



Jone Hopper
« Jeune femme au chapeau »
2023

APPROCHE D'UN PATIENT AVEC HYPERPROLACTINEMIE

Laurent Vroonen

Service d'Endocrinologie – CHU de Liège

Icann 02/12/2023

PLAN

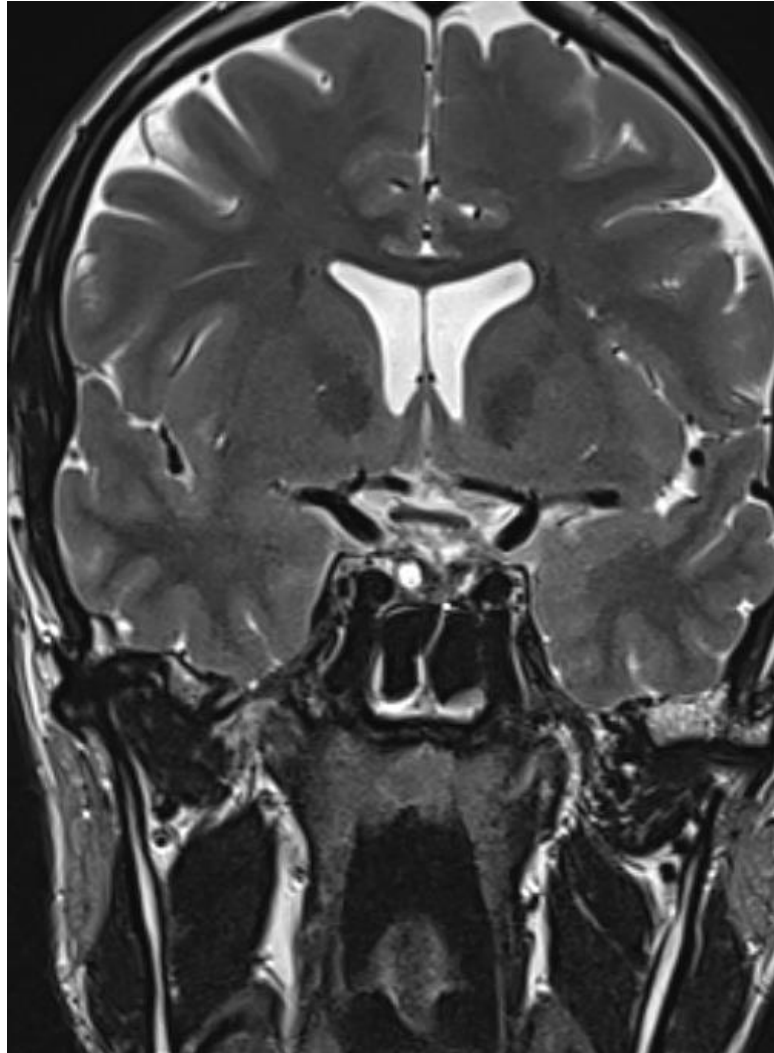
Epidémiologie

Aspects cliniques

Aspects diagnostics

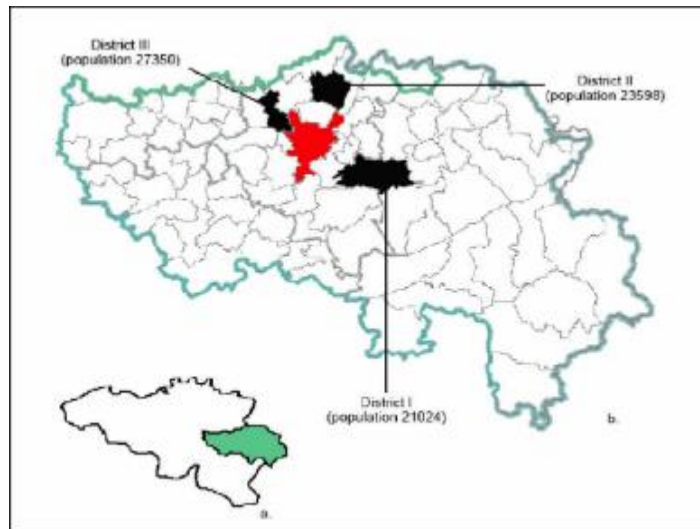
Aspects thérapeutiques

Conclusions

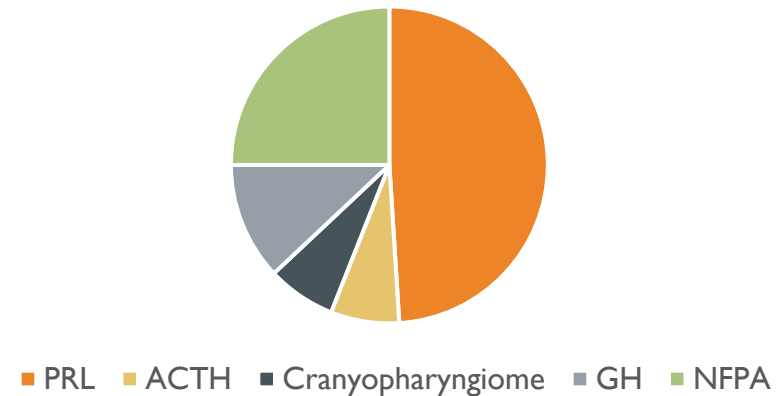


EPIDEMIOLOGIE

- Historiquement, la prévalence des adénomes hypophysaires était basée sur des registres de tumeurs cérébrales (1/3350 – 1/5000)
- La prévalence « réelle » des adénomes hypophysaires cliniquement « actifs » est de 1/1000 patients (Daly et al, JCEM, 2006).
- Les adénomes à PRL représentent la majorité des adénomes hypophysaires



Sous type



EPIDEMIOLOGIE

Suisse

General practitioners,
endocrinologists and gynaecologists



Fontana E, Gaillard R. Rev Med Suisse. 2009

Angleterre

14 general practitioner surgeries
a total study population of 81,449



Fernandez A et al., Clin Endocrinol (Oxf). 2010.

Malte

394,640– 417,608 population
2000-2011



Gruppetta M et al. Pituitary. December 2013, Volume 16, Issue 4, pp 545-553

EPIDEMIOLOGIE

Vroonen L, Daly AF, Beckers A. Neuroendocrinology. 2019

Table 1. Epidemiological studies about the prevalence of pituitary adenomas (PA)

| | Country | Population, <i>n</i> | PA, <i>n</i> | Prevalence | Prolactinoma | Reference |
|-----------------------------|-------------|----------------------|--------------|------------|--------------|-----------|
| Daly et al. (2006) | Belgium | 71,972 | 68 | 1/1,064 | 66.2% | 3 |
| Fontana et al. (2009) | Switzerland | 54,607 | 44 | 1/1,241 | 56% | 5 |
| Fernandez et al. (2010) | UK | 81,149 | 63 | 1/1,289 | 57% | 4 |
| Raappana et al (2010) | Finland | 722,000–733,000 | 355 | 1/1,471 | 51% | 10 |
| Gruppetta et al. (2013) | Malta | 417,602 | 316 | 1/1,321 | 47% | 6 |
| Agustsson et al. (2015) | Iceland | 321,857 | 471 | 1/865 | 40% | 12 |
| Fainstein Day et al. (2016) | Argentina | 150,000 | 101 | 1/1,030 | 57.5% | 13 |



Fontana E, Gaillard R. Rev Med Suisse. 2009



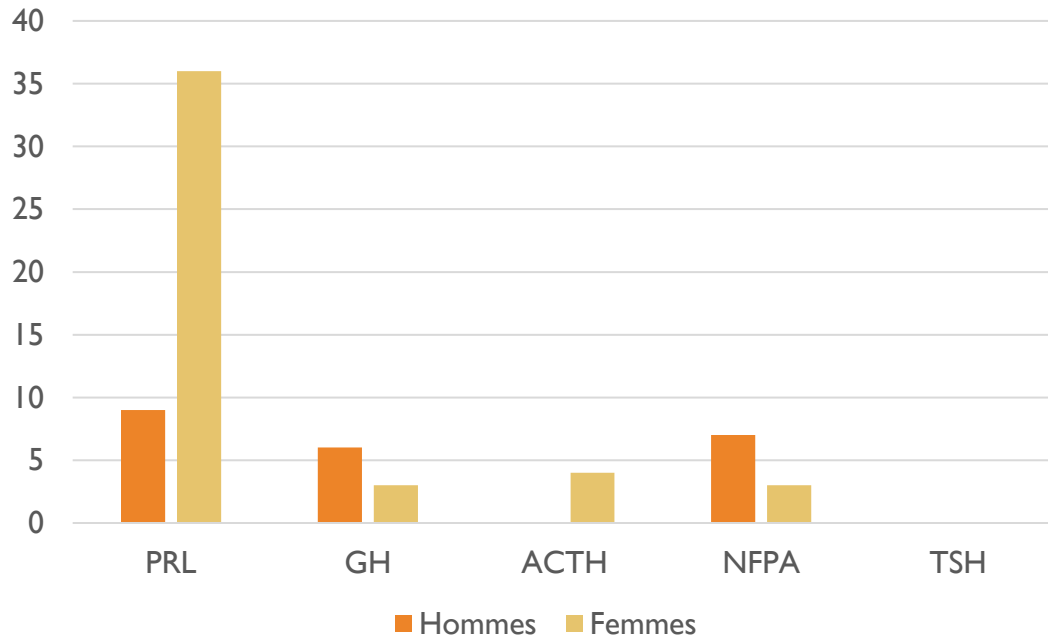
Fernandez A et al., Clin Endocrinol (Oxf). 2010.



Gruppetta M et al. Pituitary. December 2013, Volume 16, Issue 4, pp 545-553

EPIDEMIOLOGIE

Répartition H/F



Habitants : 71.972

Prévalence : 1/1064

Daly et al, JCEM, 2006

Age et sex ratio par tranches d'âge

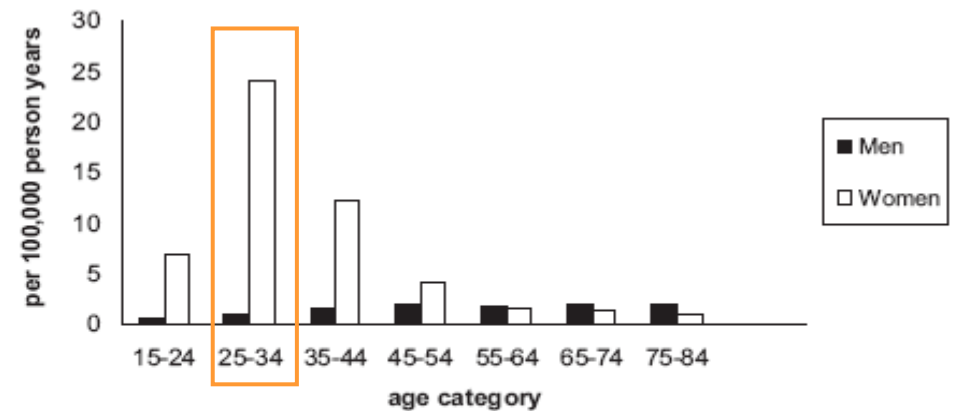
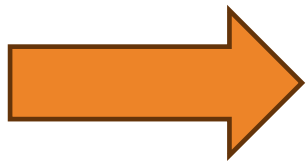
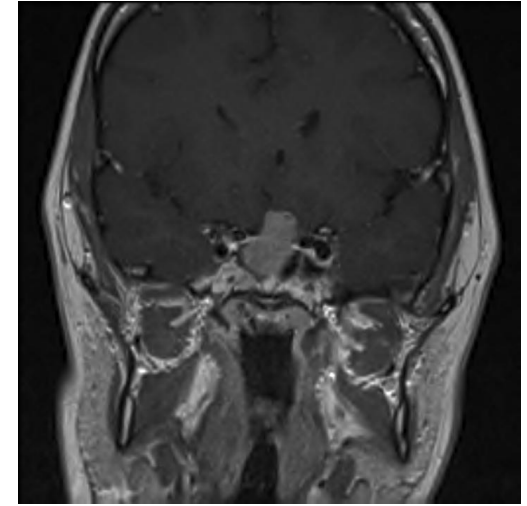
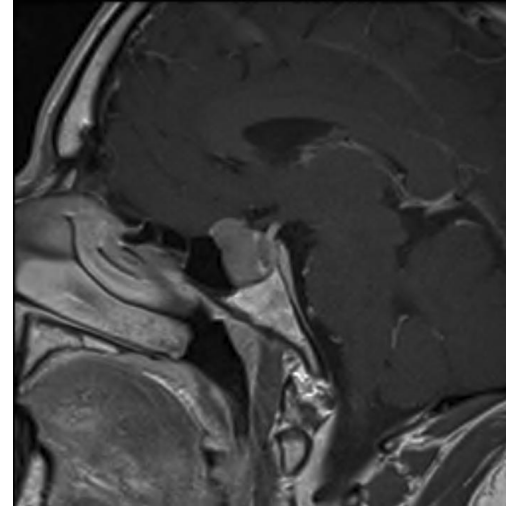


FIG. 2. Incidence of patients with dopamine agonist (DA)-treated hyperprolactinemia per 10-yr age category for all patients, men, and women from 1996–2006.

Kars et al, JCEM, 2009

ASPECTS CLINIQUES

- Syndrome « tumoral » :
 - Céphalées, troubles du champs visuel
- Syndrome « hormonal » :
 - Galactorrhée, tensions mammaires, gynécomastie, trouble du cycle menstruel, diminution de la libido,...
 - Hypopituitarisme



Répercussions cliniques plus évidentes chez la femme
Explication du ratio macro/micro H/F ?



