNSTEIN GD, WALSH JH, HERSHMAN JM**. Failure of bombesin to alter anterior pituitary hormone secretion in man. *Clin Endocrinol* 1980; 13: 369-373.

72. **MAI LM, PAN JT**. Central administration of bombesin blocks the estrogen-induced afternoon prolactin surge. *Neuroendocrinology* 1993 Jan; 57(1): 40-44.

73. **MANZANARES J, TONEY TW, LOOKINGLAND KJ, MOORE KE**. Activation of tuberoinfundibular and tuberohypophysial dopamine neurons following intracerebroventricular administration of bombesin. *Brain Res* 1991 Nov 22; 565(1): 142-147.

74. **LAWSON DM, GALA RR**. The influence of adrenergic, dopaminergic, cholinergic and serotoninergic drugs on plasma prolactin levels in ovariectomized, estrogen-treated rats. *Endocrinology* 1975; 96: 313-318.

75. **WILLEMS E, KNIGGE U, JORGENSEN H, KJAER A, WARBERG J**. Effect of blockage post-synaptic H1 or H2 receptors or activation of presynaptic H3 receptors on catecholamine-induced stimulation of ACTH and prolactin secretion. *Eur J Endocrinol* 2000 Jun; 142(6): 637-641.

76. **ECKSTEIN N, WEHRENBERG WB, LOUIS K, CARMEL PW, ZIMMERMANN EA, FRANTZ AG, FERIN M**. Effects of substance P on anterior pituitary secretion in the female rhesus monkey. *Neuroendocrinology* 1980; 31: 338-342.

77. **ARISAWA M, SNYDER GD, YU WH, DE PALATIS LR, HO RH, MCCANN SM**. Physiologically significant inhibitory hypothalamic action of substance P on prolactin release in the male rat. *Neuroendocrinology* 1990 Jul; 52(1): 22-27.

78. **COIRO V, VOLPI R, CAPRETTI L, CAIAZZA A, CAFFARRI G, ROSSI G, MARCHESI C, CHIODERA P**. Intravenously infused substance P is inable to change basal and TRH-stimulated prolactin secretion in normal men. *Horm Res* 1993; 39(1-2): 73-76.

79. **MCCANN SM, VIJAYAN E**. Control of anterior pituitary hormone secretion byneurotensin. *Ann NY Acad Sci* 1992; 668: 287-297.

80. **WANG J, CIOFI P, CROWLEY WR**. Neuropeptide Y suppresses prolactin secretion from rat anterior pituitary cells: evidence for interactions with dopamine through inhibitory coupling to calcium entry. *Endocrinology* 1996; 137: 587-594.

81. **CHABOT JG, ENJALBERT A, PELLETIER G, DUBOIS PM, MOREL G**. Evidence for a direct action of neuropeptide Y in the rat pituitary gland. *Neuroendocrinology* 1988; 47: 511-517.

82. **KANYICSKA B, LIVINGSTONE TD, FREEMAN ME**. Long term exposure to dopamine reverses the inhibitory effect of endothelin-1 on prolactin secretion. *Endocrinology* 1995 Mar; 136(3): 990-994.

83. **DUVILANSKI BH, ZAMBRUNO C, SEILICOVICH A, PISERA D, LASAGA M, DIAZ MDC, BELOVA N, RETTORI V, MCCANN SM**. Role of nitric oxide in control of prolactin release by the adenohypophysis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 170-174.

84. **GONZALEZ MC, LLORENTE E, ABREU P**. Sodium nitroprusside inhibits the tyrosine hydroxylase activity of the median eminence in the rat. *Neurosci Lett* 1998; 254: 133-136.

85. **MCCANN SM, KARANTH S, KIMURA M, YU WH, RETTORI V**. The role of nitric oxide (NO) in control of hypothalamic-pituitary function. *Rev Bras Biol* 1996; 56 Su 1 Pt 1: 105-112.

86. **KOVES K, GOTTSCHALL PE, GORCS T, SCAMMELL JG, ARIMURA A**. Presence of immunoreactive vasoactive intestinal polypeptide in anterior pituitary of normal male and long term estrogen-treated female rats: a light microscopic immunohistochemical study. *Endocrinology* 1990; 126: 1756-1763.

87. **NAGY G, MULCHAHEY JJ, NEILL JD**. Autocrine control of prolactin secretion by vasoactive intestinal peptide. *Endocrinology* 1988 Jan; 122(1): 364-366.

88. **CAI A, BOWERS RC, MOORE JP JR, HYDE JF**. Function of galanin in the anterior pituitary of estrogen-treated Fischer 344 rats: autocrine and paracrine regulation of prolactin secretion. *Endocrinology* 1998; 139: 2452-2458.

89. **KUBOTA T, ASO T**. Role of angiotensin on paracrine prolactin release in the pituitary gland and its possible effects on ovarian function. *Horm Res* 1991; 35 Suppl 1: 13-20.

90. **STEELE MK, MYERS LS**. In vivo studies on paracrine actions of pituitary angiotensin II in stimulating prolactin release in rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 1990; 258: E619-E624.

91. **DEPALATIS LR, KHORRAM O, HO RH, NEGRO-VILAR A, MCCANN SM**. Partial characterization of immunoreactive substance P in the rat pituitary gland. *Life Sci* 1984; 34: 225-238.

92. **MOUIHATE A, LESTAGE J**. Epidermal growth factor: a potential paracrine and autocrine system within the pituitary. *Neuroreport* 1995; 6: 1401-1404.

93. **MISSALE C, BORONI F, SIGALA S, BURIANI A, FABRIS M, LEON A, DAL TOSO R, SPANO PF**. Nerve growth factor in the anterior pituitary: localization in mammotrophcells and cosecretion with prolactin by a dopamine-regulated mechanism. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 4240-4245.

94. **VANKELECOM H, CARMELIET P, VAN DAMME J, BILLIAU A, DENEF C**. Production of interleukin-6 by folliculostellate cells of the anterior pituitary gland in a histiotypic cell aggregate culture system. *Neuroendocrinology* 1989; 49: 102-106.

95. **RENNER U, GLODDEK J, PEREDA MP, ARZT E, STALLA GK**. Regulation and role of intrapituitary IL-6 production by folliculostellate cells. *Domest Anim Endocrinol* 1998 Sep; 15(5): 353-362.

96. **KANYICSKA B, SELLIX MT, FREEMAN ME**. Autocrine regulation of prolactin secretion by endothelins: a permissive role of estradiol. *Endocrine* 2001 Nov; 16(2): 133-137.

97. **KANYICSKA B, LERANT A, FREEMAN ME**. Endothelin is a autocrine regulator of prolactin secretion. *Endocrinology* 1998 Dec; 139(12): 5164-5173.

98. **HOSOJIMA H, WYCHE JH**. Prolactin control of growth and prolactin autoregulation in cultured human pituitary cells. *Horm Res* 1985; 21: 240-245.

99. **ABRAHAM EJ, FAUGHT WJ, FRAWLEY LS**. Transforming growth factor β 1 is a paracrine inhibitor of prolactin gene expression. *Endocrinology* 1998; 139: 5174-5181.

