

MISE AU POINT

Hyperprolactinémies induites par les antipsychotiques : physiopathologie, clinique et surveillance

Antipsychotic-drug-induced hyperprolactinemia: Physiopathology, clinical features and guidance

I. Besnard^a, V. Auclair^{a,*}, G. Callery^b, C. Gabriel-Bordenave^a, C. Roberge^a

^a Service pharmacie, établissement public de santé mentale, 15 ter, rue Saint-Ouen, 14012 Caen cedex, France

^b Pôle Caen Plaine, secteur 14G09, établissement public de santé mentale, 15 ter, rue Saint-Ouen, 14012 Caen cedex, France

Reçu le 30 avril 2010 ; accepté le 28 septembre 2011

MOTS CLÉS

Prolactine ;
Hyperprolactinémie ;
Neuroleptiques ;
Conduite à tenir

KEYWORDS

Prolactin;
Hyperprolactinemia;
Antipsychotic agents;
Guidelines

Résumé L'hyperprolactinémie est un effet secondaire fréquent chez les patients traités par des antipsychotiques. Tous n'ont cependant pas le même potentiel hyperprolactinémiant. La fréquence des signes cliniques est le plus souvent corrélée à l'élévation de la prolactinémie mais l'hyperprolactinémie est parfois asymptomatique. Les manifestations cliniques relèvent principalement de troubles sexuels, de troubles du cycle menstruel et de galactorrhée, en plus d'effets à long terme. Ces signes ne sont pas toujours évoqués par les patients ce qui aboutit à une sous-estimation de la prévalence des hyperprolactinémies. Une revue de la littérature nous permet de proposer un bilan préthérapeutique. Le suivi en cours de traitement a, quant à lui, fait l'objet de recommandations par un groupe international d'experts en psychiatrie, médecine, toxicologie et pharmacologie qui conseille à la fois une surveillance clinique et biologique. Une conduite à tenir en cas d'hyperprolactinémie chez un patient sous antipsychotique est également décrite.

© L'Encéphale, Paris, 2013.

Summary

Background. – Hyperprolactinemia is a frequent but neglected adverse effect observed in patients treated with antipsychotic-drugs. In this review, we summarize its physiopathogenetic mechanism, its clinical manifestations in men and women, and the way to manage it.

Literature findings. – Prolactin is a hormone secreted by lactotroph cells in the anterior pituitary. Its synthesis and release are under the control of peptides, steroids and neurotransmitters. The main inhibitory regulation is made by dopamine, which binds dopamine receptors D2 on the

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : valerie.auclair@epsm-caen.fr (V. Auclair).

membrane of lactotroph cells. Antipsychotic-drugs block these receptors and thus remove the inhibitory effect of dopamine on prolactin secretion. All antipsychotic-drugs block D2 receptors and all can induce hyperprolactinemia. Nonetheless, it seems that the faster the antipsychotic-drug dissociates from D2 receptors, the lesser the increase of prolactin in the plasma. Another way to explain hyperprolactinemia is the ability of antipsychotic-drugs to cross the blood-brain barrier. The role of their metabolites should also be considered. For these reasons, one can distinguish prolactin-raising (conventional neuroleptics, amisulpride, risperidone) and prolactin-sparing (clozapine, aripiprazole, olanzapine) antipsychotics. An English study showed that 18% of men and 47% of women treated with antipsychotics for severe mental illness had a prolactin level above the normal range. Hyperprolactinemia is in fact more frequent in women than in men. Sometimes it is asymptomatic, but the higher the prolactin level is, the more patients have clinical manifestations. Some symptoms are due to the hypogonadism caused by prolactin, which disturbs hypothalamic-pituitary axis function, and others are due to direct effects on target tissues. Consequently, patients can suffer from sexual dysfunction, infertility, amenorrhoea, gynecomastia or galactorrhoea. Data suggest that these symptoms are common, but patients don't mention them spontaneously and clinicians underestimate their prevalence. In the long-term, hypogonadism involves a premature bone loss in men and women. Klibanski and colleagues showed that this loss is significant only in women with hyperprolactinemia associated with amenorrhoea. That suggests that prolactin is not directly responsible for this clinical feature. Nevertheless, prolactin seems to be involved in the development of breast cancer, but its role is unclear for prostate cancer.

Discussion. – Our review promotes a check-up before beginning a treatment with antipsychotic agents. First, a baseline prolactin level should be measured. It should also include the research on previous treatment with antipsychotic-drugs and the assessment of adverse effects suggestive of hyperprolactinemia. Questioning should finally look for any contra-indication to antipsychotics. Monitoring during antipsychotic treatment has been studied by a group of international experts in psychiatry, medicine, toxicology and pharmacy who made a critical review of clinical guidance on hyperprolactinemia. Experts notify that it is important to check whether patients have any sexual dysfunction, such as loss of libido or menstrual irregularity, and galactorrhoea. Prolactin level should also be controlled after three months of stable dose treatment, or if any clinical feature of hyperprolactinemia appears. If a patient prescribed antipsychotic-drugs has a confirmed prolactin level above the normal range, it is necessary to exclude other causes of hyperprolactinemia. If antipsychotics are really involved, the management should be adapted with the prolactin level and the patient him/herself. To summarize, clinicians can decrease the dose of the antipsychotic or switch to a prolactin-sparing drug. Oral contraceptives can be added whether to prevent pregnancy or to prevent bone loss and osteoporosis. Finally, experts recommend reserving dopamine agonists to treat antipsychotic-induced hyperprolactinemia in very exceptional circumstances as it can worsen the mental illness.

© L'Encéphale, Paris, 2013.

L'hyperprolactinémie, un trouble endocrine fréquent mais largement sous-estimé, peut être due à diverses causes parmi lesquelles figure le traitement par de nombreux médicaments. Les antipsychotiques jouent en particulier un rôle important dans leur survenue. Leur potentiel hyperprolactinémiant est néanmoins variable, mettant en jeu des mécanismes complexes.