ASPECTS CLINIQUES

Femmes

- Oligo-aménorrhée (85%-90%)
- Galactorrhée (84%)
- Infertilité

Microadénomes

Hommes

- Céphalées
- Gynécomastie
- Troubles érectiles
- Infertilité

Macroadénomes

ASPECTS CLINIQUES

- 107 patients
- Age moyen
 - 35 ans (22-54) chez l'homme
 - 32 ans (18-50) chez la femme
- 66,4% de femmes
- Taille:
 - 38 (35.5%) microadenoma,
 - 50 (46.7%) macroadenoma
 - 19 (17.8%) giant adenomas

Prolactinoma: Clinical Characteristics, Management and Outcome

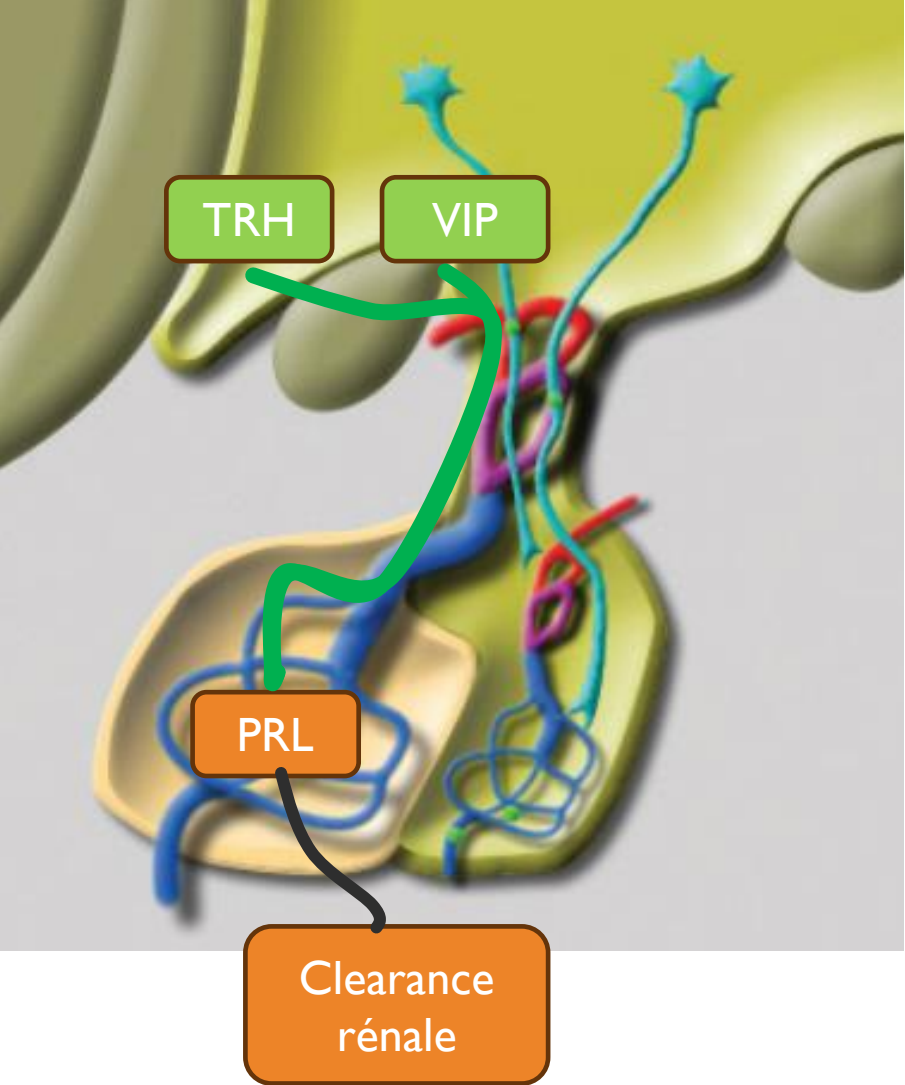
Monitoring Editor: Alexander Muacevic and John R Adler

[Hira Irfan](#),¹ [Waqas Shafiq](#),¹ [Ahmed Imran Siddiqi](#),¹ [Sara Ashfaq](#),² [Sadaf Attallah](#),¹ [Asim Munir Alvi](#),¹ [Sardar Ali Khan](#),¹ [Muhammad Abu Bakar](#),³ and [Umal Azmal](#)^{2†}

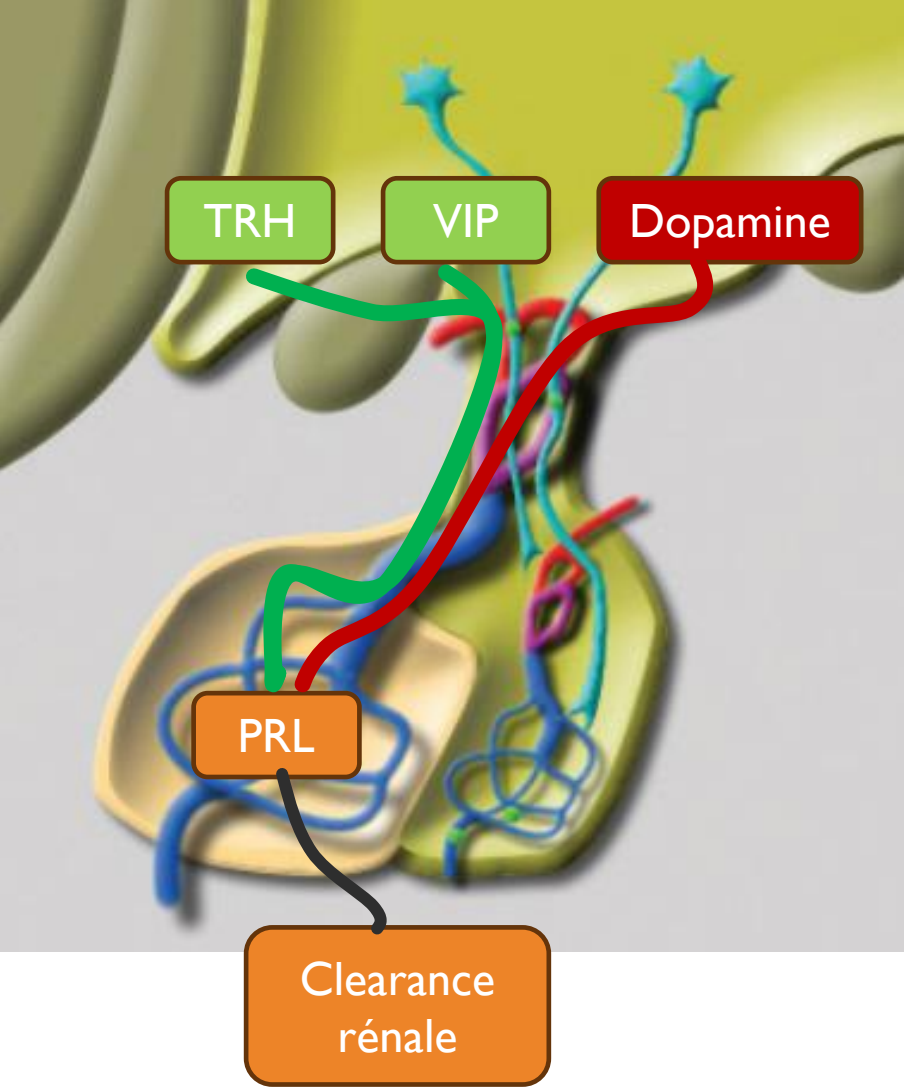
Gender-based representation of clinical features

| | Male 36 (33.6%) | Female 71 (66.4%) | p-value |
|--------------------------|-----------------|-------------------|---------|
| Visual disturbance | | | 0.001 |
| 43 (40.1) | 29 (80.6) | 14 (19.7) | |
| Headache | | | 0.01 |
| 61 (57) | 27 (75.0) | 34 (47.9) | |
| Incidental | | | 0.40 |
| 6 (5.6) | 3 (8.3) | 3 (4.2) | |
| Erectile dysfunction | | | 0.001 |
| 11 (10.3) | 11 (30.6) | - | |
| Menstrual irregularities | | | 0.001 |
| 52 (48.6) | - | 52 (73.2) | |
| Galactorrhea | | | 0.001 |
| 30 (28) | - | 30 (42.3) | |
| Infertility | | | 0.15 |
| 20 (18.7) | 4 (11.1) | 16 (22.5) | |
| Behavioral disturbance | | | 0.54 |
| 11 (10.3) | 5 (13.9) | 6 (8.5) | |

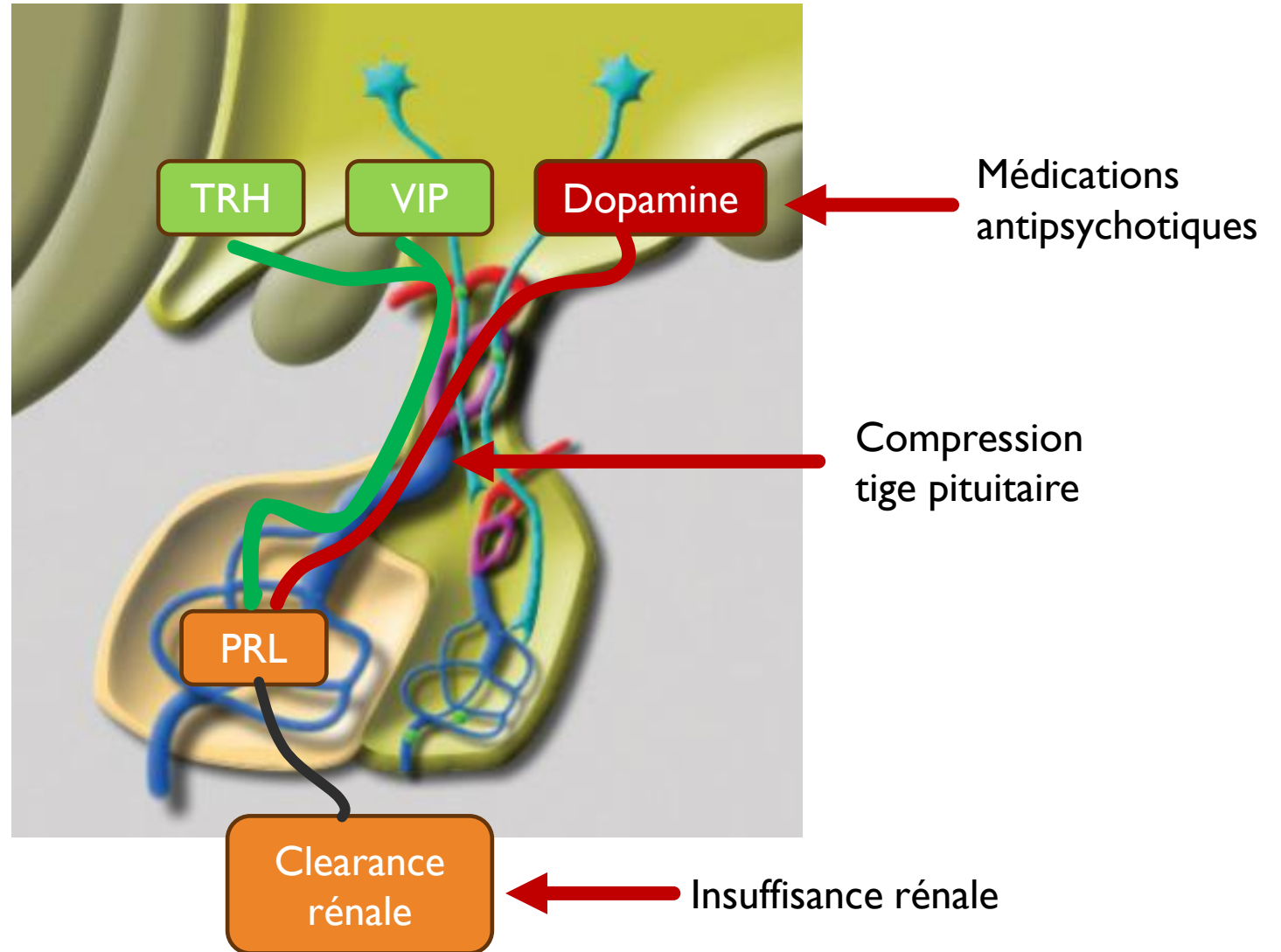
ASPECTS DIAGNOSTICS



ASPECTS DIAGNOSTICS



ASPECTS DIAGNOSTICS



ASPECTS DIAGNOSTICS

- Devant toute suspicion clinique, réalisation d'un dosage biologique de PRL
 - L'adénome n'est pas la seule cause d'hyperprolactinémie
 - Penser aux interférences médicamenteuses
 - Contrôler la fonction thyroïdienne et la fonction rénale de manière concomitante
 - Exclure la présence d'une macroprolactinémie
 - En cas de doute, recourir au test à la TRH...?