100. **CARMELIET P, DENEF C**. Immunocytochemical and pharmacological evidence for an intrinsic cholinomimetic system modulating prolactin and growth hormone release in rat pituitary. *Endocrinology* 1988; 123: 1128-1139.

101. **ELIAS KA, WEINER RI, MELLON SH**. Effect of extracellular matrix on prolactin secretion and mRNA accumulation in GH_3 cells. *DNA Cell Biol* 1990; 9: 369-375.

102. **ALLAERTS W, DENEF C.** Regulatory activity and topological distribution of folliculostellate cells in rat pituitary aggregates. *Neuroendocrinology* 1989; 49: 409-418.

103. **SOJI T, YASHIRO T, HERBERT DC.** Intercellular communication within the rat anterior pituitary gland: IV.Changes in cell-to-cell communications during pregancy. *Anat Rec* 1992 May; 233(1): 97-102.

104. **HILL JB, NAGY GM, FRAWLEY LS.** Suckling unmasks the stimulatory effect of dopamine on prolactin release: possible role for α-melanocyte-stimulating hormone as a mammotrope responsiveness factor. *Endocrinology* 1991; 129: 843-847.

105. **NUNEZ L, FRAWLEY LS.** alpha-MSH potentiates the responsiveness of mammotropes by increasing Ca^{2+} entry. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 1998; 274: E971-E977.

106. **ARBOGAST LA, VOOGT JL.** Progesterone suppresses tyrosine hydroxylase messenger ribonucleic acid levels in the arcuate nucleus on proestrus. *Endocrinology* 1994; 135: 343-350.

107. **ARBOGAST LA, VOOGT JL.** Progesterone induces dephosphorylation and inactivation of tyrosine hydroxylase in rat hypothalamic dopaminergic neurons. *Neuroendocrinology* 2002 May; 75(5): 273-281.

108. **BARTHA L, NAGY GM, KIEM DT, FEKETE MIK, MAKARA GB.** Inhibition of suckling-induced prolactin release by dexamethasone. *Endocrinology* 1991; 129: 635-640.

109. **CARRETERO J, RUBIO M, SÁNCHEZ F, CABO JJ, VÁZQUEZ G, SANTOS M, PÉREZ RM, VÁZQUEZ R.** Corticosterone induces hypoactivity of prolactin-immunoreactive cells. *Acta Anat* 1997; 160: 15-20.

110. **TOMOGANE H, MISTRY AM, VOOGT JL.** Late pregnancy and rat choriocarcinoma cells inhibit nocturnal prolactin surges and serotonin-induced prolactin release. *Endocrinology* 1992; 130: 23-28.

111. **VOOGT JL.** Evidence for an inhibitory influence of rat placental lactogen on prolactin release in vitro. *Biol Reprod* 1984; 31: 141-147.

112. **LEE Y, VOOGT JL.** Feedback effects of placental lactogens on prolactin levels and Fos-related antigen immunoreactivity of tuberoinfundibular dopaminergic neurons in the arcuate nucleus during pregnancy in the rat. *Endocrinology* 1999 May; 140(5): 2159-2166.

113. **GOROSPE WC, FREEMAN ME.** Uterus of the rat contains prolactin inhibitory activity. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 1984; 247: E251-E257.

114. **GOROSPE WC, FREEMAN ME.** Dectetion of prolactin inhibitory activity in uterine epithelial cell secretion and rat serum. *Endocrinology* 1985 Apr; 116(4): 1559-1564.

115. Hyperprolactinéme: Définition, intérêt, physiopathologie, circonstances de découverte. Diagnostic: positif, de gravité (et formes cliniques), différentiel et étiologique. Traitement et conclusion.
http://www.google.fr/.

116. **JONES EE, NAFTOLIN F.** Estrogen effects on the tuberoinfundibular dopaminergic system in the female rat brain. *Brain Res* 1990; 510: 84-91.

117. **GONZALEZ LC, PINILLA L, TENA-SEMPERE M, AGUILARE.** $Leptin_{116-130}$ stimulates prolactin and luteinizing hormone secretion in fasted adult male rats. *Neuroendocrinology* 1998; 70: 213-220.

118. **WATANOBE H, SUDA T, WIKBERG JES, SCHIOTH HB.** Evidence that physiological levels of circulating leptin exert a stimulatory effect on luteinizing hormone and prolactin surges in rats. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 263: 162-165.

119. **WALDSTREICHER J, DUFFY JF, BROWN EN, ROGACZ S, ALLAN JS, CZEISLER CA.** Gender differences in the temporal organization of prolactin (PRL) secretion: evidence for a sleep-independent circadian rhythm of circulating PRL levels. A clinical research center study. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 1483-1487.

120. **BRUE T, MORANGE I, JAQUET P.** Adénome à prolactine. *Rev Prat* 1996 Juin 15; 46(12): 1486-1489.

121. **SMITH MS, NEILL JD.** Termination at midpregnancy of the two daily surges of plasma prolactin initiated by mating in the rat. *Endocrinology* 1976; 98: 696-706.

122. **AREY BJ, FREEMAN ME.** Oxytocin, VIP and serotonin regulate the mating-induced surges of prolactin secretion in rat. *Endocrinology* 1990; 126: 279-284.

123. **CHANSON P.** Adénomes à prolactine et grossesse. *Médecine Thérapeutique/ Endocrinologie* 2000 Nov-Déc, 2(6): 487-494.

124. **PRALONG FP, GAILLARD RC.** Vademecum de l'interne de la polyclinique de la maternité. Hyperprolactinémie.
http://www.matweb.hcuge.ch/livre_interne/pralong.htm.

125. **BADURA LL, GOLDMAN BD.** Anterior pituitary release of prolactin is inhibited by exposure to short photoperiod. *J Neuroendocrinol* 1997; 9: 341-345.

126. **HASHIMOTO H, SAITO TR, FURUDATE S, TAKAHASHI KW.** Prolactin levels and maternal behavior induced by ultrasonic vocalizations of rat pup. *Exp Anim* 2001 Jul; 50(4): 307-312.

127. **LEON M.** Neuroethologi of olfactory preference develo`ment. *Neurobiol* 1992 Dec; 23(10): 1557-1573.

128. **PHOLSENA M, SCHAISON G.** Hyperprolactinémie: physiopathologie, diagnostic et traitement. *Rev Prat* 1993 Dec 1; 19: 2581-2584.

129. **CHEN JC, LIN JH, WU LS, TSAI YF, SU TH, CHEN CJ, CHEN TJ.** Luteotropic roles of prolactin in early pregnant hamster. *Biol Reprod* 2002 Jul; 67(1): 8-13.

130. **ADASHI EY, RESNICK CE.** Prolactin as an inhibitor of granulosa cell luteinization: implications for hyperprolactinemma-associated luteal phase dysfunction. *Fertil Steril* 1987; 48: 131-139.

131. **NSABIYUMVA F.** Diagnostic étiologique des hyperprolactinémies non adénomateuses: A propos de 32 cas et revue de la littérature. Mémoire 1997 Sept 26.

132. **MATERA L*** Endocrine, paracrine and autocrine actions of prolactin on immune cells. *Life Sci* 1996; 59: 599-614.

