

gynécologie/Obstétrique de l'hôpital du Mali.

**MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT
SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE (MESRS)**

République du Mali

Un Peuple – Un But – Une Foi



**UNIVERSITE DES SCIENCES, DES TECHNIQUES ET TECHNOLOGIES DE
BAMAKO**

FACULTE DE MEDECINE ET D'ODONTOSTOMATOLOGIE (FMOS)

ANNEE UNIVERSITAIRE 2022-2023

N° ___/

THEME

**LES HYPERPROLACTINEMIES : ASPECTS
EPIDEMIOLOGIQUES ET THERAPEUTIQUES AU
SERVICE DE GYNECOLOGIE/OBSTETRIQUE DE
L'HOPITAL DU MALI.**

MEMOIRE

**Présentée et soutenue publiquement le 03/04/ 2023 devant la Faculté de Médecine et
d'Odontostomatologie**

Par Dr Alou DIARRA

Pour l'obtention du Diplôme d'Etude Spécialisée (DES) en Gynécologie-Obstétrique

JURY

Président : Pr Tioukani Augustin THERA

Membres : Pr Soumana Oumar TRAORE

Pr Amadou BOCOUM

Pr Mamadou SIMA

Les hyperprolactinémies : aspects épidémiologiques et thérapeutiques au service de gynécologie/Obstétrique de l'hôpital du Mali.

Au nom d'ALLAH le tout MISERICORDIEUX, le très MISERICORDIEUX. Louange à ALLAH l'Omniscient l'Omnipotent qui m'a permis de mener à bien ce travail.

A notre PROPHETE MOHAMED salut et paix sur lui.

DEDICACE Je dédie ce modeste travail :

A ma Mère, Oumou DIAKITE loyale, sociable, croyante et attentionnée. Tes conseils, tes encouragements, tes câlins ne m'ont jamais fait défaut, aucun de ces mots n'est assez fort ni assez beau pour t'exprimer mon infinie gratitude et l'admiration que je porte pour toi. Toi qui n'as jamais failli à ton devoir de mère. Ma chère maman, ce travail est l'aboutissement de toutes les souffrances que tu as endurées pour nous. J'aurais aimé que tu sois là pour profiter du fruit de l'arbre que tu as planté mais Dieu a voulu décider autrement. Je pense toujours à toi chère mère, que ton âme repose en paix.

A mon Père, Dramane DIARRA: Grâce à toi, j'ai appris le sens du combat dans la vie, la dignité, la tolérance, la probité, le respect de soi et des autres, la rigueur et la persévérance. Ton soutien moral, affectif et matériel ne m'ont jamais manqué. Sans toi, je ne serai pas là aujourd'hui. Pour te dire que je suis fier d'être ton fils. Tu as été pour moi un modèle de fierté dans lequel je me reconnais et qui font que je marche la tête haute. . Merci Père ; qu'Allah le tout puissant te garde encore longtemps près de nous.

REMERCIEMENTS

A mon Epouse, Aminata YARANAGORE Je te remercie pour ton amour, ta compréhension et pour ton soutien moral et matériel. Saches, en effet, que l'honneur de ce travail te revienne. Merci ! Que le Tout Puissant te donne la bonne santé et qu'il nous garde longtemps ensemble. Amen !

A mes frères, sœurs, fils et filles

Vous avez été infatigable, généreux et des conseillers extraordinaires. Vous avez été pour moi un soutien inestimable, une échelle qui m'a permis de gravir cet échelon. Que l'avenir soit pour vous un soulagement et une satisfaction. Amen !

A tous les Maîtres qui m'ont enseigné du cycle fondamental à l'université: Mes sincères remerciements et ma profonde gratitude pour la qualité des enseignements que vous m'avez prodigués tout au long de ma formation.

Hommages respectueux. A mes maîtres formateurs: Pr Amadou DOLO , Pr Mamadou TRAORE , Pr Issa DIARRA , Pr Niani MOUNKORO , feu Pr Bouréïma MAIGA, Pr Moustapha TOURE, Pr Ibrahima TEGUETE, Pr Youssouf TRAORE , Pr Thioukani Augustin THERA , Pr Aminata KOUMA, Pr Soumana Oumar TRAORE , Pr Amadou BOCOUM, Dr Siaka SANOGO , Pr Alassane TRAORE, Pr Mamadou Salia TRAORE, Pr Seydou FANE , Pr Mamadou SIMA, Dr Abdoulaye SISSOKO, Dr Modibo Dianguina SOUMARE,

Dr Souma KODIO, Dr Dramane TOGO, Dr Mamadou COULIBALY, feu Dr Ibrahim ONGOIBA, Dr Konimba KONE, Dr Hamady SISSOKO , Dr Safiatou KALLE, Dr Mohamed DJIRE, Dr Kalilou MANGARA ... Mes remerciements s'adressent singulièrement A tout le

Les hyperprolactinémies : aspects épidémiologiques et thérapeutiques au service de gynécologie/Obstétrique de l'hôpital du Mali.

personnel: des services de gynécologie- obstétrique du CHU Gabriel Touré, du CHU du Point G, du CHU le « Luxembourg », du CHU BSS de Kati, de l'Hôpital du MALI des CSRéf des communes CI, CII, CIII, CIV, CV, et CVI ; merci pour votre étroite collaboration.

Les hyperprolactinémies : aspects épidémiologiques et thérapeutiques au service de gynécologie/Obstétrique de l'hôpital du Mali.

HOMMAGE AUX MEMBRES DU JURY

HOMMAGE AUX MEMBRES DU JURY

A nos Maîtres :

- ❖ **Professeur Tioukani Augustin THERA**
- ❖ **Professeur Soumana Oumar TRAORE**
- ❖ **Professeur Amadou BOCOUM**
- ❖ **Professeur Mamadou SIMA**

Nous reconnaissons en vous les qualités d'enseignant juste et rigoureux.

Puisse le seigneur vous donne longue vie et la force nécessaire pour la réalisation de vos ambitions.

Veillez trouver ici, l'assurance de notre reconnaissance et de notre profond respect

Les hyperprolactinémies : aspects épidémiologiques et thérapeutiques au service de gynécologie/Obstétrique de l'hôpital du Mali.

LISTE DES SIGLES ET ABREVIATIONS

Les hyperprolactinémies : aspects épidémiologiques et thérapeutiques au service de gynécologie/Obstétrique de l'hôpital du Mali.

LISTE DES SIGLES ET ABREVIATIONS :

> : supérieur

< : inférieur

ADN : Acide désoxyribonucléique

ARN : Acide ribonucléique

AMPc : Adénosine monophosphate cyclique

ATCD : Antécédent.

AII : Angiotensine II

CAT : Conduite à tenir.

CHU : Centre hospitalier universitaire.

CROG : Royal College of Obstetricians and Gynecologists.

CSRef : Centre de santé de référence

Da : Dalton

D.E.S : Diplôme d'étude spécialisée

DES : Diéthylstilbestrol.

FIGO : Fédération internationale de gynécologie et d'Obstétrique

FMOS : Faculté de médecine et odonto-stomatologie

GABA: Acide Gamma Amino-Butyrique

GAP: Gonadotrophin releasing hormone Associated Peptide

GH : Growth Hormone

GnRH : Gonadotrophin Releasing Hormone

HCG : Hormone chorionique gonadotrope.

HTA : Hypertension artérielle.

IMC : Indice de masse corporelle.

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

LH : Hormone Lutéinisante

MAO : Monoamine Oxydase

OMS : Organisation mondiale de la santé.

PRL : Prolactine

PIF : Prolactin Inhibiting Factor

Les hyperprolactinémies : aspects épidémiologiques et thérapeutiques au service de gynécologie/Obstétrique de l'hôpital du Mali.

SOPK : Syndrome des Ovaires Polykystiques

TDM : Tomodensitométrie

TeBG : Testostérone œstrogène binding globulin)

TRH : Thyrotropin Releasing Hormone

TP : Taux de prothrombine.

TSH : Thyroid Stimulating Hormone

VIP : Peptide vaso-intestinale :

Les hyperprolactinémies : aspects épidémiologiques et thérapeutiques au service de gynécologie/Obstétrique de l'hôpital du Mali.

SOMMAIRE

Sommaire

I- INTRODUCTION :	12
II- GENERALITES.	15
III- MÉTHODOLOGIES.	49
IV- RÉSULTATS :	52
V- COMMENTAIRES ET DISCUSSION :	73
CONCLUSION :	77
RÉFÉRENCES :	79
FICHE D'ENQUETE	84

Les hyperprolactinémies : aspects épidémiologiques et thérapeutiques au service de gynécologie/Obstétrique de l'hôpital du Mali.

INTRODUCTION

I- INTRODUCTION :

1- Introduction

Les hyperprolactinémies, situation fréquente en Endocrinologie et en gynécologie sont définies par une élévation de la concentration plasmatique de la prolactine au-delà de la limite supérieure du dosage (supérieure à 25 ng/ml chez la femme et 15 ng/ml chez l'homme) [1]. Dans la population générale, elle touche 1 à 1,5% des adultes [2]. L'hyperprolactinémie peut provoquer un hypogonadisme avec infertilité dans les deux sexes et une dysfonction érectile chez les hommes. Hormone peptidique, synthétisée par les cellules lactotropes de l'antéhypophyse, la prolactine(PRL) est impliquée dans l'initiation et le maintien de la lactation et dans la reproduction. L'hyperprolactinémie est physiologique pendant la grossesse et dans le post partum.

Sa découverte justifie toujours une recherche étiologique.

Elle peut traduire une atteinte hypophysaire ou hypothalamique ou être secondaire soit à une anomalie fonctionnelle métabolique, endocrinienne et iatrogène. Dans 15 % des cas, l'hyperprolactinémie est liée à un macro adénome hypophysaire, les concentrations de prolactine circulante pouvant dépasser 200ng/ml en cas de prolactinome [3].

L'hypogonadisme est la traduction quasi-universelle des 'hyperprolactinémies dû à une inhibition de la sécrétion de la GnRH (gonadotrophin releasing hormone) par la PRL.

Les études épidémiologiques antérieures menées en Ecosse ont montré que l'incidence des hyperprolactinémies était de 0,23% en 2013 [4].

Au Mali, une étude réalisée par Bah [5] sur les adénomes hypophysaires retrouvait 66,7% de cas d'adénomes à prolactine. L'hypothyroïdie primaire, certains médicaments, les ovaires polykystiques, certaines tumeurs ovariennes, l'acromégalie, l'insuffisance rénale chronique ou l'insuffisance hépatique sont

Les hyperprolactinémies : aspects épidémiologiques et thérapeutiques au service de gynécologie/Obstétrique de l'hôpital du Mali.

d'autres causes d'hyperprolactinémie [5]. Dans un tiers des cas, cette hyperprolactinémie est d'origine médicamenteuse [6].

Nous ne disposons pas d'étude antérieure concernant l'hyperprolactinémie en lien avec l'hypofertilité dans un service de Gynécologie/Obstétrique, c'est pourquoi cette étude a été entreprise dans le but de déterminer son impact sur la fertilité

2- Objectifs

1- Objectif général :

- étudier les hyperprolactinémies dans le service de gynécologie/Obstétrique de l'Hôpital du Mali

2- Objectifs spécifiques :

- Déterminer la fréquence de l'hyperprolactinémie ;
- Décrire les caractéristiques sociodémographiques des patientes ;
- Déterminer les causes

Les hyperprolactinémies : aspects épidémiologiques et thérapeutiques au service de gynécologie/Obstétrique de l'hôpital du Mali.

GENERALITES

II- GENERALITES.

1. Définition :

L'hyperprolactinémie est la sécrétion exagérée de la prolactine sérique supérieure :

- à **25 nanogramme/millilitre (ng/ml)** chez la femme
- à **15 ng/ml** chez l'homme

2. Rappels physiologiques :

2.1. Structure de la prolactine :

La **prolactine** est une neurohormone peptidique sécrétée par les cellules lactotropes de la partie antérieure de l'hypophyse

Son poids moléculaire proche de **23 000 Da**. [John Dalton (1766-1844) physicien et chimiste britannique]. Elle est faite de l'enchaînement linéaire de **199 acides aminés**.

Elle possède 48 % d'acides aminés en commun avec l'hormone de croissance (**GH**) et 77 % d'homologie avec l'hormone lactogène placentaire. [6]

2.2. Sécrétion de la prolactine :

a. Sécrétion hypophysaire :

La PRL est essentiellement sécrétée par les cellules spécialisées de l'hypophyse antérieure, dites cellules à prolactine ou cellules lactotropes.

A l'intérieur des cellules lactotropes la prolactine se trouve dans trois compartiments :

- Le réticulum endoplasmique rugueux, ou ergastoplasme,
- Le réticulum lisse de l'appareil de golgi,
- Des grains des sécrétions entourées d'une membrane [6].

b. Sécrétion déciduale :

In vitro les cellules de l'endomètre (prélevé à la fin du cycle menstruel) et celles de la déciduale sécrètent de la prolactine. Il est probable que cette sécrétion existe également in vivo, mais qu'elle est très lente. Cette sécrétion se déverse dans le liquide amniotique majorée par la sécrétion hypophysaire maternelle et fœtale [7]

2.3. Transport de la prolactine :

La prolactine circule dans le sang sous différentes formes, chez le sujet normal 60 – 80 % circulent sous forme monomérique « little prolactin » (22-25 kD),

5 - 10 % sous forme de polymères très important « big-big prolactin» (150 kD)

10 – 20 % sous forme de polymère de poids moléculaires intermédiaires « big prolactine » (50 kD)

Toutes ces formes ont une activité antigénique et sont dosées par la méthode radio immunologique. Par contre leur activité biologique est différente ; à poids égal, la big prolactin, la big-big prolactin et certaines formes de poids moléculaires plus faible que « la little prolactin » paraissent avoir une activité biologique nettement plus faible que la prolactine « normale [6, 8,9]

2.4. Variation de la prolactine :

a. Selon le sexe :

La sécrétion hypophysaire de la prolactine se fait de façon pulsatile toutes les 90 mn entraînant une fluctuation des taux circulants. Ce taux varie entre **5 - 15 ng/ml** chez l'homme **15 - 25 ng/ml** chez la femme. [10]

b. Selon l'âge et les phases de la vie :

La plupart de ces variations concernent la femme, chez qui elle résulte en grande partie de variations parallèles des taux circulants de l'œstradiol, qui stimule la sécrétion de PRL.