Après un rappel de quelques généralités sur la prolactine, nous caractériserons l'hyperprolactinémie avant de proposer, grâce à une revue de la littérature, un bilan préthérapeutique, un suivi en cours de traitement puis une conduite à tenir en cas d'hyperprolactinémie avérée chez un patient traité par un antipsychotique.

La prolactine : généralités

Sécrétion

La prolactine est une hormone synthétisée principalement par les cellules lactotropes de l'antéhypophyse. Elle est libérée de façon pulsatile et des variations des concentrations sanguines sont observées au cours de la journée [1]. Le pic de sécrétion a lieu entre quatre et sept heures du matin.

La particularité de la prolactine par rapport aux autres hormones de l'axe hypothalamo-hypophysaire réside dans le fait qu'elle possède une sécrétion basale modulée par un contrôle hypothalamique majoritairement inhibiteur. Il est exercé par la dopamine. Celle-ci, libérée par les neurones

tubéro-infundibulaires, se fixe sur les récepteurs D2 des cellules lactotropes et induit une inhibition de la synthèse et de la sécrétion de la prolactine par l'intermédiaire d'une inhibition de la transcription du gène de la prolactine [2].

Il existe de nombreux facteurs modulant la sécrétion de prolactine agissant selon divers mécanismes [3]. La sérotonine est un puissant stimulant de sa sécrétion par un contrôle complexe à plusieurs niveaux, en particulier au niveau de l'hypothalamus et de l'hypophyse. Elle est responsable des élévations nocturnes de sécrétion. Elle module aussi la prolactinémie par une action sur des facteurs de sécrétion de la prolactine (PRF: Prolactine Releasing Factors) tels que le peptide vasoactif intestinal (VIP), la thyrotrophin-releasing-hormon (TRH), l'ocytocine ou d'autres neuropeptides. Le VIP libéré par l'hypothalamus se lie à des récepteurs des cellules lactotropes et induit la transcription du gène de la prolactine stimulant ainsi sa libération. L'ocytocine semble impliquée dans ce mécanisme via une inhibition de l'action de la dopamine au niveau tubéro-infundibulaire.

Les œstrogènes sont globalement hyperprolactinémisants. Ils activent la transcription du gène de la prolactine par l'intermédiaire du VIP et sont responsables d'une concentration basale de prolactine plus élevée chez la femme que chez l'homme, ainsi que d'une réponse aux stimulateurs de la sécrétion favorisée pour ce sexe. En outre, au niveau de l'hypothalamus, l'œstradiol diminue le potentiel inhibiteur de la dopamine sur l'hypophyse.

Les tachykinines (substance P, neurokinines A et B, neuropeptide K), par effet direct sur l'hypophyse, induisent également une augmentation de la sécrétion de prolactine.

Les peptides morphinomimétiques, sécrétés en réponse aux stimuli du stress, engendrent, quant à eux, une baisse de l'activité des neurones tubéro-infundibulaires. L'activité inhibitrice de la dopamine s'en trouve diminuée et il s'en suit un effet positif sur la synthèse et la libération de la prolactine.

Par ailleurs, en cas d'hypothyroïdie primaire, les concentrations de TRH augmentent, ce qui est à l'origine d'une stimulation de la sécrétion de prolactine.

À cela s'ajoute l'activité des antagonistes dopaminergiques empêchant, par définition, l'action de la dopamine et provoquant une régulation positive sur la sécrétion de prolactine. Différents médicaments sont inclus dans cette classe, notamment certains antiémétiques ou encore les antipsychotiques.

La prolactine elle-même exerce aussi un rétrocontrôle négatif sur sa propre sécrétion grâce à la présence de récepteurs au niveau des neurones tubéro-infundibulaires.

Il faut enfin noter qu'elle est présente, de façon très inférieure, dans d'autres structures centrales comme le cortex cérébral, l'hippocampe ou l'amygdale. En périphérie, elle peut être synthétisée de façon autonome mais largement minoritaire, par exemple par le placenta, l'endomètre ou encore par les lymphocytes [3].

Rôles physiologiques [4]

Les rôles physiologiques de la prolactine sont multiples et s'exercent principalement sur les différents niveaux suivants :

- sur la lactation : la prolactine possède un effet lactotrope en initiant et maintenant la lactation. À cela s'ajoute un effet trophique sur le sein ;
- sur la fonction reproductive : elle est indispensable à la maturation folliculaire et ovocytaire. Chez l'homme, elle intervient aussi dans la stéroïdogénèse ;
- sur le métabolisme phosphocalcique : elle favoriserait l'absorption du calcium en influençant notamment l'hydroxylation rénale de la vitamine D ;
- sur le système immunitaire : elle stimule la réponse immunitaire (in vitro et chez le rat) [5]. On note la présence de récepteurs à la prolactine sur les lymphocytes T et B ;
- sur la glycorégulation : aucun rôle physiologique de la prolactine n'a été mis en évidence sur la glycorégulation. Pourtant, les adénomes à prolactine entraînent des hyperglycémies, ce qui sous-tend un rôle de la prolactine dans cette régulation.

Définition de l'hyperprolactinémie

L'hyperprolactinémie se définit comme une augmentation de la concentration de prolactine au-delà des valeurs normales qui varient suivant la technique de dosage utilisée [6]. Les valeurs seuils maximales s'échelonnent de 15 à 25 µg/L chez la femme et de 15 à 20 µg/L chez l'homme [1,6].

La prolactinémie doit se doser à jeun, si possible en l'absence de situation stressante ; le stress et l'alimentation pouvant physiologiquement augmenter sa sécrétion. Le prélèvement doit être rapide et précautionneux.