133. **NOTSU K, ITO Y, FURUYA H, OHGUNI S, KATO Y.** Incidence of hyperprolactinemia in patients with Hashimoto's thyroiditis. *Endocr J* 1997 Feb; 44 (1): 89-94.

134. **HUANG CM, CHOU CT.** Hyperprolactinemia in systemic lupus erythematosus. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* (Taipei) 1997 Jan; 59 (1): 37-41.

135. **MAINOYA JR.** Further studies on the action of prolactin on fluid and ion absorption by the rat jejunum. *Endocrinology* 1975; 96: 1158-1164.

136. **PAHUJA DN, DELUCA HF.** Stimulation of intestinal calcium transport and bone calcium mobilization by prolactin in vitamin D-deficient rats. *Science* 1981; 214: 1038-1039.

137. **STIER CT, COWDEN EA, FRIESEN HG, ALLISON MEM.** Prolactin and the rat kidney: a clearance and micropuncture study. *Endocrinology* 1984; 115: 362-367.

138. **MAINOYA JR.** Effect of prolactin on fluid and NaCl absorption by the rat proximal and distal colon. *Experientia* 1979 Aug 15; 35(8): 1060-1061.

139. **STRUMAN I, BENTZIEN F, LEE HY, MAINFROID V, D'ANGELO G, GOFFIN V, WEINER RI, MARTIAL JA.** Opposing actions of intact and N-terminal fragments of the human prolactin growth hormone family members on angiogenesis: an efficient mechanism for the regulation of angiogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 1246-1251.

140. **FEINSTEIN MC, DEVILLIERRE N.** Dosage de la prolactine. In: Fossati P ed. La prolactine Rueil-Malmaison: Sandoz, 1991, pp 53-63.

141. **FOSSATI P, DEWAILLY D**. Classification étiologique des hyperprolactinémies. In: Fossati P ed. La prolactine. Rueil-Malmaison: Sandoz, 1991,pp 73-88.

142. **BONNEVILLE JF, CATTIN F, LECLERC X, PRUVO JP, CLARISSE J**. Imagerie des prolactinomes: radiographie standard et scanner, IRM. In: Fossati P ed. La prolactine. Rueil-Malmaison: Sandoz, 1991, pp 97-132.

143. **KUNTSCHEN F**. Que faire devant une hyperprolactinémie? Schweiz Rundsch. *Med Prax* 1995; 84: 93-97.

144. **MOLITCH ME**. Pathologic hyperprolactinaemia. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1992; 21: 877-901.

145. **SLUIJMER AV, LAPPOHN RE.** Clinical history and outcome of 59 patients with idiopathic hyperprolactinemia. *Fertil Steril* 1992 Jul; 58(1): 72-77.

146. **TURKINGTON RW**. Prolactin secretion in patients treated with various drugs: phenothiazines, tricyclic antidepressants, reserpine and methyldopa. *Arch Intern Med* 1972; 130: 349-354.

147. **HATTORI N, INAGAKI C**. Anti-prolactin (PRL) autoantibodies cause asymptomatic hyperprolactinemia: bioassay and clearance studies of PRL-immunoglobulin G complex. *J Clin Endocrinol Metab* 1997 Sep; 82 (9): 3107-3110.

148. **HATTORI N, ISHIHARA T, IKEKUBO K, MORIDERA K, HINO M, KURAHACHI H**. Autoantibody to human prolactin in patients with idiopathic hyperprolactinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 1992 Nov; 75 (5): 1226-1229.

149. **SASSOLAS G**. Médications hypoprolactinémiantes. In: Fossati P ed. La prolactine. Rueil-Malmaison: Sandoz, 1991, pp 141-150.

150. **MEROLA B, COLAO A, CARUSO E, SARNACCHIARO F, LANCRANJAN I, LOMBARDI G, SCHETTINI G.** Effectiveness and long-term tolerability of the slow release oral form of bromocriptine on tumoral and non-tumoral hyperprolactinemia. *J Endocrinol Invest* 1992 Mar; 15(3): 173-176.

151. **MEROLA B, COLAO A, CARUSO E, SARNACCHIARO F, BRIGANTI F, LANCRANJAN I, LOMBARDI G, SCHETTINI G.** Oral and injectable long-lasting bromocriptine preparations in hyperprolactinemia: comparison of their prolactin lowering activity, tolerability and safety. *Gynecol Endocrinol* 1991 Dec; 5(4): 267-276.

152. **MORO M, MARASCHINI C, TOJA P, MASALA A, ALAGNA S, ROVASIO PP, GINANNI A, LANCRANJAN I, CAVAGNINI F.** Comparison between a slow-release oral preparation of bromocriptine and regular bromocriptine in patients with hyperprolactinemia: a double blind, double dummy study. *Horm Res* 1991; 35(3-4): 137-141.

153. **MONTINI M, GIANOLA D, PAGANI MD, TENGATTINI F, DOMINONI P, SILEO F, FERRARI L, STROPPA S, GUALTERONI L, PAGANI G.** New perspectives in medical management of hyperprolactinemia. *Endocrinol Exp* 1990 Mar; 24(1-2): 159-166.

154. **ZGLICZYNSKI W, ZGLICZYNSKI S, MAKOWSKA A, SLOWINSKA-SRZEDNICKA J, JANIK J, JESKE W, WALECKI J.** New long-acting bromocriptine (Parlodel MR and Parlodel LAR) in the treatment of pituitary tumours with hyperprolactinemia. *Endokrynol Pol* 1992; 43(3): 234-241.

155. **VERHELST J, ABS R, MAITER D, VAN DEN BRUEL A, VANDEWEGHE M, VELKENIERS B, MOCKEL J, LAMBERIGTS G, PETROSSIANS P, COREMANS P, MAHLER C, STEVENAERT A, VERLOOY J, RAFTOPOULOS C, BECKERS A.** Cabergoline in treatment of hyperprolactinemia: a study in 455 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1999 Jul; 84(7): 2518-2522.

156. **ENJALBERT A, JAQUET P, PEILLON F.** Résistances des prolactinomes à la bromocriptine. In: Fossati P ed. La prolactine. Rueil-Malmaison: Sandoz, 1991, pp 179-188.

157. **DEROME PJ, VISOT A, DELALANDE O, JEDYNAK CP, DUPUY M**. Traitement chirurgical des adénomes à prolactine. In: Fossati P ed. La prolactine. Rueil-Malmaison: Sandoz, 1991, pp 167-174.

158. **VENKATESH BS.** Prolactinoma.
http://www.emedicine.com/MED/topic1915.htm

159. **LEMAIRE CH, FERMON C, DEWAILLY D, FOSSATI P**. Thérapeutique médicale des prolactinomes. In: Fossati P ed. La prolactine. Rueil-Malmaison: Sandoz, 1991, pp 151-166.

160. **L'HERMITE M.** Hyperprolactinémie et grossesse. Devenir des enfants. In: Fossati P ed. La prolactine. Rueil-Malmaison: Sandoz, 1991, pp 207-215.

161. **MORIONDO P, TRAVAGLINI P, NISSIM M, CONTI A, FAGLIA G.** Bromocriptine treatment of microprolactinomas: evidence of stable prolactin decrease after drug withdrawal. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 60: 764-772.

