

Hyperprolactinémie chez les enfants et les adolescents sous traitement antipsychotique

Monika Oser-Meier^a, Primus E. Mullis^a, Ullrich Preuss^b

^a Pädiatrische Endokrinologie/Diabetologie/Metabolik, Universitätskinderklinik Bern, Inselspital Bern

^b ASKLEPIOS Fachklinikum Brandenburg, Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Brandenburg, Deutschland

Quintessence

- Les médicaments antipsychotiques sont des **antagonistes des récepteurs dopaminergiques D₂** et ils peuvent ainsi être à l'origine d'une **hyperprolactinémie**, qui est **dépendante de la dose** et du **type** de psychotrope.
- Parmi les conséquences de l'hyperprolactinémie figurent notamment la **perturbation du développement pubertaire**, les **troubles menstruels**, la **gynécomastie** et la **galactorrhée**.
- La surveillance des enfants et des adolescents sous traitement antipsychotique est fondamentale.
- Le **taux sérique** de prolactine devrait uniquement être déterminé **en cas de survenue de symptômes cliniques d'hyperprolactinémie**.
- Taux sérique de **prolactine <200 ng/ml**: **réduction de la dose d'antipsychotique ou passage à un autre antipsychotique**; **taux sérique >200 ng/ml**: **recherche d'une tumeur au moyen d'une IRM crânienne**.

Introduction

Chez les enfants et les adolescents, des médicaments antipsychotiques sont de plus en plus souvent prescrits pour un large spectre de troubles comportementaux (par ex. trouble déficit de l'attention/hyperactivité [TDA/H; autrefois appelé POS pour *psycho-organic syndrome*], **trouble autistique**) et de troubles affectifs (par ex. **dépression**, **troubles bipolaires**), ainsi qu'en cas de **schizophrénie**. A côté des effets indésirables neurologiques connus (avant tout **effets moteurs extrapyramidaux**), ces médicaments ont également des effets indésirables endocriniens tels que **prise de poids**, complications métaboliques du **surpoids** (par ex. **insulino-résistance**, **hyperlipidémie**) et **hyperprolactinémie**.

Avant tout les antipsychotiques **de première génération** comme **l'halopéridol** et les antipsychotiques de deuxième génération comme la **rispéridone** peuvent être à l'origine d'une hyperprolactinémie (tab. 1 ↻) [1].

Dans cet article, nous souhaitons aborder les conséquences potentielles de l'hyperprolactinémie et expliquer quelle surveillance devrait dès lors être mise en place chez les enfants et les adolescents sous traitement antipsychotique.

Physiologie de la prolactine

La prolactine est une hormone polypeptidique de 198 acides aminés, qui est synthétisée dans les cellules

lactotropes de **l'antéhypophyse** (lobe antérieur de l'hypophyse). Dans le sang, la prolactine circule sous différentes formes (monomérique, dimérique et polymérique), la forme monomérique étant la plus bioactive. Les principales fonctions de la prolactine résident dans la stimulation de la croissance mammaire durant la grossesse et de la production de lait durant la période de lactation. Le rôle de la prolactine chez les hommes et les femmes non allaitantes n'est pas encore tout à fait élucidé, mais une stimulation des cellules du système immunitaire est supposée [2].

La prolactine est sécrétée par l'antéhypophyse, par **décharges pulsatiles**, à un rythme de **13–14 pics par jour**. La sécrétion de prolactine est **maximale durant la nuit**, **4 heures après l'endormissement**, alors qu'elle est la plus basse 6 heures après le réveil. De légères augmentations transitoires du taux de prolactine peuvent s'observer après les repas, lors des situations de stress et lors de l'activité sexuelle [1].

Comme toutes les hormones hypophysaires, la prolactine est elle aussi contrôlée par l'hypothalamus, qui régule sa synthèse et sa sécrétion par la production de différents facteurs. Il convient de souligner que la prolactine est une hormone antéhypophysaire unique dans ce sens que sa sécrétion est régulée par une inhibition tonique et non pas par une stimulation. **La dopamine agit comme un facteur inhibiteur de la prolactine**; la dopamine est synthétisée dans les neurones tubéro-infundibulaires de l'hypothalamus, elle est sécrétée au niveau des terminaisons nerveuses de l'éminence médiane et transportée via le système porte vers le lobe antérieur de l'hypophyse, où elle se lie aux récepteurs dopaminergiques D₂ des cellules lactotropes. La sécrétion de prolactine s'en trouve inhibée.

