

Hyperprolactinémie en pathologie mentale



Bruno Fève
Service d'Endocrinologie,
et UMR_ S938 INSERM-Paris 6
CHU Saint-Antoine, Paris

Préambule

- **Hyperprolactinémie: pathologie hypothalamo-hypophysaire fréquente**
- **Phénotype: en règle sur les fonctions de reproduction**
- **Parmi les causes d'hyperprolactinémie: place importante des psychotropes (antipsychotiques typiques)**

Hyperprolactinémie en pathologie mentale

- **Physiologie de la prolactine**
- **Manifestations cliniques**
- **Causes et prévalence des hyperprolactinémies médicamenteuses**
- **Mécanismes des hyperprolactinémies médicamenteuses**
- **Spécificités des médicaments psychotropes hyperprolactinémiants**
- **Quelle prise en charge ?**

Hyperprolactinémie en pathologie mentale

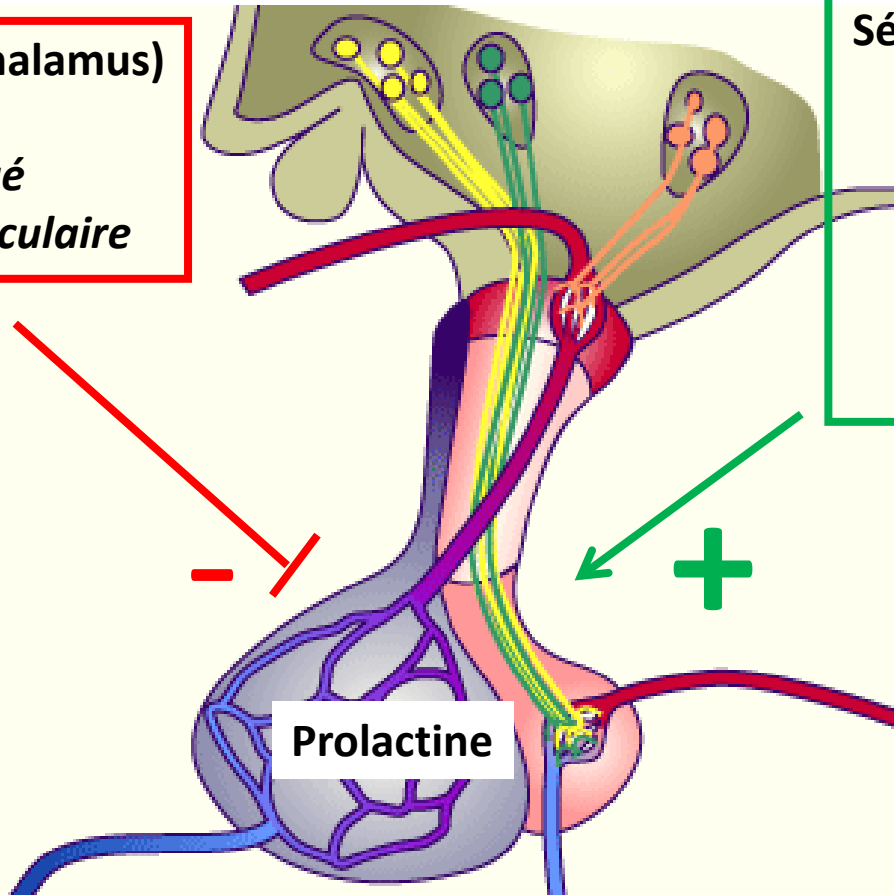
- **Physiologie de la prolactine**
- Manifestations cliniques
- Causes et prévalence des hyperprolactinémies médicamenteuses
- Mécanismes des hyperprolactinémies médicamenteuses
- Spécificités des médicaments psychotropes hyperprolactinémiants
- Quelle prise en charge ?

Dopamine (Hypothalamus)

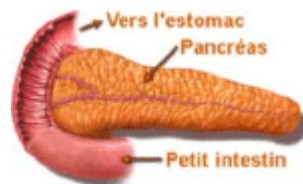
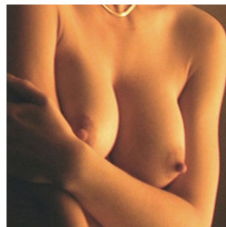
Noyau arqué
Noyau périventriculaire

Sérotonine (Noyau du raphé)

Hypothalamus
(rec 5HT1A, 5HT2)
VIP, ocytocine,
vasopressine, TRH



Prolactine



Etc...