Tableau 1. Causes d'hyperprolactinémie

| |
|---|
| A. Atteinte hypothalamique <ul style="list-style-type: none">• Tumeurs: craniopharyngiome, germinome, tumeur du troisième ventricule, kyste, gliome, hamartome, métastases• Maladie infiltrative: sarcoïdose, tuberculose, histiocytose• <i>Pseudotumor cerebri</i>• Irradiation crânienne |
| B. Atteinte hypophysaire <ul style="list-style-type: none">• Micro ou macroprolactinome• Acromégalie• Maladie de Cushing• Section de la tige pituitaire• Selle turcique vide• Pseudoprolactinomes: adénome non sécrétant, méningiome, germinome intrasellaire, métastases avec compression de la tige pituitaire• Maladie infiltrative: sarcoïdose |
| C. Médications <ul style="list-style-type: none">• Neuroleptiques: perphénazine, fluphénazine, thiorazine, promazine, trifluopérazine, halopéridol, chlorpromazine, dopamine• Bloqueurs D2DR: métoclopramide, sulpiride, dompéridone, cimétidine• Antidépresseurs: amoxapine, imipramine, amitriptyline• Antihypertenseurs: α-méthyl dopa, réserpine• Œstrogènes• Opiacés• Vérapamil |
| D. Hypothyroïdie primaire |
| E. Insuffisance rénale chronique |
| F. Cirrhose |
| G. Neurogène <ul style="list-style-type: none">• Stimulation mammaire |
| H. Stress physique ou psychologique |
| I. Idiopathique |

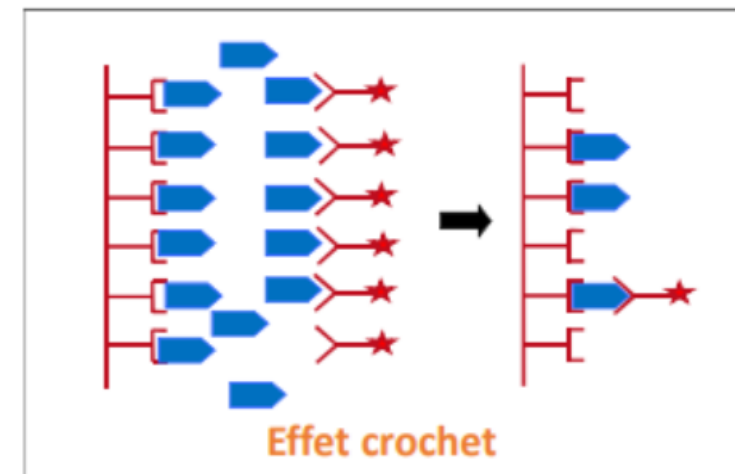
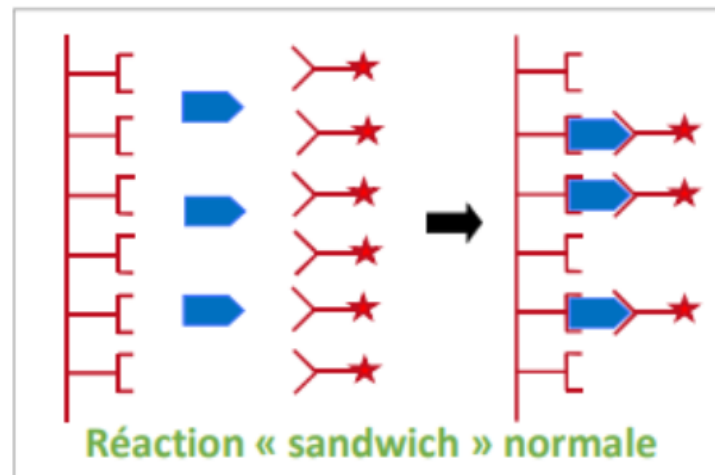
Adapté et reproduit après autorisation d'Elsevier (*The Lancet* 1998;352: 1455-61).
D2DR: sous-type 2 des récepteurs de la dopamine.

Vroonen et al, rev med suisse, 2013

LES PIEGES DU DOSAGE

- La macroprolactine est un complexe formé de molécules de PRL et d'IgG
- L'activité biologique de cette macroPRL est débattue mais n'a probablement aucune répercussion clinique
- Les interférences médicamenteuses (neuroleptique) doivent être écartées
- Les taux de PRL peuvent être faussés par plusieurs facteurs (stress, repas protéinés)

- L'effet « crochet »



APPORTS DE L'IMAGERIE

- L'imagerie par IRM est l'examen de référence pour les tumeurs hypophysaires.

- La classification des adénomes hypophysaires se fait en fonction de la taille:
 - Microadénome: < 10mm
 - Macroadénome: ≥ 10mm
 - Adénomes géants: ≥ 40mm

| | | | | |
|----------------------------|--|----------|----------|----------|
| Enclos | | A | B | C |
| Microadénome (< 10mm) I | | - | - | - |
| Adénome (> 10mm) II | | | | |
| Invasif | | | | |
| Localisé III | | | | |
| Diffus IV | | | | |

Classification radiologique des adénomes hypophysaires

Hardy J. Tumor of the pituitary gland, Atlas of tumor pathology, third series, fascicle 22, fig. 3-5

Intensity of prolactinoma on T2-weighted magnetic resonance imaging: towards another gender difference

Julie Kreutz^{1,5} · Laurent Vroonen² · Françoise Cattin³ · Patrick Petrossians² · Albert Thiry⁴ · Liliya Rostomyan² · Luaba Tshibanda¹ · Albert Beckers² · Jean-François Bonneville^{1,2}

Neuroradiology

DOI 10.1007/s00234-015-1519-3

- Etude rétrospective sur 82 patients (41H/41F)
- Evaluation de l'aspect en pT2
- Résultats:
 - Femme: hypersignal
 - Homme: signal plus hétérogène
 - Les cas « hyposignal » en pT2 ne sont quasi rencontrés que chez les hommes

Table 1 Summary of findings in women and men with prolactinomas

| | Women | Men | <i>P</i> |
|---------------------------------------|---------------|-----------------|----------|
| Total number | 41 | 41 | |
| Median age (years) | 29 [25; 38] | 44 [35; 54] | <0.001 |
| Basal prolactin levels (ng/ml) | 109 [65; 142] | 666 [250; 2607] | <0.001 |
| Maximal tumor diameter (mm) | 8 [6; 10] | 20 [16; 25] | <0.001 |
| Macroadenoma (%) | 10 (24 %) | 33 (80 %) | <0.001 |
| Prolactinomas with on T2 ¹ | <i>n</i> =35 | <i>n</i> =39 | <0.001 |
| HSI | 32 (91 %) | 15 (39 %) | |
| LSI | 1 (3 %) | 6 (15 %) | |
| ISI | 2 (6 %) | 18 (46 %) | |
| CSI (%) | 1 (10 %) | 13 (39 %) | NS |
| Optic chiasm compression (%) | 2 (20 %) | 11 (33 %) | NS |

T2-weighted magnetic resonance imaging characterization of prolactinomas and association with their response to dopamine agonists

M. C. Burlacu¹ · D. Maiter¹ · T. Duprez² · E. Delgrange³

Endocrine (2019) 63:323–331

<https://doi.org/10.1007/s12020-018-1765-3>

- Evaluation rétrospective sur 70 patients
- Résultats:
 - 80% hyperintenses en pT2
 - 40% hétérogènes en pT2
 - L'aspect hétérogène serait prédictif d'une moins bonne réponse

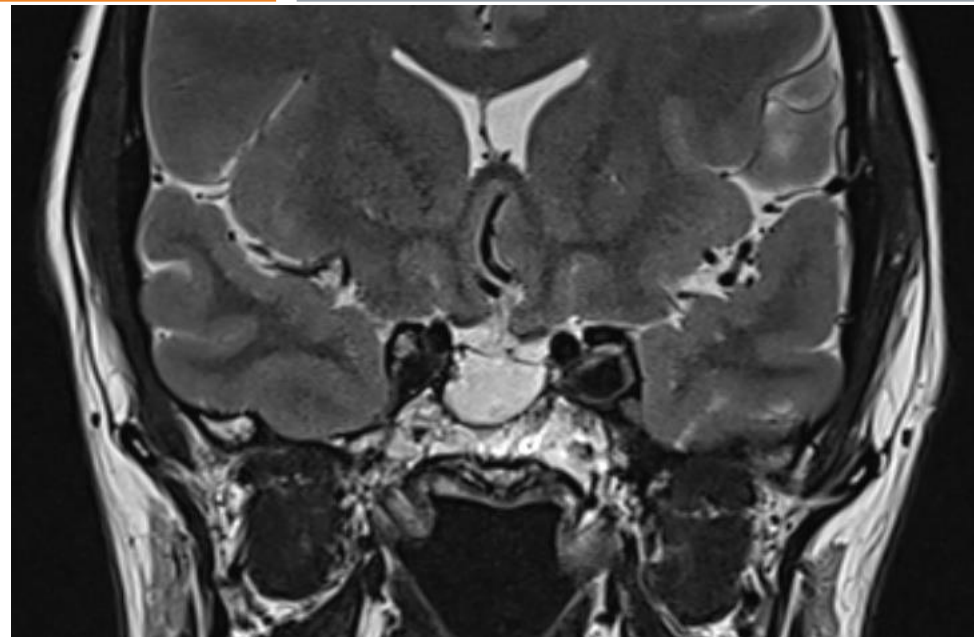
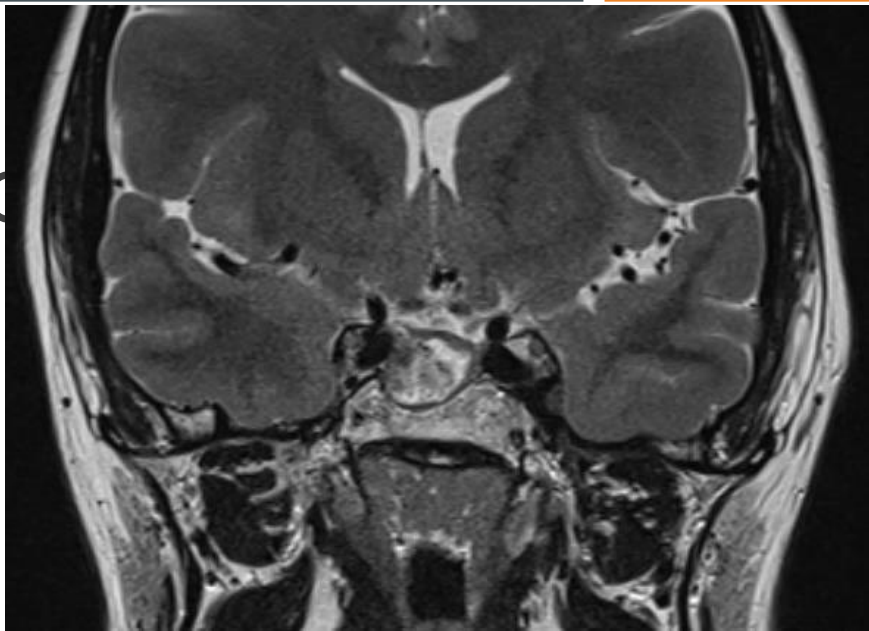
Table 3 Response to dopamine agonists in patients with homogeneous ($n = 33$) and heterogeneous ($n = 25$) prolactinomas evaluated by MRI after 1 year of DA treatment

| | Homogenous ($n = 33$) | Heterogenous ($n = 25$) | <i>p</i> -value |
|--|-------------------------|---------------------------|--------------------|
| CAB dose (mg/week) | 0.90 ± 0.46 | 1.21 ± 0.63 | 0.038 |
| CAB dose at 1 year (mg/week) | 0.80 ± 0.44 | 0.97 ± 0.64 | 0.226 |
| Time to MRI evaluation (months) | 11.6 ± 1.8 | 12.1 ± 1.9 | 0.369 |
| % With early PRL control | 23/29 (79.3%) | 14/24 (58.3%) | 0.098 |
| PRL value at 1 year (µg/L) | 9.9 [0.3–136.2] | 9.7 [0.6–236.8] | 0.366 ^a |
| % With normal PRL at 1 year | 28/33 (84.8%) | 15/25 (60.0%) | 0.032 |
| Tumor surface at 1 year (mm ²) | 36.0 [3.5–366.8] | 141.0 [15.6–488.0] | 0.003 |
| Surface decrease at 1 year (%) | −50.0 [−24.9 –84.1] | −51.9 [−127.4 –89.0] | 0.637 |
| % With tumor surface reduction > 50% | 17/33 (51.5%) | 13/25 (52.0%) | 0.971 |

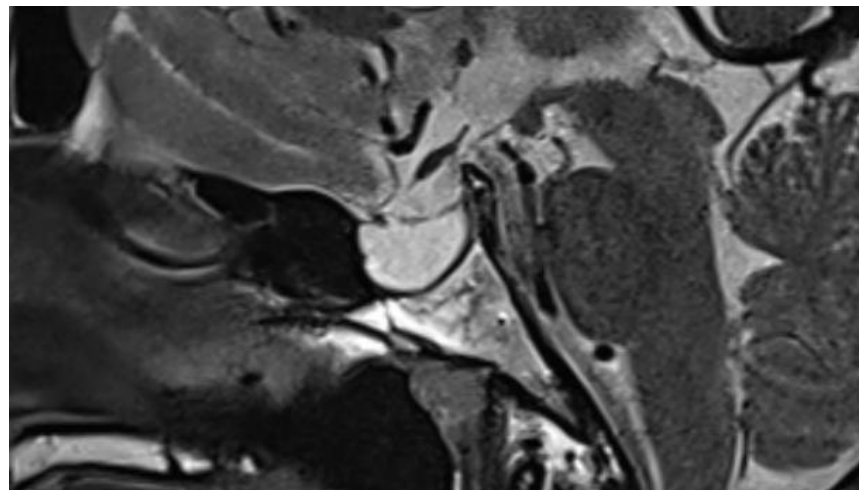
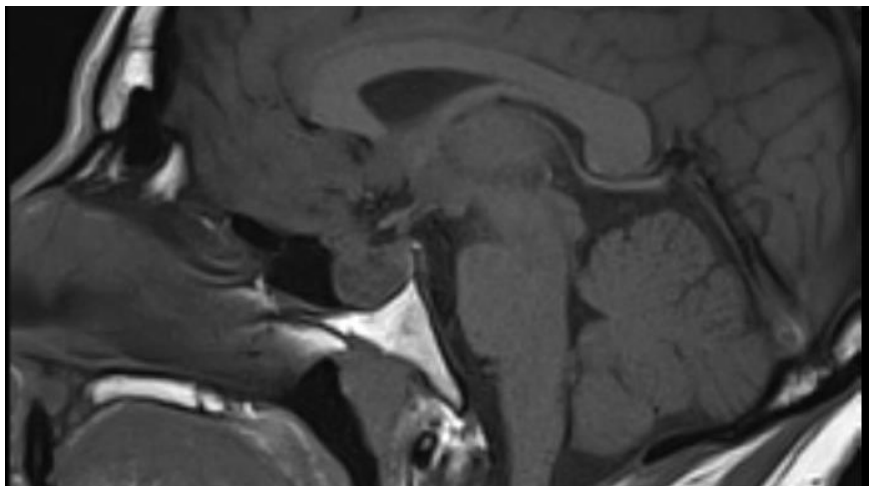
Table 1 General characteristics in patients with hypo/isointense ($n = 14$) and hyperintense ($n = 56$) prolactinomas

| | Hypo/isointense ($n = 14$) | Hyperintense ($n = 56$) | <i>p</i> -value |
|---|------------------------------|---------------------------|--------------------|
| Age at diagnosis (years) | 35.4 ± 11.3 | 35.4 ± 14.4 | 0.990 |
| Sex ratio (M/F) | 5/9 | 20/36 | 1.000 |
| % Macroadenomas | 5/14 (35.7%) | 36/56 (64.3%) | 0.052 |
| % Invasive tumors | 2/14 (14.3%) | 13/56 (23.2%) | 0.466 |
| Tumor height (mm) | 9.8 ± 8.0 | 14.62 ± 10.5 | 0.157 |
| Tumor surface (mm ²) | 55.0 [17.0–51.5] | 94.0 [19.1–1157.2] | 0.212 |
| T2 intensity ratio | 0.87 ± 0.10 | 1.61 ± 0.54 | <0.001 |
| PRL at diagnosis (µg/L) | 152.5 [47.0–1529.0] | 233.7 [49.7–6855.7] | 0.126 ^a |
| PRL at diagnosis (xULN) | 7.6 [1.38–127.4] | 11.9 [1.8–512.1] | 0.290 ^a |
| PRL ULN_area at diagnosis (µg/L/cm ²) | 13.6 [3.7–34.9] | 13.3 [3.1–47.1] | 0.631 ^a |

