

Prolactinome et grossesse

Prolactinoma and pregnancy

A.C. Le Guillou*

Les prolactinomes sont les tumeurs hypophysaires les plus fréquentes, avec une prévalence estimée à 500 cas/million d'habitants (1). Ils représentent 50 à 66 % des adénomes hypophysaires sécrétants (2). Les études épidémiologiques montrent une prévalence 3 fois plus importante chez les femmes, avec une incidence estimée à 30 pour 100 000 (3). Le pic de prévalence se situe autour de la troisième ou quatrième décennie, où l'incidence annuelle dépasse 20 pour 100 000 personnes par an (3, 4) [figure 1].

On distingue le microprolactinome, dont le diamètre est inférieur à 10 mm, et le macroprolactinome, dont le diamètre est supérieur à 10 mm. Les microadénomes à prolactine sont 4 à 5 fois plus fréquents que les macroprolactinomes. Cependant, cette classification selon la taille est superficielle ; il est plus intéressant de distinguer les prolactinomes selon que leur développement est intrasellaire ou suprasellaire, ou qu'ils présentent une extension aux structures adjacentes.

La prise en charge d'un prolactinome au cours de la grossesse dépend de la taille de l'adénome et de ses caractéristiques.

© CMHDN - Vol. XVIII - n° 4-5 - avril-mai 2014.

* Service endocrinologie-diabétologie, CHRU de Lille.

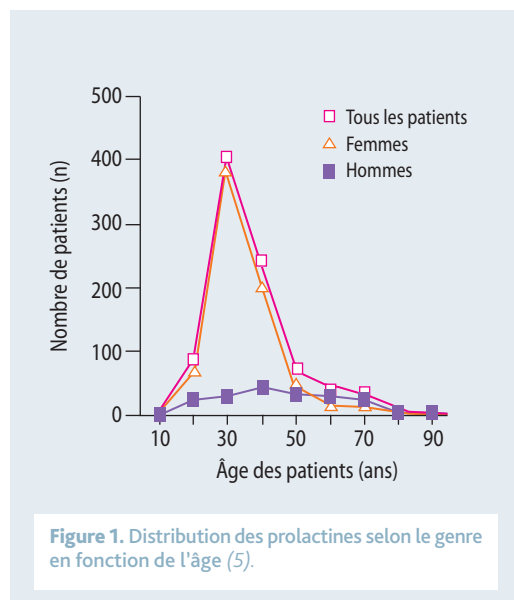
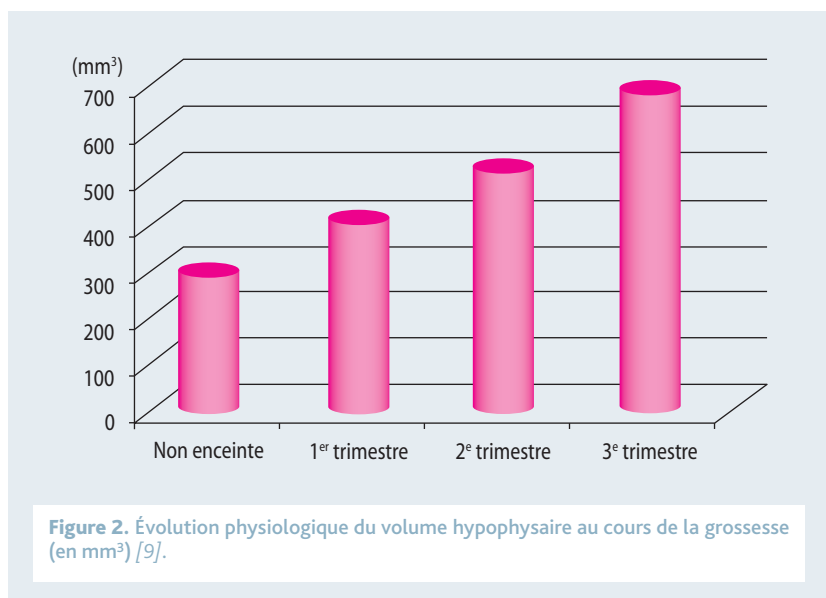


Figure 1. Distribution des prolactinomes selon le genre en fonction de l'âge (5).