Facteurs contrôlant la sécrétion de prolactine

● PIF

- **Dopamine +++**
- Somatostatine
- Acétylcholine
- Prolactine
- Norépinéphrine
- Histamine
- opioïdes

● PRF

- Sérotonine
- VIP
- Ocytocine
- Vasopressine
- TRH
- E2

Hyperprolactinémie en pathologie mentale

- Physiologie de la prolactine
- **Manifestations cliniques**
- Causes et prévalence des hyperprolactinémies médicamenteuses
- Mécanismes des hyperprolactinémies médicamenteuses
- Spécificités des médicaments psychotropes hyperprolactinémifiants
- Quelle prise en charge ?

Manifestations cliniques

• Femme

- Anomalies des cycles ++
 - Spanioménorrhée
 - Cycles irréguliers
 - Oligoménorrhée
 - Anovulation
 - Aménorrhée
- Galactorrhée
- Ostéopénie/ostéoporose
- Baisse de la libido
- Trb de l'humeur: anxiété, dépression, trb mnésique

• Homme

- Baisse de la libido ++
- Dysfonction érectile
- Infertilité
- Baisse de la masse musculaire
- Réduction de pilosité
- Ostéopénie/ostéoporose
- Rarement galactorrhée
- Trb de l'humeur

Hyperprolactinémie en pathologie mentale

- Physiologie de la prolactine
- Manifestations cliniques
- **Causes et prévalence des hyperprolactinémies médicamenteuses**
- Mécanismes des hyperprolactinémies médicamenteuses
- Spécificités des médicaments psychotropes hyperprolactinémisants
- Quelle prise en charge ?

Prévalence et étiologie des hyperprolactinémies médicamenteuses

- **Sous-estimation**: symptômes de l'hyperprolactinémie difficiles à aborder (homme)
- Ne pas oublier les causes **physiologiques**
 - Grossesse
 - Allaitement
 - Succion mammaire

Causes pathologiques

Tumeurs Ht-Hp

Adénome PRL

Autres adénomes

Selle vide

Section de tige

Métastases

Craniopharyngiome

Méningiomes

Autres tumeurs

Sarcoïdose

Histiocytoses

...

Causes générales

Hypothyroïdie
primitive
Profonde

IRC

Cirrhose

Irradiation cérébrale
ou Ht

Médicaments et drogues



Médicaments et drogues

Antipsychotiques

Typiques

Phénothiazines +++
Butyrophenones +++
Thioxanthènes +++
Benzamides +++
Loxapine +
Pimozide +

Atypiques

Risperidone ++
Clozapine 0
Olanzapine +
Aripiprazole 0

Autres

Opiacée ou antagonistes
Opiacés, IP

Antidépresseurs

Tricycliques +

IRS

Floxétine cas
Paroxétine cas
Citalopram +/-
Sertraline +/-

IRSN

Venlafaxine +

Hormones ou anti-hormones

E2, pilule OP,
antiandrogènes

Antiémétiques

Metoclopramide +++
Domperidone +++

Antagonistes H2

Cimetidine +
Ranitidine +

Anti-HTA

Verapamil +
Alpha-méthyl-DOPA +
Reserpine +
Labetalol +

Quelle part de responsabilité de ces médicaments dans les hyperprolactinémies ?

- **Antipsychotiques** et assimilés: **59 %**
- Antidépresseurs: 26 %
- Antagonistes H2: 5%
- Autres: 10 %



Petit et al, Thérapie 2003 (environ 200 cas)

Hyperprolactinémie en pathologie mentale

- Physiologie de la prolactine
- Manifestations cliniques
- Causes et prévalence des hyperprolactinémies médicamenteuses
- **Mécanismes des hyperprolactinémies médicamenteuses**
- Spécificités des médicaments psychotropes hyperprolactinémiants
- Quelle prise en charge ?