Contrairement à la dopamine, d'autres facteurs hypothalamiques exercent une action stimulante sur la sécrétion de prolactine. Parmi ces facteurs figurent l'hormone thyroïdienne ou thyroïdolibérine (TRH), le polypeptide intestinal vasoactif (VIP), les opioïdes endogènes, la sérotonine et l'ocytocine. Lorsque la prolactine est sécrétée, elle agit par feedback négatif sur les neurones tubéro-infundibulaires, ce qui se traduit par une synthèse accrue de dopamine et donc par une inhibition de la sécrétion de prolactine (fig. 1 📷).

Chez les enfants (garçons et filles), les taux sériques normaux de prolactine avant la puberté sont inférieurs à 15 ng/ml; à l'issue de la puberté, les taux sériques de prolactine sont inférieurs à 25 ng/ml (jusqu'à 200–300 ng/ml en période de lactation) chez les femmes et inférieurs à 20 ng/ml chez les hommes. Les concentrations de prolactine sont plus élevées chez les femmes



Monika Oser-Meier

Les auteurs n'ont pas déclaré des obligations financières ou personnelles en rapport avec l'article soumis.

ANTIPSYCHOTIQUES ET HYPERPROLACTINÉMIE

Risperidone (Risperdal®) = Palipéridone > Halopéridol (Haldol®) > Olanzapine > Ziprasidone (Zeldox®) > Quétiapine (Seroquel®) > Clozapine (Leponex®) > Aripiprazole.

Autres FR d'hyper-PRL = œstrogènes qui stimulent la sécrétion de PRL (= femmes post-pubères > femme pré-pubères > hommes), grossesse, contraceptifs oraux, hypothyroïdie et troubles de la fonction rénale.

CAVE: Les enfants traités par neuroleptiques avant le début de la puberté sont le plus souvent asymptomatiques malgré la présence d'une hyperprolactinémie car les fonctions gonadiques ne sont pas encore influencées

Tableau 1. Aperçu des antipsychotiques.

1 ^{re} génération = neuroleptiques classiques	2 ^e génération = antipsychotiques atypiques	3 ^e génération = antipsychotiques stabilisateurs du système dopaminergique
Halopéridol Haldol®	Risperidone Risperdal® Olanzapine Zyprexa® Ziprasidone Zeldox® Quétiapine Seroquel® Clozapine Leponex®	Aripiprazole Abilify®

HYPERPROLACTINÉMIE ET SYMPTÔMES (sensibilité variable d'un sujet à l'autre)

- Gynécomastie, galactorrhée (dès l'adolescence)
- Retard pubertaire, baisse de libido, dysfonction érectile, aménorrhée (baisse œstrogène et testostérone)
- Diminution de la densité osseuse et fractures (chez les adultes)
- Acnée et hirsutisme chez les femmes pubères (augmentation production DHEA)
- Adénome hypophysaire ou tumeur para-sellaire

