

NEUROLEPTIQUES ET HYPERPROLACTINEMIE



D Lassus, C Boulanger, G Gavaudan, C Lançon
Département de psychiatrie - SHU Sainte-Marguerite, Marseille



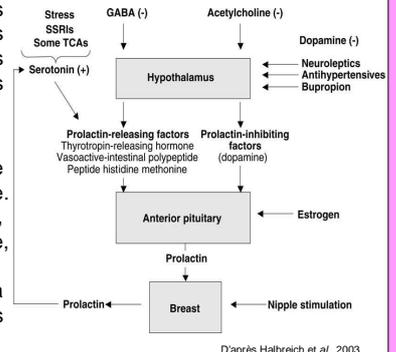
INTRODUCTION

■ L'hyperprolactinémie est un **effet secondaire fréquent** des neuroleptiques, mais souvent négligé des cliniciens. Elle est fréquemment associée aux neuroleptiques classiques et certains antipsychotiques atypiques (« prolactin-raising »), alors qu'elle se produit rarement avec les autres antipsychotiques (« prolactin-sparing »). Elle pourrait avoir des **conséquences à long terme** encore controversées, mais potentiellement sévères : ostéoporose, maladies cardiovasculaires, cancer du sein.

Physiologie [1]

La prolactine est une hormone polypeptidique sécrétée par les cellules lactotropes de l'antéhypophyse de manière pulsatile, selon un rythme circadien. Elle est caractérisée par ses effets mammatrope et lactogénique. Le facteur inhibiteur principal de la prolactine est la dopamine, hormone sécrétée par l'hypothalamus, agissant sur l'hypophyse par l'intermédiaire des récepteurs D2. Le facteur stimulant principal est la sérotonine, sécrétée par l'hypothalamus, et exerçant son action via les récepteurs 5-HT1A et 5-HT2.

Un taux élevé de prolactine inhibe l'axe gonadotrope. En effet, l'augmentation de la prolactinémie inhibe la sécrétion pulsatile de GnRH, et par conséquent, celle de LH et FSH, ce qui inhibe la sécrétion des hormones gonadiques, œstrogène et testostérone. Il en résulte donc un **hypogonadisme**.



D'après Halbreich et al., 2003

EFFETS DES NEUROLEPTIQUES SUR LA PROLACTINEMIE

Les neuroleptiques peuvent augmenter la prolactinémie par leur **effet antidopaminergique**, en bloquant les récepteurs D2 au niveau de l'antéhypophyse.

Avec les neuroleptiques classiques, la prévalence de l'hyperprolactinémie est élevée [2,3]. A l'arrêt des neuroleptiques, la normalisation de la prolactinémie se fait en 48 à 96 heures voire jusqu'à 3 semaines ; en cas de neuroleptique injectable d'action prolongée, elle peut se faire en 6 mois.

Les neuroleptiques atypiques sont définis par l'absence de deux effets secondaires : le syndrome extrapyramidal et l'hyperprolactinémie. Cependant, parmi les neuroleptiques atypiques, on distingue les « prolactin-raising » et les « prolactin-sparing ».

Les **prolactin-raising** peuvent augmenter la prolactinémie : **Rispéridone** et **Amisulpride**. Certaines études ont montré que la prévalence de l'hyperprolactinémie est plus importante sous Rispéridone qu'avec les neuroleptiques classiques [2,4].

Les **prolactin-sparing** n'augmentent pas la prolactinémie : **Clozapine**, **Olanzapine** [5], **Aripiprazole**. Cependant, l'Olanzapine à fortes doses peut augmenter la prolactinémie.

GROUPES A HAUT RISQUE

FEMMES

(en âge de procréation et dans le post-partum +++)

ENFANTS ADOLESCENTS

TABLEAU CLINIQUE

■ Signes résultant de l'action directe de la prolactine : gynécomastie et galactorrhée.

■ Signes résultant de l'action indirecte de la prolactine, par l'intermédiaire de l'hypogonadisme engendré : infertilité, irrégularité du cycle menstruel, troubles sexuels, acné et hirsutisme chez la femme.

Par ailleurs, l'hypogonadisme secondaire à l'hyperprolactinémie pourrait avoir des conséquences à long terme : ostéoporose [6], maladies cardiovasculaires [7] et cancer du sein [8].

INVESTIGATIONS

Rechercher systématiquement des signes d'hyperprolactinémie en cas de traitement par neuroleptique ; faire un dosage de la prolactinémie s'ils sont présents.

Une fois le diagnostic posé, envisager les différentes causes :

Causes physiologiques	Causes médicamenteuses	Causes médicales
grossesse, allaitement, sommeil, stress, activité sexuelle	psychotropes, anti-hypertenseurs, anti-émétiques, antidopaminergiques, anti-histaminiques H2, traitements hormonaux (œstrogènes), amphétamines, opiacés...	pathologies hypophysaires, hypothalamiques, endocriniennes, insuffisance rénale chronique, cirrhose et maladies hépatiques, sécrétion ectopique de prolactine, sécrétion idiopathique

■ Pratiquer un interrogatoire minutieux, un examen clinique et des examens complémentaires : test de grossesse, bilan thyroïdien (T4, TSHus) et rénal (créatinémie, urémie).