Voie sérotoninergique

Précurseurs: 5HT, Trp
H2 antagonistes
TCAs et IRS
Autres (MAOi, LiCl)

Voie dopaminergique

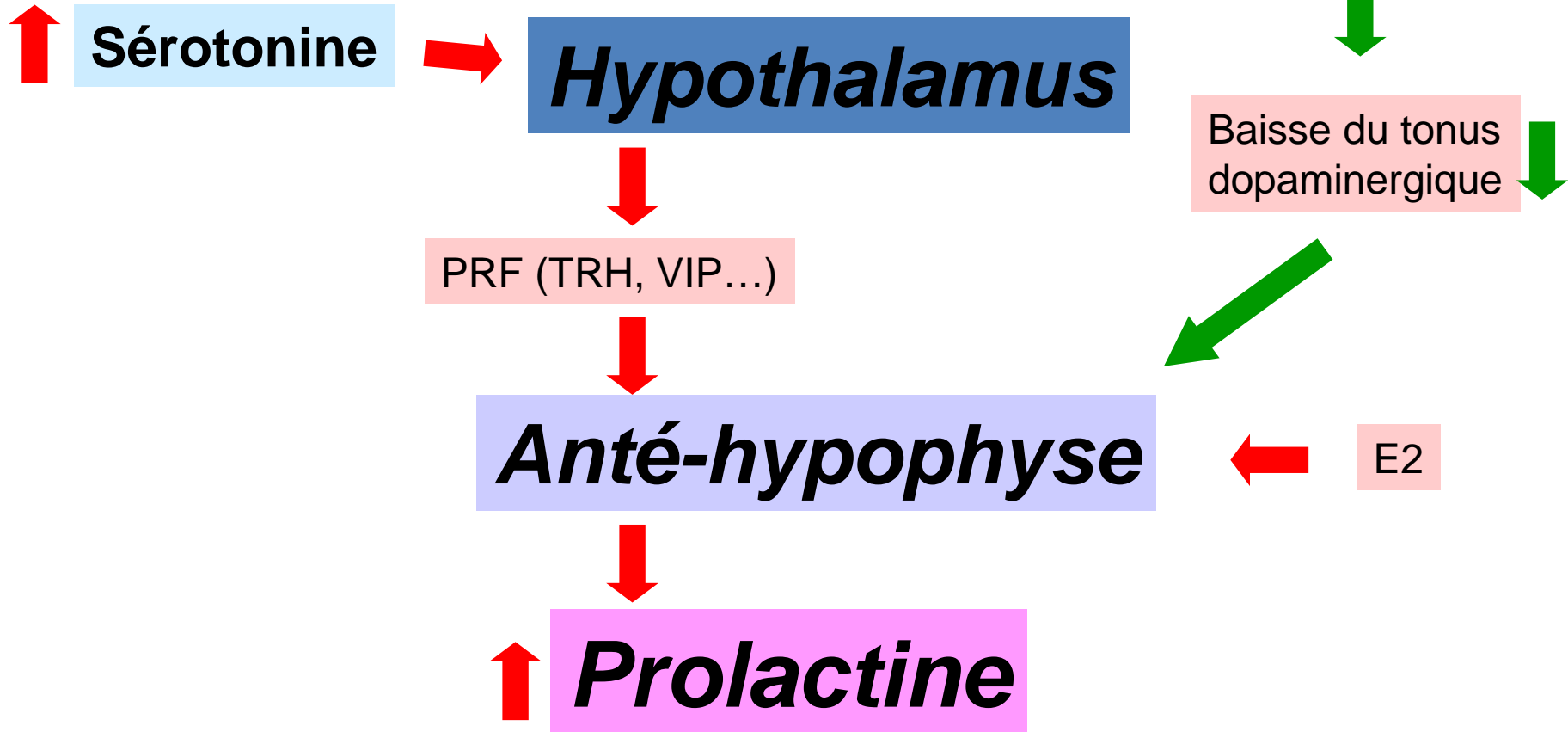
Antagonistes D2

Antipsychotiques typiques
Antipsychotiques atypiques
Antiémétiques

Inhibiteurs de décarboxylase carbidopa, benserazide

Précurseur: Alpha-méthyl-DOPA

Autres: verapamil, opiacés, E2, réserpine



Hyperprolactinémie en pathologie mentale

- Physiologie de la prolactine
- Manifestations cliniques
- Causes et prévalence des hyperprolactinémies médicamenteuses
- Mécanismes des hyperprolactinémies médicamenteuses
- **Spécificités des médicaments psychotropes hyperprolactinémiants**
- Quelle prise en charge ?

