

# Hyperprolactinémie, contraception et grossesse

C. CORTET-RUDELLI  
(Lille)

## Résumé

*Le rôle stimulant des estrogènes sur la sécrétion de prolactine, la prolifération et la survie des cellules lactotropes normales ou adénomateuses est bien démontré in vitro et in vivo chez l'animal comme dans l'espèce humaine, soulevant certaines interrogations au sujet des interactions potentielles entre adénome à prolactine, contraception et grossesse. Si les données de la littérature concernant adénome à prolactine et contraception sont anciennes et pauvres, l'expérience clinique montre l'absence de conséquences délétères d'une contraception estroprogestative sur les adénomes à prolactine qui ont fait la preuve de leur parfaite sensibilité aux agonistes dopaminergiques sous réserve d'un traitement pris régulièrement. Dans les situations de résistance ou d'intolérance aux agonistes dopaminergiques, en particulier lorsqu'il s'agit d'un macroadénome, un autre mode de contraception devra être privilégié.*

*Les traitements par agonistes dopaminergiques permettent le plus souvent à eux seuls d'obtenir des cycles ovulatoires et une grossesse. L'expérience la plus importante reste celle de la bromocriptine dont l'absence d'impact sur le développement ultérieur de la*

CHRU Lille - Hôpital Huriez - Service d'endocrinologie, diabétologie et maladies métaboliques - Rue Polonowski - 59037 Lille cedex

Correspondance : c.cortet@gmail.com

*grossesse et de l'enfant a été bien démontrée. Les données concernant l'utilisation de la cabergoline sont moins nombreuses, pour le moment dans l'ensemble rassurantes. En cas de microadénomes ou d'hyperprolactinémie idiopathique, la grossesse n'a en règle générale pas de conséquence significative sur l'évolutivité des adénomes, ce qui permet d'interrompre le traitement dès le diagnostic de la grossesse et de permettre l'allaitement. La fréquence des rémissions à l'issue d'une grossesse reste mal connue, sans doute surestimée par certains auteurs. Dans les macroadénomes, l'augmentation significative du volume de l'adénome est plus fréquente et la conduite à tenir sera définie au cas par cas en fonction de sa taille, de la distance vis-à-vis des voies optiques, de sa sensibilité aux agonistes dopaminergiques, de l'ancienneté et de la nature du traitement médical antérieur, d'une éventuelle chirurgie, du souhait de la patiente d'allaiter ou non.*

*Mots clés : adénome à prolactine, estrogènes, contraception, grossesse*

### **Déclaration publique d'intérêt**

L'auteur ne déclare aucun conflit d'intérêt.

Le rôle stimulant des estrogènes sur la sécrétion de prolactine mais également sur la prolifération et la survie des cellules lactotropes est bien démontré *in vitro* et *in vivo* chez l'animal comme dans l'espèce humaine.

L'administration chronique d'estrogènes chez le rat entraîne une hyperprolactinémie, une hyperplasie des cellules lactotropes voire l'apparition d'un adénome à prolactine dans certaines espèces (rat Fisher) [1, 2].

Au cours du cycle menstruel, des valeurs de prolactine proches de 20 ng/ml sont observées au moment de l'ovulation et du pic d'estradiol. Pendant la grossesse, les concentrations plasmatiques de prolactine augmentent progressivement, jusqu'à 250 ng/ml en moyenne au moment du terme. Des concentrations proches de 450 ng/ml peuvent parfois être observées [3]. Le volume de l'hypophyse augmente progressivement pour atteindre une hauteur maximum moyenne de 11,8 mm en post-partum immédiat. [4]. Ceci est lié à l'hyperplasie des cellules lactotropes, conséquence de l'hyperestrogénie de la grossesse.

Elle est évidente dès le premier mois, persiste tout au long de la grossesse et est progressivement réversible après l'accouchement [5].

Chez des hommes transsexuels traités par de fortes doses d'estrogènes, il a été décrit une augmentation des taux de PRL [6] et une hyperplasie des cellules lactotropes responsable d'une augmentation du volume de l'hypophyse. Ces anomalies sont réversibles à l'arrêt des estrogènes. Les observations d'adénomes à prolactine chez ces patients sont néanmoins exceptionnelles et la relation de causalité non démontrée [7, 8].

Les adénomes à prolactine sont les plus fréquents des adénomes hypophysaires chez les femmes, et les récepteurs aux estrogènes sont exprimés par les cellules lactotropes adénomateuses [9, 10].