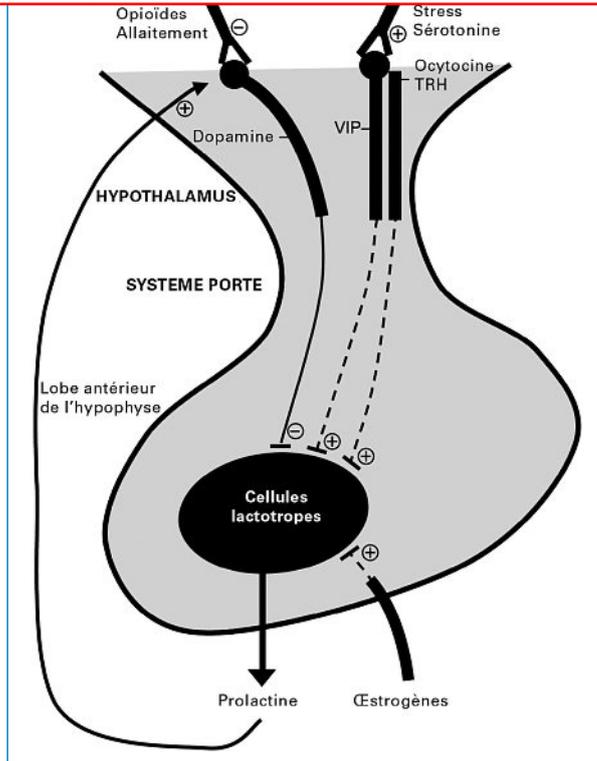


Figure 1

Régulation de la libération de prolactine: l'hypothalamus exerce un effet principalement inhibiteur, qui est médié par la dopamine. Parmi les facteurs hypothalamiques stimulants figurent la thyrolibérine (TRH), le peptide intestinal vasoactif (VIP) et l'ocytocine; ces facteurs induisent la sécrétion de prolactine par les cellules lactotropes du lobe antérieur de l'hypophyse. Des taux élevés d'œstrogènes conduisent à une stimulation de la synthèse et de la libération de prolactine.

car les œstrogènes stimulent l'expression du gène de la prolactine. Ainsi, les enfants des deux sexes ont des taux sériques de prolactine nettement plus bas que les adultes [1, 2].

Conséquences de l'hyperprolactinémie

Dans la mesure où la prolactine stimule la croissance des glandes mammaires et la production de lait, une hyperprolactinémie peut être à l'origine de gynécomastie et de galactorrhée. Alors que la gynécomastie touche à part égale les deux sexes, la galactorrhée se rencontre plus souvent chez les femmes post-pubères.

LABO

- Prolactinémie (confirmation et dose)
 - < 200 ng/ml et Spt => baisser la dose ou changer de ttt
 - > 200 ng/ml => rechercher une tumeur => IRM cérébrale
- Recherche d'une cause autre que médicamenteuse:
 - TSH, T4 libre (recherche d'une hypothyroïdie)
 - Urée, créatinine (bilan fct rénale)
 - Test de grossesse

Par ailleurs, la prolactine supprime la sécrétion de gonadolibérine (gonadotropin-releasing hormone, GnRH) par l'hypothalamus, ce qui résulte en une inhibition de la sécrétion d'hormone lutéinisante (LH) et d'hormone folliculo-stimulante (FSH) par l'hypophyse. Par conséquent, une hyperprolactinémie peut conduire à un hypogonadisme hypogonadotrope fonctionnel secondaire chez les femmes et les hommes et donc à une baisse des taux d'œstrogènes ou de testostérone. Chez les enfants et les adolescents, cette situation peut donner lieu aux manifestations cliniques suivantes: retard du développement pubertaire, troubles de croissance et symptômes psycho-végétatifs. Les femmes en âge de procréer peuvent présenter une aménorrhée ou une oligoménorrhée primaire ou secondaire.

Des études ont montré une diminution de la densité osseuse et un risque accru de fracture chez les adultes présentant une hyperprolactinémie et un hypogonadisme. Actuellement, il n'est pas encore clair si l'hyperprolactinémie accompagnée d'hypogonadisme est à l'origine d'une densité minérale osseuse insuffisante chez les enfants et les adolescents; des études de suivi à ce sujet sont nécessaires. L'hyperprolactinémie provoque une diminution de la libido chez les deux sexes; chez l'homme, elle entraîne une dysfonction érectile par le biais d'une action directe sur le système nerveux central. Par ailleurs, pour des raisons encore inconnues, la prolactine augmente la production des androgènes surréniaux androstènedione et déhydroépiandrostérone (DHEA) dans les glandes surrénales, ce qui peut être à l'origine d'hirsutisme et d'acné chez la femme [1, 2]. La fréquence et l'intensité de ces symptômes sont difficilement prévisibles. Il semble exister une sensibilité individuelle variable aux taux sériques élevés de prolactine, car des symptômes ne surviennent pas chez tous les patients présentant une hyperprolactinémie [4]. En revanche, il a été clairement démontré que la survenue de symptômes était en rapport avec les concentrations de prolactine: la probabilité de développer les symptômes cités ci-dessus est plus grande en cas de taux de prolactine élevés (>100 ng/ml) qu'en cas de taux de prolactine faibles à modérés (env. 30–50 ng/ml) [1, 2].