- La PRL est élevée chez le fœtus atteignant **80 ng/ml** à la naissance
- Son taux diminue chez le nourrisson pour atteindre en 6 Semaines (plus tard chez les prématurés) environ **5- 10 ng/ml**, taux auquel elle se maintiendra ensuite définitivement chez les garçons.
- La PRL augmente discrètement chez les filles à la puberté (**10 - 20 ng/ml**), pour retrouver son taux pré pubertaire après la ménopause.
- Certaines femmes présentent des variations cycliques nettes de la PRL : taux maximal en phase pré ovulatoire (avec pic concomitant du début du pic de LH) ; taux plus élevé en phase lutéale (particulièrement dans la période prémenstruelle qu'en phase folliculaire.
- La PRL sérique augmente de façon linéaire pendant la grossesse. Elle diminue pendant le travail (**100 ng/ml**) ré ascensionne transitoirement après la délivrance (**200 ng/ml**) puis décline pour se stabiliser aux environs de **120 ng/ml** à la 9^{ème} heure du post-partum.
- Cette élévation de PRL va persister 3 – 6 mois en cas d'allaitement, chaque tétée induisant un pic de libération qui multiplie par 3 les taux de base.
- Dans l'espèce humaine, la concentration de la PRL amniotique passe de **300 ng/ml** au premier trimestre à plus de 5µ/ml pendant les 2^e et 3^e trimestres. Elle chute toutes fois à 1 µg/ml à l'approche du terme ce qui pourrait résulter de l'augmentation du volume du liquide amniotique à ce moment. [10]

c. Selon les circonstances :

La variation circadienne : est dominée par l'existence d'un maximum nocturne multipliant par 1,5 à 2 fois les valeurs diurnes.

La PRL augmente dès l'endormissement pour rester élevée jusqu'au réveil le taux maximal est atteint entre 10 h et 12 h.

La PRL augmente après le début des repas (pic de **25 – 70 ng/ml**) ceci explique la nécessité de ne la doser qu'à jeun.

La PRL augmente également en réponse à tous les stress physiques et émotionnels. [10]

2.5. Régulation de la prolactine

La biosynthèse et la sécrétion de la prolactine sont régies par des facteurs centraux (hypophysaires) ou périphériques (gonade, thyroïde).

2.5.1. La régulation hypothalamique

2.5.1.1. Les facteurs inhibiteurs

2.5.1.1.1. La dopamine

La dopamine constitue l'inhibiteur essentiel de la prolactine et porte également le nom de Prolactin Inhibiting Factor (PIF) hypothalamique. Il est sécrété par le noyau arqué et les neurones tubéro-infundibulaires de l'hypothalamus. La dopamine est alors soit stockée et désaminée par une monoamine oxydase (MAO), soit libérée au niveau de la zone externe de l'éminence médiane. Elle circule ensuite dans le tronc porte hypophysaire puis se lie au niveau des récepteurs dopaminergiques de type D2 situés sur les cellules lactotropes antéhypophysaires où elle va inhiber la sécrétion de prolactine.

Ces récepteurs ont été caractérisés et identifiés sur les cellules antéhypophysaires même si on les retrouve en plus grand nombre sur les cellules lactotropes. [11]

Ils sont couplés à une protéine G1. Les mécanismes d'inhibitions de la prolactine par la dopamine sont multiples et impliquent la modulation des canaux calciques, l'inhibition du couplage du récepteur D2 à l'adénylate cyclase ainsi que la diminution des phosphosinositides. [12]

2.5.1.1.2. L'acide gamma amino-butyrique (GABA)

Le GABA semble jouer un rôle dans l'inhibition de la prolactine. En effet on retrouve des terminaisons nerveuses au GABA dans les couches internes et externes de l'éminence médiane et des récepteurs spécifiques au GABA au niveau des cellules Lactotropes [13].

De plus le GABA ou ses agonistes inhibent la sécrétion de prolactine dans les cellules hypophysaires en culture.

Cet effet n'est pas bloqué par les neuroleptiques (antagonistes des récepteurs à la dopamine), il est donc totalement indépendant de celui de la dopamine. La manière dont le GABA atteint la cellule hypophysaire ainsi que l'importance de son rôle physiologique restent encore floues. [14]

2.5.1.1.3. La somatostatine

La somatostatine est une hormone peptidique hypothalamique connue pour son action inhibitrice sur l'hormone de croissance (GH). Il a été démontré chez l'homme et le rat qu'elle inhibe également la sécrétion de la thyroid stimulating hormone (TSH) et celle de la prolactine. [14]

Des récepteurs de la somatostatine ont été identifiés sur des cellules provenant **de prolactinome.** [15]

2.5.1.1.4. Le gonadotrophin releasing hormone associated peptide (GAP)

Le GAP est un peptide de 56 aa co-traduit avec la gonadotrophin releasing hormone puisque sa séquence est contenue dans le même précurseur.

Le GAP stimule très efficacement la sécrétion de LH et inhibe in vitro celle de la prolactine chez le rat et même à des concentrations plus faibles que la dopamine. Il pourrait donc constituer un facteur inhibiteur de la prolactine et expliquer les inter-régulations entre l'hormone lutéinisante (LH) et la PRL. [14]

2.5.1.2. Les facteurs stimulateurs

2.5.1.2.1. La thyrotropin releasing hormone (TRH)

La TRH est un tripeptide hypothalamique induisant la libération de TSH mais également un puissant stimulateur de la prolactine.

La spécificité de la TRH est qu'elle induit une sécrétion biphasique de la PRL en agissant à la fois sur sa libération à partir des granules de sécrétion et à la fois sur sa biosynthèse. Les hormones thyroïdiennes circulantes T3 et T4 agissent aussi sur la libération de la prolactine en inhibant physiologiquement la sécrétion de TRH. [14]

2.5.1.2.2. Le peptide vaso-intestinale (VIP)

Le VIP est un peptide de 28 AA retrouvé dans le tractus gastro-intestinal et dans le système nerveux central. Son effet sur la libération de prolactine est indépendant de ceux provoqués par les autres facteurs de stimulation connus et a été démontré in vivo et in vitro.

Au niveau cellulaire, le VIP stimule l'activité de l'adénylate cyclase qui exerce son action stimulatrice sur la synthèse de la PRL. [16]

2.5.1.2.3. L'angiotensine II (AII)

L'AII stimule la sécrétion de la prolactine, ceci a été démontré in vivo et in vitro. Cet effet peut être bloqué par les inhibiteurs de l'angiotensine II. Il pourrait être relié au rôle de la prolactine sur l'équilibre du sodium car cet ion module les niveaux d'AII.

De plus on a retrouvé de la rénine et de l'angiotensinogène dans les cellules hypophysaires lactotropes. Ils pourraient donc exercer un contrôle autocrine sur la sécrétion de prolactine.[17]

2.5.1.2.4. La sérotonine

La sérotonine semble également être un facteur stimulant de la prolactine. Plusieurs expérimentations pharmacologiques vont dans ce sens :

- une augmentation brève de la prolactine est retrouvée après infusion de 10 mg de L-tryptophane, substrat de la biosynthèse de la sérotonine [18]
- le méthylsergide, antisérotoninergique, diminue le taux de PRL

D'autres facteurs comme la bradykinine, les opioïdes, la neurotensine, la bombésine et l'ocytocine, sont capables d'augmenter la synthèse de la prolactine mais leurs effets ne sont pas encore bien caractérisés et leur importance physiologique reste à éclaircir. [14]

2.5.2. La régulation périphérique

2.5.2.1. L'oestradiol

L'oestradiol semble être l'hormone périphérique jouant le rôle plus important dans la régulation de la prolactine. Plusieurs arguments suggèrent un rôle stimulateur :

- Chez la femme enceinte, l'hyperplasie des cellules lactotropes ainsi que l'élévation du taux de prolactine pendant la grossesse, ont été attribuées à l'action oestrogénique.
- l'augmentation physiologique du taux de prolactine chez la femme ainsi que la réponse ample au cours du test à la TRH sont liées à l'imprégnation oestrogénique existant chez les femmes ; c'est pour cette raison

qu'il n'existe pas de différence du taux de prolactine basal ou au cours des tests dynamiques chez les garçons et les filles prépubères.[19]

- Lors du traitement chez la femme par un anti-œstrogène, par exemple le tamoxifène, on observe une diminution du taux de prolactine. [20]
- Chez le rat, l'administration chronique d'œstrogène, est à l'origine de la formation d'un prolactinome. [21]

Vingt minutes après l'injection d'un traitement par stéroïde, on observe une hypertrophie des cellules lactotropes ainsi qu'une augmentation de la production de prolactine ce qui suggère une action directe du complexe oestradiol-récepteur sur le gène de la prolactine. [22]

Les œstrogènes peuvent aussi moduler la sensibilité de la cellule hypophysaire à d'autres facteurs régulant la sécrétion de la prolactine. En effet l'oestradiol diminue l'action inhibitrice de la dopamine et augmente le nombre de récepteurs à la TRH. [23]

In vitro, l'oestradiol affecte négativement les mécanismes de couplage des récepteurs dopaminergiques.

2.5.2.2. Autres hormones

La progestérone semble avoir des effets contradictoires sur la sécrétion de prolactine. Ainsi, il a été démontré sur les cellules tumorales hypophysaires de rat sécrétant de la prolactine, que le traitement simultané par l'oestradiol et la progestérone entraînait une diminution de 80% de la synthèse de la prolactine induite par les œstrogènes seuls. Cette diminution de la réponse s'accompagne d'une diminution du nombre de récepteurs des œstrogènes. [24]

Un des mécanismes pouvant être à l'origine de cette réponse serait la restauration du nombre de récepteurs dopaminergiques diminués sous l'effet des

œstrogènes. Ceci suggérerait donc un effet inhibiteur des œstrogènes sur la sécrétion de prolactine.

Toutefois, une expérience menée sur les primates a mis en évidence que c'est l'effet combiné de la progestérone et de l'oestradiol qui a été à l'origine de l'induction d'une hyperprolactinémie. Il semblerait alors que l'effet stimulateur éventuel de la progestérone sur la sécrétion de prolactine passerait par une action sur la Gn-RH hypothalamique, à l'origine d'un effet paracrine des gonadotrophines sur la cellule lactotrope. [25]

La testostérone semblerait avoir une action stimulatrice sur la prolactine probablement due à une aromatisation de ces molécules en œstrogènes.

En ce qui concerne les hormones thyroïdiennes, deux mécanismes peuvent expliquer leur effet modulateur sur la sécrétion de prolactine :

- Le rétrocontrôle négatif exercé par les hormones thyroïdiennes sur la TRH hypothalamique
- L'effet stimulateur exercé par les hormones thyroïdiennes sur la dopamine hypothalamique

En cas d'hypothyroïdie périphérique, ces deux mécanismes régulateurs sont levés et entraînent une hyperprolactinémie.

Les glucocorticoïdes exercent un effet inhibiteur sur la synthèse de prolactine de même que la vitamine D3 qui est d'ailleurs proposée dans le traitement des hyperprolactinémies chez les insuffisants rénaux. [14]