APPO



■ Cas



2013

2023

ASPECTS THERAPEUTIQUES

- Pourquoi traiter:
 - Pour restaurer la fertilité
 - Pour protéger les structures adjacentes et réduire la taille de l'adénome
 - Pour améliorer les symptômes



ASPECTS THERAPEUTIQUES

- Options thérapeutiques:
 - Le traitement médicamenteux
 - La chirurgie
 - La radiothérapie

ASPECTS THERAPEUTIQUES – TRAITEMENT MÉDICAMENTEUX

- Il se base sur l'usage d'agonistes dopaminergiques (du récepteur D2DR)
- Parmi les traitements disponibles:
 - Les dérivés de l'ergot de seigle: lisuride, pergolide, bromocriptine et cabergoline
 - Non dérivés de l'ergot de seigle: quinagolide
- Depuis les années 80, la cabergoline s'est imposée en traitement de première intention
 - Meilleure efficacité sur le contrôle humoral et tumoral
 - Meilleure tolérance clinique
 - Facilité d'utilisation



Claviceps purpurea – ergot de seigle

L'ERGOT DE SEIGLE - INTOXICATION

- Forme aiguë
 - Intoxication sévère
 - Convulsions
 - Diarrhées, nausées
 - Hallucinations (LSD)
- Forme chronique
 - Gangrène
 - Desquamation
 - Vasoconstriction



« Les mendiants »
Pieter Bruegel l'Ancien
1568

| | Bromocriptine | Cabergoline | Pergolide | Lisuride | Quinagolide |
|------------|----------------------|--------------------|------------------|-----------------|--------------------|
| Origine | Ergot de seigle | Ergot de seigle | Ergot de seigle | Ergot de seigle | Synthétique |
| Demi-vie | 6-8h | 63-68h | 27h | | 11h |
| Récepteurs | D1 et D2 | D2 | D2 | 5-HT – D2 | D2 |
| | | | | | |
| | | | | | |

- Taux de réponse à la bromocriptine : 70%
- Taux de réponse à la cabergoline : 80%

CABERGOLINE

- La cabergoline représente une thérapeutique efficace:
 - Prise hebdomadaire majorant la compliance
 - Normalisation des taux de PRL chez 90% des microprolactinomes et 80% des macroadénomes avec une dose moyenne de 1mg/semaine
 - Diminution significative de la taille tumorale chez 70-90% des patients après 24 mois
 - Disparition complète de la tumeur chez 40% des microprolactinomes et 10% des macroprolactinomes
 - Normalisation des taux de PRL chez 70% des patients ayant présenté une « résistance » à la bromocriptine

Verhelst et al, JCEM, 1999
Di Sarno et al, JCEM, 2001

TRAITEMENT – AUTRES APPROCHES

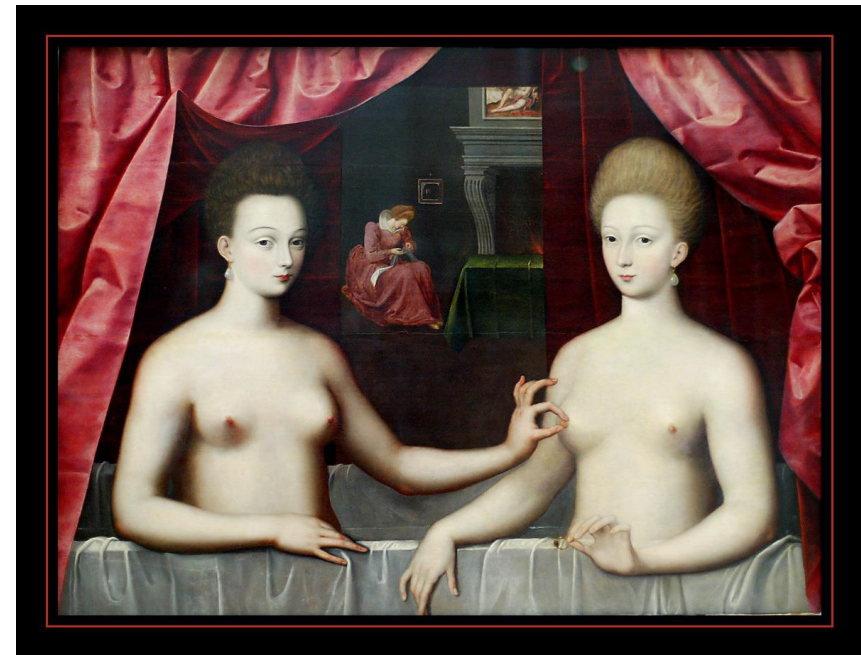
- Chirurgicale
 - En cas de macroadénome compressif
 - En cas de souhait de s'affranchir d'un traitement au long cours
 - Patiente jeune avec projet de fertilité ?
- Radiothérapie
 - A réserver en cas de récurrence ou d'inefficacité des autres modalités thérapeutiques

ECUEILS AU TRAITEMENT MEDICAMENTEUX

- Résistance



- Atteintes cardiaques



RESISTANCE AU TRAITEMENT MEDICAMENTEUX

- Résistance au traitement par cabergoline
 - Incapacité à normaliser les taux de PRL et à diminuer d'au moins 50% la taille de l'adénome
 - Dose de bromocriptine : 15mg/jour
 - Dose de cabergoline : 2mg/semaine
 - 20 à 30% des cas traités par bromocriptine
 - 10 à 20% des cas traités par cabergoline

Failure to normalize prolactin levels and
to decrease tumour size $\geq 50\%$ *

| Cross-study comparisons | bromocriptine | pergolide | cabergoline |
|----------------------------|---------------|-----------|-------------|
| Biological resistance | 24% | 13% | 11% |
| Tumor shrinkage resistance | 36% | 14% | 4% |

*Molitch ME. Pituitary 8: 43-52; 2005

CLINICAL STUDY

Prolactinomas resistant to standard doses of cabergoline: a multicenter study of 92 patients

Laurent Vroonen^{1,*}, Marie-Lise Jaffrain-Rea^{2,3,*}, Patrick Petrossians^{1,*}, Gianluca Tamagno^{1,4}, Philippe Chanson^{5,6,7}, Lucio Vilar⁸, Françoise Borson-Chazot^{9,10}, Luciana A Naves¹¹, Thierry Brue¹², Blandine Gatta¹³, Brigitte Delemer¹⁴, Enrica Ciccarelli¹⁵, Paolo Beck-Peccoz¹⁶, Philippe Caron¹⁷, Adrian F Daly¹ and Albert Beckers¹

- Etude internationale multicentrique rétrospective
- Résistance définie par une incapacité de normaliser les taux de PRL à la dose minimale de cabergoline de 2mg/semaine après un suivi d'au moins 6 mois
- 12 centres – 92 patients
 - 10 européens
 - 2 sud américains
- Données épidémiologiques
 - Sexe, âge au diagnostic
- Données cliniques
 - Aménorrhée, impotence, céphalées,...
- Données biologiques et radiologiques



RESISTANCE - CARACTERISTIQUES

| | Resistant prolactinomas | Sporadic adenomas |
|------------------------------|-------------------------|-------------------|
| Diagnosis before 50 year old | 47 ♀ / 31 ♂ | 10 ♀ / 1 ♂ |
| Diagnosis after 50 year old | 3 ♀ / 11 ♂ | 1 ♀ / 1 ♂ |

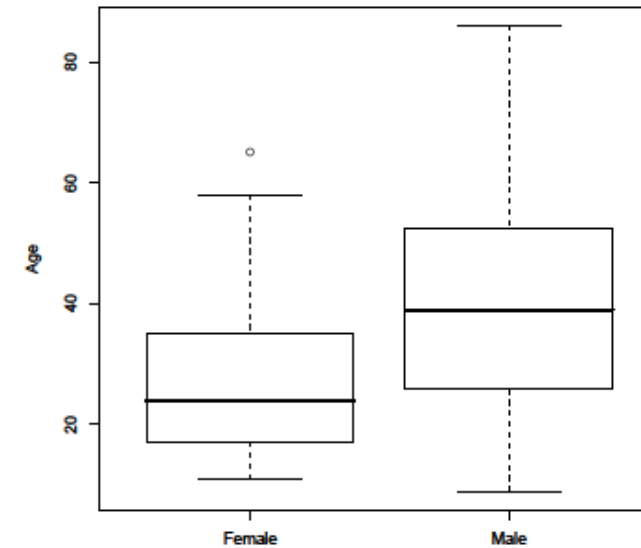


Prépondérance relative de patients masculins (par rapport au mode de présentation « classique ») parmi les adénomes résistants

RESISTANCE - CARACTERISTIQUES

- Median age at diagnosis : **32.0 yr** +/- 16.1 (range 9-86 yr)
 - Females: 26.6 yr +/- 12.2 (range 11-65 yr)
 - Males: 38.8 yr +/- 17.6 (range: 9-86 yr)

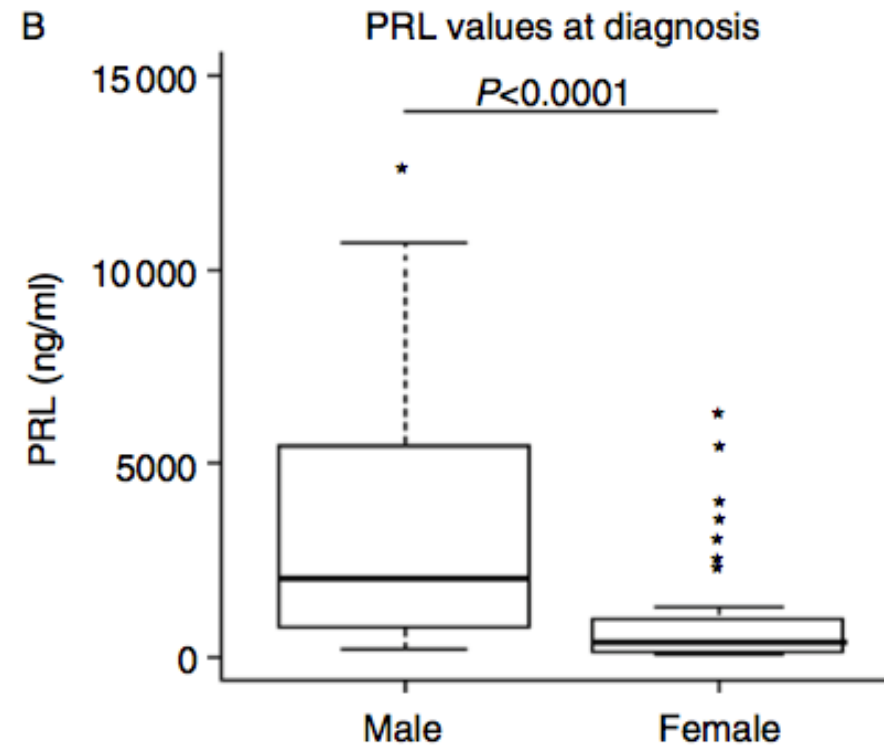
Male vs. Female $P=0.0003$



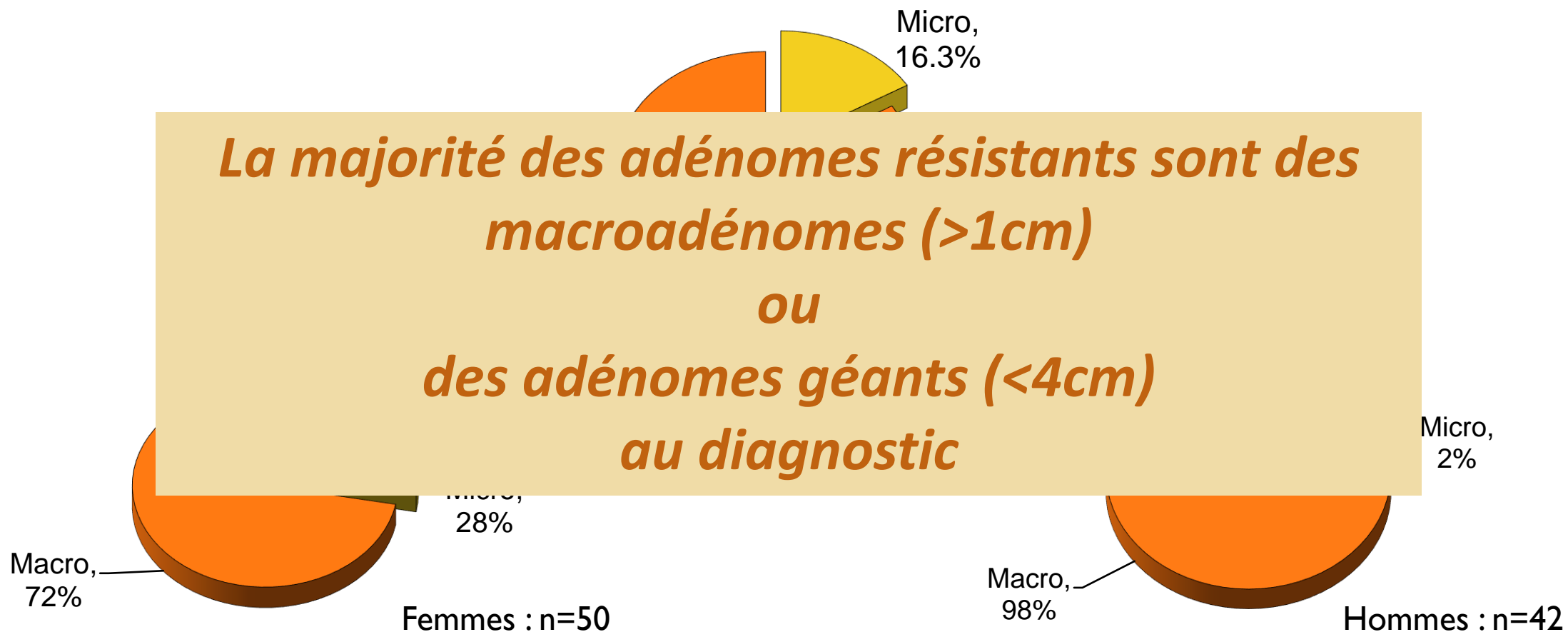
RESISTANCE - CARACTERISTIQUES

- **Median prolactin level:**
 - 755 ng/mL (50.6-25640)
 - 5 missing data
- Women: 47 cases
 - 363 ng/mL (range: 50.6-25640)
- Men : 40 cases
 - 1990 ng/mL (range: 202-20000)