Il existe un triple risque :

- risque tumoral, lié aux modifications du volume de l'adénome pendant la grossesse ;
- risque fœtal, lié à l'exposition aux agonistes dopaminergiques avant le diagnostic de grossesse ;
- retentissement de la grossesse sur l'histoire naturelle des adénomes à prolactine.

Prolactine et grossesse

Au cours d'une grossesse normale, sous l'effet des estrogènes, on observe une hypertrophie globale de la glande pituitaire. Cette croissance, qui survient dès les premières semaines de la grossesse, atteint un pic lors de la 1^{re} semaine du post-partum, où le diamètre moyen de la glande pituitaire est de 11,8 mm (6-8) [figure 2].

Cette hypertrophie s'accompagne d'une augmentation de la taille et du nombre des cellules lactotropes (10, 11), ce qui conduit à une montée progressive du taux de prolactine, qui peut atteindre 200-300 ng/ml, voire 450 ng/ml dans certains cas (12) [figure 3].

Points forts⁺⁺

- » Les agonistes dopaminergiques doivent être interrompus dès le diagnostic de grossesse dans le cas des microprolactinomes ou des petits macroprolactinomes (< 12 mm).
- » La bromocriptine est le seul agoniste dopaminergique à avoir l'AMM au cours de la grossesse.
- » Il n'a pas été montré de risque pour le fœtus avec la cabergoline, mais le recul d'utilisation est moins long.
- » L'allaitement est autorisé dans le cas des microprolactinomes. Dans le cas des macroprolactinomes, il est à discuter en fonction de la distance entre les voies visuelles et l'adénome.

Mots-clés

Prolactinome
Grossesse
Allaitement
Cabergoline
Bromocriptine

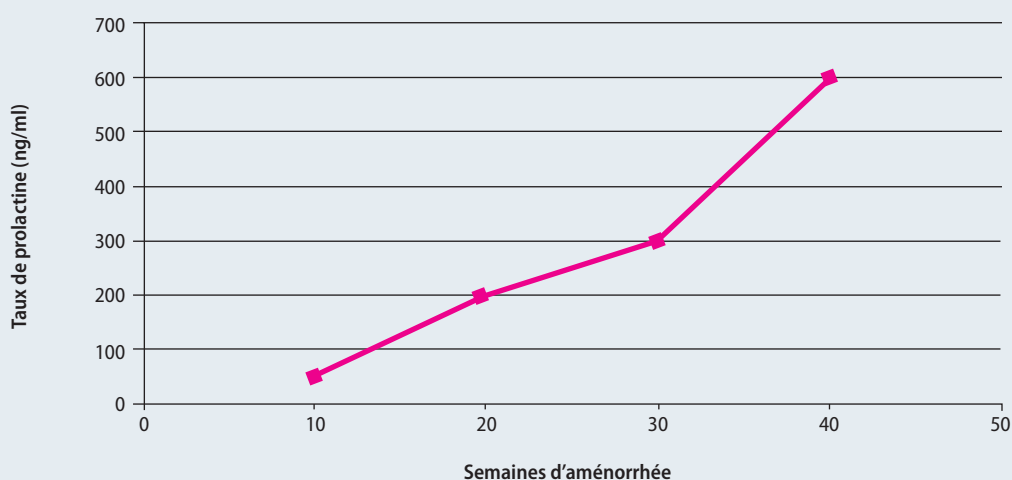


Figure 3. Évolution physiologique du taux de prolactine (ng/ml) au cours de la grossesse (10).

La prolifération des cellules lactotropes et l'augmentation de la production de prolactine pendant la grossesse permettent de préparer le sein à la lactation. Après l'accouchement, le taux de prolactine chute rapidement, et la glande pituitaire retrouve sa taille normale dans les 6 mois qui suivent l'accouchement. En revanche, chez les femmes qui allaitent, le taux de prolactine reste légèrement élevé pendant plusieurs mois.