L'ensemble de ces données soulève donc un certain nombre d'interrogations concernant les interactions potentielles entre estrogènes et adénomes à prolactine au cours de la contraception et de la grossesse.

## I. ADÉNOME À PROLACTINE ET CONTRACEPTION

Les contraceptions estroprogestatives ont longtemps été contre-indiquées en cas d'adénomes à prolactine et de ce fait les données de la littérature sont peu nombreuses et déjà anciennes.

### I.1. Les contraceptions estroprogestatives augmentent-elles la fréquence des adénomes à prolactine ?

Il n'y a pas de démonstration d'une augmentation de la fréquence des adénomes à prolactine chez les patientes sous contraception estroprogestative. Dans leur étude cas-contrôle, Maheux *et coll.* [11] ne retrouvent pas de relation entre adénome à PRL et contraception orale. Shy *et coll.* ont montré que le risque relatif d'avoir un adénome à prolactine n'était pas significativement différent chez des femmes n'ayant jamais reçu d'estroprogestatif et chez les femmes ayant reçu ce traitement pour un souhait de contraception. Cependant, le risque relatif (RR 7,7 ; 3,7-17) était significativement augmenté lorsque les femmes avaient reçu l'estroprogestatif dans le but de corriger des troubles du cycle menstruel. L'hypothèse des auteurs est que l'adénome à prolactine préexistait probablement à la mise en route du traitement et était en fait la cause de l'irrégularité menstruelle [12]. Il est donc recommandé, en cas de troubles du cycle, de réaliser un dosage de prolactine avant mise

en route d'une contraception estroprogestative afin de ne pas méconnaître un adénome à prolactine, certains des symptômes, en particulier les troubles menstruels, étant ensuite masqués.

## **1.2. Quelle contraception utiliser chez les femmes qui ont un adénome à prolactine ?**

Nous disposons de peu de données dans la littérature. Testa *et coll.* [13] ont rapporté l'absence de modification significative des taux de PRL et de l'imagerie hypophysaire chez 16 femmes présentant une hyperprolactinémie, 8 hyperprolactinémies primaires idiopathiques et 8 microadénomes, traitées pendant deux ans. Fahy *et coll.* [14] ont rapporté l'évolution des concentrations de prolactine chez 11 femmes traitées par un estroprogestatif pour une aménorrhée secondaire à une hyperprolactinémie. Une augmentation modérée de la concentration de PRL a été constatée le premier mois de traitement avec stabilisation des valeurs lors de sa poursuite. Dans un cas une augmentation du volume de l'adénome hypophysaire a été observée.

Le problème du choix de la contraception hormonale chez les patientes ayant un adénome à prolactine a fait l'objet d'une réflexion au sein de la Société française d'endocrinologie, et un consensus a été publié en 2007 [15]. Il n'y a aucune contre-indication à l'utilisation des contraceptions micro- ou macroprogestatives. Il n'y a pas de contre-indication à l'utilisation d'une contraception estroprogestative chez une patiente présentant un adénome à prolactine bien contrôlé par un traitement par agoniste dopaminergique qui doit être poursuivi pendant toute la durée de la contraception. Il est recommandé de réaliser un dosage de prolactine avant et 3 mois après mise en route du traitement. Chez les patientes présentant un microadénome ou une hyperprolactinémie primaire idiopathique, une IRM sera réalisée dans l'année qui suit la mise en route de la contraception, plus rapidement si il existe une augmentation des taux de PRL, situation peu fréquente. Dans les macroadénomes à PRL, l'IRM sera réalisée plus précocement, à 3 mois et la surveillance clinique et biologique sera régulière. En cas de résistance et/ou d'intolérance aux agonistes dopaminergiques, l'indication éventuelle d'un traitement estroprogestatif doit être discutée au cas par cas en milieu spécialisé. Un autre moyen de contraception devra être privilégié dans ces situations chez les patientes avec macroadénome.

Les mêmes recommandations peuvent être proposées en cas de traitement estroprogestatif substitutif chez une patiente présentant un déficit gonadotrope organique.

À la ménopause, certains auteurs proposent l'arrêt des agonistes dopaminergiques chez les patientes présentant une hyperprolactinémie idiopathique ou un microadénome à prolactine : le risque d'évolutivité tumorale est en effet extrêmement faible, la galactorrhée s'amende parallèlement à l'installation de l'hypo-estrogénie et le respect de l'ovulation n'est plus un objectif. L'impact sur la libido et/ou le risque mammaire sont néanmoins peu évalués [16]. Touraine *et coll.* [17] ont montré l'absence de modification des taux de PRL chez 11 patientes traitées par estroprogestatif après la ménopause, suggérant la possibilité de ne pas poursuivre le traitement par les agonistes dopaminergiques dans cette indication sous couvert d'une surveillance clinique, biologique et morphologique.