Médicaments psychotropes et effets sur la sécrétion de prolactine

Tous les antipsychotiques classiques (première génération, tab. 1) exercent une action antagoniste sur la majorité des récepteurs dopaminergiques, ce qui peut augmenter le taux de prolactine jusqu'à 10 fois en l'espace de quelques semaines. Avec le temps, le taux sérique de prolactine diminue à nouveau chez de nombreux patients, indépendamment du fait que le traitement antipsychotique soit poursuivi ou non, pour finir par se stabiliser à un niveau (quasiment) normal après plusieurs mois ou années.

Les antipsychotiques atypiques (deuxième génération) présentent une plus grande variabilité au niveau de leur affinité pour les récepteurs dopaminergiques, exerçant même parfois une action antagoniste, ce qui explique leur influence plus ou moins prononcée sur la sé-

création de prolactine. A titre d'exemple, la clozapine (deuxième génération) présente une faible affinité pour le récepteur dopaminergique et elle n'entraîne dès lors que des élévations sériques courtes et temporairement pertinentes de la prolactine, toujours directement après sa prise. L'aripiprazole (troisième génération) se lie bien au récepteur dopaminergique, mais son action sur la dopamine est beaucoup plus agoniste qu'inhibitrice. Ainsi, sous aripiprazole, le taux de prolactine peut considérablement chuter sous les valeurs normales [1, 3]. La capacité relative des substances antipsychotiques à augmenter la prolactine sérique peut être schématisée comme suit:

rispéridone=palipéridone>halopéridol>olanzapine>ziprasidone>quétiapine>clozapine>aripiprazole [4].

Etant donné que les œstrogènes stimulent la synthèse de prolactine (fig. 1), les femmes post-pubères présentent des taux de prolactine plus élevés sous traitement antipsychotique que les filles pré-pubères et les hommes de tout âge [4]. Les neuroleptiques très efficaces comme la rispéridone provoquent une aménorrhée ou une oligoménorrhée chez la moitié des femmes; la fréquence de la galactorrhée est comprise entre 5 et 10%.

Une revue néerlandaise de 29 études portant sur l'hyperprolactinémie chez les enfants et les adolescents sous traitement antipsychotique a montré une incidence de l'hyperprolactinémie de 90% sous halopéridol, de 80% sous pimozide, de 62% sous rispéridone, de 31% sous olanzapine et de 12% sous quétiapine. Parmi ces enfants et adolescents atteints d'hyperprolactinémie, 4,8% ont développé une gynécomastie, une galactorrhée, des troubles du cycle menstruel ou une dysfonction sexuelle. Il est supposé que ces complications de l'hyperprolactinémie sont sous-estimées, car elles sont parfois interprétées comme des manifestations cliniques physiologiques durant le développement pubertaire (gynécomastie, cycles menstruels irréguliers) [5]. Les enfants traités par neuroleptiques avant le début de la puberté sont le plus souvent asymptomatiques malgré la présence d'une hyperprolactinémie car les fonctions gonadiques ne sont pas influencées.

Les conséquences à long terme redoutées d'un traitement antipsychotique incluent d'une part une baisse de la densité osseuse et d'autre part, la survenue de tumeurs hypophysaires. Une étude, dans laquelle 83 garçons âgés de 7 à 17 ans sous traitement par rispéridone et inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (SSRI) ont été suivis durant 3 ans, a montré une corrélation négative entre l'hyperprolactinémie et la densité osseuse au niveau du radius distal. Néanmoins, les SSRI eux aussi se sont avérés réduire la densité osseuse, indépendamment de la présence d'une hyperprolactinémie. Fait intéressant, cette étude n'a pas détecté de baisse de la production de testostérone consécutive à un hypogonadisme liée à une hyperprolactinémie, ce qui suggère une action directe de la prolactine sur la croissance et le remodelage osseux. Chez les femmes atteintes d'un prolactinome, il a également pu être montré que l'ostéoporose provoquée par l'hyperprolactinémie était dépendante de la présence d'un hypogonadisme [1].