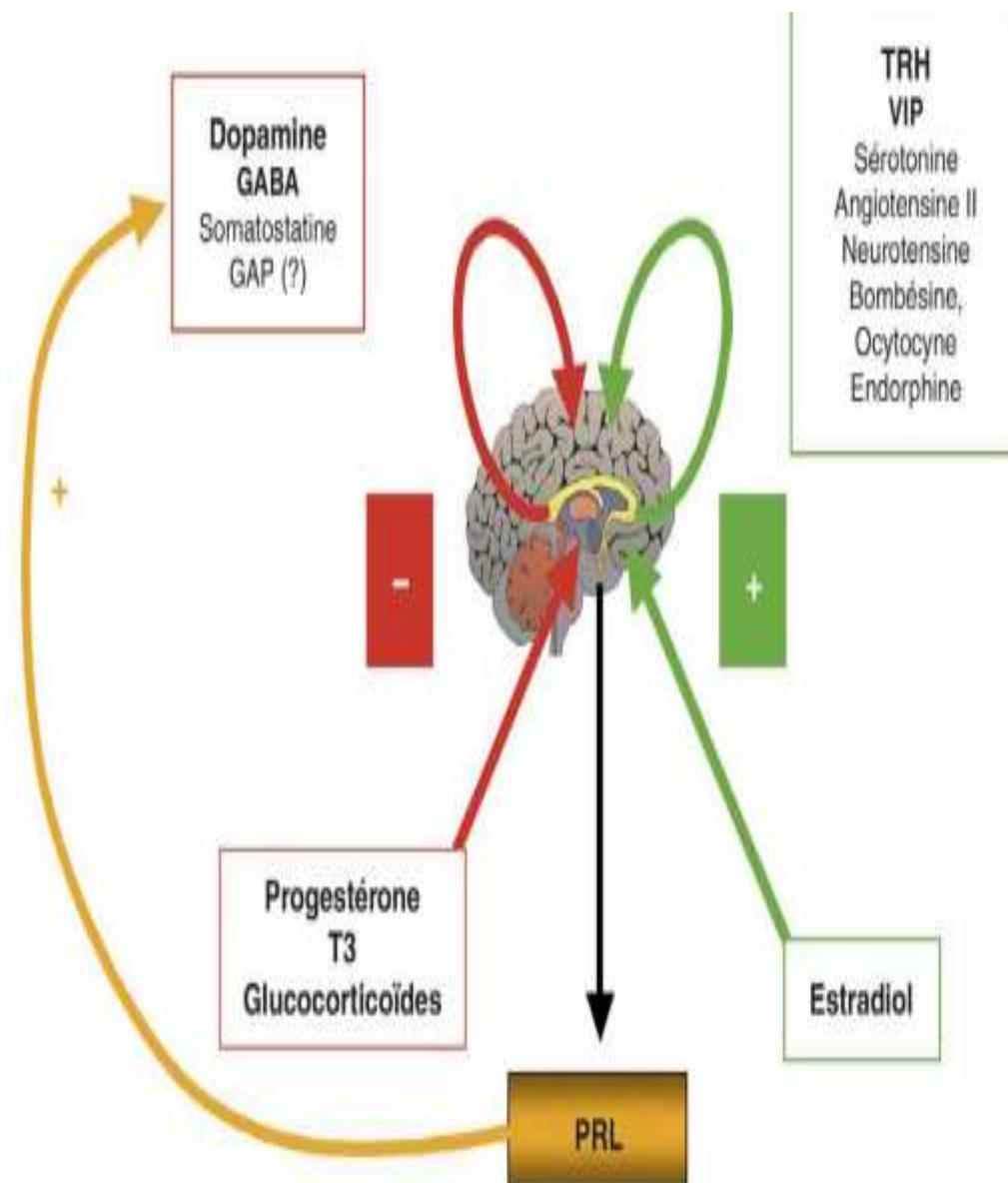


Figure 1 : Régulation de la sécrétion de la prolactine

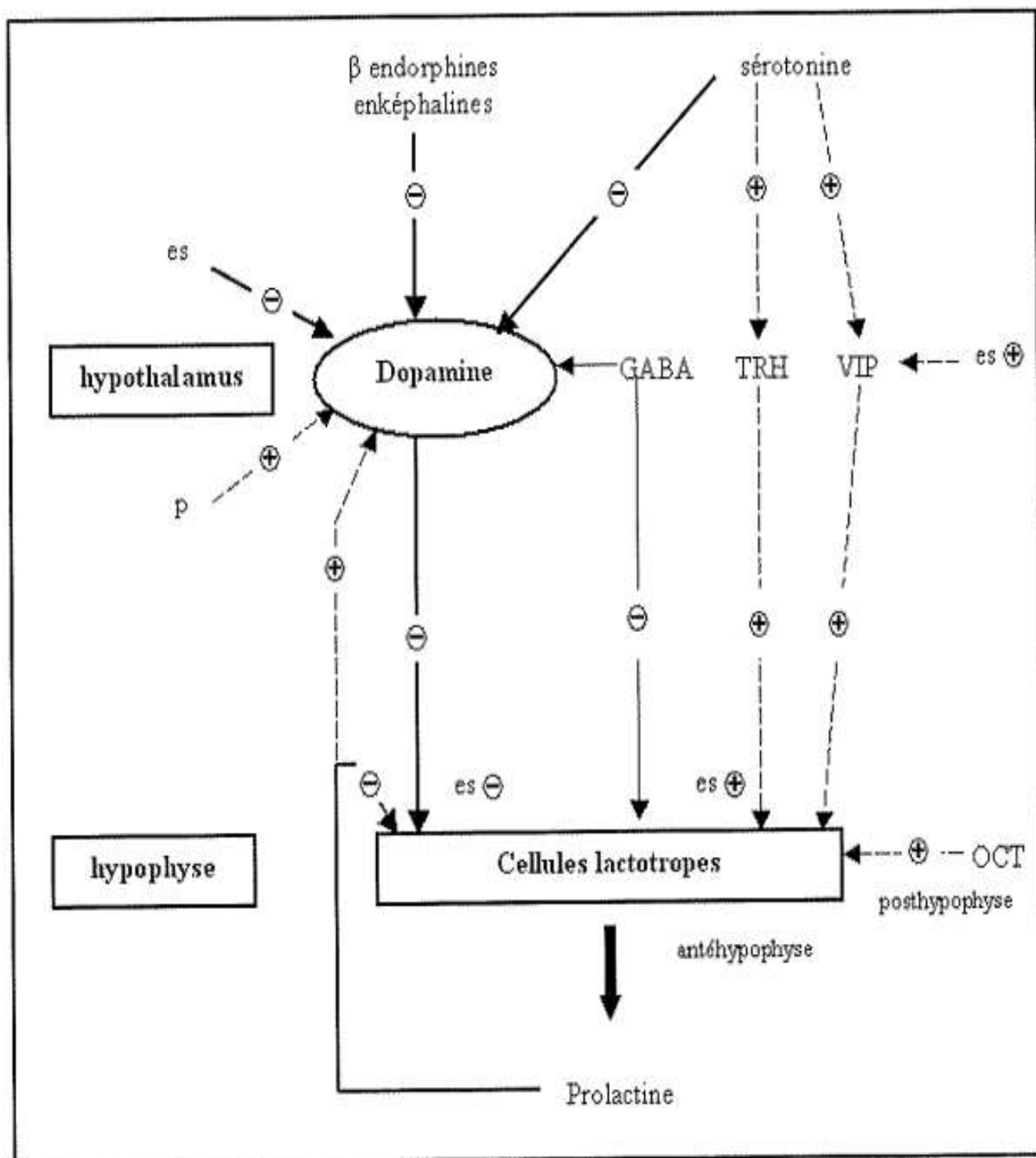


Figure 2 : Régulation de la sécrétion de la prolactine

2.6. Rôle Physiologique de la prolactine :

La prolactine a plusieurs rôles :

- Pendant la grossesse, la PRL s'élève sous l'effet des œstrogènes et participe au développement de la glande mammaire pour l'allaitement (effet mammatrope). Ces mêmes œstrogènes inhibent la sécrétion lactée.
- Après l'accouchement, les œstrogènes chutent, d'où la levée de l'inhibition sur la sécrétion lactée. La PRL peut alors exercer pleinement son rôle de stimulation de la lactation (effet lactotrope).
- Chez l'homme, la prolactine faciliterait plusieurs aspects de la fonction reproductrice, comme la stimulation de la production de récepteurs testiculaires de LH, mais ses effets précis restent mal connus.
- Dans tous les cas une hyperprolactinémie altère la pulsatilité de GnRH et crée ainsi une insuffisance gonadotrope fonctionnelle.

Une élévation prolongée de la prolactine entraîne donc une sécrétion inappropriée de lait et à une insuffisance gonadotrope.

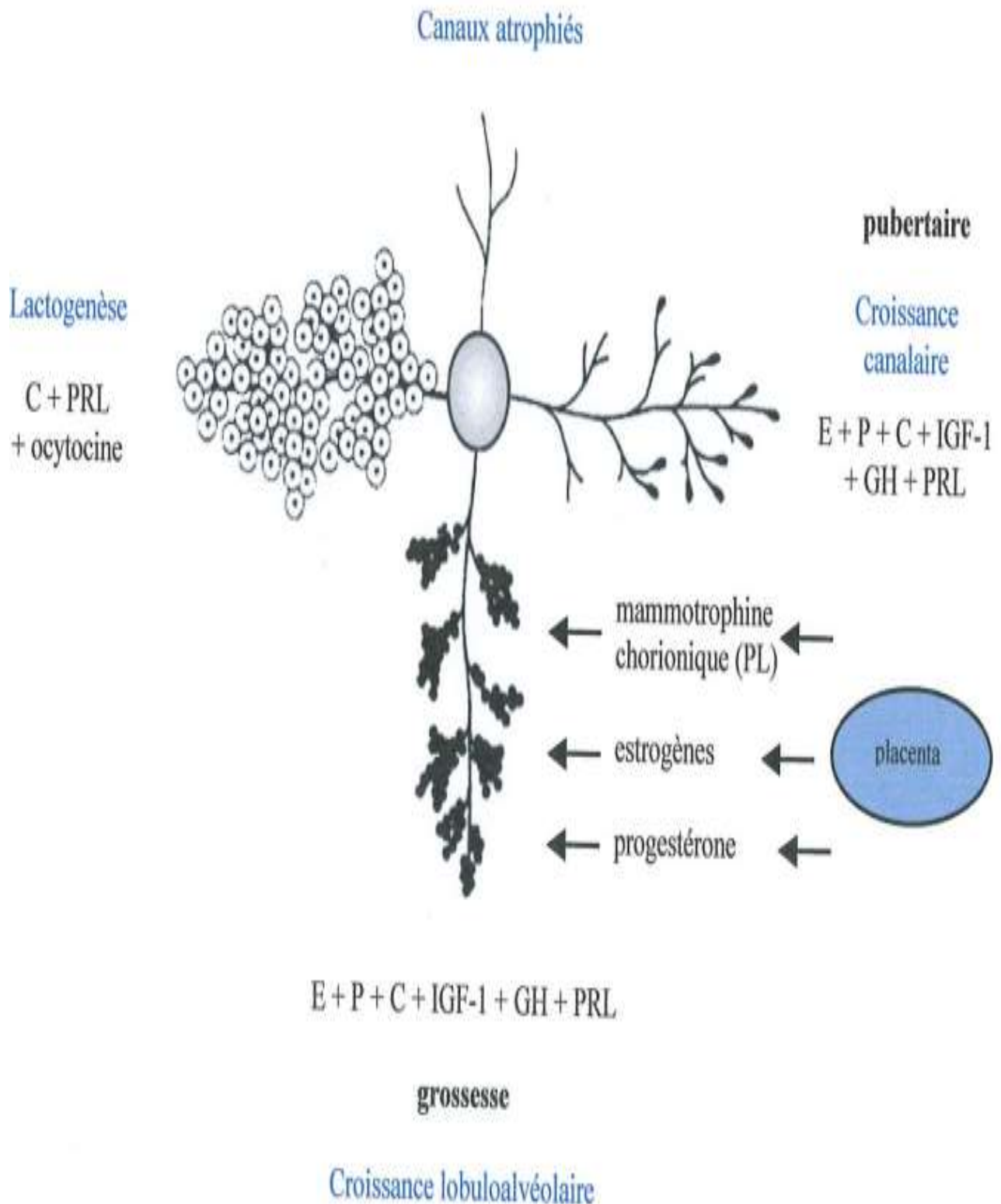


Figure 3 : Action galactotrope de la prolactine

II. ETUDE CLINIQUE :

A. Diagnostic clinique :

1. Chez la femme :

a. Les circonstances de découverte :

- **L'aménorrhée** : elle est primaire ou secondaire. Elle existe dans 92,7 % des cas d'hyperprolactinémie. Lorsque l'aménorrhée est primaire, elle est parfois associée à une anomalie du développement pubertaire (retard de croissance).

Elle est parfois précédée par une spanioménorrhée et peut être remplacée par une oligoménorrhée.

Lorsque l'hyperprolactinémie est modérée, les patientes peuvent conserver une certaine rythmicité menstruelle mais les cycles sont volontiers dysovulatoires, voire anovulatoires.

Ces perturbations de l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien expliquent l'infertilité qui peut représenter le seul motif de consultation.

Environ 20 % des femmes présentant une aménorrhée ont une hyperprolactinémie.

- **La galactorrhée** : La seule action physiologique certaine de la prolactine dans la race humaine est la stimulation de la lactation sur un sein préparé par d'autres hormones en particulier l'œstradiol. Ainsi la fréquence du déficit œstrogénique, au cours des hyperprolactinémies explique que la galactorrhée ne soit pas constante.

Elle peut être uni ou bilatérale, dans la galactorrhée isolée (c'est à dire sans troubles du cycle menstruel) l'hyperprolactinémie est responsable dans environ 5 à 28 % des cas selon les auteurs.

Elle n'est significative que lorsqu'elle est faite de liquide lactescent contenant de la caséine et qu'elle survient à distance du post-partum.

- **C'est l'association aménorrhée – galactorrhée** qui est la circonstance de révélation la plus fréquente de l'hyperprolactinémie. C'est le tableau classique de l'hyperprolactinémie.

50% des femmes présentant le syndrome aménorrhée – galactorrhée ont une hyperprolactinémie.

- **L'infertilité** peut constituer le seul motif de consultation chez certaines femmes

- **Une baisse de la libido et des troubles sexuels** à type de dyspareunie peuvent s'observer mais sont plus rares que les signes précédents.

- **Le syndrome tumoral hypophysaire :**

*Les céphalées : souvent frontales, elles sont spontanées ou provoquées par la prise d'œstrogènes

*Les troubles visuels consistent en une baisse de l'acuité visuelle, diplopie, hémianopsie bitemporale

Il est exceptionnel que le syndrome tumoral soit révélateur d'une hyperprolactinémie.

b. Les signes physiques :

- **La galactorrhée** : la pression des mamelons entraîne une galactorrhée si elle n'est pas spontanée.

- **L'hirsutisme** : qui se caractérise par une augmentation de la pilosité de type masculine est probablement secondaire à l'augmentation de la testostérone libre conséquence de la diminution fréquente de la concentration plasmatique de TeBG (testostérone œstrogène binding globulin) au cours de l'hyperprolactinémie.

2. Chez l'homme :

a. Les circonstances de découverte :

L'hyperprolactinémie chronique entraîne :

- Une baisse de la libido dans plus de 90 % des cas
- Une impuissance érectile dans environ 80 % des cas
- Une infertilité : 1 à 5 % des hommes qui consultent pour infertilité présentent une hyperprolactinémie. L'examen du sperme objectivant l'existence d'une térato-asthéo-oligospermie (**oligozoospermie** asthénozoospermie **tératozoospermie**).

b. Les signes physiques :

Si l'hyperprolactinémie est ancienne,

L'examen peut retrouver des signes cliniques d'hypogonadisme. Il peut y avoir une diminution de la pilosité, les testicules deviennent mous mais leur volume reste normal (5 cm). La gynécomastie et la galactorrhée sont classiques mais cette dernière, si elle est quasi pathognomonique, n'est retrouvée que dans 10 % des cas environ.