Pour les femmes présentant un prolactinome, la grossesse peut donc exposer à certains risques.

Agonistes dopaminergiques et grossesse

Le traitement par agonistes dopaminergiques restaure l'ovulation en corrigeant l'hyperprolactinémie dans environ 90 % des cas (13), mais qu'en est-il des données actuelles concernant la sécurité de ces molécules ?

Les agonistes dopaminergiques traversent le placenta, et le fœtus sera exposé à ces molécules pendant au moins 3 à 4 semaines.

La **bromocriptine** est l'agoniste dopaminergique pour lequel on dispose du plus grand recul quant à l'utilisation pendant la grossesse. Elle est donc,

à ce jour, la seule à avoir obtenu l'AMM dans le traitement des prolactinomes au cours de la grossesse. Ce médicament n'entraîne pas de risque fœtal ou maternel connu. En effet, la méta-analyse de M.E. Molitch (14) portant sur 6239 grossesses exposées au cours des premières semaines de gestation rapporte 11 % d'avortements spontanés et 3 à 5 % de malformations fœtales, soit des taux similaires à ceux rapportés dans la population générale. De même, on n'observe aucune anomalie du développement à l'adolescence chez les enfants nés de femmes ayant reçu un traitement par bromocriptine au cours de la grossesse (15). Si une grossesse avancée est diagnostiquée chez une femme traitée par bromocriptine, les données existantes (16) sont rassurantes et ne justifient pas l'avortement thérapeutique.

La **cabergoline**, souvent mieux tolérée et plus efficace, tend à devenir le traitement médical de première intention, malgré un recul moindre (16) justifiant les précautions d'emploi de principe figurant dans les mentions légales de ce médicament en France (17). Actuellement, l'observation rapportée de 700 grossesses exposées à la cabergoline ne montre aucun risque accru de fausse couche, ni de complications obstétricales, ni d'anomalies néonatales, ni de retard de développement

Highlights

» During pregnancy, the risk of increased microprolactinoma is 2.6%, while it is 31% for macroprolactinoma.

» Dopamine agonists should be discontinued as soon as the diagnosis of pregnancy in cases of microprolactinoma or small macroprolactinoma (<12 mm).

» In case of threat to the visual pathways, decompression surgery should be considered before considering a pregnancy.

» Bromocriptine is the only dopamine agonist to receive a marketing authorization for the treatment of pregnant women.

» No fetal risk has been shown with cabergoline but its use is shorter.

» However, the treatment by quinagolide must be replaced, because the risk of malformation is significantly higher.

» Microprolactinomas or small macroprolactinomas do not preclude breastfeeding. In case of macroprolactinoma, breastfeeding will be discussed, depending on the distance between the visual pathways and the adenoma.

» Recovery is obtained in some microprolactinomas. Prolactin plasma concentration should be checked two months after childbirth or after stopping breastfeeding.

Keywords

Prolactinoma
Pregnancy
Breastfeeding
Cabergoline
Bromocriptine.

chez l'enfant. Ce traitement pourra être utilisé en cas de désir de grossesse, si le bénéfice en termes d'efficacité et de tolérance est jugé important (17). En revanche, les données de pharmacovigilance mettent en évidence un risque significatif d'avortement spontané et de malformation fœtale lors d'un traitement par **quinagolide**. Dans une étude reprenant la tolérance des différents agonistes dopaminergiques, J. Webster rapporte, sur 176 grossesses obtenues sous quinagolide, la survenue de 14 % d'avortements spontanés, 1 grossesse extra-utérine, 1 mort fœtale in utero et 9 malformations fœtales (18). En pratique, chez une patiente présentant un prolactinome, traitée par quinagolide et désirant une grossesse, le traitement sera remplacé en première intention par la bromocriptine, et par la cabergoline en cas de mauvaise tolérance de la bromocriptine.

Prise en charge des prolactinomes au cours de la grossesse

Les cellules adénomateuses des prolactinomes expriment les récepteurs aux estrogènes. La grossesse, situation physiologique d'hyperestrogénie, peut donc conduire à une augmentation du volume des prolactinomes. D'autre part, l'arrêt des agonistes dopaminergiques, qui, le plus souvent, avaient permis une réduction du volume tumoral, peut accentuer cette augmentation de volume.