Dans les macroadénomes, la poursuite du traitement par les agonistes dopaminergiques reste nécessaire.

## II. ADÉNOMES À PROLACTINE ET GROSSESSE

### II.1. Les grossesses augmentent-elles la fréquence des adénomes à prolactine ?

Dans une série de 69 femmes enceintes ayant eu une autopsie, la fréquence (12 %) des microadénomes à PRL mise en évidence de manière fortuite n'est pas significativement différente de ce qui est observé chez les femmes non enceintes, suggérant l'absence d'impact de l'hyperestrogénie de la grossesse sur la survenue d'un adénome à prolactine [5].

### II.2. Comment obtenir une grossesse chez les femmes présentant une hyperprolactinémie ?

L'hyperprolactinémie entraîne une diminution de la libido et un déficit gonadotrope fonctionnel responsable d'une infertilité. Normaliser la prolactine permet le plus souvent la correction du déficit gonadotrope chez les patientes présentant un microadénome ou une hyperprolactinémie idiopathique en l'absence d'une pathologie ovarienne associée. Les macroadénomes se compliquent parfois d'une atteinte organique de l'axe gonadotrope justifiant alors d'associer à la correction de l'hyperprolactinémie des traitements inducteurs de l'ovulation.

L'exérèse chirurgicale de l'adénome ou un traitement par les agonistes dopaminergiques peuvent être discutés pour corriger l'hyperprolactinémie.

Si l'option médicale est choisie, l'expérience la plus importante quant au devenir de la grossesse, du fœtus et de l'enfant est obtenue avec l'utilisation de la bromocriptine, interrompue dès que le diagnostic de grossesse est établi. Les données publiées concernent plus de 6 200 grossesses (Tableau 1) et montrent l'absence d'augmentation de la fréquence des fausses couches spontanées, des grossesses extra-utérines, gémeillaires ou molaires, des interruptions thérapeutiques de grossesse ou des accouchements prématurés. Le pourcentage de malformations néonatales est évalué à 1,8 %, soit tout à fait comparable à ce qui est observé dans une population de femmes non traitées. Les données rapportées chez 988 enfants âgés de 4 mois à 9 ans dont les mères avaient été traitées par bromocriptine en début de grossesse montrent l'absence de conséquence du traitement sur le développement ultérieur des enfants [18].

La cabergoline offre l'avantage d'une tolérance meilleure que celle de la bromocriptine et d'une contrainte moindre, sa demi-vie prolongée permettant l'espacement des prises. Elle est très efficace, permettant le contrôle de l'hyperprolactinémie dans plus de 90 % des cas et une diminution significative de la taille de l'adénome dans environ 60 % des cas. Néanmoins, commercialisée depuis les années 90 uniquement, l'expérience chez les patientes ayant un souhait de grossesse est moindre que celle avec la bromocriptine.

*Tableau 1 - Conséquences d'un traitement par agonistes dopaminergiques sur le devenir de la grossesse*

	<b>Bromocriptine</b>	<b>Cabergoline</b>	<b>Population normale</b>
Nb de grossesses	6 239	932	
FCS	9,9 %	7,8 %	10-15 %
IVG	1,2 %	7,9 % (1,28 % pour malformations)	
GEU	0,5 %	0,3 %	1-1,5 %
Môles hydatiformes	0,2 %	0,1 %	0,1-0,15 %
Terme < 37 semaines	12,5 % (4 139 grossesses)	7,3 % (669 grossesses)	12,7 %
Grossesses multiples	1,7 % (5 120 grossesses)	2 % (601 grossesses)	3,2 %
Malformations	1,8 % (5 213 enfants)	2,7 % (759 enfants)	3 %