162. **GSPONER J and AL.** Diagnosis, treatment and outcome of pituitary tumors and other abnormal intrasellar masses. Rectrospective analysis of 353 patients. *Medicine (Baltimore)* 1999; 78: 236-269.

163. **BRINGER J, BASDEVANT A, CHANSON P, ROHMER V, CANIVET B, DEWAILLY D, VIALETTES B**. Stratégie thérapeutique d'une hyperprolactinémie. In: Bringer ed. Endocrinologie, Diabète – Reproduction. Les choix diagnostiques – Thérapeutiques et leurs coûts. Sauramps médical, 1992, pp 95-101.

164. **MOLITCH ME.** Medical treatment of prolactinomas. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999; 28: 143-170.

165. **DEWAILLY D, LEMAIRE CH, FERMON C, FOSSATI P**. Traitement des hyperprolactinémies non tumorales. In: Fossati P ed. La prolactine. Rueil-Malmaison: Sandoz, 1991, pp 175-177.

166. **DECANTER C, WAINER R.** True and false hyperprolactinemia: to discriminate one from the other in infertility management? [Article in French]. *Gynecol Obstet Fertil* 2002 Apr; 30(4): 276-281.

167. **ABRAM F, LINKE F, KALFON A, TCHOVELIDZE C, CHELBI N, ARVIS G.** Erectile dysfunction secondary to hyperprolactinemia: apropos of 13 cases. *Prog Urol* 1998 Sep; 8(4): 537-541.

168. **NETTO JUNIOR NR, CLARO JDE A.** The importance of hyperprolactinemia in impotence. *Rev Paul Med* 1993 Nov-Dec; 111(6): 454-455.

169. **OLIVEIRA MC, PIZARRO CB, GOLBERT L, MICHELETTO C.** Hyperprolactinemia and psychological disturbance. *Arq Neuropsiquiatr* 2000 Sep; 58(3A): 671-676.

170. **RAMOT Y, RAPOPORT MJ, HAGAG P, WYSENBEEK AJ.** A study of the clinical differences between women and men with hyperprolactinemia. *Gynecol Endocrinol* 1996 Dec; 10(6): 397-400.

171. **TOPALSKI-FISTES N, BUJAS M, MATICKI-SEKULIC M, SUVACAREV S.** Hyperprolactinemia and disorders of the menstrual cycle. *Med Pregl* 1999 Mar-May; 52(3-5): 156-161.

172. **DEROME PJ, PEILLON F, BARD RH et al**. Adénomes à prolactine: résultats du traitement chirurgical – 120 cas féminins, 30 cas masculins. *Nouv Presse Méd* 1979; 8: 577-583.

173. **AMBROSI B and al**. Hypothalamic-pituitary-testicular function in men with prolactin-secreting tumors. *J Endocrinol Invest* 1981; 4: 309.

174. **CARTER JN and AL.** Prolactin-secreting tumors and hypogonadism in 22 men. *New Engl J Med* 1978; 299: 847.

175. **DUPUY M, DEROME PJ, PEILLON F et al**. L' adénome à prolactine chez l'homme. Etude pré et postopératoire de 80 cas. Sem Hôp Paris 1984; 60: 2943-2954.

176. **TOURAINE P, PLU-BUREAU G, BEJI C, MAUVAIS-JARVIS P, KUTTENN F.** Long-term follow-up of 246 hyperprolactinemic patients. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001 Feb; 80(2): 162-167.

177. **CHOUDHURY SD, GOSWAMI A.** Hyperprolactinemia and reproductive disorders. A profile from north east. *J Assoc Physicians India* 1995 Sep; 43(9): 617-618.

178. **HATTORI N, IKEKUBO K, ISHIRARA T, MORIDERA K, HINO M, KURAHACHI H.** Correlation of the antibody titers with serum prolactin levels and their clinical course in patients with anti-prolactin auto-antibody. *Eur J Endocrinol* 1994; 130: 438-445.

179. **SESHADRI MS, SUD A, CHANDY MJ, THOMAS J, KANAGASBAPATHY AS, CHERIAN AM.** Hyperprolactinemia in women: a series of 71 cases. *J Assoc Physicians India* 1993 Nov; 41(11): 700-701.

180. **CROSIGNANI PG.** Management of hyperprolactinemia in infertility. *J Reprod Med* 1999 Dec; 44(12 Suppl): 1116-1120.

181. **LIN SQ.** Experiences with bromocriptine treatment of female infertility due to hyperprolactinemia. [Article in Chinese]. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 1992 Jan; 27(1): 28-31, 59.

182. **FOSSATI P, DEWAILLY D, THOMAS-DESROUSSEAUX P, BUVAT J, FERMON C, LEMAIRE A, BOURDELLE-HEGO MF, POUYOL-MOTTE H, LEMAIRE G, CLARISSE J, CHRISTIAENS JL, MAZZUCA M**. Medical treatment of hyperprolactinemia. *Horm Res* 1985; 22: 228-238.

183. **LAMBERTS SW, QUIK RF.** A comparison of the efficacy and safety of pergolide and bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 1991 Mar; 72(3): 635-641.

184. **FOSSATI P, DEWAILLY D, VINCENT-MARTIN C**. Les hyperprolactinémies. Encycl Méd Chir (Paris-France) – Gynécologie, 3-1988; 812 A 10: 8p.

185. **BORENSTEIN R, KESSLER I, BEN-DAVID M**. Prolactin resistance to bromocriptine treatment: a case report. *Int J Fertil* 1981; 26: 287-289.

186. **GROSSMAN A, WASS JA, BESSER M**. The rapid diagnosis of sensitivity or resistance to dopamine agonists with depot bromocriptine. *Acta Endocrinol* (Copenh) 1987; 116: 275-281.

187. **MOLITCH ME, ELTON RL, BLACKWELL RE, CALDWELL B, CHANG RJ, JAFFE R, JOPLIN G, ROBBINS R, TYSON J, THORNER M and the Bromocriptine Study Group**. Bromocriptine as primary therapy for prolactin-secreting macroadenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 60: 698-705.

188. **EVERSMANN T, FAHLBUSCH R, RJOSK HK, VON WERDER K**. Persisting suppression of prolactin secretion after long-term treatment with bromocriptine in patients with prolactinomas. *Acta Endocrinol* (Copenh) 1979; 92: 413-427.

189. **DE LEO V, PETRAGLIA F, SARDELLI S, DANERO S**. Prolactin secretion after surgery or bromocriptine treatment of prolactinoma. *Obstet Gynecol* 1987; 69: 99-103.

190. **MAIRA G, ANILE C, DE MARINIS L, BARBARINO A**. Prolactin secreting adenomas: surgical results and long-term follow-up. *Neurosurgery* 1989; 24: 736-743.

191. **OESTERLE M, GALEAZZI RL.** Hyperprolactinemia. [Article in French] *Schweiz Rundsch Med Prax* 1995 Jun 20; 84(25-26): 778-783.

192. **CHANSON P.** Traitement des adénomes hypophysaires. *Presse Med* 1998; 27: 2077-2087.