Microprolactinome

◆ Évolution

M.P. Gillam (19) a répertorié 5 études (20-23) ayant analysé le risque d'augmentation symptomatique du volume de l'adénome au cours de la grossesse. Selon ces données, le risque d'augmentation symptomatique du volume des microprolactinomes est faible. Seules 12 des 457 grossesses (2,6 %) ont été compliquées d'un syndrome tumoral (céphalées et/ou troubles visuels). Une intervention chirurgicale a été nécessaire dans un seul cas. Les agonistes dopaminergiques ont été réintroduits dans 5 cas, ce qui a permis la résolution des symptômes.

Très peu d'études ont évalué la possibilité d'une augmentation asymptomatique de l'adénome, puisque cela nécessiterait la réalisation d'une IRM hypophysaire à plusieurs moments de la gros-

sesse, ce qui n'est pas recommandé. Dans l'étude de M. Lebbe (24), une augmentation du volume des microadénomes a été mise en évidence chez 10 des 22 patientes (45 %), mais l'augmentation excédait 5 mm dans 2 cas seulement. Une revue plus ancienne (22) met en évidence une augmentation asymptomatique de la taille du microadénome chez 11 des 246 femmes (4,5 %).

◆ Prise en charge

Du fait du faible risque d'augmentation de volume, il est recommandé, en cas de microprolactinome, d'arrêter les agonistes dopaminergiques dès le diagnostic de grossesse (25, 4).

S'il est nécessaire de réintroduire un agoniste dopaminergique au cours de la grossesse, la bromocriptine sera préférée à la cabergoline.

◆ Surveillance

Une surveillance clinique trimestrielle à la recherche d'un syndrome tumoral (céphalées, troubles du champ visuel) est recommandée.

La surveillance de la prolactinémie est inutile, car l'augmentation du taux de prolactine n'est pas corrélée au changement de volume de l'adénome (25, 4).

De même, la réalisation systématique d'une IRM hypophysaire n'est pas nécessaire.

Certains auteurs recommandent la réalisation d'un champ visuel au moment du diagnostic de grossesse, puis un contrôle tous les 2 mois durant la grossesse, mais cette attitude n'est pas consensuelle (26).

En cas de céphalées ou de troubles visuels, une IRM hypophysaire sans injection de gadolinium doit être réalisée en urgence.

Macroprolactinome

En cas de macroprolactinome, la situation est différente, puisqu'il n'est pas rare que le volume de l'adénome augmente au cours de la grossesse (14).

◆ Évolution

Dans la méta-analyse de M.P. Gillam (19), 31 % des 142 macroprolactinomes traités uniquement par bromocriptine avant la grossesse ont présenté des symptômes relatifs à une augmentation de volume de l'adénome. Le risque est diminué à 5 % lorsque les patientes ont préalablement été traitées par chirurgie ou radiothérapie.

La chirurgie hypophysaire en urgence pendant la grossesse est difficile et est associée à une morbidité

pour la mère (hémorragie, chirurgie incomplète, hypopituitarisme) et pour le fœtus (risque de fausse couche multiplié par 1,5 au cours du 1^{er} trimestre et par 5 durant le 2^e trimestre, essentiellement lié aux produits utilisés pendant l'anesthésie) [27]. La chirurgie ne peut être qu'une solution d'urgence. La prise en charge d'un macroprolactinome doit être anticipée avant la grossesse.

◆ **Prise en charge**

Aucune étude randomisée n'a comparé les différentes stratégies destinées à réduire le risque et à améliorer la prise en charge des patientes ayant un macroprolactinome pendant la grossesse. Il n'existe actuellement pas d'attitude consensuelle sur l'approche thérapeutique dans ce cas. La prise en charge doit être individualisée, multidisciplinaire, associant endocrinologue, obstétricien et médecin traitant. Elle est discutée avec la patiente, après lui avoir exposé toutes les possibilités thérapeutiques (figure 4, page 30).