En 2008, Colao *et coll.* [19] ont rapporté le suivi de 329 grossesses obtenues sous cabergoline (à une posologie moyenne de 0,98 mg/sem), traitement interrompu dès le diagnostic de grossesse. Le pourcentage de fausses couches spontanées (9 %), d'IVG (9,5 %), de prématurité n'est pas augmenté. Neuf interruptions thérapeutiques de grossesse ont été réalisées dont 6 pour malformations et une pour mort fœtale *in utero*. Parmi les 250 enfants nés vivants, 9,2 % présentent une malformation néonatale, 6,8 % étant considérées comme majeures. Cinq autres études [20-24] concernant 61 à 100 patientes retrouvent une fréquence de malformations moins élevée (4 %, 0 %, 3,4 %, 3,6 % et 0 % respectivement), y compris lorsque les doses de cabergoline reçues sont en moyenne plus fortes ( $4,09 \pm 2,4$  mg/sem.) chez des patientes résistantes à la bromocriptine [21]. Lebbe *et coll.* [22] rapportent chez leurs 100 patientes une interruption thérapeutique de grossesse pour malformation fœtale dans 3 % des cas et des malformations néonatales dans 3,4 % des cas (majeures dans 2,2 % des cas), fréquences comparables à ce qui est observé dans un groupe contrôle de 163 femmes appariées pour l'âge et la date de l'accouchement. Il n'existe pas de relation entre l'existence d'une malformation fœtale ou néonatale et la dose de cabergoline reçue au début de la grossesse ou la durée de traitement.

Quelques auteurs se sont intéressés au devenir à plus long terme des enfants [21-23]. Les données encore très préliminaires (petits groupes, suivi peu prolongé) sont rassurantes. Enfin, le traitement par cabergoline en début de grossesse ne compromet pas la qualité ou la durée de l'allaitement ultérieur [22].

Au total, actuellement plus de 930 grossesses obtenues sous cabergoline sont rapportées (Tableau 1) sans démonstration évidente d'une augmentation significative de la fréquence des complications ou des malformations. Néanmoins, la prudence reste sans doute encore de mise compte tenu de la moindre expérience et de données de la littérature un peu discordantes. Il reste préférable d'utiliser la bromocriptine en première intention chez les femmes ayant un souhait de grossesse, la cabergoline étant réservée aux patientes intolérantes et/ou résistantes à la bromocriptine. Chez une patiente déjà traitée par cabergoline, il est proposé d'interrompre la cabergoline en même temps que la contraception et de surveiller régulièrement le taux de prolactine. En cas de réapparition d'une hyperprolactinémie, après avoir vérifié l'absence de grossesse, un traitement par bromocriptine sera proposé. Si une grossesse survient chez une patiente sous traitement par cabergoline, les données de la littérature permettent de rassurer la patiente.

L'utilisation du quinagolide n'est pas recommandée chez les patientes ayant un souhait de grossesse. Les données publiées sont peu nombreuses (moins de 200 grossesses). Webster *et coll.* [25] en 1996 ont rapporté, au cours de 176 grossesses pendant lesquelles ce traitement avait été pris en moyenne 37 jours, 14 % de fausses couches spontanées, une grossesse extra-utérine, une interruption thérapeutique de grossesse et 5,1 % de malformations.

### II.3. Quel est l'impact de la grossesse sur l'évolution du prolactinome ?

L'existence de récepteurs aux estrogènes a été bien démontrée sur les cellules lactotropes adénomateuses [9, 10, 26], suggérant un effet potentiel de l'hyperestrogénie de la grossesse sur l'évolutivité de l'adénome. Les données de la littérature témoignent d'une situation différente dans les micro- et les macroadénomes.

Chez les patientes avec microadénome à prolactine ou hyperprolactinémie primaire idiopathique, le risque d'augmentation symptomatique du volume de l'adénome (céphalées et/ou troubles visuels) est très faible voire nul dans la plupart des études récentes (Tableau 2).