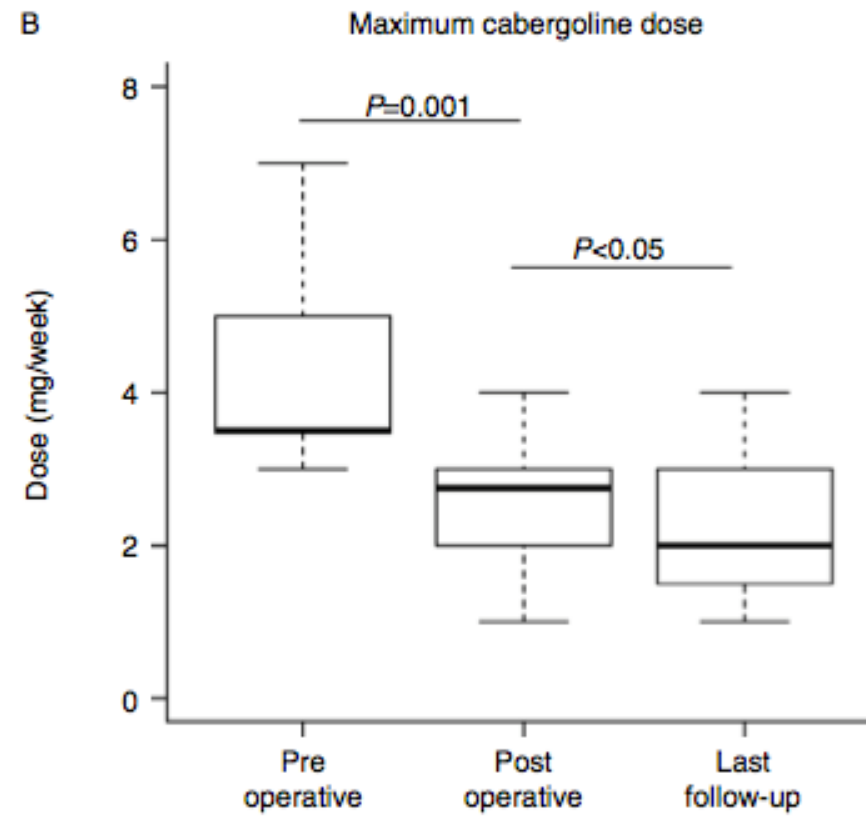
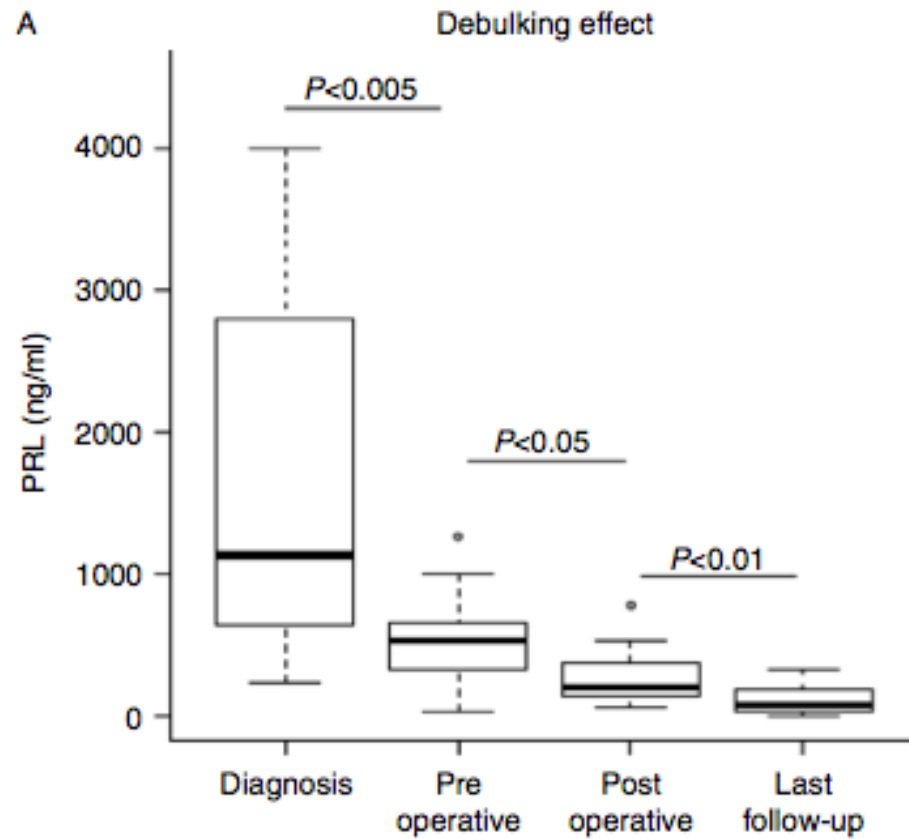
Male vs Female $p < 0.0001$



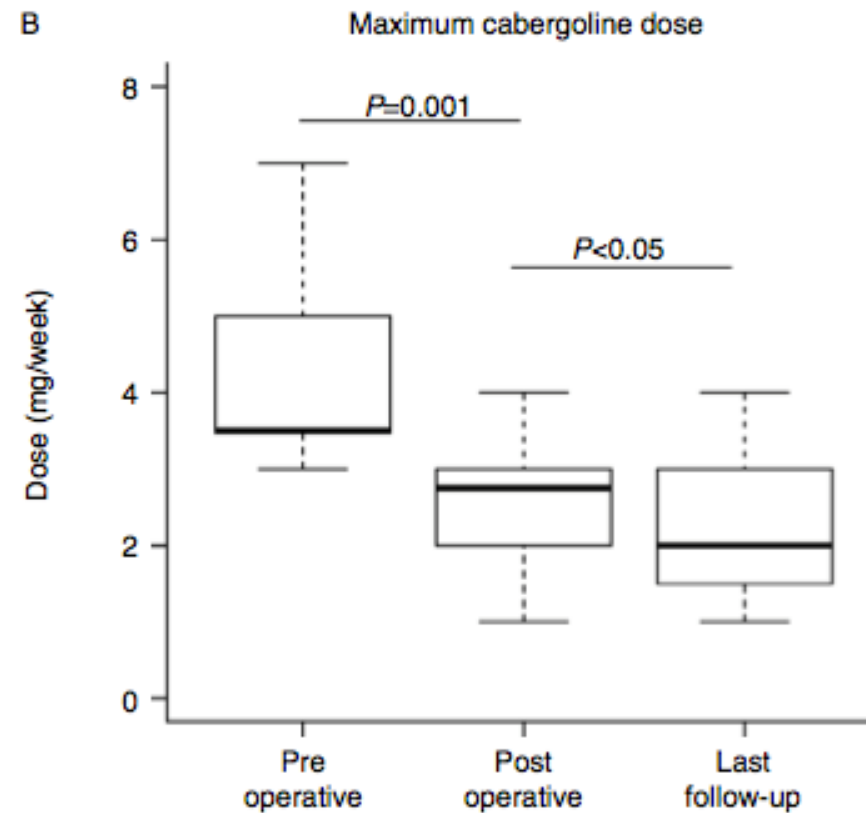
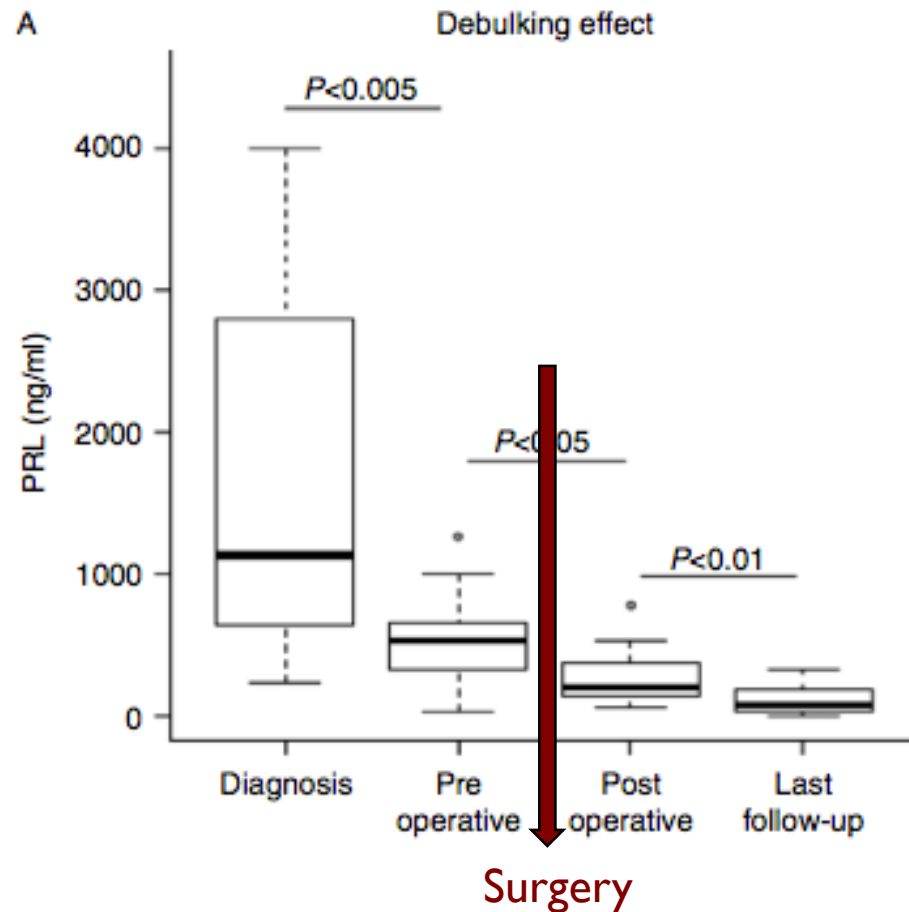
RESISTANCE - CARACTERISTIQUES