La première approche, en cas de petit macroprolactinome (< 12 mm) et lorsque l'adénome est bien à distance des voies visuelles, comme en cas de microprolactinome, consiste à interrompre les agonistes dopaminergiques (14, 17, 25, 28). Une attention particulière sera portée aux macroprolactinomes menaçant le chiasma optique.

La deuxième proposition est la réalisation d'une chirurgie de décompression (*debulking*) avant la grossesse, de manière à réduire autant que possible le volume de l'adénome. Cela freine de façon significative le risque d'augmentation importante du volume tumoral, même si une expansion du reliquat ne peut être exclue (29). Après une chirurgie de *debulking*, la reprise de la bromocriptine est nécessaire pour obtenir un taux de prolactine normal et restaurer l'ovulation.

Les agonistes dopaminergiques pourront être secondairement arrêtés dès la grossesse obtenue, sous surveillance mensuelle. En l'absence d'événement intercurrent, l'allaitement est le plus souvent autorisé. Devant l'apparition d'un syndrome tumoral (céphalées, troubles visuels), on réalisera une IRM hypophysaire sans injection de gadolinium. Si l'adénome est stable, il n'y a pas de contre-indication à l'allaitement; en cas d'augmentation significative du volume adénomateux, on préconisera la reprise d'un traitement par agoniste dopaminergique. Devant l'absence de réponse à la bromocriptine, on discutera une intervention par voie rhino-septale ou un déclenchement de l'accouchement en fonction du développement de la grossesse, et on contre-indiquera alors l'allaitement.

La troisième possibilité est de poursuivre le traitement pendant la grossesse avec les agonistes dopaminergiques, avec un arrêt éventuel en fin de grossesse pour autoriser l'allaitement maternel en l'absence de menace chiasmatique.

En cas de vomissements, notamment lors du 1^{er} trimestre de grossesse, il faut veiller à ce que les agonistes dopaminergiques soient bien absorbés et, si besoin, indiquer une seconde prise si des vomissements sont survenus dans les 2 heures après la prise des agonistes dopaminergiques. Il n'y a pas d'évaluation des objectifs de prolactinémie à atteindre dans ce cas : taux bas de prolactinémie ou dans les limites supérieures de la normale. Le but du traitement est de maintenir l'adénome à distance des voies visuelles.