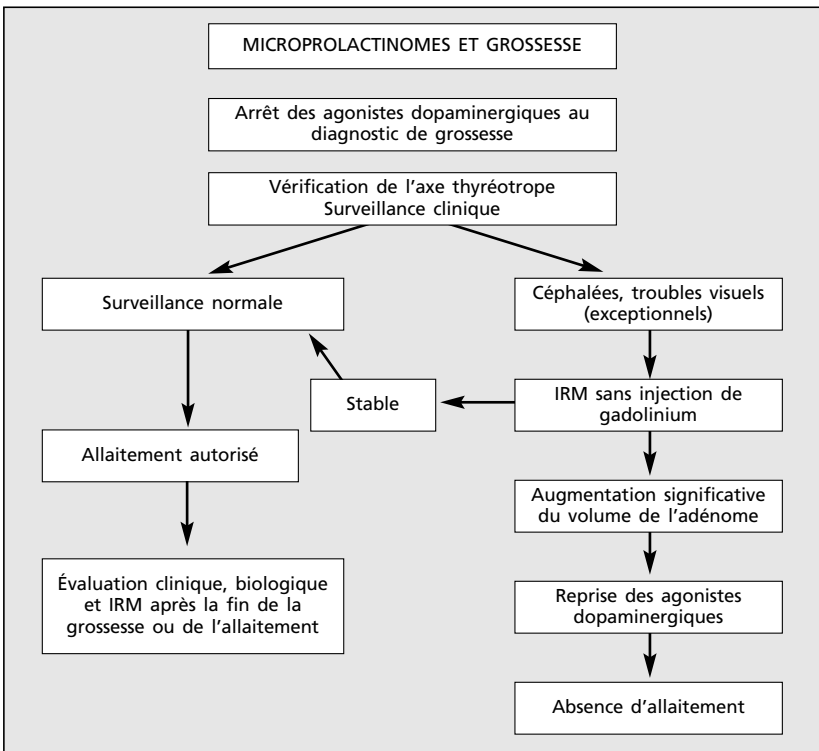
Tableau 2 - Évolution des microadénomes à PRL pendant la grossesse

Auteurs	Référence	Année	Nombre	Augmentation de volume
Gemzell, Wang	[29]	1979	85	5
Molitch	[30]	1985	246	4
Holmgren	[31]	1986	26	3
Ampudia	[32]	1992	8	1
Kupersmith	[33]	1994	54	0
Rossi	[34]	1995	22	2
Badawy	[35]	1997	16	0
Mallman	[36]	2002	5	0
Bronstein	[37]	2002	48	1
Ono	[21]	2010	56	0
Lebbe	[22]	2010	45	2
Staldecke	[23]	2010	47	0
Auriemma	[24]	2013	76	0
<b>Total</b>			734	18 (2,4 %)



Une surveillance systématique de l'IRM montrerait sans doute plus fréquemment une augmentation modérée de la taille de l'adénome comme le démontre l'étude de Lebbe *et coll.* [22], mais en l'absence de retentissement clinique ceci n'a pas de conséquence thérapeutique. L'absence habituelle de complications permet d'interrompre dès le diagnostic de grossesse le traitement par les agonistes dopaminergiques (Figure 1). Un contrôle du bilan thyroïdien peut être réalisé à titre systématique même si le risque de déficit thyroïdienne dans cette situation est très faible. Une surveillance clinique est proposée à la patiente qui est informée qu'elle doit consulter en urgence en cas de céphalées inhabituelles et/ou de troubles visuels. Il n'y a pas d'indication à la réalisation systématique d'un examen ophtalmologique ou d'une IRM (sans injection de gadolinium) qui sont réservés aux

Figure 1 : Conduite à tenir lors de la grossesse chez les patientes avec microprolactinome ou hyperprolactinémie idiopathique



patientes présentant un syndrome tumoral clinique. Le dosage de PRL, peu informatif, n'est pas recommandé. Les observations d'apoplexie de microadénomes à prolactine sont exceptionnelles [27, 28]. En cas d'augmentation symptomatique du volume de l'adénome, un traitement par bromocriptine est proposé permettant le plus souvent la correction des symptômes.

Au total, dans l'immense majorité des cas, il n'y a aucune complication lors de la grossesse, ce qui permet de pleinement rassurer les patientes qui pourront allaiter leurs enfants si elles le souhaitent. Chez les patientes avec un microprolactinome et un souhait de grossesse, le traitement chirurgical n'a d'intérêt qu'en cas de résistance ou d'intolérance aux agonistes dopaminergiques en prévenant les patientes des rares complications postopératoires (en particulier une possible insuffisance gonadotrope).

En cas de macroadénome à prolactine, lorsque l'agoniste dopaminergique est interrompu au diagnostic de la grossesse, le risque d'augmentation symptomatique du volume de l'adénome est plus élevé chez les patientes traitées uniquement médicalement : 33,8 % chez les patientes traitées par bromocriptine, 4,7 % lorsque les patientes ont été préalablement opérées (Tableau 3). Le risque paraît moins élevé dans les études plus récentes où les patientes ont été traitées par cabergoline : 3/85 grossesses soit 3,5 % (Tableau 3). Néanmoins celles-ci ne sont autorisées qu'après 1) trois cycles ovulatoires ; 2) diminution du volume de l'adénome de plus de 25 % [24], ou taille de l'adénome après traitement inférieure à 10 mm [21] ; et pour certains 3) distance entre la partie supérieure de la lésion et les voies optiques > 5-6 mm [21]. Dans ces études récentes les durées de traitement par cabergoline avant le début de la grossesse varient de 12 [22, 23] à 46 mois en moyenne [24].