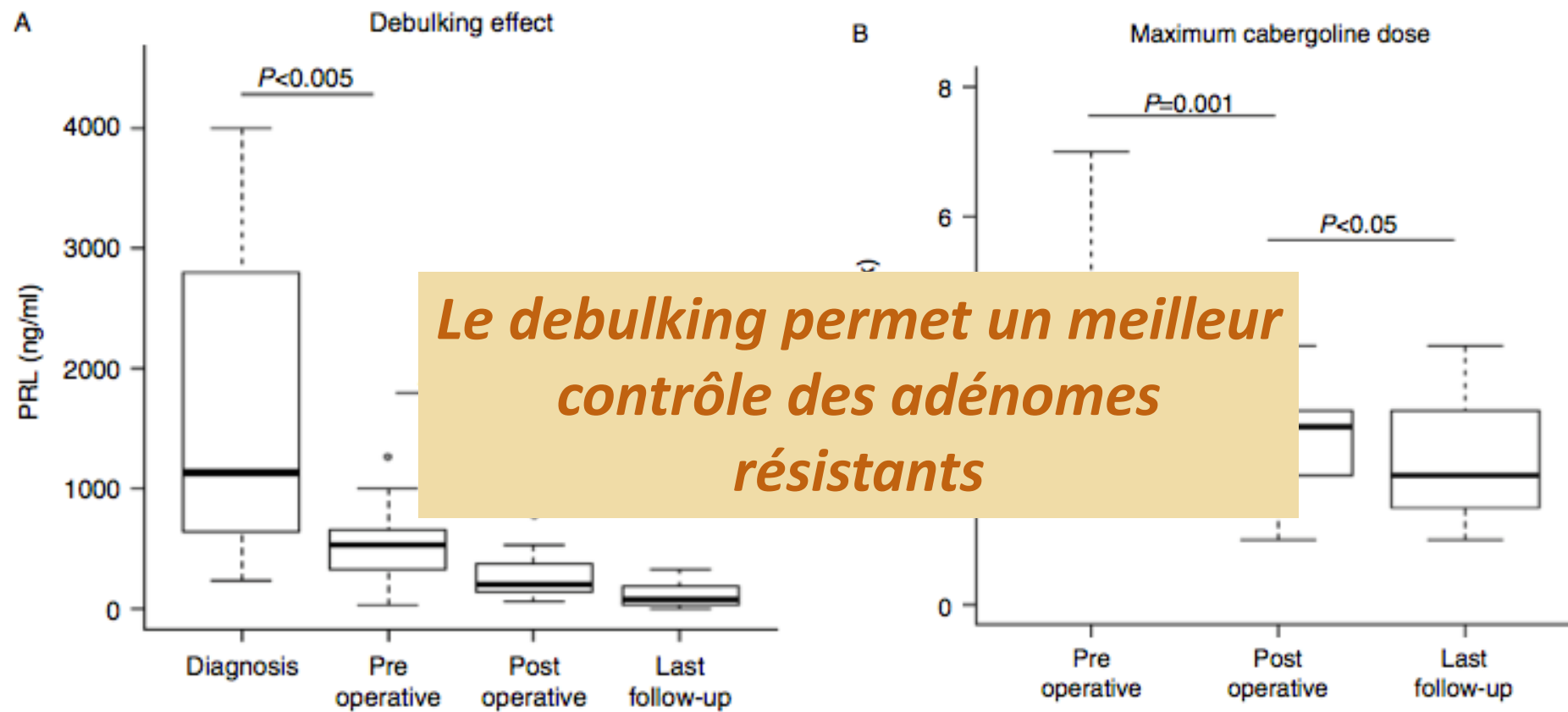
RESISTANCE - CARACTERISTIQUES



RESISTANCE - CARACTERISTIQUES

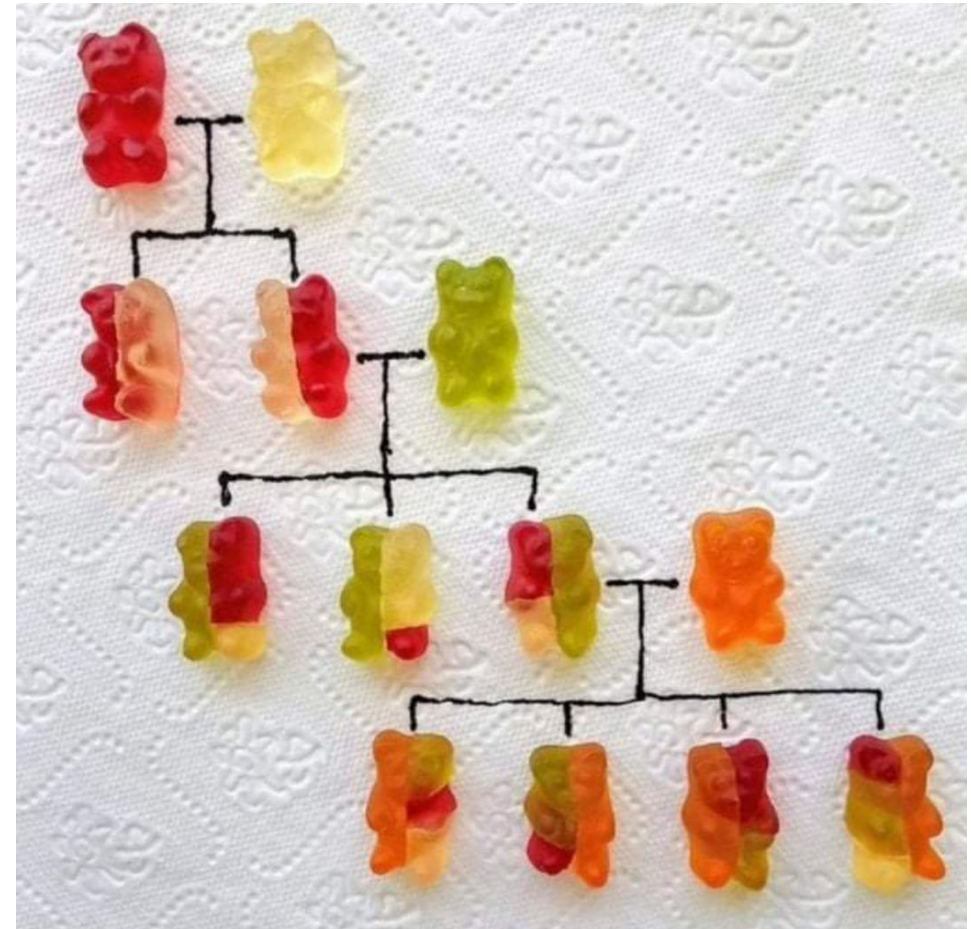


RESISTANCE - CARACTERISTIQUES



RESISTANCE - CARACTERISTIQUES

- 5 patients avec MEN1
 - 4 mutations *MEN1*
- 3 patients FIPA
 - 1 mutation *AIP*
- 22 cas sporadiques avec recherche *AIP* :
 - 3 mutations *AIP*
 - 1 variant *AIP*



RESISTANCE - CARACTERISTIQUES

- 5 patients avec MEN1
 - 4 mutations *MEN1*

- 3 patients
- 1 mutation

Une anomalie génétique est retrouvée dans 13% des prolactinomes résistants

- 22 cas sporadiques avec recherche *AIP* :
 - 3 mutations *AIP*
 - 1 variant *AIP*



PROLACTINOMES RESISTANTS : CONCLUSIONS

- Les prolactinomes résistants:
 - Représentent une minorité des prolactinomes (~3,4%)
 - Touchent majoritairement le sexe masculin
 - Sont des macroadénomes (>80%) ou sont invasifs (>50%)
 - Les taux de PRL au diagnostic sont plus élevés dans le sexe masculin
 - Une résistance secondaire est retrouvée dans 8,7% de nos cas
 - Le debulking améliore la prise en charge
 - Une anomalie génétique (FIPA, MEN, carcinome) est retrouvée dans 13% des cas
 - La prise en charge de ces adénomes nécessite une approche « multimodale », médicamenteuse, chirurgicale ou de radiothérapie
 - ...mais qui s'avère souvent insuffisante au contrôle final!



Sisyphes - Titien
1548 - 1549
Musée du Prado

ATTEINTES CARDIAQUES



ORIGINAL ARTICLE

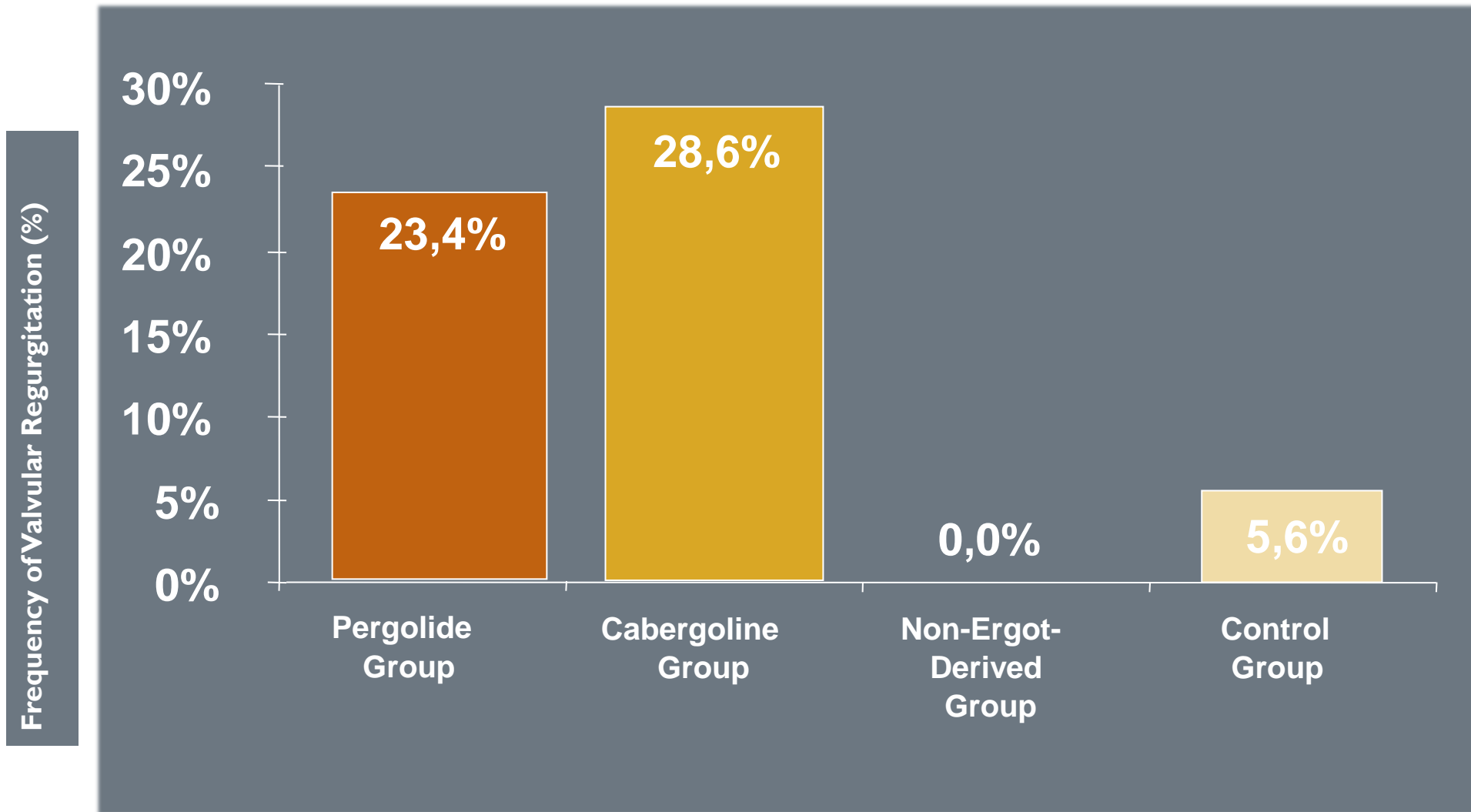
Dopamine Agonists and the Risk of Cardiac-Valve Regurgitation

René Schade, M.D., Frank Andersohn, M.D., Samy Suissa, Ph.D.,
Wilhelm Haverkamp, M.D., Ph.D., and Edeltraut Garbe, M.D., Ph.D.

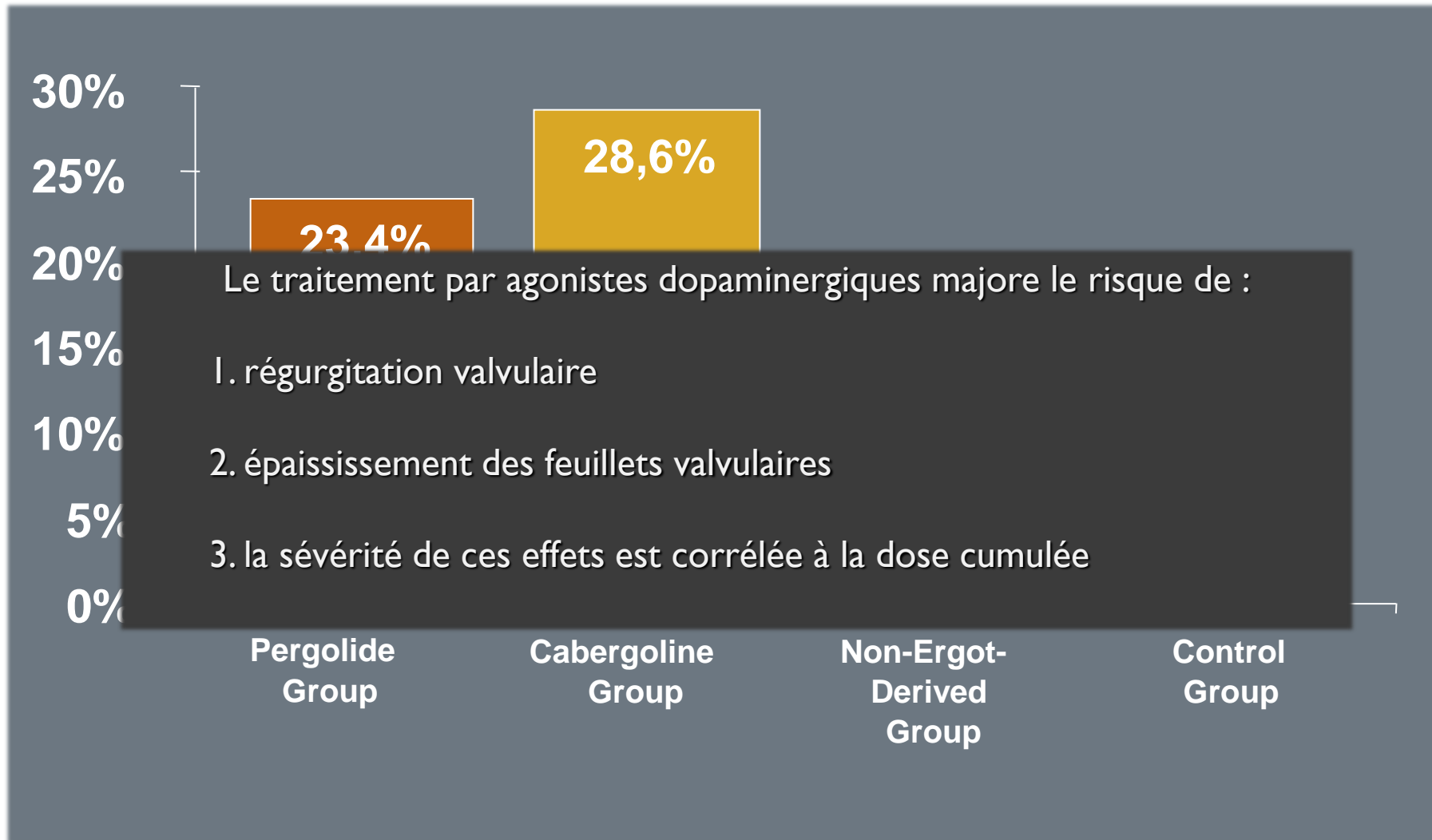
Valvular Heart Disease and the Use of Dopamine Agonists for Parkinson's Disease

Renzo Zanettini, M.D., Angelo Antonini, M.D., Gemma Gatto, M.D.,
Rosa Gentile, M.D., Silvana Tesei, M.D., and Gianni Pezzoli, M.D.