Physiopathologie

Les antipsychotiques constituent la classe pharmacologique la plus impliquée dans la survenue des hyperprolactinémies. Ce trouble endocrinien est alors un problème thérapeutique important dans la mesure où les pathologies psychiatriques nécessitent le plus souvent un traitement à long terme par les antipsychotiques.

Les signes cliniques observés peuvent être imputés à la fois à la pathologie psychiatrique et aux anomalies de la neurotransmission. Toutefois, Haddad et Wieck ont réalisé en 2004 une mesure sur la journée de la prolactinémie chez des patients suivis en psychiatrie non traités et chez des sujets sains [1]. Aucune différence du profil de sécrétion n'a été mise en évidence ce qui sous-tend que l'élévation du taux basal de prolactine chez les patients traités par des antipsychotiques est plus vraisemblablement imputable aux médicaments eux-mêmes qu'à la pathologie sous-jacente.

Les antipsychotiques agissent ainsi par blocage des récepteurs D2 de la dopamine. Ce mécanisme d'action est à l'origine de leur effet thérapeutique mais aussi de nombreux effets secondaires.

La dopamine exerce, en effet, un contrôle négatif sur la synthèse et la sécrétion de prolactine en se fixant sur les récepteurs D2 des cellules lactotropes au niveau de l'antéhypophyse. Les antipsychotiques, en inhibant cette fixation, induisent une levée de l'inhibition de la dopamine qui ne peut plus se fixer à ses récepteurs. Le mécanisme de l'hyperprolactinémie sous antipsychotique est alors indirect.

Il semble que le potentiel hyperprolactinémiant des antipsychotiques soit lié à leur capacité à se lier et à antagoniser les récepteurs D2 au niveau de l'hypophyse [3]. Cela n'est pas superposable à la distinction entre les neuroleptiques classiques et les antipsychotiques atypiques. On ne peut donc pas affirmer, ce qui se vérifie d'ailleurs en clinique, que tous les antipsychotiques atypiques sont moins hyperprolactinémians que les neuroleptiques conventionnels.

Plus précisément, il semble que tous les antipsychotiques provoquent une augmentation de la prolactine après administration, celle-ci étant quantitativement différente selon les molécules [3]. Plus l'antipsychotique se dissocie rapidement du récepteur D2, moindre est son effet hyperprolactinémiant, la liaison restant toutefois suffisante pour induire un effet thérapeutique [3,7]. C'est notamment le cas de l'olanzapine et de la clozapine qui ne présentent pas d'effet prolongé sur la prolactine, l'augmentation de sa sécrétion est transitoire après la prise et revient à la normale avant la prise suivante, il n'y a pas d'effet cumulatif [3,7]. Au contraire, lorsque la liaison est prolongée, le blocage des récepteurs D2 est prolongé et l'effet hyperprolactinémiant est cumulatif d'une prise à l'autre [3]. Il convient de noter que la liaison d'un antipsychotique au récepteur D2 varie à la fois en fonction de sa demi-vie mais aussi de son affinité pour ce récepteur.

Kapur et al. ont montré, par ailleurs, que la capacité des antipsychotiques atypiques à franchir la barrière hémato-encéphalique aurait une influence. Ils ont ainsi étudié chez le rat la relation entre le blocage des récepteurs D2 de l'hypophyse ou du striatum et l'effet hyperprolactinémiant de l'amisulpride, de la rispéridone, de l'olanzapine et de la quétiapine. Il apparaît que les antipsychotiques franchissant le moins la barrière hémato-encéphalique, c'est-à-dire ceux pour lesquels le taux d'occupation des récepteurs hypophysaires est supérieur à celui des récepteurs centraux sont l'amisulpride et la rispéridone. Ce sont les antipsychotiques les plus hyperprolactinémians. Plus le rapport est en faveur des récepteurs hypophysaires, plus on constate un effet hyperprolactinémiant de l'antipsychotique [7].

Il ne faut pas non plus oublier le rôle des métabolites actifs des antipsychotiques, comme la 9-hydroxyrispéridone, dont la fixation sur les récepteurs dopaminergiques hypophysaires entraîne un effet hyperprolactinémiant [3]. Les mêmes hypothèses que celles concernant le potentiel hyperprolactinémiant des antipsychotiques s'appliquent à leurs métabolites dont les propriétés physicochimiques sont différentes des molécules mères, notamment leur lipophilie, facteur influençant le passage de la barrière hémato-encéphalique.

Enfin, il apparaît que l'hyperprolactinémie augmente parallèlement à la dose d'antipsychotique utilisée, du moins pour les neuroleptiques conventionnels [8,9]. Pour autant, de faibles doses d'antipsychotique classique peuvent provoquer des hyperprolactinémies significatives.

On peut donc classer les antipsychotiques en deux catégories selon leur potentiel hyperprolactinémiant [10–17].

Le potentiel hyperprolactinémiant des neuroleptiques classiques est élevé quelle que soit la molécule. À l'inverse, le risque d'hyperprolactinémie lié aux antipsychotiques atypiques varie selon le principe actif. L'amisulpride et la rispéridone sont ainsi fortement hyperprolactinémians

tandis que la clozapine, l'aripiprazole et l'olanzapine sont les antipsychotiques les moins hyperprolactinémians.