193. **KLACHKO DM.** Pituitary microadenomas. http://www.emedicine.com/MED/topic 2973.htm

194. **BONNEVILLE JF, POULIGNOT D, CATTIN F, COUTURIER M, MOLLET E, DIETEMANN JL**. Computed tomographic demostration of the effects of bromocriptine on pituitary microadenoma size. *Radiology* 1982; 143: 451-455.

195. **CROSIGNANI PG, MATTEI A et al**. Enlargement of a prolactin-secreting pituitary microadenoma during bromocriptine treatment. Case report. *Br J Obstet Gynaecol* 1982; 89: 169-170.

ANNEXE

FICHE DE RECUIEL DES DONNEES

CONTRIBUTION A L'ETUDE DES HYPERPROLACTINEMIES AU BURUNDI

I. IDENTIFICATION DU MALADE:

- Nom:
- Prénom:
- Age:
- Sexe:
- Etat civil:
- Profession:
- Lieu de résidence:

II. MOTIF DE CONSULTATION:

III. ANTECEDENTS:

- Médicaux:
- Chirurgicaux:
- Gynéco-obstétriques:
- Prise de médicaments:

IV. ANAMNESE ET EXAMEN PHYSIQUE.

4.1. ANAMNESE

- Dernier accouchement:
  - Année:
  - Mois
- Allaitement:
  - Oui:
  - Non:
- Médications actuelles:
  - ……
  - ……
  - ……
- Infertilité:
  - Oui:
    - Primaire de:
    - Secondaire de:
  - Non:
- Troubles menstruels:
  - Aménorrhée:
    - Oui:
      - Primaire de:
      - Secondaire de:
    - Non:
  - Spanioménorrhée:
    - Oui:
    - Non:
  - Oligoménorrhée:
    - Oui:
    - Non:
  - Cycles irréguliers:
    - Oui:
    - Non:
- Galactorrhée :
  - Oui:
  - Non:
- Troubles sexuels:
  - Dyspareunie:
    - Oui:
    - Non:
  - Baisse de la libido:
    - Oui:
    - Non:
  - Impuissance érectile:
    - Oui:
    - Non:
- Gynécomastie:
  - Oui:
  - Non:
- Syndrome tumoral:
  - Céphalées rétro-orbitaires:
    - Oui:
    - Non:
  - Troubles visuels:
    - Oui:
      - Baisse acuité visuelle:
      - Diminution champ visuel:
    - Non:
  - Autres signes:
- Prise de poids:
  - Oui:
  - Non:
- Troubles psychiques:
  - Oui:
  - Non:

4.2. EXAMEN PHYSIQUE

- Galactorrhée:
  - Oui:
  - Non:
- Gynécomastie:
  - Oui:
  - Non:
- Hirsutisme:
  - Oui:
  - Non:
- Dysovulation:
  - Oui:
  - Non:
- Signes cliniques d'une autre endocrinopathie:
  - Hypothyroïdie:
    - Oui:
    - Non:
  - Hypercorticisme:
    - Oui:
    - Non:
  - Acromégalie:
    - Oui:
    - Non:
  - Retard pubertaire chez l'adolescent:
    - Oui:
    - Non:
  - Autres:

- Autres signes cliniques:

V. BILAN COMPLEMENTAIRE

5.1. BIOLOGIQUE:

5.1.1. Dosage de prolactine:

- Prolactine de base:
- Prolactine après stimulation par:
  - TRH:
  - Primpéran:

5.1.2. Autres examens biologiques:

- T3: ,T4: ,TSH:
- Urée:
- créatinine:
- Bilan hépatique: GOT: GPT:
  PAL: ,γGT: ,BIL T:
  TP:
  Eléctrophorèse des protéines:
- FSH: ,LH:
- Oestrogènes:
- SDHA: ,DHT:
  Testostérone:
- ACTH: ,Cortisol:
- Autres:

5.2. MORPHOLOGIQUE:

- Rx standards de la selle turcique:
- Scanner hypophysaire:
- I.R.M hypophysaire:
- Echographie abdominale:
- Coelioscopie:
- Rx du rachis dorso-lombaire:

5.3. NEURO-OPHTALMOLOGIQUE:

- Champ visuel:
- Acuité visuelle:
- Fond d'œil:

5.4. IMMUNOCYTOCHIMIE:

VI. TRAITEMENT

6.1. MEDICAL:

6.2. CHIRURGICAL:

VII. EVOLUTION

7.1. Evolution clinique:

- ▭ sous traitement:
- ▭ à l'arrêt du traitement:

7.2. Evolution biologique:

- ▭ sous traitement:
- ▭ à l'arrêt du traitement:

7.3. Evolution morphologique:

- ▭ sous traitement:
- ▭ à l'arrêt du traitement:

TABLEAUX

Tableau 1: Classification des hyperprolactinémies basée sur le test séquentiel TRH-MCP. Source: **[141]**

REPONSES DE PRL: +15 min		INTERPRETATION
TRH	MCP	
> 100% ++	> 100% +++	PRL basale normale Sujets témoins
< 100% "pas de réponse" ou < 100%	< 100% ±	HyperPRL primaire • micro et macroprolactinomes • idiopathique
> 100% réponse uniquement à TRH	< 100%	HyperPRL hypothalamique tumorale ou non
> 100% réponse type normal TRH et MCP	> 100%	HyperPRL fonctionnelle • iatrogène, postpuerpérale • endocrino-métabolique:OPK, hypothyroïdie • primitive?
< 100% réponse uniquement à MCP ++	> 100%	HyperPRL asymptomatique (macroPRL, PRL haut poids moléculaire) réponse sur PRL totale (diagnostic: chromatographie)

Tableau 2 : Certains médicaments hyperprolactinémiants **[2, 10, 44, 115, 120, 128, 131, 141, 146]** .

CLASSE PHARMACOLOGIQUE	DCI	SPECIALITES
Neuroleptiques:		
▪ Phénothiazines	Acépromazine	Plégicil
	Chlorpromazine	Largactil
	Cyamémazine	Tercian
	Fluphénazine	Modécate, Moditen
	Lévomépromazine	Nozinan
	Périciazine	Neuleptil
	Perphénazine	Trilifan
	Pipotiazine	Piportil
	Prochlorpérazine	Témentil
	Thiopropérazine	Majectil
	Thioridazine	Melleril
	Trifluopérazine	Terfluzine
▪ Butyrophénones	Benpéridol	Frénactil
	Droperidol	Droleptan
	Fluanisone	Sédalande
	Halopéridol	Haldol
	Penfluridol	Sémap
	Pipampérone	Dipipéron
	Triflupéridol	Tripéridol
▪ Benzamides	Amisulpride	Solian
	Sulpiride	Aiglonyl,Dogmatil, Synédil
	Sultopride	Barnétil
	Tiapride	Equilium, Tiapridal
▪ Thioxanthènes	Flupentixol	Fluanxol
	Zuclopenthixol	Clopixol
▪ Autres	Carpipramine	Prazinil
	Loxapine	Loxapac
	Pimozide	Orap, Opiran
	Véralipride	Agréal
Antiémétiques	Alizapride	Plitican
	Dompéridone	Motilium
	Métoclopramide	Anausin, Primpéran, Primpéroxane, Prokinyl
	Métopimazine	Vogalène