3. Examens paracliniques :

4.1- Examens biologiques :

a- Techniques de dosage :

La PRL est dosée à l'aide de dosages immunométriques non compétitifs, automatisés, reproductibles, spécifiques et sensibles. La PRL est prise « en sandwich » entre deux anticorps. Un premier anticorps monoclonal, fixé sur une surface solide, reconnaît un épitope de la PRL. Un second anticorps monoclonal auquel est fixé un signal de détection (enzymatique ou chimiluminescent) reconnaît un autre épitope de la PRL. Il est ajouté dans le

tube en même temps que le sérum à doser. La molécule de PRL agit comme un pont entre les deux anticorps présents en excès par rapport à l'hormone à doser. Après élimination de la phase liquide, le signal détecté dans la phase solide est proportionnel à la quantité de l'hormone dans le prélèvement.

b- Conditions de prélèvement :

Le dosage de la PRL est réalisé sur un seul prélèvement [8] au repos, par ponction veineuse directe, en évitant un prélèvement très tôt le matin ou moins de 1 heure après un repas copieux. Il n'est pas nécessaire d'être à jeun. Il doit être réalisé après vérification de l'absence de prise d'un traitement entraînant une hyperprolactinémie

c- Piège diagnostic :

La macroprolactinémie : l'existence des big prolactine et des big big prolactine dans la circulation sanguine de 10 à 15% de la population générale [26]

d- Tests dynamiques

▪ **Test de stimulation à la TRH**

La TRH (Protiréline®) exerce un effet biphasique avec libération initiale de PRL préformée et stockée, puis stimulation secondaire de la synthèse de la PRL. En cas d'hyperprolactinémie, la réponse est modifiée.

Le test est réalisé le matin à jeun. On réalise un prélèvement sanguin pour le dosage de la prolactine puis injection par IV de 200 µg de TRH. Le dosage de la PRL est réalisé 15, 30, 60 et 120 min après l'injection.

Les résultats sont les suivants :

- réponse normale (positive) : la prolactine doit être multipliée par 3 à 6 après l'injection de TRH. Elle est retrouvée dans les hyperprolactinémies iatrogènes ou de déconnexion

- **réponse anormale (négative) :**

- une hyperprolactinémie de base avec une réponse absente ou insuffisante est caractéristique des adénomes à prolactine : la sécrétion de prolactine ne peut être stimulée car elle est autonome
- une réponse insuffisante ou nulle s'observe dans l'insuffisance antéhypophysaire, l'hyperthyroïdie et certaines dépressions.
- Une réponse exagérée avec une prolactinémie de base augmentée peut s'observer dans les hyperprolactinémies fonctionnelles : hypothyroïdie, insuffisance rénale et hépatique
 - **Test au Primpéran®**

Ce test est moins utilisé que le test à la TRH mais son principe est le même. Le Primpéran® est un antagoniste dopaminergique qui stimule la synthèse de la prolactine en inhibant l'effet inhibiteur de la dopamine.

En principe, le test est négatif dans les adénomes à prolactine (absence d'élévation de la PRL) et positif dans les HPRL fonctionnelles. En l'absence d'adénome, on observe une réponse explosive de la PRL. En effet le taux est triplé en moyenne. Le test au Primpéran® peut être négatif alors même que celui à la TRH est positif. Dans ce cas on parle d'une HPRL de déconnexion ou d'une lésion hypothalamique.

Le test de freinage à la L-Dopa ou à la bromocriptine (Parlodel®) n'est plus utilisé [27]

e- Bilan des autres axes hypophysaires

L'étude des fonctions gonadotrope, thyroïdienne, somatotrope et corticotrope a deux buts :

(1) rechercher une sécrétion mixte par l'adénome hypophysaire qui est le plus souvent PRL et GH

(2) éliminer une insuffisance antéhypophysaire par compression due à un possible macroadénome.

4.2 Imagerie

Une fois que toutes les autres causes étiologiques d'hyperprolactinémie ont été éliminées et s'il n'y a pas d'autres explications possibles, la réalisation d'une IRM est nécessaire.

L'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) est devenue la méthode de choix dans le diagnostic des adénomes hypophysaires. Malgré sa plus grande disponibilité, la tomodensitométrie (TDM) n'a plus que d'exceptionnelles indications en matière de pathologies hypophysaires, son principal intérêt résidant en une étude plus fine des structures osseuses. En cas de contre-indication à l'IRM (pacemaker ou claustrophobie non contrôlée), un scanner pourra être réalisé [4].

L'IRM grâce à son approche multi-planaire et à son excellente résolution en contraste améliorée par l'injection en mode dynamique de gadolinium, a rendu plus facile le diagnostic des microadénomes voire même des picoadénomes. En ce qui concerne les macroadénomes, son intérêt essentiel est de faire un bilan d'extension précis et de chercher une éventuelle complication.

L'IRM est basée sur l'étude d'un signal complexe multiparamétrique dont on privilégie deux paramètres tissulaires caractéristiques, les temps de relaxation T1 et T2. Ces temps dépendent de l'état physique (solide ou liquide) et de l'état chimique des tissus.

Il n'y a pas de protocole précis pour l'exploration de l'hypophyse. Généralement on commence à explorer la région hypophysaire par :

- Des coupes sagittales (coupes verticales dans le sens antéro-postérieur) de 3 mm en SE T1
- Des coupes coronales (coupes perpendiculaires au plan médian) en SE T2
- Et des coupes coronales en SE T1

Des coupes coronales en acquisitions T2, puis T1 avant et après injection sont habituellement suffisantes pour identifier les microadénomes. L'IRM dynamique lors d'injection de gadolinium doit être interprétée avec prudence à cause de son risque fréquent de donner des faux positifs [28].

4. Evolution :

A long terme, la conséquence physiopathologique principale de l'hyperprolactinémie est la stérilité.

L'hypogonadisme engendré par l'hyperprolactinémie peut être responsable d'ostéoporose et d'augmentation du risque cardio – vasculaire.

En cas de prolactinome, il existe également un risque de croissance de la tumeur avec apparition des éléments du syndrome tumoral : envahissement des sinus pétreux et érosion des carotides, compression des nerfs crâniennes III, IV, V, et/ou VI, compression du chiasma optique, insuffisance antéhypophysaire.

B. Diagnostic positif :

L'hyperprolactinémie, en dehors de la grossesse et de l'allaitement est suspectée chez une femme, devant le syndrome aménorrhée-galactorrhée (absence de règle et + sécrétion lactée) et chez l'homme par une gynécomastie c'est-à-dire une augmentation du volume des seins avec galactorrhée (sécrétion de lait) et une impuissance sexuelle.

Elle est confirmée par la biologie et le dosage de la PRL sérique apporte la preuve biologique de l'hyperprolactinémie, en retrouvant une valeur > 25 ng/ml.

C. Diagnostic différentiel :

Initialement, toutes les causes d'infertilité et d'aménorrhée chez la femme et d'impuissance chez l'homme méritent d'être envisagées en l'absence de signes neurologiques.

Le dosage de la prolactine permet de redresser le diagnostic.

D. Diagnostic étiologique :

- Le prolactinome :

Le prolactinome ou adénome lactotrope représente **80 % des adénomes hypophysaires** et 40 à 75 % des adénomes sécrétants.

Il s'agit d'une tumeur autonome développée à partir des cellules lactotropes du lobe antérieur de l'hypophyse, sans hyperplasie des cellules adjacentes, Il est généralement bénin mais de rares cas de carcinome ont été décrits.

Ces tumeurs empêchent la dopamine de parvenir à l'hypophyse par une compression ou une interruption de la tige pituitaire

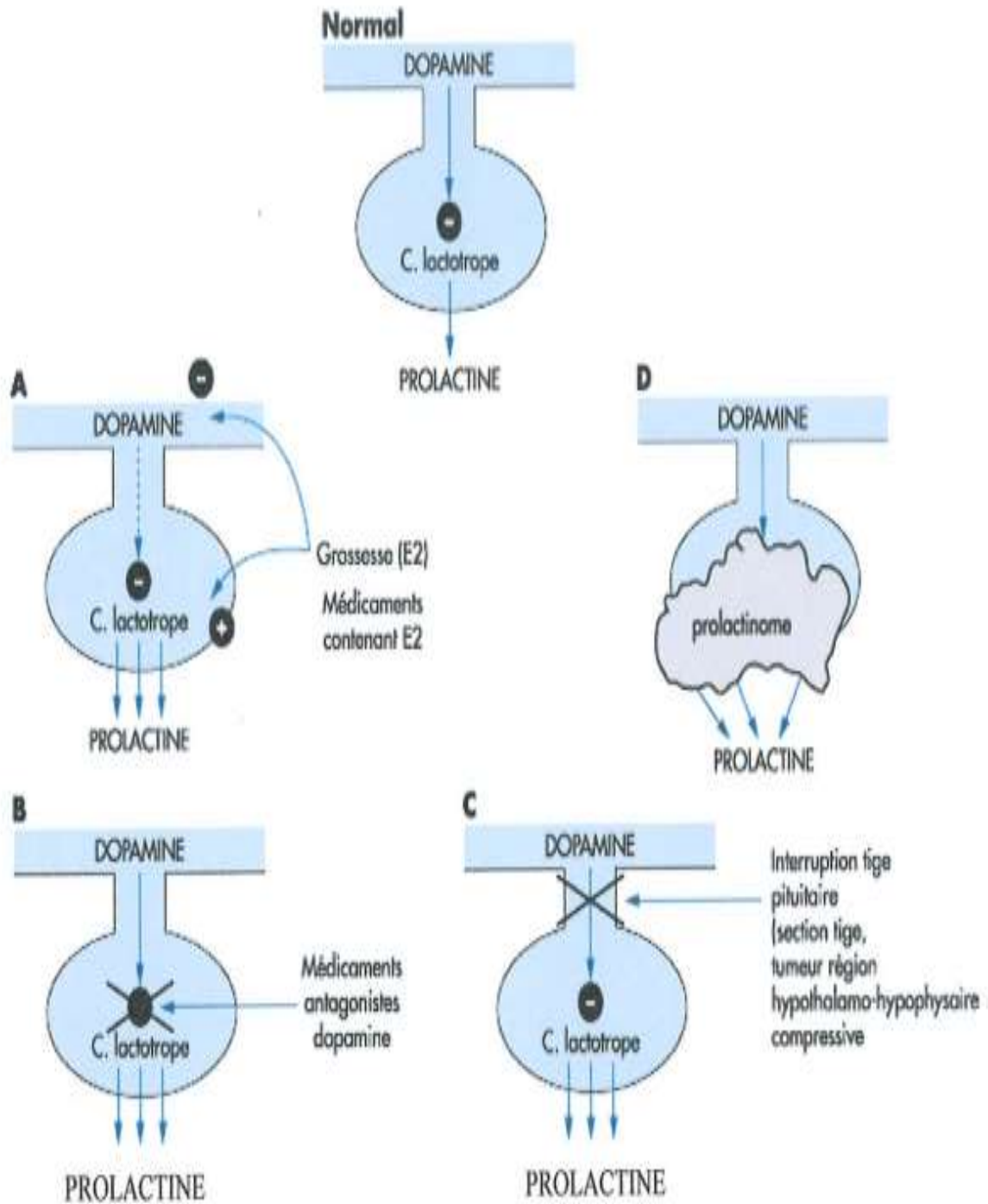


Figure 4 : Mécanisme physiopathologique des hyperprolactinémies

On distingue selon la taille les micro- adénomes (diamètre <10 mm) dont la sécrétion est généralement isolée (prolactinome pur) et les macro- adénomes (diamètre >10 mm) qui peuvent être pluri sécrétants.

Cliniquement, il se manifeste par un syndrome d'hyperprolactinémie, un syndrome tumoral et parfois par un hypopituitarisme [6].

- la grossesse. En effet la prolactinémie s'élève tout au long de la grossesse jusqu'à atteindre 200 à 300 ng/ml et parfois plus. Devant une aménorrhée avec ou sans hyperprolactinémie et avant de se lancer dans des examens plus coûteux risquant d'être inutiles il est indispensable d'éliminer une grossesse. Pour cela il est nécessaire de réaliser un interrogatoire, un examen physique et de doser les Béta-HcG.

- Hyperprolactinémie de cause iatrogène : il est important de rechercher toute prise éventuelle de médicaments pouvant être à l'origine d'un tel symptôme comme tous les neuroleptiques qui sont anti-dopaminergiques. Ces derniers peuvent augmenter dans certains cas la prolactinémie à un taux près de 10 fois la normale. L'éventualité d'arrêt du traitement hyperprolactinémiant doit alors être envisagée et une discussion entre le médecin traitant, les spécialistes et le patient est nécessaire. Parfois on peut juste remplacer par un produit moins hyperprolactinémiant. Si cette solution n'est pas possible, il faut réaliser une IRM afin d'être sûr de ne pas passer à côté d'une pathologie hypophysaire.

En cas d'interruption du traitement, un contrôle de la prolactinémie devra être réalisé selon un délai variable en fonction des cas : quelques heures pour les anti-émétiques,

quelques jours pour les neuroleptiques non retard et plusieurs semaines pour les neuroleptiques retard.

Tableau I : Liste des principaux médicaments pouvant entraîner une hyperprolactinémie [8].

Neuroleptiques	Effet hyperprolactinémiant
Phénothiazines (Largactil* , Nozinan*)	+++
Butyrophénones (Haldol*)	+++
Thioxanthènes (Fluanxol*)	+++
Benzamides (Solian*)	+++
Risperidone (Risperdal*)	+++
Veralipride (Agréal*)	++
Loxapine (Loxapac*)	+
Olanzapine (Zyprexa*)	+
Pimozide (Orap*)	+
Antidépresseurs	
Tricycliques (Laroxyl* , Anafranil*)	+
Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine	
Fluoxétine (Prozac*)	cas rapportés
Paroxétine (Déroxat*)	cas rapportés
Citalopram (Séropam*)	+/-
Fluvoxamine (Floxyfral*)	+/-
Sertraline (Zoloft*)	+/-
Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline	
Venlafaxine (Effexor*)	+/-

Traitements des nausées, vomissements et antiulcéreux	
Benzamides (Primpéran* , Plitican*)	+++
Dérivés des phénothiazines (Vogalène*)	+++
Antihistaminique H2	
Cimétidine (Tagamet*)	+
Ranitidine (Azantac*)	+
Famotidine (Pepsidac*)	cas rapportés
Antihypertenseurs	
Vérapamil (Isoptine* , Tarka LP*)	++
Méthyl dopa (Aldomet*)	+
Résérpine (Tensionorme*)	+
Autres	
Morphine, Méthadone	+
Estrogènes à fortes doses	+
Inhibiteurs des protéases (antiviraux)	+/-

- Hypothyroïdie : l'hyperprolactinémie consécutive à une hypothyroïdie est due à une stimulation de la prolactine par l'intermédiaire de l'augmentation de la TRH. Il faut réaliser un dosage de la TSH. Elle constitue un piège car elle s'accompagne souvent d'une aménorrhée et d'un élargissement de la selle turcique par hyperplasie hypophysaire. Elle régresse avec un traitement par thyroxine (Lévothyrox®).