N Engl J Med 2007;356



Frequency of Valvular Regurgitation (%)



Le traitement par agonistes dopaminergiques majore le risque de :

- 1. régurgitation valvulaire
- 2. épaissement des feuillets valvulaires
- 3. la sévérité de ces effets est corrélée à la dose cumulée

ATTEINTES VALVULAIRES – LA PROBLEMATIQUE « ENDOCRINIENNE »



CLINICAL STUDY

Cabergoline and the risk of valvular lesions in endocrine disease

Patrizio Lancellotti¹, Elena Livadariu², Muriel Markov¹, Adrian F Daly², Maria-Cristina Burlacu², Daniela Betea², Luc Pierard¹ and Albert Beckers²

Departments of ¹Cardiology and ²Endocrinology, Centre Hospitalier Universitaire de Liège, Domaine Universitaire du Sart-Tilman, University of Liège, B-4000 Liège, Belgium

(Correspondence should be addressed to P Lancellotti; Email: plancellotti@chu.uig.ac.be; A Beckers; Email: albert.beckers@chu.uig.ac.be)

- Pas de régurgitation valvulaire significative
- Deux patients traités présentaient une régurgitation mitrale modérée
- 5,9% des patients présentaient un épaissement des feuillets
 - Non corrélé à la dose cumulée
 - Deux patients avec épaissement diffus
- Pas de patients avec restriction valvulaire aortique ou tricuspide
- Dose cumulée médiane : 204mg (18-1718)



| Characteristic | Controls (n=51) | Patients (n=102) | P value |
|---|-----------------|-----------------------|-----------|
| Systolic arterial pressure (mmHg) | 132.3 ± 11.9 | 128.4 ± 14.3 | NS |
| Valvular regurgitation (n (%)) | | | |
| Aortic – mild/moderate/severe | 5 (9.8%)/0/0 | 17 (16.7%)/0/0 | NS |
| Mitral – mild/moderate/severe | 22 (43.1%)/0/0 | 46 (45.1%)/2 (2.0%)/0 | NS |
| Tricuspid – mild/moderate/severe | 21 (41.2%)/0/0 | 51 (50%)/0/0 | NS |
| Pulmonary – mild/moderate/severe | 19 (37.3%)/0/0 | 36 (35.3%)/1(1.0%)/0 | NS |
| Valvular restriction (n (%)) | | | |
| Leaflet thickening of aortic/mitral/tricuspid valve | 0/0/0 | 0/6 (5.9%)/0 | NS (0.08) |
| Mitral valve tenting area – cm ² | 1.23 ± 0.22 | 1.34 ± 0.32 | 0.03 |

RAPID COMMUNICATION

Low dose cabergoline for hyperprolactinaemia is not associated with clinically significant valvular heart disease

Ammar Wakil, Alan S Rigby¹, Andrew L Clark², Anna Kallvikbacka-Bennett² and Stephen L Atkin³

Michael White Diabetes Centre, Hull Royal Infirmary, Brocklehurst Building, 220-236 Anlaby Road, Hull HU3 2RW, UK, ¹Department of Academic Cardiology, University of Hull, Hull, UK, ²Castle Hill Hospital, Castle Road, Cottingham, UK and ³Department of Endocrinology, Diabetes and Metabolism, Hull York Medical School, Hull, UK

(Correspondence should be addressed to A Wakil; Email: ammar.wakil@gmail.com)

Pituitary. 2009;12(3):153-7. doi: 10.1007/s11102-008-0134-2.

Long-term cabergoline therapy is not associated with valvular heart disease in patients with prolactinomas.

Vallette S¹, Serri K, Rivera J, Santagata P, Delorme S, Garfield N, Kahtani N, Beauregard H, Aris-Jilwan N, Houde G, Serri O.

+ Author information

Clin Endocrinol (Oxf). 2009 Jan;70(1):104-8. doi: 10.1111/j.1365-2265.2008.03458.x.

Valvular heart disease and the use of cabergoline for the treatment of prolactinoma.

Herring N¹, Szmigielski C, Becher H, Karavitaki N, Wass JA.

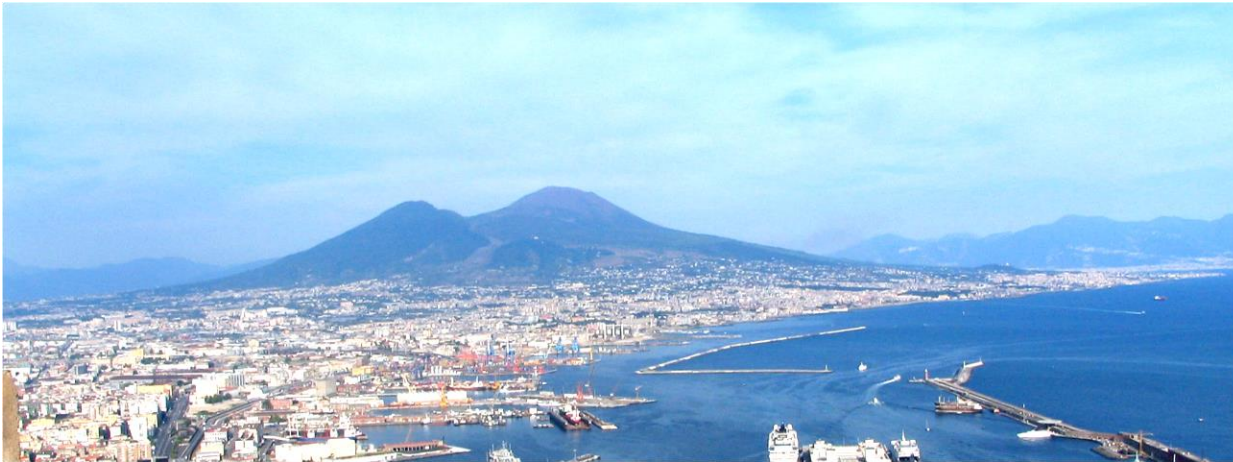
+ Author information

Eur J Endocrinol. 2010 Apr;162(4):667-75. doi: 10.1530/EJE-09-0989. Epub 2010 Jan 13.

Absence of major fibrotic adverse events in hyperprolactinemic patients treated with cabergoline.

Lafeber M¹, Stades AM, Valk GD, Cramer MJ, Teding van Berkhout F, Zelissen PM.

+ Author information



Increased Prevalence of Tricuspid Regurgitation in Patients with Prolactinomas Chronically Treated with Cabergoline

Annamaria Colao, Maurizio Galderisi, Antonella Di Sarno, Moira Pardo, Maria Gaccione, Marianna D'Andrea, Ermelinda Guerra, Rosario Pivonello, Giuseppe Lerro, and Gaetano Lombardi

Department of Molecular and Clinical Endocrinology and Oncology (A.C., A.D.S., M.Gac., M.D., E.G., R.P., G.Lo.), Section of Endocrinology, and Department of Clinical and Experimental Medicine (M.Gal., M.P., G.Le.) Section of Cardioangiology, Federico II University of Naples, 80131 Naples, Italy

Aortic Valve Calcification and Mild Tricuspid Regurgitation But No Clinical Heart Disease after 8 Years of Dopamine Agonist Therapy for Prolactinoma

Marleen Kars, Victoria Delgado, Eduard R. Holman, Richard A. Feelders, Johannes W. A. Smit, Johannes A. Romijn, Jeroen J. Bax, and Alberto M. Pereira

Departments of Endocrinology and Metabolic Diseases (M.K., J.W.A.S., J.A.R., A.M.P.) and Cardiology (V.D., E.R.H., J.J.B.), Leiden University Medical Center, 2300 RC Leiden, The Netherlands; and Department of Internal Medicine (R.A.F.), Section of Endocrinology, Erasmus Medical Center, 3000 DR Rotterdam, The Netherlands



ET EN PROSPECTIF...?

No Evidence of a Detrimental Effect of Cabergoline Therapy on Cardiac Valves in Patients with Acromegaly

Luigi Maione,* Cyril Garcia,* Amir Bouchachi, Nozha Kallel, Patrick Maison, Sylvie Salenave, Jacques Young, Patrick Assayag, and Philippe Chanson

J Clin Endocrinol Metab. 2012 Sep;97(9):E1714-9.



« If I have seen further it is by standing on the shoulders of giants »
Isaac Newton

ATTEINTE VALVULAIRE – MAIONE ET AL.

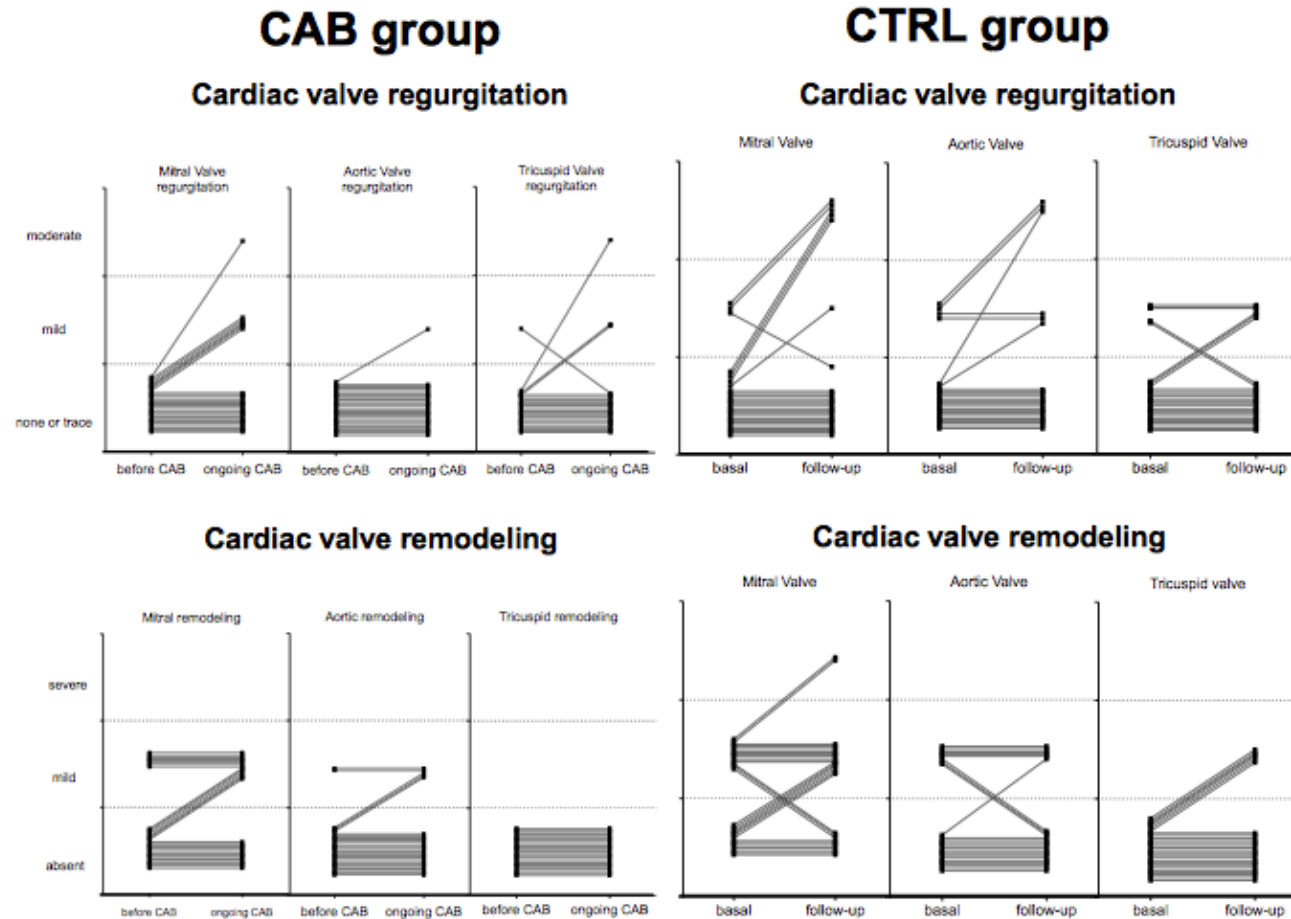
- Etude transversale:
 - 42 patients – 46 cas contrôles « matchés »
 - Dose cumulative 203mg (15-990)
 - Période médiane 35 mois (4-132)
 - Dose médiane hebdomadaire 1mg (0,5-3,5)
- Etude longitudinale
 - 26 patients – 26 cas contrôles « matchés »
 - Suivi de 4 ans minimum

ATTEINTE VALVULAIRE – MAIONE ET AL. PARTIM TRANSVERSALE

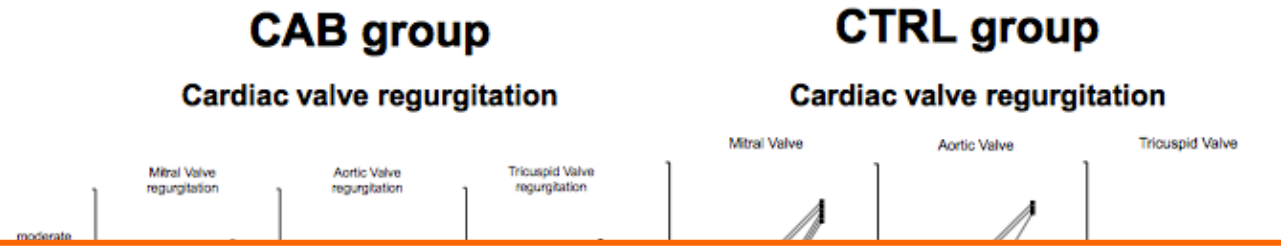
| | Cas (n=42) | Contrôles (n=46) | |
|---|------------|------------------|------|
| Cardiac valve status | | | |
| Patients with any valve regurgitation (more than trace) (%) | 12 (28.6) | 14 (30.4) | 0.85 |
| Patients with any valve remodeling (%) | 18 (42.3) | 28 (60.9) | 0.09 |
| Mitral regurgitation | | | |
| Mild | 8 | 5 | |
| Moderate | 1 | 3 | |
| Total (mild + moderate) (%) | 9 (21) | 8 (17) | 0.67 |
| Mitral leaflet remodeling | | | |
| Mild | 17 | 25 | |
| Moderate | 0 | 1 | |
| Total (mild + moderate) (%) | 17 (40.5) | 26 (57.8) | 0.11 |
| Aortic regurgitation | | | |
| Mild | 1 | 7 | |
| Moderate | 1 | 3 | |
| Total (mild + moderate) (%) | 2 (4.8) | 10 (22.2) | 0.02 |
| Aortic sigmoid leaflet remodeling | | | |
| Mild (%) | 7 (16.7) | 17 (37.8) | 0.03 |
| Tricuspid regurgitation | | | |
| Mild | 3 | 3 | |
| Moderate | 1 | 1 | |
| Total (mild + moderate) (%) | 4 (9.8) | 3 (6.5) | 0.59 |
| Tricuspid leaflet remodeling | | | |
| Mild (%) | 0 | 1 (2.2) | 1 |

■ Cas (n=

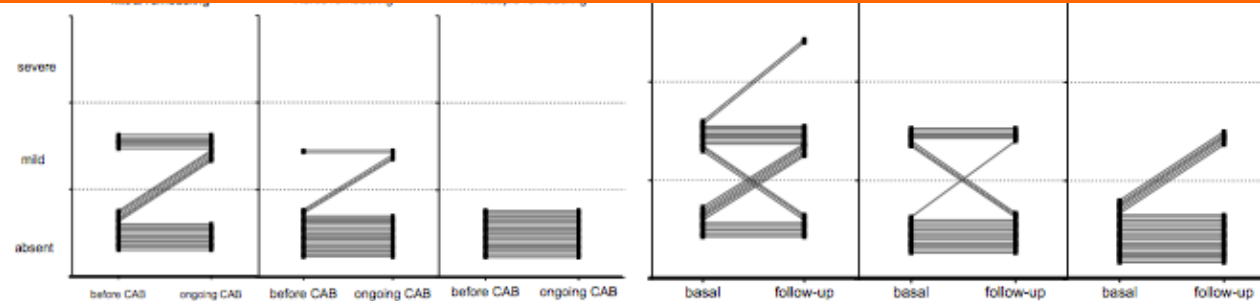
ATTEINTE VALVULAIRE – MAIONE ET AL. PARTIM LONGITUDINALE



ATTEINTE VALVULAIRE – MAIONE ET AL. PARTIM LONGITUDINALE



The incidence of new valve regurgitation and remodeling was similar in the CAB and CTRL groups (38.1 vs. 20%, $P = 0.43$; and 43.8 vs. 36.4%, $P = 0.70$, respectively).