Au total, dans les macroadénomes à prolactine, il est possible de proposer l'arrêt du traitement par les agonistes dopaminergiques lors du début de la grossesse sous certaines conditions : chirurgie antérieure, adénome de moins de 12 mm de plus grand diamètre initialement, adénome à développement exclusivement infra-sellaire et/ou traitement préalable prolongé par la cabergoline ayant permis une diminution significative du volume tumoral, la lésion étant alors à distance suffisante des voies optiques (Figure 2). Dans les autres situations peuvent être discutés un geste chirurgical avant la grossesse ou le maintien tout au long de la grossesse d'un traitement par les agonistes dopaminergiques, de préférence la bromocriptine. Les indications relatives seront discutées au cas par cas en milieu spécialisé. Dans tous les cas, l'intégrité de l'axe thyroïdienne (en utilisant des normes adaptées à la grossesse) et corticotrope doit être vérifiée et l'adaptation des traitements substitutifs

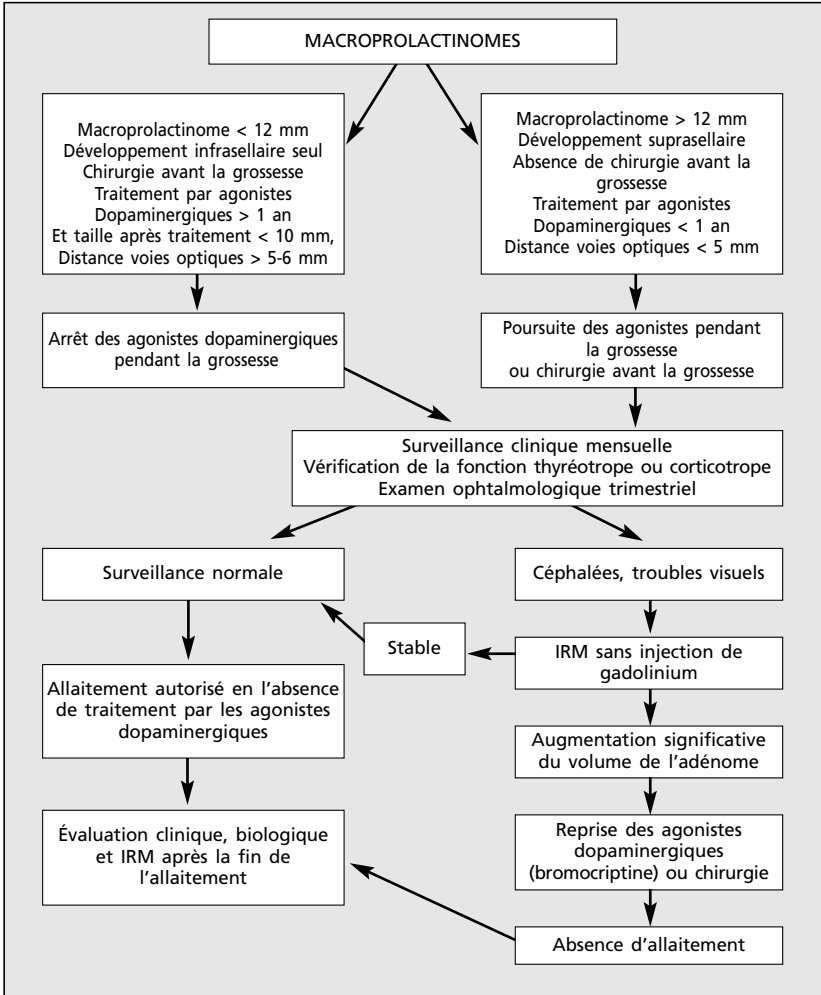
d'éventuels déficits hypophysaires doit être réalisée au diagnostic et lors du suivi de la grossesse. Une surveillance clinique mensuelle est proposée à la patiente qui est informée qu'elle doit consulter en urgence en cas de céphalées inhabituelles et/ou de troubles visuels. Un examen ophtalmologique (étude de l'acuité et du champ visuel) est proposé tous les trois mois. L'IRM (sans injection de gadolinium) n'est réalisée qu'en cas de syndrome tumoral clinique. Le dosage de PRL n'a pas d'utilité, hormis chez les patientes traitées tout au long de la grossesse par agonistes dopaminergiques pour adapter la posologie du traitement.