Anti-H2	Cimétidine	Tagamet, Edalène
Antidépresseurs	Amitriptyline	Elavil, Laroxyl
	Amoxapine	Défanyl
	Clomipramine	Anafranil
	Désipramine	Pertofran
	Dosulépine	Prothiaden
	Doxépine	Quitaxon, Sinéquan
	Imipramine	Tofranil
	Maprotiline	Ludiomil
	Métapramine	Timaxel
	Opipramol	Insidon
	Propizépine	Vagran
	Quinupramine	Kinupril
	Trimipramine	Surmontil
Antihypertenseurs	Alpha-méthyldopa	Aldomet, Equibar
	Réserpine	Tensionorme
	Vérapamil	Isoptine
Opioïdes	Bêta-endorphines	
	Méthadone	
	Morphines	
Hormones	Insuline	
	Oestrogènes	
Autres	Amphétamine	Orténal
	Benzodiazépines	
	Carbamazépine	Tégrétol
	Fenfluramine	Pondéral
	Isotrétinoïne	Roaccutane

Tableau 6 : Sexe ratio au cours de l'hyperprolactinémie selon certaines études.

AUTEURS	SEXE		SEXE RATIO (M/F)
	M	F	
MONTINI M. et al **[153]**	27 (27,6%)	69 (70,4%)	1/3
VERHELST J. et al **[155]**	102 (22,4%)	353 (77,6%)	1/4
OLIVEIRA M.C. et al **[169]**	5 (15,6%)	27 (84,4%)	1/5
NSABIYUMVA F. **[131]**	3 (9,4%)	29 (90,6%)	1/10

FIGURES

Figure 1: structure primaire de la prolactine monomère. Source **[15]**.

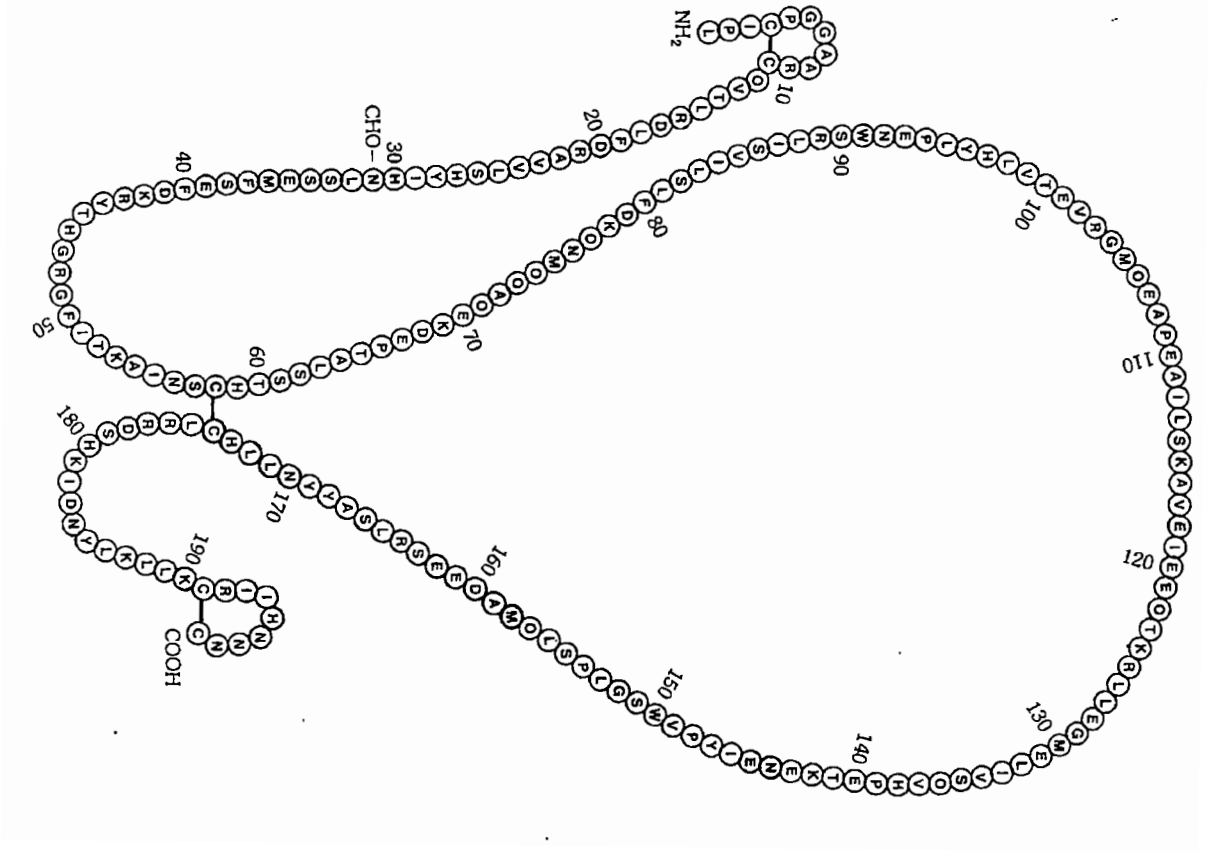


Figure 2 : Stratégie du diagnostic étiologique en présence d'une hyperprolactinémie. Source: **[10]**