Les antipsychotiques classiques

L'augmentation de la prolactinémie débute quelques heures après le début du traitement et se poursuit pendant toute sa durée. Un traitement de durée moyenne (trois à neuf semaines) peut, selon Meltzer et al., provoquer un accroissement du taux basal de prolactine d'un facteur 10 [18]. Chez les patients traités au long cours, on peut au contraire parfois observer une tolérance partielle avec un taux qui se rapproche de la normale, tout en restant supérieur dans la plupart des cas [19]. À l'arrêt du traitement, la normalisation s'opère en deux à trois semaines, sauf en cas de dépôt intramusculaire où l'élimination a lieu en environ 6 mois [17]. Madhusoodanan et al. rapportent une étude chez 15 patients traités par l'halopéridol au cours de laquelle, il a été montré une augmentation rapide de la prolactinémie pendant les six à neuf premiers jours puis une stabilisation du taux basal au-dessous de 77 ng/mL, et ce quelle que soit la dose administrée [2]. Avec la fluphénazine, Goodnick et al. ont mis en évidence une élévation en deux temps : une première phase durant les trois premiers jours de traitement (augmentation d'un facteur 3) suivie d'une deuxième les semaines suivantes (augmentation d'un facteur 2) [20]. Rivera et al., tout comme Kinon et al. estiment que cette augmentation est liée à la dose de phénothiazine chez 40 à 90 % des patients [14,19]. Le profil d'augmentation est encore différent avec le flupenthixol que Madhusoodanan et al. rapportent comme ayant une action différente sur les récepteurs. C'est en effet un antagoniste des récepteurs dopaminergiques D1 et D2 ainsi que des récepteurs à la sérotonine et à l'histamine ce qui le rend « partiellement atypique » [2]. Schlosser et al. ont montré une multiplication par trois du taux basal de prolactine pendant le premier mois de traitement suivie d'une baisse de ce taux entre le troisième et le sixième mois puis d'une normalisation lorsque le traitement est poursuivi [21].

Les antipsychotiques atypiques

Alors que les antipsychotiques classiques ont une activité antagoniste complète sur les récepteurs D2, certains antipsychotiques atypiques comme l'aripiprazole possèdent une activité agoniste antagoniste ce qui, en théorie favorise la dissociation des récepteurs, normalise la fonction dopaminergique tubéro-infundibulaire et limite le potentiel hyperprolactinémiant. Cette propriété d'agoniste partiel sur les récepteurs D2 a été mise en évidence grâce à des explorations en PET scan (au contraire de l'halopéridol pour lequel une liaison continue sur 24 heures a été montrée) [2]. L'aripiprazole est également agoniste partiel des récepteurs 5HT1A et antagoniste des récepteurs 5HT2A. Ces propriétés impliquent une baisse de la libération de la prolactine par rapport aux antipsychotiques classiques [22].

Une autre théorie suggère que la liaison simultanée des récepteurs D2 et 5HT1A rétablit un équilibre entre les fonctions dopaminergiques et sérotoninergiques qui se rapproche de l'état physiologique.

Des études pharmacocinétiques ont en conséquence montré un blocage transitoire des récepteurs D2 par les antipsychotiques atypiques à l'origine d'une élévation de la prolactinémie après administration puis un retour au taux basal dans les 12 à 24 heures suivantes.

La rispéridone a, quant à elle, une action antagoniste dose-dépendante sur les récepteurs sérotoninergiques 5HT2 et dopaminergiques D2. Son pouvoir hyperprolactinémiant est bien supérieur aux autres antipsychotiques atypiques. Cela est vraisemblablement dû à un plus faible passage de la barrière hémato-encéphalique ce qui implique une plus grande occupation des récepteurs D2 au niveau de l'hypophyse que de la zone striée. Il semble également que son métabolite principal, le 9-hydroxy-rispéridone joue un rôle important dans la survenue des hyperprolactinémies. La fréquence des effets indésirables liés à l'hyperprolactinémie est de 1 à 10% sous rispéridone. D'un point de vue cinétique, on observe une augmentation rapide des taux de prolactine dans le sang, quelques heures après la prise, ce taux pouvant rester élevé pendant une période prolongée, jusqu'à 54 semaines, comme le rapportent Madhusoodanan et al. [2]. Tout comme avec l'halopéridol, l'effet hyperprolactinémiant semble majoré chez la femme [23].

L'olanzapine possède, quant à elle, une affinité pour les récepteurs 5HT2 supérieure à celle des récepteurs D2, quelle que soit la dose administrée. Néanmoins, plus cette dose est élevée, plus l'occupation des récepteurs D2 est grande. À partir d'une posologie de 30 mg par jour, l'occupation dépasse 80% et des signes cliniques d'hyperprolactinémie apparaissent. Madhusoodanan et al. rapportent une étude conduite par Crawford en 1997 et qui conclue que l'élévation des taux de prolactine chez les sujets traités par l'olanzapine est diminuée d'un facteur 3 à 2 par rapport à celle observée avec l'halopéridol et les élévations sont également moins longues [2]. Le profil de tolérance de l'olanzapine est donc meilleur, cela favorisant l'observance du traitement antipsychotique.

La clozapine interagirait, par ailleurs, sélectivement avec les récepteurs D1 plus qu'avec les récepteurs D2, avec les récepteurs à l'histamine et avec les récepteurs 5HT2. Elle modifierait alors le fonctionnement des neurones dopaminergiques au niveau pré- et postsynaptique [2]. L'absence d'effet secondaire à type d'hyperprolactinémie chez les patients traités par la clozapine serait due à une action directe du principe actif sur les neurones tubéro-infundibulaires [24]. On observe en réalité une élévation très fugace de la prolactinémie suivie d'un retour au taux basal très rapide. À forte dose, la clozapine inhiberait directement la libération de prolactine.

Melkersson a, par ailleurs, évalué chez 75 patients traités par rispéridone, olanzapine ou clozapine l'incidence de l'hyperprolactinémie [25]. Elle atteint 89% pour les patients recevant de la rispéridone (à dose moyenne quotidienne de 3 mg), 24% pour ceux traités par l'olanzapine (10 mg par jour) et 0% pour ceux traités par la clozapine (400 mg par jour). Les symptômes à type de troubles du cycle menstruel, de galactorrhée, d'impuissance, d'oligospermie ou de baisse de la libido sont également plus fréquents chez les patients recevant de la rispéridone (44% versus 3% sous olanzapine et 0% sous clozapine).