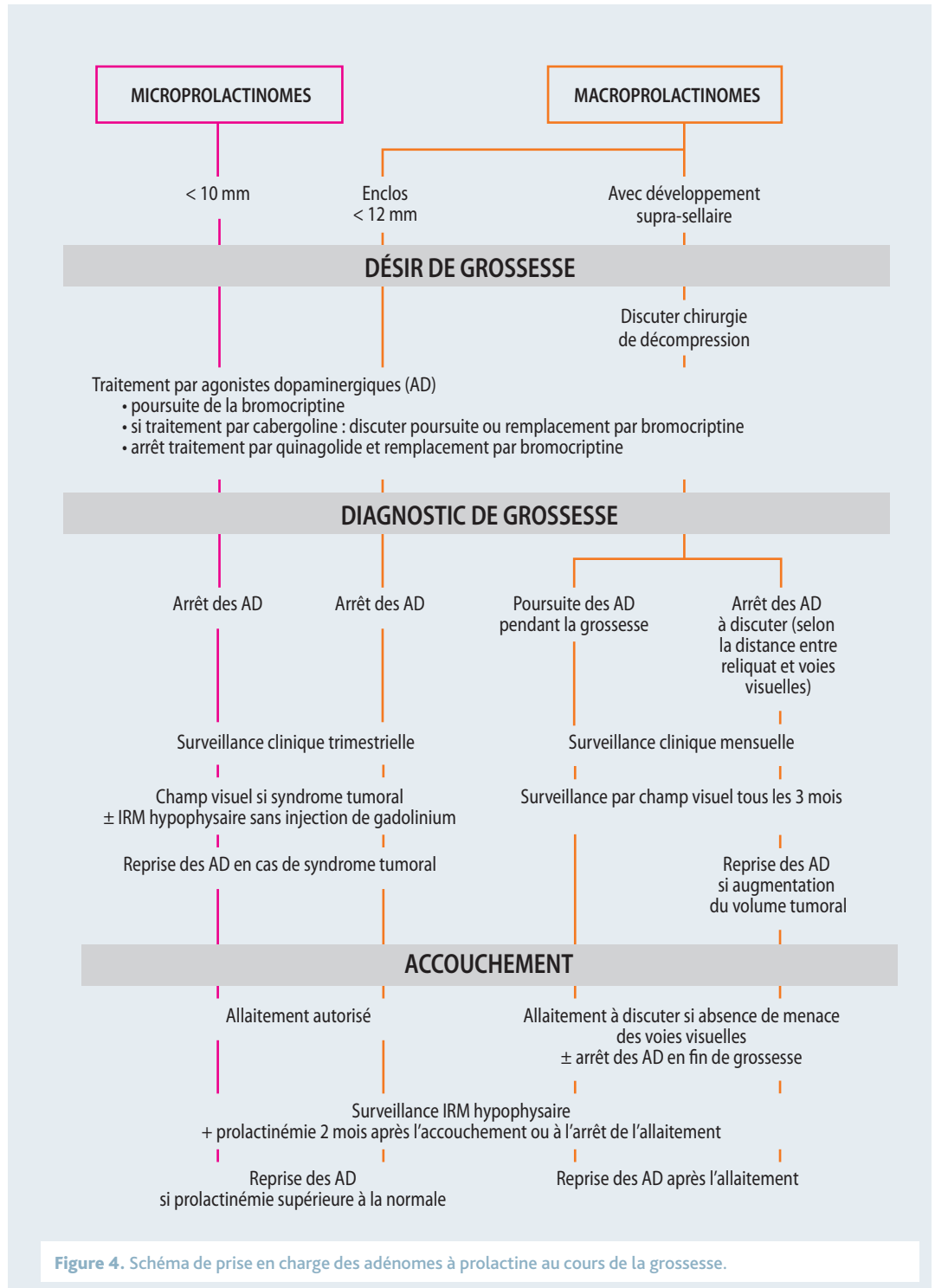
◆ **Surveillance**

Une surveillance clinique mensuelle à la recherche d'un syndrome tumoral (céphalées, troubles du champ visuel) est recommandée. La réalisation d'un champ visuel tous les 3 mois (et plus fréquemment en fonction de la distance entre l'adénome et le chiasma optique avant la grossesse) est recommandée (30). En cas d'apparition d'anomalies du champ visuel ou d'autres signes neurologiques (céphalées et/ou troubles visuels), une IRM centrée sur l'hypophyse sans injection de gadolinium sera réalisée en urgence.

Le dosage de la prolactinémie peut être un indicateur en cas de macroprolactinome pour évaluer l'augmentation du volume de l'adénome (si augmentation du taux de prolactine : augmentation de volume ; si céphalées avec diminution du taux de prolactine : apoplexie). En cas de macroprolactinome, il y a en théorie moins de risques de confusion entre les valeurs dues à la grossesse et celles dues à la progression de l'adénome.

Allaitement et prolactinome

En cas de microprolactinome, l'allaitement n'est pas contre-indiqué. En revanche, s'il existe une augmentation significative du volume adénomateux au cours de la grossesse, il est possible de reprendre les agonistes dopaminergiques (bromocriptine), et l'allaitement maternel sera alors contre-indiqué. Jusqu'à présent, l'allaitement n'était pas autorisé en cas de macroprolactinome. Cependant, pour les petits macroprolactinomes qui n'ont pas été traités pendant la grossesse, l'allaitement peut être discuté (25).



En théorie, en cas de macroprolactinome au contact des voies visuelles, si le volume du reliquat est stable et à distance des voies visuelles après chirurgie de décompression, l'allaitement n'est pas contre-indiqué.

Lorsque les agonistes dopaminergiques sont poursuivis au cours de la grossesse, leur arrêt peut se discuter en fin de grossesse selon la distance entre l'adénome et les voies visuelles.