En cas d'augmentation symptomatique significative de la taille de l'adénome au cours de la grossesse, la reprise d'un traitement par bromocriptine est proposée en première intention du fait de la plus grande expérience avec cet agoniste dopaminergique. L'allaitement n'est alors pas autorisé. Un geste chirurgical peut également être discuté mais uniquement au second trimestre de la grossesse. En fin de grossesse, un déclenchement prématuré de l'accouchement est parfois proposé.

Tableau 3 - Évolution des macroadénomes à PRL pendant la grossesse

Auteurs	Référence	Année	Absence de chirurgie antérieure		Chirurgie antérieure	
			nombre	↑ de volume	nombre	↑ de volume
Gemzell, Wang	[29]	1979	46	20	70	5
Molitch	[30]	1985	45	7	46	2
Holmgren	[31]	1986	4	2	5	0
Ampudia	[32]	1992	1	0	4	0
Kupersmith	[33]	1994	4	4	0	0
Rossi	[34]	1995	3	1	2	0
Mallman	[36]	2002	3	1	0	0
Bronstein	[37]	2002	30	11	21	0
Ono	[21]	2010	29	0	0	0
Lebbe *	[22]	2010	15	3	0	0
Stalldecker	[23]	2010	34	0	0	0
Auriemma **	[24]	2013	7	0	3	0
<b>Total</b>			221	49 (22,2 %)	151	7 (4,6 %)
* 3 patientes traitées par cabergoline pendant toute la grossesse						
** 11 patientes exclues car traitées tout au long de la grossesse (3 avec macroadénomes invasifs, 8 avec hypopituitarisme)						

Figure 2 - Conduite à tenir au cours des macroprolactinomes pendant la grossesse



#### II.4. Les patientes présentant un adénome à prolactine peuvent-elles allaiter ?

En l'absence de complications au cours de la grossesse, il n'y a pas de contre-indication à l'allaitement, aucune augmentation symptomatique

du volume de l'adénome n'ayant été décrite dans cette circonstance [22]. L'allaitement n'est pas autorisé chez les patientes pour lesquelles le traitement par agonistes dopaminergiques a été maintenu ou repris pendant la grossesse.

## II.5. Quel est le devenir du prolactinome après la grossesse ?

Des « guérisons » de l'adénome peuvent être observées après une grossesse. La fréquence en est très diversement appréciée dans la littérature (10 à 68 %) (Tableau 4).

Ceci justifie un nouveau dosage de PRL ainsi qu'une IRM hypophysaire avant de reprendre un traitement par les agonistes dopaminergiques, une semaine après la fin de l'allaitement ou après l'arrêt de la bromocriptine chez les femmes n'ayant pas souhaité allaiter. En l'absence d'hyperprolactinémie, la surveillance biologique sera poursuivie sans traitement. Dans le cas contraire, l'IRM permettra d'évaluer les conséquences de la grossesse sur l'évolution de la taille et du signal de l'adénome, des remaniements nécrotico-hémorragiques asymptomatiques ayant été décrits au cours de la grossesse, et un traitement médical sera repris.

Tableau 4 - Rémission de l'hyperprolactinémie après une grossesse

Auteurs	Référence	Année	Nombre	% de rémission
Crosignani	[38]	1992	176	29 %
Jeffcoate	[39]	1996	70	35 %
Huda	[40]	2010	40	10 %
Lebbe	[22]	2010	84	38 %
Auriema	[24]	2013	126	68 %

## CONCLUSION

Chez une patiente avec microadénome à PRL ou hyperprolactinémie primaire idiopathique bien contrôlée par les agonistes dopaminergiques, il n'y a pas de contre-indication à une contraception estroprogestative sous réserve d'une prise régulière du traitement et d'une surveillance. Le déroulement des grossesses est le plus souvent

normal permettant l'arrêt des agonistes dopaminergiques dès le diagnostic. L'accouchement est normal et l'allaitement autorisé. Dans les macroprolactinomes, la possibilité de prescription d'un estroprogestatif et la conduite à tenir pendant une grossesse seront évaluées individuellement et l'impact éventuel sur l'adénome sera surveillé attentivement.