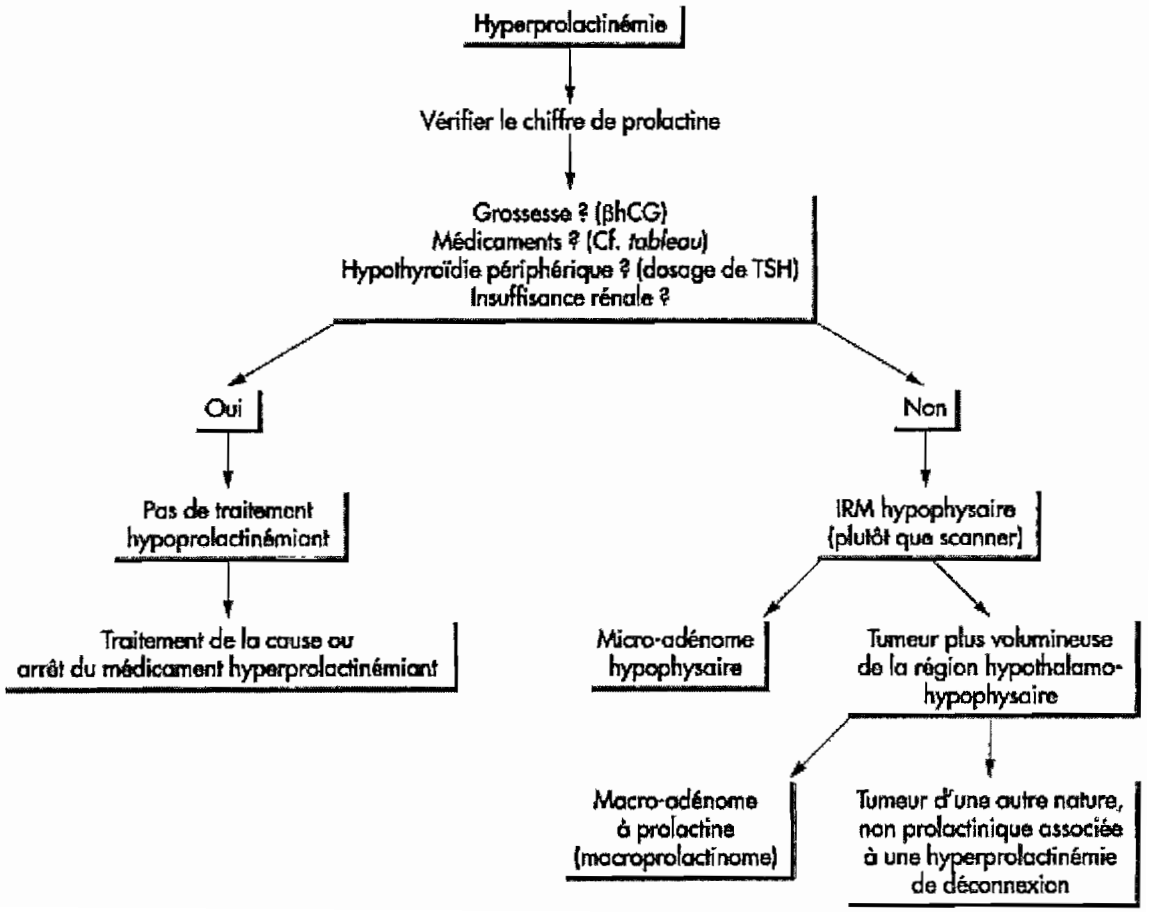


Figure 3 : Physiopathologie des hyperprolactinemies. Source: **[10]**.

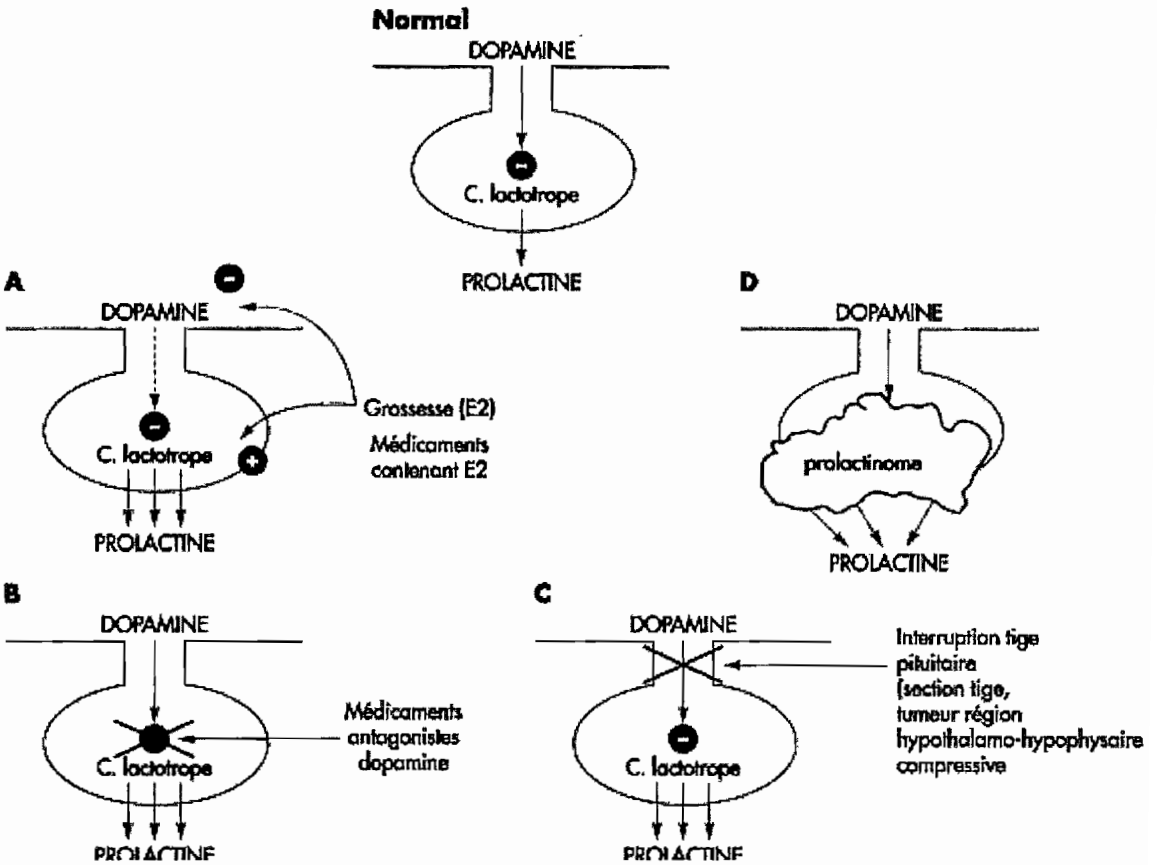


Figure 4 : **A.** Microadénome à PRL avant injection de gadolinium, en IRM (flèche).
B. Réhaussement de l'hypophyse normale après gadolinium (tête de flèche).
Source: **[123]**.

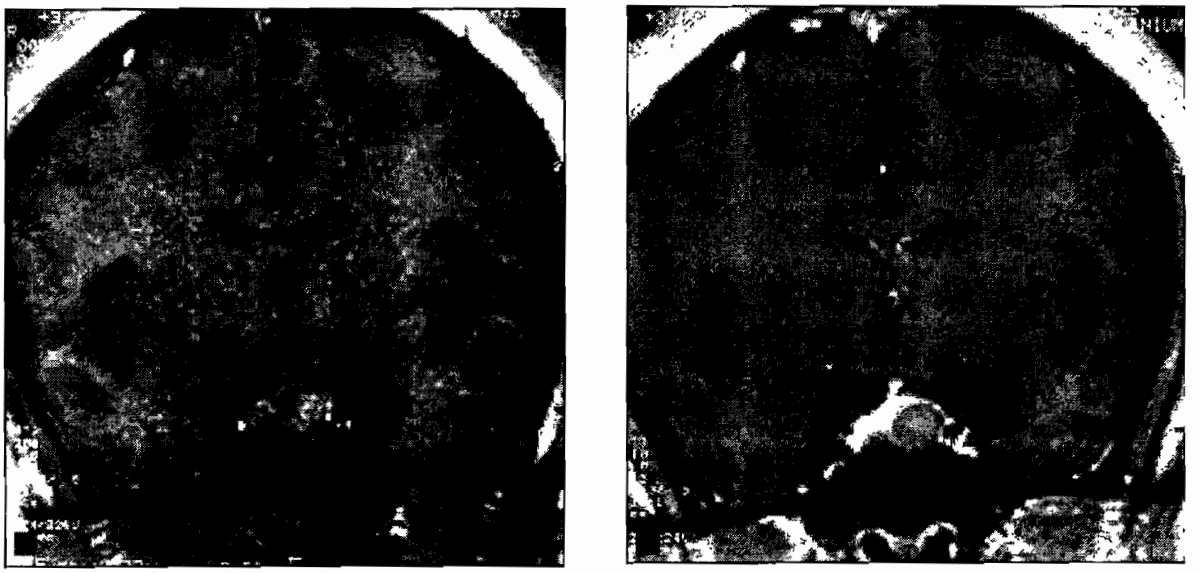


Figure 5: Macroadénome à PRL à développement suprasellaire, comprimant le chiasma optique (flèches). Source: **[123]**.