- Macroprolactinémie : si l'hyperprolactinémie n'a pas de retentissement sur la fonction gonadique ou si les troubles du cycle peuvent s'expliquer par

d'autres causes, il est recommandé de rechercher une macroprolactinémie. Il s'agit d'un artefact qui provient du dosage de la bigbigPRL, forme circulante lourde de la prolactine en rapport avec des autoanticorps anti-prolactine, entraînant la mise en évidence d'une fausse hyperprolactinémie. Il faut également rechercher cette étiologie en cas d'IRM normale ou douteuse, de discordance dans la réponse aux traitements médicaux ou chirurgicaux, de grosses variations d'un dosage à l'autre chez le même patient. Pour le nouveau dosage, il est préférable d'utiliser une trousse moins sensible à la macroprolactinémie qui selon le résultat orientera vers ce diagnostic. La méthode de référence est la chromatographie. Cependant elle est longue et coûteuse et peut être remplacée au moins en dépistage, par la précipitation au polyéthylène glycol (PEG), à condition que la technique soit correctement validée sur le plan méthodologique par le laboratoire qui la réalise.

- Cirrhose ou insuffisance rénale chronique : elles entraînent un HPRL par défaut d'élimination de l'hormone.
- Hyperprolactinémie de déconnexion ou par désafférentation, consécutive à une lésion hypothalamique ou de la tige pituitaire qui provoque une suppression du tonus dopaminergique. Cela peut être due à toute tumeur située dans la région hypothalamo-hypophysaire comme craniopharyngiome, méningiome, gliome ou encore à un processus infiltrant telle une sarcoïdose, tuberculose.
- HPRL fonctionnelle ou idiopathique retenue après élimination des autres causes et après un bilan complet n'ayant pas permis de conclure à un adénome à prolactine. Elle est très réactive aux tests de stimulations.
- **Le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK)** : on a une oligo ou spanioménorrhée associée à une hyperprolactinémie modérée [4, 29].

III. TRAITEMENT :

1. Buts :

- Normaliser le taux de la prolactinémie,
- Traiter la cause de l'hyperprolactinémie,
- Corriger les troubles liés à l'hyperprolactinémie.

2. Moyens :

- L'abstention thérapeutique
 - Le traitement médical
 - La chirurgie
 - La radiothérapie
- a- l'abstention thérapeutique : consiste à l'arrêt d'une prise médicamenteuse inductrice d'hyperprolactinémies telles les antidopaminergiques (voir la liste des médicaments antidopaminergiques).
- b- Le traitement médicamenteux :

Le traitement médicamenteux de l'hyperprolactinémie est le traitement de première intention, qu'il s'agisse d'un microadénome ou bien d'un macroadénome, même s'il existe une compression chiasmatique.

Il repose essentiellement sur des molécules appartenant à la classe des agonistes dopaminergiques.

Le traitement par les agonistes dopaminergiques permet généralement le contrôle de la prolactinémie au bout de 4 à 6 semaines après le début de son instauration. Elle est ensuite vérifiée au 3^{ème}, 6^{ème} et 12^{ème} mois puis de manière annuelle. [30].

Ces agonistes sont : la bromocriptine (Parlodel®), le lisuride (Dopergine® ou Arolac®), la quinagolide (Norprolac®) et la cabergoline (Dostinex®). [8]. Les nouvelles molécules (cabergoline principalement mais aussi quinagolide)

sont le plus souvent utilisées en première intention en raison de leurs avantages en termes de tolérance et d'efficacité.

- La bromocriptine : a été la première molécule utilisée dans le traitement de l'hyperprolactinémie, la dose thérapeutique est de l'ordre de 2.5 à 15 mg par jour (7.5 mg en moyenne) mais des doses élevées de 20 à 30 mg par jour peuvent être nécessaires chez 30 % des malades. Les comprimés doivent être pris au cours des repas.
- La cabergoline : La posologie initiale recommandée est de 0.5 mg par semaine. On augmente graduellement la dose hebdomadaire, de préférence par tranche de 0.5 mg par semaine, jusqu'à l'obtention de la réponse thérapeutique efficace. La posologie thérapeutique est de 0.25 mg à 2 mg par semaine et habituellement elle est de 1 mg. Selon la tolérance du patient, il est possible de fractionner les prises dans la semaine en 2 ou plus si nécessaire. En effet la tolérance peut être mauvaise surtout si la posologie est supérieure à 1 mg par semaine. [31].
- La quinagolide : La quinagolide est moins utilisée bien qu'elle soit relativement bien tolérée. Cette molécule représente une bonne alternative en cas de mauvaise tolérance de la bromocriptine ou de la cabergoline. Son temps de demi-vie est estimé à 11.5 heures. Sa prise est quotidienne à la dose de 75 à 150 µg et est introduite de manière progressive. [32].

Tableau II : récapitulatif des traitements donnés dans les hyperprolactinémies [32]

Traitement médical des hyperprolactinémies

Caractéristiques	Bromocriptine	Quinagolide	Cabergoline
Dose	2,5 et 10 mg	75 et 150 µg	0,5 mg
Posologie	2 à 3 cp./j	1 cp./j	1 à 2 cps/semaine
Efficacité	+++	+++	+++
Tolérance	Moyenne	Moyenne	Bonne
Prix (2005)	19,52 €/mois (2 cps./j)	30,93 €/mois (1 cp. 75 µg/j)	42,81 €/mois (2 cps./sem)
Avantages	Recul Prix	1 prise/j	Tolérance Acceptabilité
Inconvénients	Mauvaise tolérance Contrainte	Prix	Prix

- Mécanisme d'action

Les agonistes dopaminergiques stimulent les récepteurs D2 dopaminergiques, entraînant une diminution de la production d'AMPc intracellulaires dans les cellules lactotropes et donc une inhibition de la prolactine. Ils diminuent la taille de la tumeur en réduisant son volume et la fibrose. De plus, ils possèdent un effet anti-tumoral.

- La bromocriptine et la cabergoline sont des dérivés de l'ergot de seigle. Par conséquent, ils stimulent les récepteurs de la noradrénaline et de la sérotonine ce qui entraînent plus d'effets indésirables. La bromocriptine diminuerait la synthèse de l'ARNm et de l'ADN de la prolactine, la multiplication cellulaire et la croissance tumorale . [1].

- Effets indésirables

Les effets indésirables rencontrés sont souvent les mêmes quelle que soit la molécule. Ils semblent cependant mieux tolérés avec la cabergoline que la bromocriptine. Des nausées et vomissement sont fréquemment retrouvés. Une instauration progressive des doses ainsi qu'une prise au cours des repas peuvent aider à limiter ses effets.

Ces molécules entraînent également parfois une hypotension orthostatique et des sensations de somnolence. Il est donc préférable de prendre les comprimés au repas du soir ou au coucher avec une collation et d'éviter de se lever trop brusquement. Des troubles du comportement comme une dépendance aux jeux, des achats compulsifs ou une hypersexualité ont été décrits. Ces effets sont présentés chez une minorité des patients traités mais peuvent avoir de graves conséquences personnelles. Ces patients doivent donc être étroitement surveillés et rapidement signalés si on observe un comportement inhabituel. [1].

c- Le traitement chirurgical :

Il s'agit d'une adénomectomie élargie afin de limiter le risque de récurrence. Les prolactinomes sont donc généralement opérés par voie transsphénoïdale (ou rhinoseptale) utilisant un abord trans-narinaire ou sous-labiale. [8]. Cette technique est utilisée même en cas d'extension suprasellaire importante ou d'invasion intracaverneuse.

L'adénomectomie sélective permet une normalisation de la PRL dans 80 à 90 % des cas mais les chances de succès s'abaissent à 11% lorsque l'adénome excède 30 mm de diamètre. Outre la taille de l'adénome le taux initial de PRL semble être un facteur prédictif de la chirurgie, donnant de moins bons résultats lorsqu'il excède 200 ng/ml

Même après exérèse macroscopiquement complète d'un micro ou macro adénome, avec normalisation de la PRL en post opératoire, le risque de récurrence

de l'hyperprolactinémie est estimée entre 10 et 20% avec un recul de 5 ans, sans obligatoirement de lésion visible en tomodensitométrie ou en IRM. [6].

d- La radiothérapie :

L'indication d'une radiothérapie est donc actuellement réservée aux macroadénomes à PRL inaccessibles à un traitement chirurgical, lorsqu'il existe une résistance ou une intolérance aux agonistes dopaminergiques.

3. Indications :

❖ Il n'existe pas d'adénome :

En l'absence d'adénome décelable, c'est la chimiothérapie qui est indiquée.

Le principe est de ramener le taux de prolactine à la normale pour permettre une récupération des fonctions génitales. [6].

L'abstention thérapeutique avec suivi médical rigoureux peut être une alternative valable pour certaines femmes porteuses de micro adénome (ou sans micro adénome objective) et ne désirant pas de fertilité.

❖ Il existe un micro-adénome à prolactine :

La thérapeutique est en général médicale dans un premier temps : un traitement prolongé sur plusieurs années, s'il est bien toléré, permet d'espérer une régression de la formation tumorale.

Le traitement chirurgical s'envisage surtout secondairement dans les formes où le traitement médical est mal toléré ou inefficace. Mais il peut se discuter d'emblée en présence de micro-adénome à bon pronostic chirurgical [6].

❖ Il existe un macro adénome :

Le traitement est essentiellement chirurgical.

Le traitement médical est toutefois généralement tenté dans un premier temps dans le but de réduire la masse tumorale. Il est également indiqué dans la

période post-opératoire, dans les cas où la prolactinémie n'est pas totalement normalisée.

La radiothérapie sera utilisée qu'en cas de macroadénomes à PRL inaccessibles à un traitement chirurgical, lorsqu'il existe une résistance ou une intolérance aux agonistes dopaminergiques.

Dans cette situation, la contraception par oestroprogestatif même faiblement dosé, doit être évité.

La grossesse n'est autorisée qu'après réduction médicale ou chirurgicale de l'adénome. Une grossesse en présence d'un macro adénome nécessite une surveillance rapprochée, avec reprise du traitement médical dès le moindre signe de reprise évolutive.

Dans le post partum, mieux vaut ne pas envisager d'allaitement et reprendre immédiatement le traitement médical. [1, 6,8].

❖ **cas particuliers :**

- Hyperprolactinémies médicamenteuses : L'interruption de la médication en cours, lorsqu'elle est possible, fait disparaître le syndrome hyperprolactinémie.
- En cas d'hypothyroïdie, le traitement substitutif par hormones thyroïdiennes entraîne une régression de l'hyperprolactinémie.
- En cas de syndrome des ovaires polykystiques, le traitement spécifique du SOPK qui fait appelle règles hygiéno-diététiques, aux Oestroprogestatifs permet le plus souvent de corriger l'hyperprolactinémie.

4. Résultats :

- Le traitement médicamenteux amène la normalisation de la prolactine dans 70% des cas. [6]. L'arrêt du traitement médical s'accompagne de la ré expansion du volume tumoral, celle-ci est rapide en cas de traitement de courte durée.
- Le traitement chirurgical du micro adénome amène une normalisation de la prolactine dans 80% des cas, la mortalité est de 0,27 % et la morbidité de 0,4 %. Une récurrence à 5 ans supérieure à 50 % sera traitée par la bromocriptine.
- Un macro adénome traité chirurgicalement assure la protection de la fonction visuelle altérée mais la persistance d'une hyperprolactinémie biologique est habituelle. La mortalité et la morbidité sont respectivement de 0,9 et de 6,5 %. [6].

5. Surveillance :

Elle est clinique, biologique et radiologique.

La surveillance clinique recherche l'apparition du syndrome tumoral, notamment les troubles visuels ainsi que les manifestations de l'hypogonadisme.

La prolactinémie sera dosée régulièrement jusqu'à sa normalisation.

Les hyperprolactinémies : aspects épidémiologiques et thérapeutiques au service de gynécologie/Obstétrique de l'hôpital du Mali.

METHODOLOGIE

III- MÉTHODOLOGIES.

1- **Cadre d'étude** : Notre étude s'est déroulée dans le service de gynécologie de l'hôpital du Mali.

L'hôpital du Mali est un produit de la coopération chino-malienne et inauguré en 2010. Il est situé sur la rive droite du fleuve Niger au quartier de Missabougou en commune VI du district de Bamako. C'est un hôpital de troisième référence.

Le service de gynécologie est situé dans le bloc technique de l'hôpital et dispose d'une capacité d'hospitalisation de quinze(15) patientes.

Le service dispose de deux box de consultation, une unité de dépistage du cancer du col et du sein

Le service de gynécologie de l'hôpital du Mali compte cinq(05) médecins gynécologues parmi lesquels on dénombre un chef de service et un coopérant chinois.

2- **Type et période d'étude** : il s'agit d'une étude transversale descriptive portant sur les patientes venues en consultation du 1^{er} janvier 2019 au 30 juin 2022.

3- **Population d'étude** : Toutes les patientes vues en consultation dans le service de gynécologie de l'hôpital du Mali durant la période d'étude.

4- **Echantillonnage** : Nous avons procédé à un échantillonnage exhaustif prenant en compte tous les cas répondant à nos critères.