Évolution du prolactinome dans le post-partum

L'hyperprolactinémie peut se résoudre après la grossesse

Chez la plupart des femmes, l'hyperprolactinémie persiste après l'accouchement, mais le taux est souvent plus bas que le taux initial, avec une baisse de l'ordre de 30 à 50 % dans 80 % des cas. Une réduction de 50 % du taux de prolactine a été mesurée chez 50 % des patients avec une hyperprolactinémie dans une petite étude de 58 patients (31). Une rémission complète du prolactinome a été rapportée chez 17 à 37 % des femmes après une grossesse (15, 32, 33), sans qu'il soit possible d'isoler un facteur prédictif de guérison. Une nécrose pituitaire secondaire à une modification de la vascularisation intratumorale, des micro-infarctus ou des phénomènes hémorragiques ont été évoqués comme mécanismes potentiels expliquant dans quelle mesure la grossesse pouvait permettre la normalisation de la prolactinémie.

En cas de microprolactinome

Après l'accouchement, la situation doit être réévaluée en dosant le taux de prolactine au moins 2 mois après l'accouchement ou après la fin de l'allaitement.

Un contrôle de l'IRM hypophysaire est recommandé dans les 2 mois après la fin de l'allaitement afin d'évaluer les éventuelles modifications morphologiques de l'adénome.

En cas de macroprolactinome

En post-partum, une réévaluation par le dosage de la prolactine et la réalisation d'une IRM hypophysaire dans les 2 mois après l'accouchement ou après la fin de l'allaitement est recommandée, même si la rémission reste exceptionnelle.

Conclusion

Une grande majorité des femmes ayant un prolactinome peut avoir une grossesse grâce à un traitement par agonistes dopaminergiques et, dans certains cas, en ayant recours à la chirurgie.

Le risque d'augmentation de volume des prolactinomes enclos est faible. Le traitement par agonistes dopaminergiques peut donc être interrompu dès le diagnostic de grossesse.

Les prolactinomes invasifs, à développement extrasellaire, posent quant à eux le problème du risque d'augmentation de leur volume et de compression des voies visuelles. Leur prise en charge doit être multidisciplinaire, adaptée à chaque patiente et anticipée avant la grossesse.

L'auteur n'a pas précisé ses éventuels liens d'intérêts.