Enfin, l'amisulpride est un antipsychotique atypique fortement hyperprolactinémiant. Il entraîne des hyperprolactinémies comparables à celles observées avec les antipsychotiques classiques comme le précisent Fric et Laux [26]. Il semble que cet effet secondaire soit dû à un faible passage de la barrière hémato-encéphalique résultant en une forte occupation des récepteurs dopaminergiques D2 et D3 au niveau hypophysaire par rapport au niveau central. Les hyperprolactinémies apparaissant au cours des traitements aigus persistent lorsque le traitement est prolongé. Il ne semble toutefois pas exister de relation effet-dose.

Épidémiologie

L'hyperprolactinémie sous antipsychotique est très vraisemblablement sous-estimée car insuffisamment recherchée [6]. Elle est pratiquement toujours symptomatique mais les signes cliniques ne sont pas toujours mis en avant par les patients. En effet, ils peuvent connaître la possibilité de troubles sexuels, de troubles du cycle menstruel ou de galactorrhée, parfois liés à leur pathologie ou à leurs traitements, et ne les évoquent pas spontanément. Il faut savoir les interroger [27]. En conséquence, seuls les patients pour lesquels des signes cliniques patents sont évoqués font l'objet d'un dosage de la prolactinémie.

Une étude anglaise chez 178 patients sous antipsychotiques montre une prévalence globale de l'hyperprolactinémie de 33%, 17,6% chez les hommes et 47,3% chez les femmes [28]. D'autres études confirment que l'hyperprolactinémie est plus fréquente chez la femme que chez l'homme [14].

Il apparaît aussi que les femmes en période de préménopause sont plus sujettes à l'hyperprolactinémie qu'en postménopause [14]. La fréquence rejoint alors celle des hommes.

Conséquences cliniques

La majorité des manifestations cliniques de l'hyperprolactinémie sous antipsychotique touche la fonction reproductrice. Elles sont à la fois liées à une action directe de la prolactine et à une action indirecte par le biais de la modulation de la sécrétion des hormones gonadotropes.

L'hyperprolactinémie entraîne, en effet un arrêt de la pulsativité de la sécrétion de GnRH et une diminution de la sensibilité de l'hypophyse. Il s'en suit un arrêt de la pulsativité de FSH et LH entraînant une altération de la maturation folliculaire et ovocytaire ainsi qu'une baisse des concentrations d'estradiol, de progestérone et/ou de testostérone à l'origine des diverses manifestations cliniques [29]. Ces manifestations sont peu spécifiques mais plus les concentrations de prolactine sont élevées, plus les signes cliniques sont fréquents. Néanmoins, dans certains cas, l'hyperprolactinémie reste asymptomatique.

Manifestations sexuelles [30]

Les signes cliniques d'ordre sexuel sont les signes d'appel observés chez les patients. Ils peuvent être de nature et d'intensité variable :

- troubles du cycle menstruel : dysménorrhée, aménorrhée, oligoménorrhée, spanioménorrhée ;
- hypogonadisme, troubles sexuels : baisse de la libido, dysfonction érectile, infertilité ;
- gynécomastie, effet trophique sur les glandes mammaires chez la femme, galactorrhée.

Ces troubles altèrent la qualité de vie des patients ce qui peut nuire à l'observance du traitement antipsychotique.

Anomalies osseuses

Lorsque l'hyperprolactinémie est prolongée, elle induit une baisse de la masse osseuse. Klibanski et al. ont montré que cette perte est significative chez les femmes avec une hyperprolactinémie associée à une aménorrhée alors qu'elle ne l'est pas chez les patientes présentant une hyperprolactinémie avec des cycles menstruels normaux [31]. Cela va dans le sens d'un rôle primordial joué par les œstrogènes et non d'une action directe de la prolactine. En effet, la baisse des concentrations d'œstrogènes (induite par l'hyperprolactinémie) est à l'origine d'une augmentation de l'activité ostéoclastique et d'une inhibition de l'activité ostéoblastique. Il s'en suit une déminéralisation osseuse.

D'autres anomalies hormonales survenant chez les patients avec une hyperprolactinémie semblent intervenir comme la baisse de la testostérone libre, de la progestérone et du sulfate de DHEA. Hommes et femmes sont ainsi touchés par cet effet indirect de l'hyperprolactinémie [31,32].

Cette baisse de la densité minérale osseuse augmente le risque de fracture [33] et la morbi-mortalité des patients sous antipsychotiques.

Notons que l'ostéopénie est réversible lorsque les concentrations de prolactine se normalisent (arrêt du traitement ou switch vers un antipsychotique moins hyperprolactinémiant) [33].

Pour finir, il existe d'autres facteurs de risque d'ostéoporose, en particulier chez le patient psychotique, comme le tabac, l'alcool, la mauvaise alimentation avec une diminution des apports en calcium et en protéines, la polydipsie (responsable d'une augmentation des pertes rénales en calcium) ou l'activité physique insuffisante [34].

Les autres conséquences cliniques de l'hyperprolactinémie

L'hyperprolactinémie peut également avoir d'autres conséquences, que son origine soit liée aux traitements antipsychotiques ou non, et dont il faut avoir connaissance pour appréhender totalement l'enjeu du suivi de la prolactinémie.