4-1. Critère d'inclusion : les patientes qui ont un taux de prolactinémie supérieure à 25ng/ml et qui ont donné leur consentement.

4-2.Critère de non inclusion :

- les patientes qui ont un taux normal ;
- les patientes sous traitement anti-dopaminergique ;
- les patientes qui n'ont pas accepté de participer à l'étude.

5- **Collète et supports des données** : Le recueil des données est basé sur des questionnaires à partir des dossiers gynécologiques, du registre de consultation et par interrogatoire administré directement aux patientes ou par appel téléphonique.

6- **Saisie et analyse des données** : la saisie des données a été effectuée sur les logiciel Microsoft Word et Excel Office 2019. L'analyse des données a été faite sur le logiciel SPSS. Pour le calcul de distribution nous avons utilisé le test statistique : Le test du Chi² de Pearson et le test exact de Fisher.

Toute valeur de P inférieure à 0,05 est considérée comme significative.

7- Aspects éthiques

Nous avons tenu à la préservation de l'anonymat et de la confidentialité des données recueillies.

- Notre étude n'a pas pour but de porter un préjudice aux patientes inclus dans l'étude, mais a contribué plutôt à une meilleure prise en charge des patientes.

Les fiches d'enquête étaient anonymes et ne contenaient que des renseignements sur les données sociodémographiques, cliniques et pronostiques sur la patiente.

- Un consentement éclairé des patientes a été demandé et obtenu avant l'intervention.

Les hyperprolactinémies : aspects épidémiologiques et thérapeutiques au service de gynécologie/Obstétrique de l'hôpital du Mali.

RÉSULTATS

IV- RÉSULTATS :

1- **Fréquence** : Du 1^{ier} janvier 2019 au 30 juin 2022 nous avons colligé 43 cas d'hyperprolactinémies sur un total de 5187 nouvelles consultations soit 0,82%.

2- **Caractéristiques sociodémographiques**

2-1 Age :

Tableau III : Répartition des patientes selon l'âge.

Age	Effectifs	Pourcentage
Inférieur ou égal à 19ans	5	11,6
20 à 34 ans	31	72,1
35 à 45 ans	7	16,3
Total	43	100,0

L'âge moyen des patientes était de 28,33 ans avec des extrêmes entre 17 et 44ans.

2-2. Le statut matrimonial :

Tableau IV : Répartition des patientes selon le statut matrimonial,

Statut matrimonial	Effectifs	Pourcentage
Mariée	41	95,3
Célibataire	2	4,7
Total	43	100,0

Les femmes mariées représentaient 95,3% des patientes

2-3 Les antécédents :

Tableau V : Répartition des patientes selon les antécédents médicaux,

antécédents médicaux	Effectifs	Pourcentage
Hypertension artérielle	1	2,3
Asthme	2	4,7
Gastrite	1	2,3
Sans antécédents connus	39	90,7
Total	43	100,0

L'asthme représentait l'antécédent médical le plus fréquent avec 4,7% des cas.

Tableau VI: Répartition des patientes selon les antécédents chirurgicaux,

Types d'antécédents chirurgicaux	Effectifs	Pourcentage
Myomectomie	4	9,3
Césarienne	1	2,3
Salpingectomie	1	2,3
Thyroïdectomie	1	2,3
Total	7	16,2

La myomectomie représentait l'antécédent chirurgical le plus fréquent.

Tableau VII : Répartition des patientes selon l'âge de la ménarche

La ménarche	Effectifs	Pourcentage
Avant 12 ans	1	2,3
12-16 ans	23	53,5
Inconnu	19	44,2
Total	43	100,0

L'âge moyen de la ménarche était compris entre 12 et 16 ans.

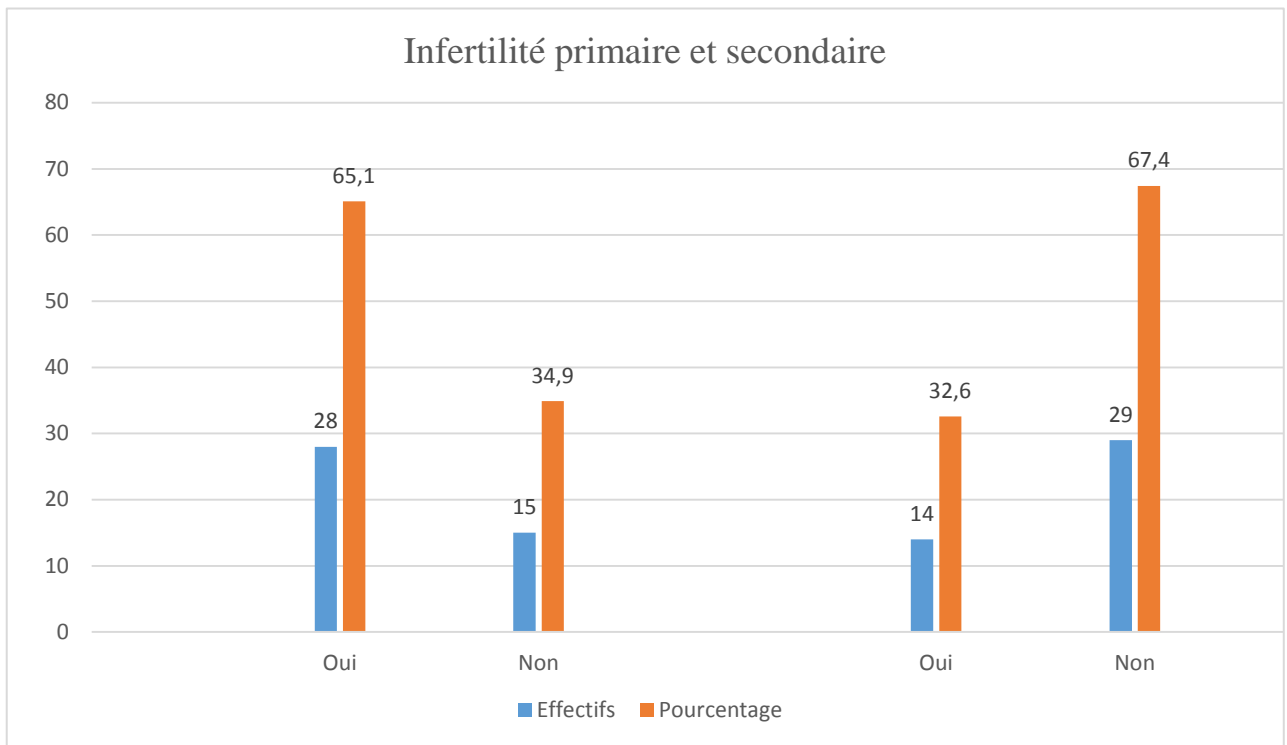


Figure 5 : Répartition des patientes selon la présence d'infertilité primaire et secondaire,

L'infertilité primaire a été retrouvée chez 65,1% des patientes.

L'infertilité secondaire a été retrouvée chez 32,6% des patientes.

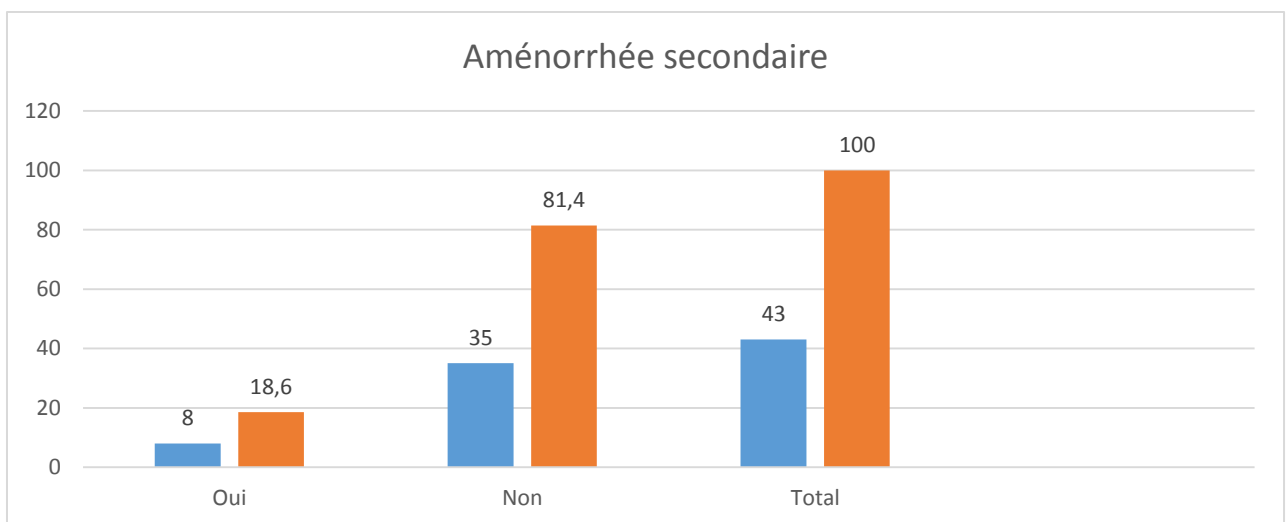


Figure 6 : Répartition des patientes selon la présence d'aménorrhée secondaire

-Cycle menstruel :

Tableau VIII : Répartition des patientes selon la régularité du cycle

nature du cycle	Effectifs	Pourcentage
Régulier	27	62,8
Irrégulier	16	37,2
Total	43	100,0

Le cycle menstruel était régulier chez 62,8% des patientes.

- Durée du cycle menstruel :

Tableau IX : Répartition des patientes selon la durée moyenne du cycle

Durée	Effectifs	Pourcentage
28 jours	29	67,4
30 à 32 jours	2	4,7
Supérieur à 36 jours	8	18,6
Inférieur à 20 jours	4	9,3
Total	43	100,0

La durée moyenne du cycle était de 28 jours dans 67,4% des cas

- **Contraception :**

Tableau X : Répartition des patientes selon la notion de contraception,

contraception	Effectifs	Pourcentage
Oui	10	23,3
Non	33	76,7
Total	43	100,0

Dans la majeure partie des cas il n'y avait aucune notion de contraception.

- **Méthode contraceptive :**

Tableau XI : Répartition des patientes selon la méthode contraceptive utilisée,

Méthode contraceptive	Effectifs	Pourcentage
Pilule	4	9,3
Injectable	4	9,3
Implant	1	2,3
contraception d'urgence	1	2,3
Aucune	33	76,7
Total	43	100,0

Les pilules et la méthode injectable étaient les méthodes les plus utilisées soit 9,3%

- **La durée de la contraception :**

Tableau XII: Répartition des patientes selon la durée de la contraception,

Durée de la contraception	Effectifs	Pourcentage
Moins de 2ans	6	60
2 ans ou plus	4	40
Total	10	100,0

La durée moyenne de la contraception était inférieure à 2ans dans 60% des cas.

- **La gestité :**

Tableau XIII : Répartition des patientes selon la gestité,

la gestité	Effectifs	Pourcentage
Nulligeste	29	67,4
Primigeste	8	18,6
Paucigeste	4	9,3
Muligeste	2	4,7
Total	43	100,0

Les nulligestes représentaient la majorité des patientes soient 67,4% des cas. L'âge moyen des nulligestes était de 27,58ans avec des extrêmes à 19 et 34 ans.

- **La parité**

Tableau XIV : Répartition des patientes selon la parité,

La parité	Effectifs	Pourcentage
Nullipare	32	74,4
Primipare	6	14,0
Paucipare	4	9,3
Multipare	1	2,3
Total	43	100,0

74,4% des patientes étaient des nullipares

Tableau XV : Répartition des patientes selon les antécédents familiaux

Type d'ATCD Familiaux	Effectifs	Pourcentage
HTA	2	4,7
Diabète	2	4,7
HTA et diabète	2	4,7
Total	6	14,0
Sans ATCD	37	86,0
Total	43	100,0

Les antécédents familiaux retrouvés entaient l'hypertension artérielle et le diabète.

3. Aspects cliniques :

Tableau XVI : Répartition des patientes selon le motif de consultation,

Motif de consultation	Effectifs	Pourcentage
Désir d'enfant	34	79,1
Trouble du cycle	6	14,0
Galactorrhée	1	2,3
Algie pelvienne	2	4,7
Total	43	100,0

Le désir d'enfant était le motif le plus fréquent soit 79,1%

Tableau XVII : Répartition des patientes selon la présence de signes cliniques,

Signes cliniques	Effectifs	Pourcentage
Oui	27	62,8
Non	16	37,2
Total	43	100,0

Les signes cliniques ont été retrouvés chez 62,8% des patientes.

Tableau XVIII: Répartition des patientes selon l'existence de trouble du cycle,

Trouble du cycle	Effectifs	Pourcentage
Oui	17	39,5
Non	26	60,5
Total	43	100,0

Les troubles du cycle ont été trouvés chez 39,5% des patientes.

Tableau XIX : Répartition des patientes selon la présence de douleur pelvienne

Algie pelvienne	Effectifs	Pourcentage
Oui	11	25,6
Non	32	74,4
Total	43	100,0

Les patientes ont signalé une algie pelvienne dans 25,6% des cas.

Tableau XX: Répartition des patientes selon la présence de signes neurologiques

Troubles neurologiques	Effectifs	Pourcentage
Céphalée		
Oui	5	11,6
Non	38	88,4
Nervosité		
Oui	7	16,3
Non	36	83,7
Troubles visuels		
Oui	3	7,0
Non	40	93,0

Les patientes ont signalé des céphalées dans 11,6% des cas.

La nervosité a été signalée par 16,3% des patientes.

7% des patientes signalent avoir eu des troubles visuels.

Tableau XXI : Répartition des patientes selon la prise de poids

Prise de poids	Effectifs	Pourcentage
Oui	7	16,3
Non	36	83,7
Total	43	100,0

La prise de poids a été retrouvée chez 16,3% des patientes.