Des recherches sur l'étiologie des tumeurs hypophysaires bénignes ont révélé que 20% des patients étaient sous traitement antipsychotique et que 70% d'entre eux étaient traités par rispéridone. On ne sait pas s'il existe une relation directe entre les traitements antipsychotiques et la survenue de tumeurs hypophysaires ou s'il s'agit d'un biais de sélection et/ou d'un effet de cohorte. En effet, des incidentalomes sont retrouvés dans 3–27% des autopsies et la rispéridone est actuellement l'antipsychotique atypique le plus prescrit. Cette substance provoque fréquemment une hyperprolactinémie, parfois accompagnée de symptômes, ce qui soutient la réalisation d'une IRM crânienne [4]. Des études à long terme sont nécessaires pour évaluer l'effet des neuroleptiques sur la minéralisation osseuse et sur la survenue de tumeurs hypophysaires.

Surveillance des patients sous traitement antipsychotique

Chez les enfants et les adolescents sous traitement antipsychotique, la croissance et le développement pubertaire devraient être vérifiés par anamnèse et examen clinique lors de chaque consultation. Par ailleurs, une gynécomastie et une galactorrhée, ainsi que des cycles menstruels irréguliers chez les jeunes femmes, devraient être recherchés par l'examen clinique ou par interrogatoire. En cas d'anomalies qui pourraient être en rapport avec une hyperprolactinémie, il convient de déterminer le taux sérique de prolactine, de préférence le matin, avant la prise de la première dose de neuroleptique. Si une hyperprolactinémie est confirmée, les autres causes potentielles d'élévation de la prolactine doivent être éliminées, notamment grossesse, contraceptifs oraux, hypothyroïdie et troubles de la fonction rénale. Ainsi, un test de grossesse doit être réalisé et un dosage de la TSH sérique et de la créatinine sérique doit être pratiqué.

En cas de taux sériques de prolactine <200 ng/ml et de symptômes cliniques d'hyperprolactinémie, il faut modifier le traitement antipsychotique, comme décrit ci-dessous.

En cas de taux sériques de prolactine >200 ng/ml, il est probable que le traitement antipsychotique ne soit pas le principal responsable; dans ce cas, l'hyperprolactinémie pourrait être liée à une pathologie sous-jacente comme un adénome hypophysaire ou une tumeur parasellaire. Pour cette raison, une IRM crânienne est indiquée. En cas de mise en évidence d'une tumeur parasellaire, il convient de vérifier si celle-ci est responsable de l'hyperprolactinémie, car seuls 30% de tous les adénomes hypophysaires sécrètent de la prolactine. Pour ce faire, le traitement neuroleptique devrait être interrompu durant 1–2 semaines, puis la prolactine sérique devrait à nouveau être dosée. En cas de normalisation de la valeur de prolactine, il est possible de partir du principe que le médicament était à l'origine de l'hyperprolactinémie et non la tumeur [4].

Les enfants traités par neuroleptiques avant le début de la puberté sont le plus souvent asymptomatiques malgré la présence d'une hyperprolactinémie car les fonc-

tions gonadiques ne sont pas influencées. Chez les enfants en âge pré-pubertaire, des dosages de la prolactine sont dès lors inutiles.

Prise en charge de l'hyperprolactinémie liée à un traitement antipsychotique

La prise en charge de l'hyperprolactinémie liée à un traitement antipsychotique peut reposer sur une réduction de la dose du médicament antipsychotique ou sur le passage à un neuroleptique ayant une plus faible affinité pour le récepteur D₂ et donc associé à un risque moindre d'hyperprolactinémie, comme la quétiapine ou la clozapine [4]. Alternativement, l'administration concomitante d'aripiprazole peut constituer une solution en raison de l'effet agoniste dopaminergique partiel qu'exerce ce médicament [3]. En cas d'impossibilité de passer à un autre médicament, il est possible de traiter l'hypogonadisme en prescrivant des œstrogènes ou de la testostérone, en fonction du sexe [4].