Références bibliographiques

- Miyai K, Ichihara K, Kondo K, Mori S. Asymptomatic hyperprolactinaemia and prolactinoma in the general population: mass screening by paired assays of serum prolactin. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1986;25(5):549-54.
- Maiter D, Primeau V. 2012 update in the treatment of prolactinomas. *Ann Endocrinol (Paris)* 2012;73(2):90-8.
- Mars M, Souverein PC, Herings RMC et al. Estimated age- and sex-specific incidence and prevalence of dopamine agonist-treated hyperprolactinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94(8):2729-34.
- Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR et al. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(2):273-88.
- Mindermann T, Wilson CB. Age-related and gender-related occurrence of pituitary adenomas. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994;41(3):359-64.
- Elster AD, Sanders TG, Vines FS, Chen MY. Size and shape of the pituitary gland during pregnancy and post partum: measurement with MR imaging. *Radiology* 1991;181(2):531-5.
- Miki Y, Asato R, Okumura R et al. Anterior pituitary gland in pregnancy: hyperintensity at MR. *Radiology* 1993;187(1):229-31.
- Dinç H, Esen F, Demirci A, Sari A, Resit Gümele H. Pituitary dimensions and volume measurements in pregnancy and post-partum. MR assessment. *Acta Radiol* 1998;39(1):64-9.
- Soto-Ares G, Cortet-Rudelli C, Delmaire C, Pruvo JP. Pituitary adenomas and pregnancy: morphological MRI features. *J Radiol* 2002;83(3):329-35.
- Scheithauer BW, Sano T, Kovacs KT et al. The pituitary gland in pregnancy: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 69 cases. *Mayo Clin Proc* 1990;65(4):461-74.
- Yin P, Arita J. Differential regulation of prolactin release and lactotrope proliferation during pregnancy, lactation and the estrous cycle. *Neuroendocrinology* 2000;72(2):72-9.
- Ferriani RA, Silva-de-Sá MF, de-Lima-Filho EC. A comparative study of longitudinal and cross-sectional changes in plasma levels of prolactin and estriol during normal pregnancy. *Braz J Med Biol Res* 1986;19(2):183-8.
- Molitch ME. Prolactin-secreting tumors: what's new? *Expert Rev Anticancer Ther* 2006;6(Suppl.9):S29-35.
- Molitch ME. Pituitary tumors and pregnancy. *Growth Horm IGF Res* 2003;13(Suppl.A):S38-44.
- Crosignani PG, Mattei AM, Severini V et al. Long-term effects of time, medical treatment and pregnancy in 176 hyperprolactinemic women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1992;44(3):175-80.
- Ricci E, Parazzini F, Motta T et al. Pregnancy outcome after cabergoline treatment in early weeks of gestation. *Reprod Toxicol* 2002;16(6):791-3.
- Brue T, Delemer B. Diagnosis and management of hyperprolactinemia: expert consensus – French Society of Endocrinology. *Ann Endocrinol* 2007;68(1):58-64.
- Webster J. A comparative review of the tolerability profiles of dopamine agonists in the treatment of hyperprolactinaemia and inhibition of lactation. *Drug Saf* 1996;14(4):228-38.
- Gillam MP, Molitch ME, Lombardi G, Colao A. Advances in the treatment of prolactinomas. *Endocr Rev* 2006;27(5):485-534.
- Gemzell C, Wang CF. Outcome of pregnancy in women with pituitary adenoma. *Fertil Steril* 1979;31(4):363-72.
- Kupersmith MJ, Rosenberg C, Kleinberg D. Visual loss in pregnant women with pituitary adenomas. *Ann Intern Med* 1994;121(7):473-7.



Retrouvez l'intégralité des références bibliographiques sur www.edimark.fr

Prolactinome et grossesse

Références bibliographiques

22. Molitch ME. Pregnancy and the hyperprolactinemic woman. *N Engl J Med* 1985;312(21):1364-70.
23. Rossi AM, Vilska S, Heinonen PK. Outcome of pregnancies in women with treated or untreated hyperprolactinemia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1995;63(2):143-6.
24. Lebbe M, Hubinont C, Bernard P, Maiter D. Outcome of 100 pregnancies initiated under treatment with cabergoline in hyperprolactinaemic women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010;73(2):236-42.
25. Christin-Maître S, Delemer B, Touraine P, Young J. Prolactinoma and estrogens: pregnancy, contraception and hormonal replacement therapy. *Ann Endocrinol (Paris)* 2007;68(2-3):106-12.
26. Imran SA, Ur E, Clarke DB. Managing prolactin-secreting adenomas during pregnancy. *Can Fam Physician* 2007;53(4):653-8.
27. Brodsky JB, Cohen EN, Brown BW Jr, Wu ML, Whitcher C. Surgery during pregnancy and fetal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1980;138(8):1165-7.
28. Bronstein MD. Prolactinomas and pregnancy. *Pituitary* 2005;8(1):31-8.
29. Belchetz PE, Carty A, Clearkin LG et al. Failure of prophylactic surgery to avert massive pituitary expansion in pregnancy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1986;25(3):325-30.
30. Klibanski A. Clinical practice. Prolactinomas. *N Engl J Med* 2010;362(13):1219-26.
31. Rasmussen C, Bergh T, Nillius SJ, Wide L. Return of menstruation and normalization of prolactin in hyperprolactinemic women with bromocriptine-induced pregnancy. *Fertil Steril* 1985;44(1):31-4.
32. Jeffcoate WJ, Pound N, Sturrock ND, Lambourne J. Long-term follow-up of patients with hyperprolactinaemia. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996;45(3):299-303.
33. Ampudia X, Puig-Domingo M, Schwarzstein D et al. Outcome and long-term effects of pregnancy in women with hyperprolactinaemia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1992;46(2-3):101-7.