Tableau XXII : Répartition des patientes selon la présence de galactorrhée,

Galactorrhée	Effectifs	Pourcentage
Oui	8	18,6
Non	35	81,4
Total	43	100,0

La galactorrhée était présente chez 18,6% des patientes.

3-2 Les examens complémentaires :

3-4-1- les examens biologiques :

a- La prolactinémie :

Tableau XXIII : Répartition des patientes selon le taux de prolactine dans le sang,

Dosage initial de la prolactinémie	Effectifs	Pourcentage
25 à 100ng/ml	23	53,5
100 à 200ng/ml	5	11,6
Supérieur à 200ng/ml	15	34,9
Total	43	100,0

Le taux moyen de prolactinémie était compris entre 25 et 100 nanogrammes par millilitre dans 53,5% des cas.

b- Le taux de FSH et de LH :

Tableau XXIV : Répartition des patientes selon le taux de FSH et LH,

Hormones	Effectifs	Pourcentage
Taux de FSH		
Normal	9	20,9
Elevé	1	2,3
Non fait	18	41,9
Non demandé	15	34,9
Taux de LH		
Normal	8	18,6
Non fait	19	44,2
Non demandé	16	37,2

Le taux de FSH était normal chez 20,9% des patientes, non fait chez 41,9%, non demandé chez 34,9% des patientes.

Le taux de LH a été normal chez 18,6% des patientes, non fait chez 44,2% des patientes et non demandé dans 37,2% des cas.

c- Le taux de progestérone d'oestradiol et d'hormone antimüllérienne (AMH) :

Tableau XXV : Répartition des patientes selon le taux de progestérone d'oestradiol et d'AMH,

Hormones	Effectifs	Pourcentage
Progestérone		
Normal	9	20,9
Non fait	20	46,5
Non demandé	14	32,6
Oestradiol		
Normal	14	32,6
Élevé	2	4,7
Non fait	16	37,2
Non demandé	11	25,6
AMH		
Normal	3	7,0
Non fait	14	32,6
Non demandé	26	60,5

Le taux de progestérone était normal chez 20,9% des patientes, non fait chez 46,5% des patientes, non demandé chez 32,6% des cas.

Le taux d'oestradiol était élevé chez 4,7% des patientes.

L'hormone antimüllérienne a été dosée normale chez 7% des patientes, demandée mais non réalisée chez 32,4% des patientes, non demandée chez 60,5% des patientes.

3-4-2- L'imagerie :

a- L'échographie :

Tableau XXVI: Répartition des patientes selon le résultat de l'échographie pelvienne,

Echographie pelvienne	Effectifs	Pourcentage
Normale	19	44,2
Pathologique	10	23,3
Non faite	14	32,6
Total	43	100,0

Le résultat de l'échographie était normal chez 44,2% des patientes.

Tableau XXVII : Répartition des patientes selon les anomalies retrouvées,

Pathologies à l'échographie	Effectifs	Pourcentage
Dystrophie ovarienne		
Microkystique	8	18,6
Macrokystique	1	2,3
Ovaires normaux	20	46,5
Kystes ovariens		
Kystes d'allure fonctionnelle	6	14,0
Kystes d'allure organique	1	2,3
Utérus myomateux		
Oui	3	7,0
Non	27	62,8

La dystrophie ovarienne microkystique a été trouvée chez 18,6% des patientes.

Le myome utérin a été trouvé chez 7% des patientes.

Le kyste ovarien d'allure fonctionnelle a été trouvé chez 14% des patientes.

Le kyste ovarien d'allure organique a été trouvé chez 2,3% des patientes.

b- La tomодensitométrie hypophysaire :

Tableau XXVIII: Répartition des patientes selon la TDM hypophysaire,

Tomодensitométrie hypophysaire	Effectifs	Pourcentage
Normale	2	4,7
Non fait	1	2,3
Non demandée	40	93,0
Total	43	100,0

La tomодensitométrie hypophysaire est revenue normale chez 4,7 des patientes.

4. Traitement :

4-1- Moyen du traitement :

Tableau XXIX : Répartition des patientes selon le moyen thérapeutique,

Moyen thérapeutique	Effectifs	Pourcentage
Médicamenteux	43	100,0
Chirurgical	0	0
Total	43	100

Le traitement médical a été le moyen thérapeutique utilisé chez toutes les patientes

Tableau XXX : Répartition des patientes selon la molécule utilisée,

Médicament utilisé	Effectifs	Pourcentage
Cabergoline	35	81,4
Bromocriptine	8	18,6
Total	43	100,0

La cabergoline a été la molécule la plus utilisée soit 81,4% des cas.

4-2- Suivi du traitement :

4-2-1- Evolution clinique :

i. Amélioration clinique :

Tableau XXXI : Répartition des patientes selon l'intervalle de temps entre le début du traitement et l'amélioration clinique.

Intervalle de temps entre le début de traitement et l'amélioration clinique	Effectifs	Pourcentage
1 Mois	10	23,3
3 mois	16	37,2
1an	1	2,3
Asymptomatique traitée	16	37,2
Total	43	100,0

Une amélioration clinique a été obtenue chez 23,3% des patientes au bout d'un mois, 37,2% au bout de 3mois.

ii. Survenue d'une grossesse :

Tableau XXXII : Répartition des patientes selon la survenue d'une grossesse,

Survenue d'une grossesse	Effectifs	Pourcentage
Oui	6	14,0
Non	26	60,5
Perdue de vue	11	25,6
Total	43	100,0

Une grossesse est survenue chez 14% des patientes.

iii. Intervalle de temps entre le début du traitement et la grossesse

Tableau XXXIII: Répartition des patientes selon l'intervalle de temps entre le début de traitement et la survenue de la grossesse,

Intervalle de temps entre le traitement et la survenue d'une grossesse	Effectifs	Pourcentage
3mois	2	33,3
4mois	2	33,3
Entre 6mois et 1ans	1	16,7
Entre 1an et 2ans	1	16,7
Total	6	100,0

L'intervalle moyen entre le début du traitement et la survenue de la grossesse était de 3 à 4 mois dans 66,6 des cas de grossesse.

4-2-2- Evolution biologique :

Tableau XXXIV: Répartition des patientes selon la prolactinémie au deuxième troisième et quatrième dosage,

Prolactinémie	Effectifs	Pourcentage
Deuxième dosage à 1mois de traitement		
Taux normal	27	62,8
25 à 100ng/ml	2	4,7
100 à 200ng/ml	2	4,7
Supérieur à 200ng/ml	2	4,7
Non fait	10	23,3
Troisième dosage à 3mois		
Taux normal	13	30,2
100 à 200ng/ml	1	2,3
Non fait	23	53,5
Non demandé	6	14,0
Quatrième dosage		
Normal	12	27,9
Non fait	25	58,1
Non demandé	6	14,0

La prolactinémie a été normale au deuxième dosage chez 62,8% des patientes.
 La prolactinémie était normale chez 30,2% des patientes au troisième dosage.
 La prolactinémie était normale chez 27,9% des patientes au quatrième dosage.

Tableau XXXV : Relation entre le taux de prolactinémie et les signes cliniques

Signes cliniques	Dosage de prolactinémie			Total	P
	25 à 100ng/ml	100 à 200ng/ml	Supérieur à 200ng/ml		
céphalée	4	0	1	5	0,047
trouble du cycle	8	1	8	17	0,038
Algie pelvienne	8	1	2	11	0,043
Troubles visuels	2	0	1	3	0,019
Galactorrhée	4	0	4	8	0,049

Il y'a une relation statistiquement significative entre le taux de prolactinémie et les signes cliniques.

Tableau XXXVI : relation entre le taux de prolactinémie et l'intervalle de temps entre le début du traitement et la survenue d'une grossesse,

Intervalle de temps	Dosage de prolactinémie			total
	25 à 100ng/ml	100 à 200ng/ml	Supérieur à 200ng/ml	
-3mois	2	0	0	2
- 4mois	2	0	0	2
-Entre 6mois et 1ans	1	0	0	1
-Entre 1an et 2ans	0	0	1	1

P=0,292(Test exact de Fisher) : il n'y a pas de relation statistiquement significative entre le taux prolactinémie et l'intervalle de temps entre le début du traitement et la survenue d'une grossesse.

Tableau XXXVII : relation entre le taux de prolactinémie et la dystrophie ovarienne,

Dystrophie ovarienne	Dosage de prolactinémie			total	P=0,083
	25 à 100ng/ml	100 à 200ng/ml	Supérieur à 200ng/ml		
Micro kystique	6	0	2	8	
Macro kystique	1	0	0	1	

P=0,083(Test exact de Fisher) : il n'existe pas de relation significative entre le taux de prolactinémie et la dystrophie ovarienne.

Les hyperprolactinémies : aspects épidémiologiques et thérapeutiques au service de gynécologie/Obstétrique de l'hôpital du Mali.

COMMENTAIRES ET DISCUSSION

5- COMMENTAIRES ET DISCUSSION :

5-1- Approche méthodologique :

Les limites de notre étude sont de deux ordres :

- La taille faible de notre échantillon n'a pas permis de faire une analyse statistique multi variée.
- Certains examens utiles au diagnostic étiologique n'ont pu être effectués chez tous nos patients, en particulier l'IRM hypophysaire le scanner et le test à la TRH qui auraient permis de différencier les causes centrales (hypothalamohypophysaires) des autres causes d'hyperprolactinémie.

5-2- Fréquence :

Au cours de notre étude qui a porté sur trois ans et demi, 43 patientes ayant une hyperprolactinémie ont été colligés. Mariko et al. [36] ont rapporté un nombre de cas inférieure (37 cas) d'hyperprolactinémie au bout de 5 années d'étude

5-3-Les caractéristiques sociodémographiques :

Il ressort de cette étude que l'âge des patients variait entre 17 et 44 ans, avec un âge moyen de 28,33 ans ; la tranche d'âge de 20 à 34 ans était la plus représentée avec 72,1%. M.Sani[33] avait trouvé un age moyen de 33,5ans, la tranche d'âge de 21 à 31 ans était la plus représentée avec 42,10%. L'âge des patients est plus élevé chez Petit A et al [35] en France en 2002 qui avaient rapporté un âge moyen plus élevée, de 40 ans.

5-4- Aspects cliniques :

Le motif de consultation était dominé par le désir d'enfant avec 79% des cas suivi des troubles du cycle 14%, algie pelvienne 4,7%, galactorrhée 2,3%. Dans les séries de Seck [2] et Dewaillly et al [3], le syndrome aménorrhée-galactorrhée dominait les motifs de consultation avec respectivement 80% et 70% des cas ; pour Mariko [36] 27% des patientes avaient consultés après avoir réalisé une imagerie montrant un adénome hypophysaire.

La différence entre le motif de consultation dans notre étude et celui des autres séries tient du fait que notre étude a été réalisée dans un service de gynécologie contre un service d'endocrinologie ou de médecine interne pour les autres.

Les antécédents personnels retrouvés étaient : l'hypertension artérielle 1cas, l'asthme 2cas, gastrite 1cas, 4 myomectomies, une césarienne, une salpingectomie et une thyroïdectomie. Mariko M [36] avait trouvé : l'hypothyroïdie (5 cas), l'insuffisance surrénalienne (1 cas), le diabète type 2 (1 cas) et l'hyper androgénie(1 cas).

L'infertilité qu'elle soit primaire ou secondaire a été retrouvée chez 100% de nos patientes. Ce résultat est supérieur à celui rapporté par Mariko [36] en 2017 à l'hôpital du Mali qui était de 50%.

Les céphalées étaient présentes chez 11,6% des patientes dans notre étude, ce taux est inférieur à ceux rapportés par Mariko [36] et M.Sani [33] respectivement 47,1% et 42,8%.

Dans notre étude la valeur moyenne de la prolactinémie était de 140,95 avec des extrêmes (28 et 500 ng/ml). Ce résultat est inférieur à celui de N'Guessan K et al. [34] qui rapporte 848,96 ng/ml et de celui de Mayanda. O [37] qui rapporte une moyenne de 321,86ng avec des extrêmes entre 64,91 et 900ng. Ceci pourrait s'expliquer par le fait que la majorité de nos patients avaient une prolactinémie inférieure à 100ng/ml.

La prolactinémie était comprise entre 30 et 100ng/ml dans 53,5% des cas, entre 100 et 200 ng/ml dans 11,6% des cas et supérieure à 200ng/ml dans 34,9%.

Mariko et al. [36] avaient trouvé une prolactinémie supérieure à 100ng/ml dans 45,9% des cas.

Dans notre étude l'IRM n'a été demandée à aucune de nos patientes, par contre la TDM hypophysaire est revenue normale chez 4,7% de nos patientes, demandée mais non réalisée chez 2,3% des cas, dans 93% des cas la TDM n'a pas été demandé. Ces résultats sont inférieurs à ceux trouvés par certains auteurs : le scanner a été réalisé chez 31,60 % selon M.Sani [33] au Niger, chez 50% des patientes selon NGuenan M[34] .

5-5-Le traitement :

Toutes les patientes ont été mises sous traitement médical soit 100% des cas. Ce résultat est comparable à celui de Nguenan M [34] qui rapporte aussi 100%. Ces résultats sont différents de ceux d'Essais O. et al [39] et Seck M [2] qui rapportent respectivement 86,20% et 66,66% des cas. Ce résultat pourrait s'expliquer par l'efficacité des traitements médicales d'une part et la non disponibilité des traitements chirurgicaux dans nos régions.

La cabergoline a été prescrite chez 81,4% des patientes. Notre taux est supérieur à ceux de Mariko M [36] en 2015 à au service d'Endocrinologie de l'hôpital du Mali à Bamako, de M. Sani[33] au Niger qui trouvent respectivement 64,9% et 65,8%. Ceci pourrait s'expliquer par son efficacité et sa bonne tolérance. La bromocriptine a été prescrite chez 18,6% de nos patientes ; dans les études de Mariko M [36] et de Bah M [5] la bromocriptine a été prescrite respectivement dans 27% et 33,3% des cas.