Une étude de cohorte rétrospective sur 118 000 femmes a, en effet, mis en évidence une augmentation de 16% du risque de développement de cancer du sein chez les femmes traitées par un antipsychotique par rapport au

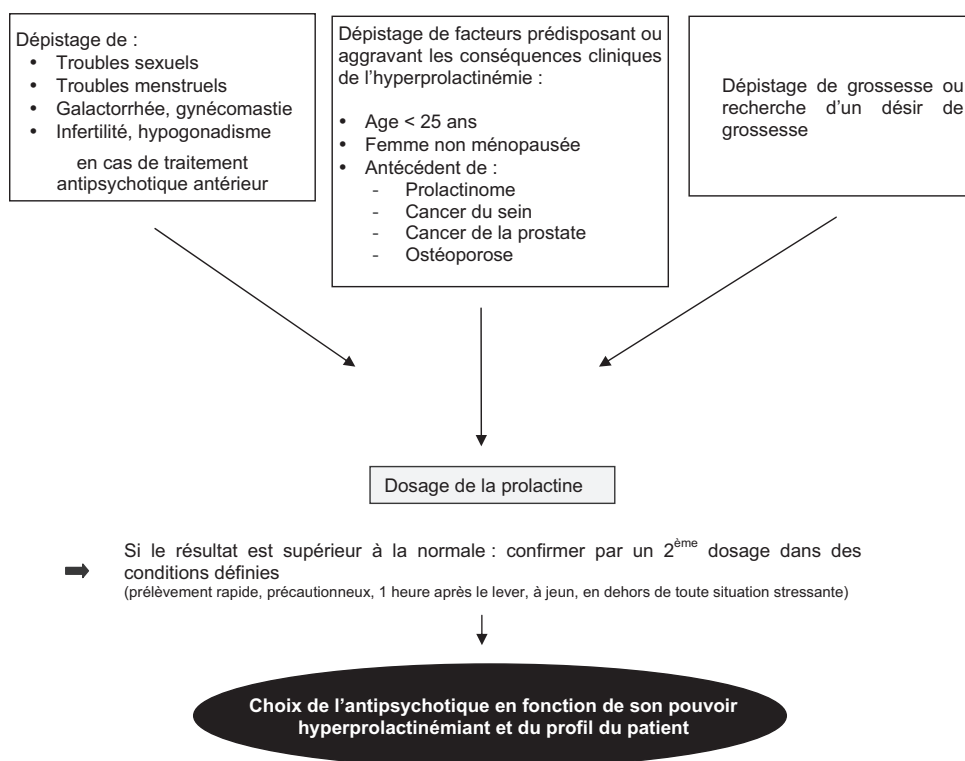


Figure 1 Bilan préthérapeutique avant initiation d'un antipsychotique.

groupe témoin de femmes de même âge sans traitement [35]. Ce risque est faible mais significatif. D'autres études prospectives ont confirmé ce risque, quel que soit l'âge des patientes, en pré- et postménopause [36,37]. In vitro, la prolactine a ainsi montré un effet mitogène sur les cellules cancéreuses mammaires [38]. Il semble que ces données soient confirmées in vivo chez les femmes en pré- ou en postménopause avec une corrélation positive entre la concentration de prolactine et le risque de développement d'un cancer du sein [39,40].

D'avantage de preuves sont nécessaires pour évaluer son influence dans le développement du cancer de la prostate. Néanmoins, en biologie moléculaire, il a été mis en évidence une inhibition de l'apoptose et une augmentation de la prolifération cellulaire pour les deux localisations [36].

Diagnostic différentiel

Devant des signes évoquant une hyperprolactinémie, un dosage de la prolactine doit être réalisé. Même si le patient est traité par un antipsychotique, il est important d'éliminer toute autre étiologie.

On impute, en effet, les hyperprolactinémies à trois types de causes [30,41,42].

Causes physiologiques

La grossesse et l'allaitement sont les causes les plus fréquentes. Le stress, le sommeil, l'alimentation riche en protéines, l'exercice physique... sont aussi responsables d'une hausse de la prolactine.

En dehors de la grossesse où la concentration peut atteindre 200 à 500 ng/mL, les hyperprolactinémies physiologiques sont habituellement modérées (< 100 ng/mL).

Causes pathologiques

Les lésions hypothalamo-hypophysaires tumorales ou infiltratives (prolactinome) sont fréquemment associées à une hyperprolactinémie. L'hypothyroïdie primaire, les ovaires polykystiques, certaines tumeurs ovariennes, l'acromégalie, l'insuffisance rénale chronique ou l'insuffisance hépatique sont d'autres causes d'hyperprolactinémie.

Les concentrations de prolactine circulante peuvent dépasser 200 ng/mL en cas de prolactinome.

Causes iatrogènes

Outre les antipsychotiques, les antidépresseurs (inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, inhibiteurs de la monoamine oxydase et antidépresseurs tricycliques), les autres antagonistes dopaminergiques (antiémétiques), les œstrogènes, les opiacés, les antihypertenseurs centraux... peuvent induire des hyperprolactinémies.

Proposition de bilan préthérapeutique et de surveillance en cours de traitement

Populations nécessitant une surveillance accrue

Les populations nécessitant une surveillance accrue sont les suivantes :

- patients de moins de 25 ans (en raison d'un risque de minimisation du pic de masse osseuse) ;
- patients souffrant d'ostéoporose ;
- femmes désirant une grossesse (car altération de la maturation folliculaire et ovocytaire) ;
- patients avec un antécédent de cancer du sein, de la prostate et/ou de prolactinome.

Bilan préthérapeutique [6]

Le choix de l'antipsychotique nécessite la recherche préalable d'un traitement antérieur par une molécule de la même classe thérapeutique, l'éventuelle apparition d'une hyperprolactinémie antérieure ainsi que la recherche de facteurs prédisposant aux conséquences cliniques de l'hyperprolactinémie (Fig. 1). Il est également primordial de réaliser un dosage du taux de prolactine afin de disposer d'une valeur basale de référence avant traitement.

Le suivi thérapeutique et la prise en charge de l'hyperprolactinémie ont fait l'objet de nouvelles propositions par un groupe international d'experts en psychiatrie, médecine, toxicologie et pharmacologie en 2008 [6].

Surveillance en cours de traitement

La surveillance en cours de traitement est la suivante :

- recherche de troubles sexuels, de la libido, des cycles menstruels ou de galactorrhée ;
- dosage de la prolactine :
 - après trois mois de traitement à dose stable,
 - trois mois après chaque augmentation de dose,
 - en cas de changement de traitement, trois mois après l'obtention d'une posologie stable,
 - en cas de diagnostic d'ostéoporose, d'apparition de troubles sexuels ou menstruels.