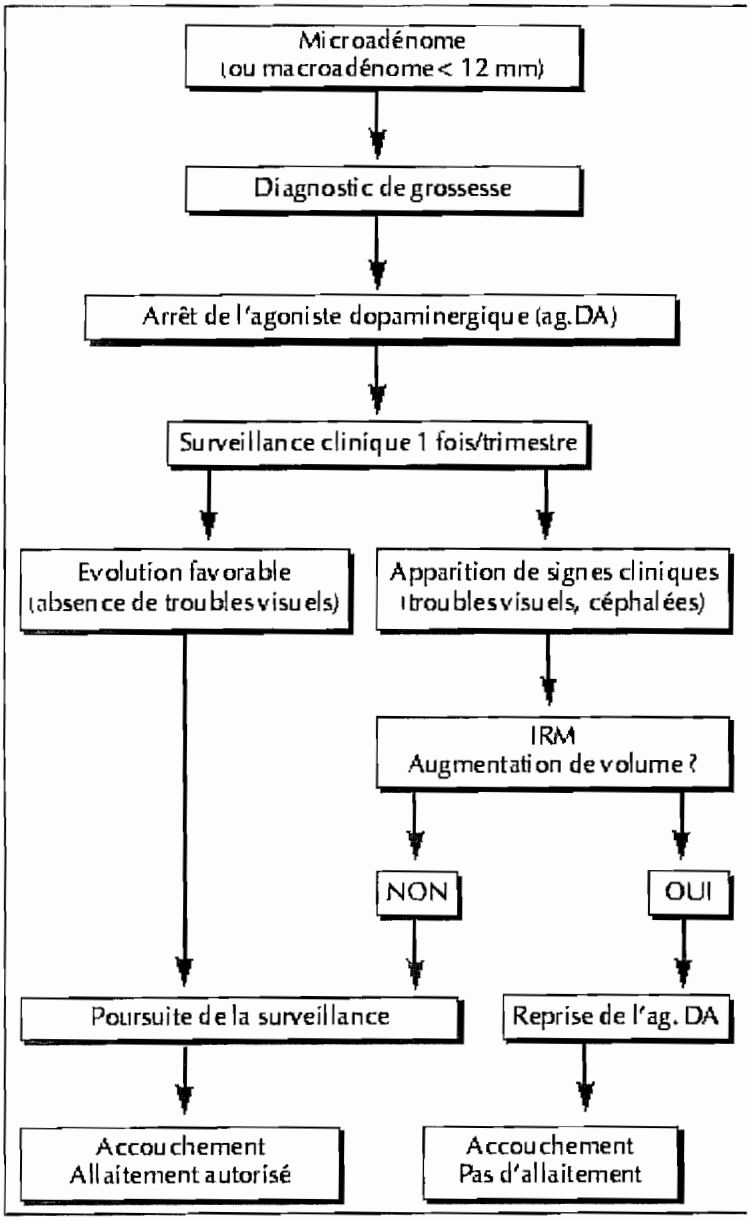


Figure 6 :

Stratégie de prise en charge des microadénomes à PRL, pendant la grossesse. Source: **[123]**.

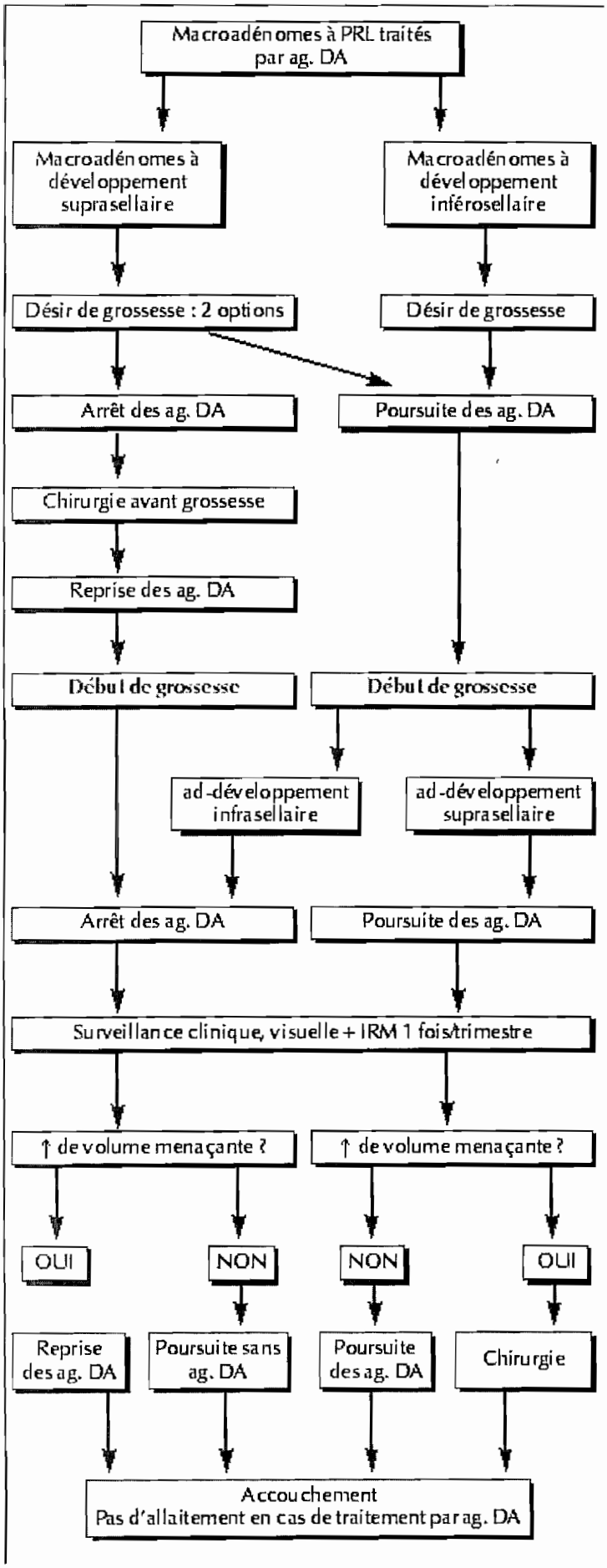


Figure7 :

Stratégie de prise en charge des macroadénomes à PRL (> 12 mm) pendant la grossesse. Source: **[123]**.

SERMENT DE GENEVE

Au moment d' être admis au nombre des membres de la profession médicale, je prends l'engagement solennel de consacrer ma vie au service de l'humanité.

Je garderai à mes maîtres le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.

J'exercerai mon art avec conscience et dignité .

Je maintiendrai dans toute la mesure de mes moyens l'honneur et toutes les nobles traditions de la profession médicale.

Mes collèges seront mes confères.

Je ne permettrai pas que les considérations de religion, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine dès sa conception.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Je fais ces promesses solennellement, librement, sur l'honneur.