Seul un faible nombre de patients nécessitent un traitement par des agonistes dopaminergiques, par ex. la bromocriptine, la cabergoline et l'amantadine.

Si les symptômes sont uniquement légers, il est possible d'attendre 6–12 mois avant d'initier une prise en charge de l'hyperprolactinémie, en sachant que les valeurs sériques de prolactine peuvent se normaliser malgré la poursuite du traitement antipsychotique [4].

Résumé

La sécrétion de prolactine par les cellules lactotropes de l'antéhypophyse est régulée par une inhibition tonique induite par la dopamine.

Les antipsychotiques sont des antagonistes des récepteurs dopaminergiques D₂ et ils prennent ainsi la place de la dopamine dans les récepteurs, ce qui conduit à une sécrétion accrue de prolactine et donc à une hyperprolactinémie, qui est dépendante de la dose et du type

de substance psychotrope. Le risque d'hyperprolactinémie est le plus important en cas de traitement par halopéridol (première génération) et rispéridone (deuxième génération). Env. 4,8% des enfants et adolescents traités par antipsychotique présentent des symptômes liés à l'hyperprolactinémie, notamment retard du développement pubertaire, troubles menstruels, gynécomastie et galactorrhée. Par conséquent, il est indispensable d'instaurer une surveillance chez les enfants et les adolescents sous traitement antipsychotique. Il convient de rechercher attentivement des symptômes liés à l'hyperprolactinémie lors de l'anamnèse et de l'examen clinique. Si de tels symptômes sont détectés, il faut déterminer le taux sérique de prolactine. Après exclusion d'une autre cause, il convient de procéder à une réduction de la dose d'antipsychotique ou de passer à un autre antipsychotique en cas de taux de prolactine <200 ng/ml. Si le taux de prolactine est >200 ng/ml, une IRM crânienne devrait être prescrite afin de rechercher une tumeur.

Correspondance:

Dr Monika Oser-Meier
Paediatric endocrinology, diabetology and metabolism
Inselspital
CH-3010 Bern
monika.oser@insel.ch

Références

- Rosenbloom A. Hyperprolactinemia with antipsychotic drugs in children and adolescents. *Int J Pediatr Endocrinol.* 2010. pii:159402. Epub 2010. Aug 24.
- Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen R. *Williams Textbook of Endocrinology*, Ninth Edition 2002.
- Shim J-C, et al. Adjunctive treatment with a dopamine partial agonist, aripiprazole, for antipsychotic-induced hyperprolactinemia: A placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry.* 2007;164:1404–10.
- Correll CU, Carlson HE. Endocrine and metabolic adverse events of psychotropic medications in children and adolescents. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry.* 2006;45(7):771–91.
- Roke Y, Van Harten PN, Boot AM, Buitelaar JK. Antipsychotic medication in children and adolescents: a descriptive review of the effects on prolactin level and associated side effects. *J Child Adolesc Psychopharmacology.* 2009;19(4):403–14.

CME www.smf-cme.ch

1. Laquelle des affirmations suivantes est exacte? La synthèse de prolactine...

- A augmente sous l'influence des œstrogènes.
- B se produit dans les cellules lactotropes de l'hypophyse postérieure.
- C a uniquement lieu durant la grossesse et la lactation.
- D est constamment à un niveau basal chez les hommes.
- E est régulée par un effet stimulant de l'hypothalamus, ce qui en fait une hormone antéhypophysaire unique.

2. Chez une jeune femme de 16 ans, qui se présente en raison d'une fatigue accrue et d'une aménorrhée secondaire, un taux sérique de prolactine de 70 ng/ml est mesuré. Laquelle des possibilités suivantes est la moins susceptible d'expliquer l'hyperprolactinémie?

- A Traitement antipsychotique par Risperdal® (rispéridone).
- B Crainte d'une perte d'emploi imminente.
- C Hypothyroïdie primaire (maladie de Hashimoto).
- D Prolactinome.
- E Grossesse.