Si le dosage est normal, la surveillance n'est pas nécessaire sauf si des symptômes apparaissent ou si le traitement est modifié.

Conduite à tenir en cas d'hyperprolactinémie [6]

La prise en charge de l'hyperprolactinémie doit être adaptée à la fois à la concentration de prolactine et au patient lui-même (Tableau 1). En cas d'hyperprolactinémie prolongée (≥ 3 mois), les médecins peuvent opter pour une réduction de la dose du(des) antipsychotique(s) ou pour un changement vers une molécule moins hyperprolactinémiant(e) comme l'olanzapine, l'aripiprazole voire la clozapine, à la condition néanmoins que l'état clinique psychiatrique du

Tableau 1 Conduite à tenir en cas d'hyperprolactinémie.

20–25 ng/mL ≤ Prolactinémie < 50 ng/mL		50 ng/mL ≤ Prolactinémie < 150 ng/mL	Prolactinémie ≥ 150 ng/mL
< 3 mois	≥ 3 mois	≥ 3 mois	
Surveillance	Proposer : (a) diminution des doses ou (b) switch vers un antipsychotique moins hyperprolactinémiant si compatible avec l'état clinique du patient Traitement contraceptif oral pour les femmes non ménopausées : (en l'absence de contre-indication) Dont l'antipsychotique a été modifié (car retour fertilité) Dont le traitement ne peut pas être modifié : pour diminuer les risques d'ostéoporose (en particulier si aménorrhée)	Switch vers un antipsychotique moins hyperprolactinémiant si compatible avec l'état clinique du patient	Éliminer un diagnostic de prolactinome

patient le permette. Il convient également de prendre en compte la possible normalisation de la fertilité et le risque ostéopéniant pouvant nécessiter un traitement contraceptif ou un biphosphonate en fonction des facteurs de risque. Enfin, il ne faut pas oublier le risque de prolactinome en cas de prolactinémie très élevée (≥ 150 ng/mL) [6].

De manière globale, les concentrations plasmatiques de prolactine se normalisent environ trois semaines après l'arrêt de l'antipsychotique hyperprolactinémiant et ce délai augmente jusqu'à six mois pour les antipsychotiques retard [43].

Notons, que le traitement des hyperprolactinémies par un agoniste dopaminergique doit être réservé à des cas très exceptionnels en raison d'un risque d'aggravation de la pathologie psychotique [6,30].

Généralement sous évaluée malgré sa fréquence, l'hyperprolactinémie liée aux antipsychotiques n'est pourtant pas dénuée de conséquences cliniques. En plus de troubles sexuels souvent facteurs de mauvaise observance des traitements, il existe un potentiel risque somatique à long terme lié au développement d'anomalies osseuses et à une possible augmentation du risque de cancer du sein ou de la prostate.

Pour toutes ces raisons, l'hyperprolactinémie doit faire l'objet d'une recherche attentive, au travers d'un bilan préthérapeutique et d'une surveillance des patients traités, s'intégrant dans l'analyse du rapport bénéfice/risque du traitement antipsychotique.

Déclaration d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Références

- [1] Haddad PM, Wieck A. Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia. Mechanism, clinical features and management. *Drugs* 2004;64(20):2291–314.
- [2] Madhusoodanan S, Parida S, Jimenez C. Hyperprolactinemia associated with psychotropics - a review. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 2010;25:281–97.
- [3] Fitzgerald P, Dinan T. Prolactin and dopamine: what is the connection? A review article. *J Psychopharmacol* 2008;2:12–9.
- [4] Mestre B, Pasquier C. Hyperprolactinémies et antipsychotiques. *Inf Psychiatr* 2004;80(2):147–51.
- [5] Chrousos GP. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and immune mediated inflammation. *N Engl J Med* 1995;332:1351–63.
- [6] Pelever RC, Branford D, Citrome L, et al. Antipsychotics and hyperprolactinaemia: clinical recommendations. *J Psychopharmacol* 2008;22(Suppl 2):98–103.
- [7] Kapur S, Seeman P. Does fast dissociation from the dopamine d(2) receptor explain the action of atypical antipsychotics? A new hypothesis. *Am J Psychiatry* 2001;158:360–9.
- [8] Chou JC, Douyon R, Czobor P, et al. Change in plasma prolactin and clinical response to haloperidol in schizophrenic and psychoaffective disorder. *Psychiatry Res* 1998;81(1):51–5.
- [9] Smith S, Wheeler MJ, Murray R, et al. The effects of antipsychotic-induced hyperprolactinaemia on hypothalamic-pituitary-gonadal axis. *J Clin Pharmacol* 2002;22:109–14.
- [10] Breier AF, Malhotra AK, Tung-Ping S, et al. Clozapine and risperidone in chronic schizophrenia: effects on symptoms, parkinsonian side-effects, and neuroendocrine response. *Am J Psychiatry* 1999;156:294–8.
- [11] Busche C, Shaw M. Prevalence of hyperprolactinaemia in a naturalistic cohort of schizophrenia and bipolar outpatients during treatment with atypical and typical antipsychotics. *J Psychopharmacol* 2007;21:768–73.
- [12] Halbreich U, Kinon BJ, Gilmore JA, et al. Elevated prolactin levels in patients with schizophrenia: mechanism and related adverse effects. *Psychoneuroendocrinol* 2003;28(Suppl 1):53–67.