Spécificités des médicaments psychotropes hyperprolactinémiants

- NB: les **antipsychotiques typiques** les plus souvent en cause
- *Distingo* entre:
 - « **PRL-raising** » : antipsychotiques **typiques**
 - « **PRL-sparing** » : antipsychotiques **atypiques**
 - Une **exception: risperidone** (moindre passage HE)
(Montgomery et al, J Clin Psy 2004)
- HyperPRL sous anti-psychotiques
 - **Dose**-dépendance
 - **Sexe**-dépendance (femmes>hommes)
 - **Age**-dépendance (femmes jeunes>femmes âgées)



Spécificités des médicaments psychotropes hyperprolactinémiants

- Antipsychotiques **typiques**:
 - les PLUS souvent en cause
 - HyperPRL dès les **FAIBLES** doses
 - élévation de la PRL dans les **heures** qui suivent la prise initiale
 - Retour à la normale en **3-4 j** pour la plupart des molécules (selon demi-vie)



Hyperprolactinémie en pathologie mentale

- Physiologie de la prolactine
- Manifestations cliniques
- Causes et prévalence des hyperprolactinémies médicamenteuses
- Mécanismes des hyperprolactinémies médicamenteuses
- Spécificités des médicaments psychotropes hyperprolactinémiants
- **Quelle prise en charge ?**

Quelle prise en charge ?

- Valeurs normales de PRL
 - Femme: 5-25 ng/ml
 - Homme: 5-20 ng/ml
- Manifestations cliniques de l'hyperPRL: en règle au-delà de 50-60 ng/ml
- **PAS** de dosage en routine ++
- EN PRATIQUE: **QUESTIONNER** le patient sur les symptômes:
 - **AVANT** d'initier une molécule hyperPRL
 - **PENDANT** le trt: 1 X / an
- Si symptômes: MESURER la PRL

Manifestations cliniques

• Femme

- Anomalies des cycles +++
 - Spanioménorrhée
 - Cycles irréguliers
 - Oligoménorrhée
 - Anovulation
 - Aménorrhée
- Galactorrhée ++
- Ostéopénie/ostéoporose
- Baisse de la libido
- Trb de l'humeur: anxiété, dépression, trb mnésique

• Homme

- Baisse de la libido +++
- Dysfonction érectile +
- Infertilité
- Baisse de la masse musculaire
- Réduction de pilosité
- Ostéopénie/ostéoporose
- Rarement galactorrhée
- Trb de l'humeur

Quelle prise en charge ?

- A NOUS de JOUER!!! : **sous-estimation** par les médecins encore plus que par les malades des dysfonctions sexuelles (Cutler, 2003)
- Apprécier la **sévérité** des symptômes

Quelle prise en charge ?

- **Un point critique**: Confirmer que la **médicament** est bien la **cause de l'hyperPRL**
- **Éliminer une cause organique**
 - Reprendre **l'historique** des symptômes: avant ou après le début du trt?
 - **Si possible: arrêt** de la molécule sous supervision psychiatrique: retour à la **norme** après 3-4 j (plus longtemps pour les phénothiazines)??
 - **Si suspension thérapeutique impossible: IRM Hp**

Quelle prise en charge ?