Aucune indication chirurgicale n'a été posée pour les patientes dans notre étude. L'évolution sous traitement à 3 mois en moyenne, était favorable chez 60,5% des patientes, Seck M [2] rapporte une évolution favorable à 8 mois en moyenne chez 33,33% des cas, M Sani [33] au Niger rapporte une évolution favorable chez 89,47% des cas. Cet écart entre notre taux et ceux des autres s'expliquerait par le fait que nos patientes étaient asymptomatiques et consultaient généralement pour désir d'enfant.

Nous avons notifié la survenue de 6 grossesses soit 14% des cas.

Les hyperprolactinémies : aspects épidémiologiques et thérapeutiques au service de gynécologie/Obstétrique de l'hôpital du Mali.

CONCLUSION

CONCLUSION :

L'hyperprolactinémie représente une cause fréquente de troubles des fonctions gonadiques dans les deux sexes. Son incidence et sa prévalence sont peu définies ; néanmoins elle demeure une pathologie qui existe dans nos structures de santé. Sa prise en charge efficiente passe nécessairement par une stratégie de diagnostic précoce devant toute aménorrhée non gravidique; une plus grande disponibilité des examens morphologiques en particulier l'IRM et un suivi étroit des patients pour une observance du traitement indiqué

Les hyperprolactinémies : aspects épidémiologiques et thérapeutiques au service de gynécologie/Obstétrique de l'hôpital du Mali.

RÉFÉRENCES

RÉFÉRENCES :

- 1- Maiter D. Diagnostic et traitement des hyperprolactinémies. Louvain Médical 1999 ; 118: 216-223
- 2- Seck M. Hyperprolactinémie primaire. Thèse, Med, Dakar, 2003 ;35
- 3- Dewailly D. Cortet-Rudelli C. Lemaire C. Gillot-Longelin C. Hyperprolactinémies. EMC Endocrinologie-Nutrition10-018-L-10, 1997.
- 4- Soto-Pedre E, et al. The epidemiology of hyperprolactinemia over 20 years in the Tayside region of Scotland: the prolactin epidemiology, audit and research study (Prolears). Clin Endocrinol 2017 ; 86 : 60-67.
- 5- Bah M. Étude des adénomes hypophysaires dans le service de médecine et d'endocrinologie de l'hôpital du Mali de Bamako. Mémoire de fin d'étude, Bamako 2015.
- 6- B Lettombe, S C-Jonard, G Robin, Endocrinologie en gynécologie et obstétrique 2012, Elsevier Masson SAS ISBN : 978-2-294-70154-2.
- 7- Detouris H., Henrion R., Delecours M. les Hyperprolactinémies. Paris : Masson : p. 67-70.
- 8- Brue T. Diagnostic et prise en charge des hyperprolactinémies. Ann Endocrinol 2007 ; 68 :e8-e14.
- 9- Brue T, Cruso E, Morange I, Hoffmann T, Evrin M, Gunz G, Benkirane M, et al. Immunoradiometric analysis of circulating human glycosylated and nonglycosylated prolactin forms : spontaneous and stimulated secretions. J Clin Endocrinol Metab 1992;75:1338-44.
- 10- Sassin, J.F., Frantz, A.G., Weitzman, E.D., & Kapen, S., (1972). Human Prolactin : 24-Hour Pattern with Increased Release during Sleep Science, 177(4055), 1205-1207.
- 11- Lefkowitz, R. J., & Labrie, F. (1978). Dopaminergic receptors in the anterior pituitary gland. The Journal of Biological Chemistry 253, 2244–53.

- 12- Jarvis, W. D., Judd, A. M., & Macleod, R. M. (1988). Attenuation of Anterior Pituitary Phosphoinositide Phosphorylase Activity by the D2 Dopamine Receptor*. *Endocrinology*, 123(6), 2793-2799.
- 13- Grossman, A., Delitala, G., Yeo, T., & Besser, G. M. (1981). GABA and muscimol inhibit the release of prolactin from dispersed rat anterior pituitary cells. *Neuroendocrinology*, 32(3), 145-149.
- 14- Touraine P, Goffin V. *Physiologie de la prolactine*. EMC-Endocrinol. 2005;2:50–76.
- 15- Moyse, E., Dafniet, M. L., Epelbaum, J., Pagesy, P., Peillon, F., Kordon, C., & Enjalbert, A. (1985). Somatostatin receptors in human growth hormone and prolactin-secreting pituitary adenomas. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 61(1), 98-103.
- 16- Yen, S. S., & Jaffe, R. B. (1991). Prolactin in human reproduction. *Reproductive endocrinology. Physiology, pathophysiology and clinical management*. Philadelphia: Saunders, 357-88.
- 17- Aguilera, G., Hyde, C. L., & Catt, K. J. (1982). Angiotensin II receptors and prolactin release in pituitary lactotrophs. *Endocrinology*, 111(4), 1045-1050.
- 18- Mac Indoe, J. H., & Turkington, R. W. (1973). Stimulation of human prolactin secretion by intravenous infusion of L-tryptophan. *Journal of Clinical Investigation*, 52(8), 1972.
- 19- Aubert ML. (1982). Hormone de croissance et prolactine. *Endocrinologie pédiatrique*. 50–9.
- 20- Groom, G. V., & Griffiths, K. (1976). Effect of the anti-oestrogen tamoxifen on plasma levels of luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone, prolactin, oestradiol and progesterone in normal pre-menopausal women. *Journal of Endocrinology*, 70(3), 421-428.

- 21- Wiklund, J., Wertz, N., & Gorski, J. (1981). A Comparison of Estrogen Effects on Uterine and Pituitary Growth and Prolactin Synthesis in F344 and Holtzman Rats. *Endocrinology*, 109(5), 1700-1707.
- 22- Maurer, R. A. (1982). Estradiol regulates the transcription of the prolactin gene. *Journal of Biological Chemistry*, 257(5), 2133-2136.
- 23- Raymond, V., Beaulieu, M., Labrie, F., & Boissier, J. (1978). Potent antidopaminergic activity of estradiol at the pituitary level on prolactin release. *Science*, 200(4346), 1173-1175.
- 24- Haug, E. (1979). Progesterone Suppression of Estrogen-Stimulated Prolactin Secretion and Estrogen Receptor Levels in Rat Pituitary Cells*. *Endocrinology*, 104(2), 429-437.
- 25- Williams, R. F., Barber, D. L., Cowan, B. D., Lynch, A., Marut, E. L., & Hodgen, G. D. (1981). Hyperprolactinemia in monkeys: induction by an estrogen-progesterone synergy. *Steroids*, 38(3), 321-331.
- 26- Cavaco B, Prazeres S, Santos MA, Sobrinho LG, Leite V. Hyperprolactinemia due to big big prolactin is differently detected by commercially available immunoassays. *J Endocrinol Invest mars 1999 ; 22 (3) : 203–8.*
- 27- Lecomte P., 1996 Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français.
- 28- Harzallah, L., Boudabbous, S., Migaw, H., Harzallah, F., Ach, K., Hamdi, I., & Kraiem, C. (2006, September). IRM et adénomes hypophysaires. In *Annales d'endocrinologie* (Vol. 67, No. 4, pp. 325-330). Elsevier Masson.
- 29- Prabhakar, V. K. B., & Davis, J. R. E. (2008). Hyperprolactinaemia. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 22(2), 341-353.
- 30- Delemer, B. (2009). Adénomes à prolactine: diagnostic et prise en charge. *La Presse Médicale*, 38(1), 117-124.

- 31- RCP Dostinex. (2004) Commission de la
Transparence.
- 32- A. Bachelot, C.Courtilot, P.Touraine, Quand et comment traiter une hyperprolactinémie ? 2005, Masson, Paris Presse Med 2005; 34: 731-7.
- 33- Mahamane S. MA., Moumptala SR, Moussa D, et al, Étiologies des Hyperprolactinémies au Niger, Health Sci. Dis: Vol 19 (4) 2018 ; P57-60.
- 34- Nguenan M. Pathologie Hypophysaire en Médecine Interne de Point G de Bamako. Thèse en médecine. Université de Mali. 2004 ; 135 p
- 35- Petit A, Piednoir D, Germain M-L, et all. Hyperprolactinémies d'origine médicamenteuse : étude cas/non-cas dans la banque nationale de pharmacovigilance. Thérapie, 58 2 (2003) : 159-163.
- 36- M Mariko, B Traoré, DS Sow, KBD Coulibaly, M Bah, A Koné, D Traoré, ADA Drago, HD N'Diaye, ML Mariko, M Minkailou, AHT Dramé, M Konaté, A Guindo, MB Diallo, AT Sidibé. prise en charge de l'hyperprolactinémie à L'Hôpital du Mali. Mali Médical 2020, Tome XXXV ,N°2 :P26-30.
- 37- Mayanda O. et al, Prise en charge des adénomes hypophysaires à prolactine au CHU de Brazzaville, Health Sci. Dis: Vol 22 (9) September 2021 pp 68-73.
- 38- Essais O, Bouguerra R, Hamzaoui J, et al. Efficacy and safety of bromocriptine in the treatment of macroprolactinomas. An Endocrinol (Paris) 2002 ; 63 : 524-31.

Les hyperprolactinémies : aspects épidémiologiques et thérapeutiques au service de gynécologie/Obstétrique de l'hôpital du Mali.

ANNEXES

FICHE D'ENQUETE

1- Données sociodémographiques :

Nom.....Prenom

Age

Profession : /1/ Ménagère, /2/ Fonctionnaire, /3/ Commerçante, /4/ Etudiante, /5/ Elève, /6/ Teinturière, /7/ Ouvrière/Orpaillage, /8/ Autres, /9/ Indeterminé

Niveau d'instruction : /1/ Non scolarisée, /2/ Primaire, /3/ Secondaire, /4/ Superieur

Statut matrimonial : /1/ Mariée, /2/ Célibataire, /3/ Divorcée, /4/ Veuve, /5/ Autres, /6/ Indeterminée

Origine géographique

Nationalité : /1/ Malienne, /2/ Non malienne, /3/ Indeterminé

Lieu d'enfance

Nombre de coepouses :

Motif de consultation : /1/ Désir d'enfant, /2/ Trouble du cycle, /3/ Galactorrhée, /4/ Algie pelvienne, /5/ Autres à préciser

2- Les antécédents :

Personnels :

Médicaux : HTA/ 1 /, Anémie/ 2/ Diabète/ 4 /

Hypothyroïdie/ 4 / Hyperthyroïdie / 5 /

Insuffisance rénale /6/ Maladie mentale/7/

Autres à préciser/ 8/

Traitement antérieur par la bromocriptine

Chirurgicaux :

Myomectomie/ 1 / Césarienne/ 2 / Plastie tubaire/ 3 /

Autres / 4 /

Obstétricaux :

Nombre de grossesse/ / Parité / / Nombre d'enfants vivants / /

Nombre d'enfants décédés / / Nombre de fausses couches / /

Accouchement prématurés/ / Mort néonatale / /

Malformation foetale / /

Gynécologique :

Ménarche/ /

Durée du cycle_: Moins de 28Jours / / 28joiurs / / 28-36Jours/ /

Cycle reguier/ / Cycle irrégulier/ /

Durée des menstruations/ /

Aménorrhée primaire / / Aménorrhée secondaire/ /

Contraception / / Type de contraception/ / Durée de la contraception / /

Infertilité primaire/ / Infertilité secondaire/ /

Vulvovaginite / / Autres infections gynécologiques

Familiaux :

HTA / 1 / Hyperprolactinémie en famille/2/ Autres à préciser.../3/.....

3- Manifestations cliniques :

Aménorrhée primaire : Oui / / Non / /

Aménorrhée secondaire : Oui / / Non / /

Infertilité primaire : Oui / / Non / /

Infertilité secondaire : Oui / / Non / /

Trouble du cycle : Oui / / Non / /

Algie pelvienne : Oui / / Non / /

Appétit diminué : Oui / / Non / /

Prise de poids : Oui / / Non / /

Céphalées : Oui / / Non / /

Crampe des membres inférieurs Oui / / Non / /

5- Données sur le traitement actuel : cure par la Cabergoline 0,5mg :

Taux initial de prolactinémie : / /

Deuxième dosage (1mois) : / /

3^{ème} dosage (3mois) : / /

4^{ème} dosage (1ans) : / /

6- Suivi à 2 ans de traitement :

Taux de prolactinémie à 2ans : / /

Amélioration clinique / /

Sans amélioration clinique / /

Survenue d'une grossesse :

Durée en mois du traitement avant la conception / /

Aucune grossesse à 2ans de traitement / /

FICHE SIGNALÉTIQUE

Prénom : Alou

Nom : DIARRA

Titre : **LES HYPERPROLACTINEMIES : ASPECTS EPIDEMIOLOGIQUES ET THERAPEUTIQUES AU SERVICE DE GYNECOLOGIE/OBSTETRIQUE DE L'HOPITAL DU MALI.**

Pays d'origine : République du Mali

Année académique : 2021-2022

Lieu de dépôt : Bibliothèque de la Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie

Secteur d'intérêt : Gynécologie Obstétrique, et Endocrinologie

Adresse électronique : draloudiarra@gmail.com

Résumé : L'hyperprolactinémie peut provoquer un hypogonadisme avec infertilité dans les deux sexes et une dysfonction érectile chez les hommes. Les études épidémiologiques antérieures menées en Ecosse ont montré que l'incidence des hyperprolactinémies était de 0,23% en 2013[4]. Notre étude transversale descriptive avait pour objectif d'étudier l'hyperprolactinémie et son impact sur la fertilité dans le service de Gynécologie Obstétrique de l'Hôpital du Mali.

Au total 43 cas ont été colligés, l'âge moyen des patientes était de 28,33ans. Le motif de consultation le plus fréquent était le désir d'enfant 79,1

Les hyperprolactinémies : aspects épidémiologiques et thérapeutiques au service de gynécologie/Obstétrique de l'hôpital du Mali.

Le traitement médical a été la modalité thérapeutique chez toutes les patientes et nous a permis d'obtenir 6cas de grossesses.

Mots clés : hyperprolactinémie, infertilité,