- [13] Kim KS, Pae CU, Chae JH, et al. Effects of olanzapine on prolactin levels of female patients with schizophrenia treated with risperidone. *J Clin Psychiatry* 2002;63:408–13.
- [14] Kinon BJ, Gilmore JA, Liu H, et al. Prevalence of hyperprolactinaemia in schizophrenic patients treated with conventional antipsychotic medications or risperidone. *Psychoneuroendocrinol* 2003;28(Suppl 2):55–68.
- [15] Kinon BJ, Gilmore JA, Liu H, et al. Hyperprolactinaemia in response to antipsychotic-drugs: characterization across comparative clinical trials. *Psychoneuroendocrinol* 2003;28(Suppl 2):69–82.
- [16] Papparrigopoulos T, Liappas J, Tzavellas E, et al. Amisulpride-induced hyperprolactinaemia is reversible following discontinuation. *Prog Neuro Psychopharmacol Biol Psychiatry* 2007;31(1):92–6.
- [17] Wieck A, Haddad P. Hyperprolactinaemia caused by antipsychotics drugs. *BMJ* 2002;324:250–2.
- [18] Meltzer HY, Fang VS. The effect of neuroleptics on serum prolactin in schizophrenic patients. *Arch Gen Psychiatry* 1976;33(3):279–86.
- [19] Rivera JL, Lal S, Ettigi P, et al. Effect of acute and chronic neuroleptic therapy on serum prolactin levels in men and women of different age groups. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1976;5(3):273–82.
- [20] Goodnick PJ, Rodriguez L, Santana O. Antipsychotics: impact on prolactin levels. *Expert Opin Pharmacother* 2002;3(10):1381–91.
- [21] Schlosser R, Grunder G, Anghelescu I, et al. Long-term effects of the substituted benzamide derivative amisulpride on baseline and stimulated prolactin levels. *Neuropsychobiology* 2002;46(1):33–40.
- [22] Cosi C, Carilla-Durand E, Assie MB, et al. Partial agonist properties of the antipsychotics SSR 181507, aripiprazole and bifeprunox at dopamine D2 receptors: G protein activation and prolactin release. *Eur J Pharmacol* 2006;535:135–44.
- [23] David SR, Taylor CC, Kinon BJ, et al. The effects of olanzapine, risperidone, and haloperidol on plasma prolactin levels in patients with schizophrenia. *Clin Ther* 2000;22(9):1085–96.
- [24] Meltzer HY, Gudelsky GA. Dopaminergic and serotonergic effects of clozapine. Implications for a unique clinical profile. *Arzneimittelforschung* 1992;42(2A):268–72.
- [25] Melkersson K. Differences in prolactin elevation and related symptoms of atypical antipsychotics in schizophrenic patients. *J Clin Psychiatry* 2005;66:761–7.
- [26] Fric M, Laux G. Plasma prolactin level and incidence of adverse endocrinologic effects during therapy with atypical neuroleptics. *Psychiatr Prax* 2003;30(Suppl 2):S97–101.
- [27] Wesselmann U, Windgassen K. Galactorrhea: subjective response by schizophrenic patients. *Acta Psychiatrica Scand* 1995;91:152–5.
- [28] Busche C, Yeomans D, Floyd T, et al. Categorical prevalence and severity of hyperprolactinaemia in two UK cohorts of patients with severe mental illness during treatment with antipsychotics. *J Psychopharmacol* 2008;22(Suppl 2):56–62.
- [29] O’Keane V. Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia, hypogonadism and osteoporosis in the treatment of schizophrenia. *J Psychopharmacol* 2008;22(Suppl 2):70–5.
- [30] Société française d’endocrinologie. Diagnostic et prise en charge des hyperprolactinémies. Consensus d’experts de la Société française d’endocrinologie. *Médecine clinique endocrinologie & diabète* 2006:1–7. (Hors-série).
- [31] Klibanski A, Biller BM, Rosenthal DI, et al. Effects of prolactin and estrogen deficiency in amenorrhoeic bone loss. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;67(1):124–30.
- [32] Prior JC, Vigna YM, Schechter MT, et al. Spinal bone loss and ovulatory disturbances. *N Engl J Med* 1990;323:1221–7.
- [33] Biller BMK, Baum HBA, Rosenthal DI, et al. Progressive trabecular osteopenia in women with hyperprolactinemic amenorrhea. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75(3):692–7.
- [34] Naidoo U, Goff DC, Klibanski A. Hyperprolactinemia and bone mineral density: the potential impact of antipsychotic agents. *Psychoneuroendocrinol* 2003;28(suppl 2):97–108.
- [35] Wang PS, Walker AM, Tsuang MT, et al. Dopamine antagonists and the development of breast cancer. *Arch Gen Psychiatry* 2002;59:1147–54.
- [36] Harvey PN, Everett DS, Springall CJ. Adverse effects of prolactin in rodents and humans: breast and prostate cancer. *J Psychopharmacol* 2008;22(Suppl 2):20–7.
- [37] Tworoger SS, Eliassen H, Sluss P, et al. A prospective study of plasma prolactin concentrations and risk of premenopausal and postmenopausal breast cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:1482–8.
- [38] Vonderhaar BK. Prolactin: the forgotten hormone in breast cancer. *Pharmacol Ther* 1998;79:169–78.
- [39] Tworoger SS, Eliassen AH, Rosner B, et al. Plasma prolactin concentrations and risk of postmenopausal breast cancer. *Cancer Res* 2004;64:6814–9.
- [40] Tworoger SS, Sluss P, Hankinson SE. Association between plasma prolactin concentrations and risk of breast cancer among predominately premenopausal women. *Cancer Res* 2006;66:2476–82.
- [41] Holt RIG. Medical causes and consequences of hyperprolactinaemia. A context for psychiatrists. *J Psychopharmacol* 2008;22(Suppl 2):28–37.
- [42] Molitch ME. Medication-induced hyperprolactinaemia. *Mayo Clin Proc* 2005;80(8):1050–7.
- [43] Wistedt B, Wiles D, Kolakowska T. Slow decline of plasma drug and prolactin levels after discontinuation of chronic treatments with depot neuroleptics. *Lancet* 1981;317:1163.