Clin Endocrinol (Oxf). 2012 Jul;77(1):99-105. doi: 10.1111/j.1365-2265.2011.04326.x.

Changes in heart valve structure and function in patients treated with dopamine agonists for prolactinomas, a 2-year follow-up study.

Delgado V¹, Biermasz NR, van Thiel SW, Ewe SH, Marsan NA, Holman ER, Feelders RA, Smit JW, Bax JJ, Pereira AM.

- 74 patients
- Follow-up 2 ans
- 23% Homme
- Dose cumulée : 401 mg +/- 55mg
- Taux de calcification aortique élevée
(Kars et al, 2008)



PAS DE MODIFICATION

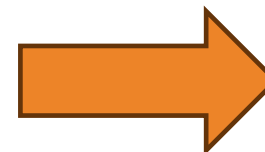
CLINICAL STUDY

Safety of long-term treatment with cabergoline on cardiac valve disease in patients with prolactinomas

Renata S Auriemma, Rosario Pivonello, Ylenia Perone, Ludovica F S Grasso, Lucia Ferreri, Chiara Simeoli, Davide Iacuanello, Maurizio Gasperi¹ and Annamaria Colao

- 40 patients
- 29 Femmes
- Age : 38,7 +/- 12,5 ans
- Dose cumulée sur 60 mois : 149mg (48 – 1260)

| | Baseline (A) | 24 Months (B) | 60 Months (C) | P (A vs B) | P (B vs C) | P (A vs C) |
|-----------------------------------|--------------|---------------|---------------|------------|------------|------------|
| PRL levels (µg/l) | 789.3±239.3 | 13.6±22.4 | 3.4±6.5 | 0.003 | 0.003 | <0.001 |
| CAB cumulative dose/mg (range) | - | 48 (12-588) | 149 (48-1260) | - | - | - |
| Mitral valve regurgitation (%) | | | | | | |
| Total | 20 | 25 | 25 | 0.79 | 1 | 0.79 |
| Trace | 17.5 | 22.5 | 22.5 | 0.78 | 1 | 0.78 |
| Mild | 2.5 | 2.5 | 2.5 | 1 | 1 | 1 |
| Moderate | 0 | 0 | 0 | - | - | - |
| Severe | 0 | 0 | 0 | - | - | - |
| Aortic valve regurgitation (%) | | | | | | |
| Total | 2.5 | 5 | 5 | 0.92 | 1 | 0.92 |
| Trace | 2.5 | 2.5 | 2.5 | 1 | 1 | 1 |
| Mild | 0 | 2.5 | 2.5 | 0.89 | 1 | 0.89 |
| Moderate | 0 | 0 | 0 | - | - | - |
| Severe | 0 | 0 | 0 | - | - | - |
| Pulmonic valve regurgitation (%) | | | | | | |
| Total | 10 | 12.5 | 12.5 | 0.89 | 1 | 0.89 |
| Trace | 10 | 12.5 | 12.5 | 0.89 | 1 | 0.89 |
| Mild | 0 | 0 | 0 | - | - | - |
| Moderate | 0 | 0 | 0 | - | - | - |
| Severe | 0 | 0 | 0 | - | - | - |
| Tricuspid valve regurgitation (%) | | | | | | |
| Total | 40 | 40 | 40 | 0.89 | 0.89 | 0.78 |
| Trace | 35 | 35 | 37.5 | 1 | 0.89 | 0.89 |
| Mild | 5 | 5 | 2.5 | 0.89 | 1 | 0.89 |
| Moderate | 0 | 0 | 0 | - | - | - |
| Severe | 0 | 0 | 0 | - | - | - |



PAS DE MODIFICATION

Prospective, long-term study of the effect of cabergoline on valvular status in patients with prolactinoma and idiopathic hyperprolactinemia

Laurent Vroonen¹ · Patrizio Lancellotti² · Monica Tomé Garcia¹ · Raluca Dulgheru² ·
Matilde Almanza¹ · Ibrahima Maiga¹ · Julien Magne² · Patrick Petrossians¹ ·
Renata Auriemma¹ · Adrian F. Daly¹ · Albert Beckers¹

- 101 patients
 - 70 Femmes – 31 Hommes
- Age au diagnostic
 - Médiane 41,5 (17 – 72) ans
- Facteurs de risque cardiovasculaires (n=99)
 - Tabac : 19
 - Dyslipidémie : 26
 - HTA : 22
 - Obésité : 28
 - Diabète : 10
- Taille adénome:
 - 44 macro
 - 41 micro
 - 11 non adénomateux
- PRL au diagnostic:
 - Médiane 2100µU/mL (97,3 – 300000)
- Autre traitement:
 - Chirurgie (n=25)
 - Traitement médical (n=16)
 - Chirurgie + tt médical (n=11)
 - Chirurgie + radiothérapie (n=1)
- Dose cumulée de cabergoline:
 - 277,9mg (4 – 3173)
- Médiane du temps total d'exposition:
 - 125 mois (12 – 310)
 - Au diagnostic, 1 patient avec calcification
 - Homme de 77 ans, 1^{ère} ETT

ATTEINTES VALVULAIRES - CONCLUSIONS

- Pas de risque significativement majoré à la prise d'agonistes dopaminergiques aux doses « endocriniennes »
- Les seules anomalies rapportées (case report) intéressent la valve tricuspide (densité de récepteur 5HT1 ?)
- La cabergoline reste donc le traitement de choix dans ce type de pathologie



ADENOME A PRL ET GROSSESSE



GROSSESSE

- Un des buts du traitement est de restaurer la fertilité.
- La cabergoline s'avère efficace pour atteindre cet objectif MAIS, elle n'est pas autorisée en cas de grossesse
 - La bromocriptine passe le placenta chez l'Homme, la cabergoline chez l'animal
 - Les patientes sous traitement en âge de fertilité doivent observer une contraception
 - (NB: les grossesses menées à terme alors qu'un traitement par bromocriptine ou cabergoline était observé dans les premières semaines n'ont pas développer de complications)

GROSSESSE

- Au cours de la grossesse, il convient de surveiller une éventuelle majoration de taille de l'adénome
 - 21% des macroadénomes non traités (chirurgie ou radiothérapie) se majorent (*Molitch et al, EJE, 2015*)
 - En cas de traitement préalable, 2,4% des microadénomes ou 4,7% des macroadénomes augmentent de taille (*Molitch et al, EJE, 2015*)
 - 4,5% des microadénomes présentent une croissance « asymptotique » en cours de grossesse (*Molitch et al, NEJM, 1985*)
 - 20% à 30% des macroadénomes présentent une croissance en cours de grossesse (*Molitch et al, J Reprod Med, 1999*)



La taille a de l'importance!

GROSSESSE

- Le suivi en cas de grossesse sera basé:
 - En cas de microadénome, sur les plaintes cliniques (céphalées, altération du champ visuel,...); en cas de doute, réalisation d'une IRM sans gadolinium
 - En cas de macroadénome initial, sur la réalisation d'un champ visuel trimestriel (+ IRM sans gadolinium?)
- Le traitement, si il doit être instauré, sera basé dans un premier temps sur la bromocriptine.
- Le dosage de PRL est de peu d'intérêt en cours de grossesse

GROSSESSE

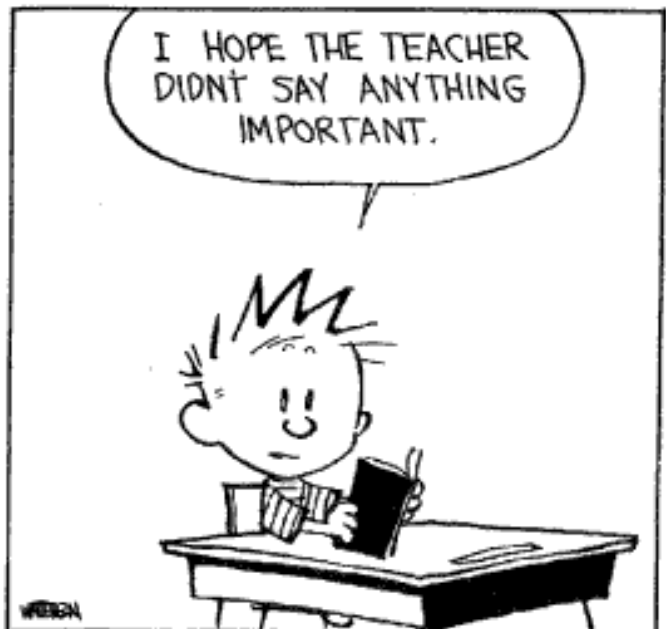
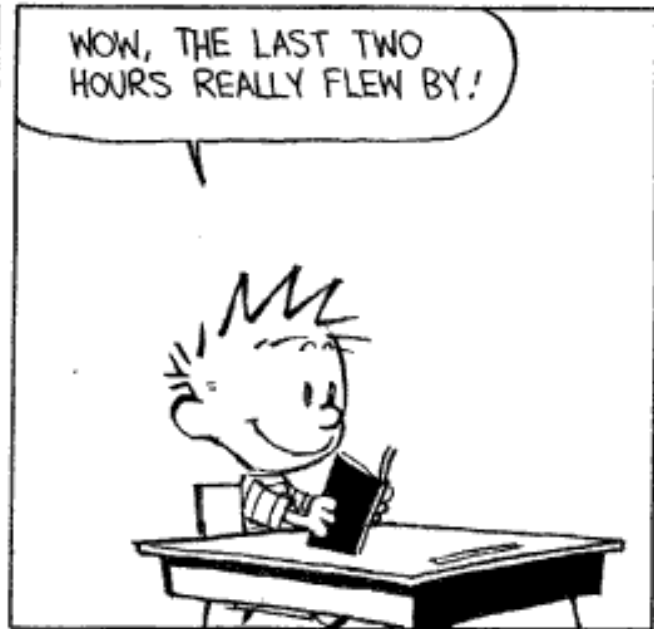
- Et si la grossesse était un traitement de l'hyperprolactinémie ?
- Rémission dans :
 - 76-100% des hyperPRL idiopathiques
 - 66-70% des microadénomes
 - 64-70% des macroadénomes

Colao et al, NEJM, 2003

Auriemma et al, JCEM, 2013

Table 4. Spontaneous remission from hyperprolactinemia after pregnancy: overview of literature

| Author, year (reference) | Patient no. | Remission rate (%) |
|--------------------------|-------------|--------------------|
| Crosignani, 1989 (189) | 54 | 17 |
| Crosignani, 1992 (190) | 176 | 29 |
| Jeffcoate, 1996 (191) | 70 | 35 |
| Huda, 2010 (195) | 40 | 10 |
| Auriemma, 2013 (184) | 91 | 68 |
| Domingue, 2014 (192) | 73 | 41 |
| Araujo, 2017 (193) | 25 | 12 |
| O'Sullivan, 2020 (194) | 47 | 25 |
| Sant' Anna, 2020 (186) | 194 | 10 |
| Total | 770 | 27.8 |



CONCLUSIONS

- Les adénomes hypophysaires sont moins rares qu'initialement suspecté
- Parmi ces adénomes, les prolactinomes représentent la vaste majorité du sous type hormonal
- L'examen clinique et l'anamnèse est évident chez le femme, plus nuancé chez l'homme
 - On retrouve plus de macroadénomes chez l'homme
- L'interprétation des résultats biologiques doit prendre en compte différents pièges
- L'imagerie peut visualiser l'adénome et ses répercussions anatomiques, orientant la décision thérapeutique
- Les traitements médicamenteux sont efficaces dans la majorité des cas et permettent d'atteindre les objectifs:
 - Restaurer la fertilité
 - Réduire la masse tumorale
- La prise en charge durant la grossesse est primordiale pour les macroadénomes, dont le risque de croissance est significatif

RESISTANCE AU TRAITEMENT MEDICAMENTEUX

- Résistance au traitement par cabergoline
 - Incapacité à normaliser les taux de PRL et à diminuer d'au moins 50% la taille de l'adénome
 - Dose de bromocriptine : 15mg/jour
 - Dose de cabergoline : 2mg/semaine
 - 20 à 30% des cas traités par bromocriptine
 - 10 à 20% des cas traités par cabergoline
- Mécanismes de la résistance:
 - Diminution du nombre de récepteurs D2R (D2DR)
 - Diminution de l'affinité des D2DR
 - Diminution de la transduction du signal post D2DR
 - Majoration de la proportion de « D2DR long » aux dépens du « D2DR short »