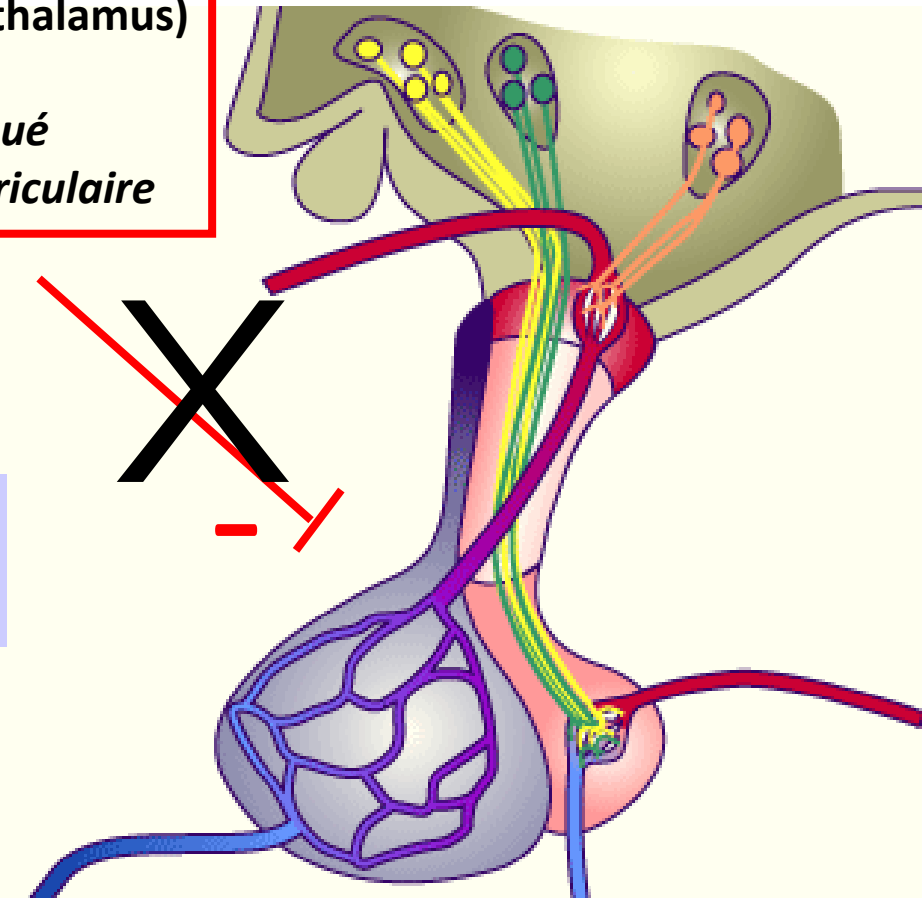
- S'appuyer sur les **VALEURS de PRL +++**
 - **Si PRL > 200 ng/ml**: presque à tous les coups un adénome à PRL
 - **Si PRL < 200 ng/ml**: beaucoup plus compatible avec la prise de la molécule hyperprolactinémiante
 - La prudence: IRM si PRL > 100 ng/ml (non validé)
 - Mais...

Un piège: l'hyperPRL de déconnexion

Dopamine (Hypothalamus)

Noyau arqué
Noyau périventriculaire

Levée du frein
dopaminergique



↑ Prolactine (modérée)

Un piège: l'hyperPRL de déconnexion

Dopamine (Hypothalamus)