■ Arguments en faveur d'une hyperprolactinémie secondaire aux neuroleptiques : traitement par prolactin-raising, apparition des symptômes après introduction du traitement ou augmentation de posologie, absence de symptômes en faveur d'un adénome hypophysaire, prolactinémie inférieure à 2000mU/L, normalité des autres examens complémentaires. Cependant, le seul moyen d'affirmer qu'il s'agit d'une hyperprolactinémie secondaire aux neuroleptiques est d'arrêter le traitement ou de le switcher afin de constater la normalisation de la prolactinémie, ce qui n'est pas toujours possible. Toutefois, il est envisageable de l'arrêter pendant 72 heures (sauf en cas de neuroleptiques d'action prolongée) afin de mettre en évidence une diminution de la prolactinémie.

■ Puis réaliser IRM hypothalamo-hypophysaire pour exclure une lésion neuroendocrinienne. Si le doute persiste, le patient doit être adressé à un endocrinologue.

CONDUITE A TENIR

La prise en charge de l'hyperprolactinémie doit se faire au cas par cas, en fonction du rapport bénéfice/ risque propre à chaque patient.

Chez la femme, si l'hyperprolactinémie est associée à une aménorrhée supérieure ou égale à douze mois, une ostéodensitométrie devra être réalisée.

Les différentes options thérapeutiques sont les suivantes [9] :

Traitement	Symptômes contre lesquels le traitement est efficace	Avantages	Inconvénients
Diminution de posologie	Tous les symptômes de l'hyperprolactinémie	Simple	- Risque de rechute - Efficacité imprédictible
Switch par un prolactin-sparing	Tous les symptômes de l'hyperprolactinémie	Seule méthode permettant de confirmer que l'antipsychotique est la cause de l'hyperprolactinémie	- Risque de rechute - Méthode inappropriée si nécessité de neuroleptique retard en raison d'une mauvaise observance
Agoniste dopaminergique	Tous les symptômes de l'hyperprolactinémie	Poursuite du traitement antipsychotique en cours	- Risque de rechute - Effets secondaires propres
Pilule contraceptive	Symptômes liés à l'hypogonadisme	Poursuite du traitement antipsychotique en cours	- Troubles thrombo-emboliques - Cancer du sein

CONCLUSIONS

■ L'hyperprolactinémie est un **effet secondaire courant des neuroleptiques classiques et de certains antipsychotiques atypiques**, qui doit être recherché systématiquement chez les patients traités.

■ En effet, elle est à l'origine de signes cliniques souvent mal tolérés par les patients, et peut par conséquent être responsable d'une **mauvaise observance médicamenteuse**.

■ Par ailleurs, l'hyperprolactinémie pourrait avoir de **graves conséquences à long terme**, dont certaines données nécessitent d'être clarifiées.

RÉFÉRENCES

- Halbreich UM, Kinon BJ, Gilmore JA, Kahn LS. Elevated prolactin levels in patients with schizophrenia: mechanisms and related adverse effects. *Psychoneuroendocrinology* 2003; 28: 25-47.
- Kinon BJ, Gilmore JA, Liu H, Halbreich UM. Prevalence of hyperprolactinemia in schizophrenic patients treated with conventional antipsychotic medications or risperidone. *Psychoneuroendocrinology* 2003; 28 Suppl 2: 55-68.
- Smith S, O'Keane V, Murray R. Sexual dysfunction in patients taking conventional antipsychotic medication. *Br J Psychiatry* 2002; 181:49-55.
- Zhang XY, Zhou DF, Yuan CL, Zhang PY, Wu GY, Shen YC. Prolactin levels in male schizophrenic patients treated with risperidone and haloperidol: a double-blind and randomized study. *Psychopharmacology* (2005) 178: 35-40.
- Kinon BJ, An J, Liu-Seller H, Maguire GA. Improvement in hyperprolactinemia and reproductive comorbidities in patients with schizophrenia switched from conventional antipsychotics or risperidone to olanzapine. *Psychoneuroendocrinology* 31 (2006): 577-588.
- Meatery AM, Smith S, O'Brien M, et al. Effects of long-term prolactin-raising antipsychotic medication on bone mineral density in patients with schizophrenia. *Br J Psychiatry* (2004) 184: 503-508.
- Dickson RA, Glazer WM. Neuroleptic-induced hyperprolactinemia. *Schizophr Res* 35 (1999) 575-66.
- Wang PS, Walker AM, Tsuang MT, et al. Dopamine antagonists and the development of breast cancer. *Arch Gen Psychiatry* 2002; 59:1147-54.
- Reidist P, Witek A. Antipsychotics-induced hyperprolactinemia: mechanisms, clinical features and management. *Drugs* 2004; 64 (20):2291-2314.