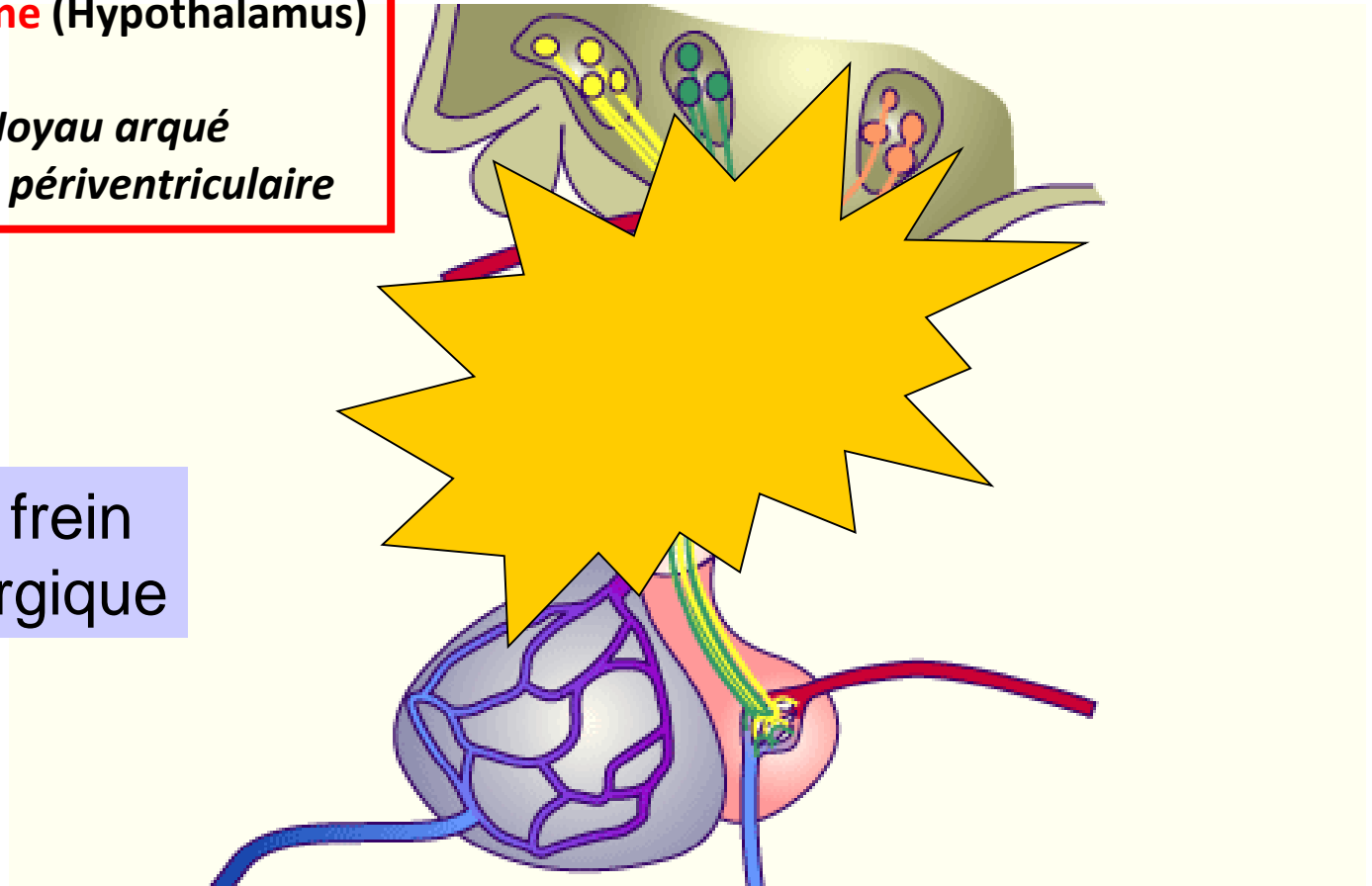
Noyau arqué

Noyau périventriculaire

Levée du frein
dopaminergique



Prolactine



Traitement: selon les **symptômes** d'hyperPRL et leur **sévérité**

- Femme avec cycles réguliers, seulement légère galactorrhée: **RASSURER**
- Si aménorrhée, galactorrhée importante, baisse de libido, dysfonction érectile, ostéoporose: attitude **ACTIVE**

Attitude « active »: options possibles

- ***Si possible: switch de psychotrope***
 - Ex: antipsychotique atypique vers un atypique...mais...tolérance métabolique....
 - Ex: changement d'AD
- ***Si switch impossible*** vers d'autres trts
 - Si Hypogonadisme: E2 ou OP chez femme, androgènes chez l'homme
 - Si ostéoporose: biphosphonates

Attitude « active »: options possibles

- Principale difficulté du traitement de l'hyperPRL sous antipsychotiques: utiliser un agoniste dopaminergique: RISQUE d'EXACERBATION des symptômes psychotiques (Frye et al, 1982; Dorevitch et al, 1991)
- Notion exagérée ??
 - Pas de pb majeur décrit sous antipsychotiques + **Bromocriptine** (5-10 mg/j; Parlodel) chez schizo. (*Matsuoka et al, 1986; beumont et al, 1975, Smith 1992, Bliesener et al, 2004*)
 - **Cabergoline** (Dostinex): 0,125-0,25 mg/sm: même chose; en outre plus efficace et mieux tolérée (*Cavallaro et al, 2004; Tollin 2000*)
- Intérêt potentiel de l'aripiprazole (en combinaison avec antipsy typiques): propriétés *agonistes dopaminergiques* réduisant la majorité des hyperPRL sous haloperidol ou risperidone (*Cassano et al, 2007; Shim et al, 2007*)

Messages....



- HyperPRL: effet secondaire **fréquent** des psychotropes
- Principaux responsables: les **antipsychotiques typiques**
- Eliminer les **autres causes** d'hyperPRL: gare à la tumeur, mais en restant raisonnable et pragmatique
- **Options thérapeutiques**: substitutions, agonistes dopaminergiques, hormonothérapie des hypogonadismes et biphosphonates.