## Bibliographie

- [1] Spady TJ, McComb RD, Shull JD. Estrogen action in the regulation of cell proliferation, cell survival, and tumorigenesis in the rat anterior pituitary gland. *Endocrine* 1999;11(3):217-233.
- [2] Sarkar DK. Genesis of prolactinomas: studies using estrogen-treated animals. *Front Horm Res* 2006;35:32-49.
- [3] 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):183-188.
- [4] 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):64-69.
- [5] Scheithauer BW, Sano T, Kovacs KT, Young Jr WF, Ryan N, Randall RW. The pituitary gland in pregnancy: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 69 cases. *Mayo Clin Proc* 1990;65(4):461-474.
- [6] Asscheman H, Gooren LJ, Assies J, Smits JP, de Slegte R. Prolactin levels and pituitary enlargement in hormone-treated male-to-female transsexuals. *Clin Endocrinol* 1988;28 (6):583-588.
- [7] Gooren LJ, Assies J, Asscheman H, de Slegte R, van Kessel H. Estrogen-induced prolactinoma in a man. *J Clin. Endocrinol Metab* 1988;66(2):444-446.
- [8] Mueller A, Gooren LJ. Hormone-related tumors in transsexuals receiving treatment with cross-sex hormones. *Eur J Endocrinol* 2008; 159(3):97-202.
- [9] Lv H, Li C, Gui S, and Zhang Y. Expression of estrogen receptor  $\alpha$  and growth factors in human prolactinoma and its correlation with clinical features and gender. *J. Endocrinol. Invest* 2012;35(2):174-180.
- [10] Stefanescu L, Kovacs K, Horvath E, Lloyd RV, Buchfelder M, Fahlbusch R, Smyth H. *In-situ* hybridization study of estrogen receptor messenger ribonucleic acid in human adenohypophysial cells and pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78(1):83-88.
- [11] Maheux R, Jenicek M, Cleroux R, Beauregard R, De Muylder X, Gratton NM, Van Campenhout J. Oral contraceptives and prolactinomas: a case-control study. *Am J Obstet Gynecol* 1982;143(2):134-138.

- [12] Shy KK, McTiernan AM, Daling JR, Weiss NS. Oral contraceptive use and the occurrence of pituitary prolactinoma. *JAMA* 1983;249(16):2204-2207.
- [13] Testa G, Vegetti W, Motta T, Alagna F, Bianchedi D, Carlucci C, Bianchi M, Parazzini F, Crosignani PG. Two-year treatment with oral contraceptives in hyperprolactinemic patients. *Contraception* 1998;58(2):69-73.
- [14] Fahy UM, Foster PA, Torode HW, Hartog M, Hull MG. The effect of combined estrogen/progestogen treatment in women with hyperprolactinemic amenorrhea. *Gynecol Endocrinol* 1992;6(3):183-188.
- [15] Christin-Maitre S, Delemer B, Touraine P, Young J. Prolactinoma and estrogens: pregnancy, contraception and hormonal replacement therapy. *Ann Endocrinol (Paris)* 2007;68(2-3):106-112.
- [16] Fernandez I, Touraine P, Goffin V. Prolactin and human tumorigenesis. *J Neuroendocrinol* 2010;22(7):771-777.
- [17] Touraine P, Deneux C, Plu-Bureau G, Mauvais-Jarvis P, Kuttenn F. Hormonal replacement therapy in menopausal women with a history of hyperprolactinemia. *J Endocrinol Invest* 1998;21(11):732-736.
- [18] Krupp P, Monka C. Bromocriptine in pregnancy: safety aspects. *Klin Wochenschr* 1987;65(17):823-827.
- [19] Colao A, Abs R, Bárcena DG, Chanson P, Paulus W, Kleinberg DL. Pregnancy outcomes following cabergoline treatment: extended results from a 12-year observational study. *Clin Endocrinol* 2008;68(1):66-71.
- [20] Ricci E, Parazzini F, Motta T, Ferrari CI, Colao A, Clavenna A, Rocchi F, Gangi E, Paracchi S, Gasperi M, Lavezzari M, Nicolosi AE, Ferrero S, Landi ML, Beck-Peccoz P, Bonati M. Pregnancy outcome after cabergoline treatment in early weeks of gestation. *Reprod Toxicol* 2002;16(6):791-793.
- [21] Ono M, Miki N, Amano K, Kawamata T, Seki T, Makino R, Takano K, Izumi S, Okada Y, Hori T. Individualized high-dose cabergoline therapy for hyperprolactinemic infertility in women with micro- and macroprolactinomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(6):2672-2679.
- [22] Lebbe M, Hubinont C, Bernard P, Maiter D. Outcome of 100 pregnancies initiated under treatment with cabergoline in hyperprolactinaemic women. *Clin Endocrinol* 2010; 73(2):236-242.
- [23] Stalldecker G, Mallea-Gil MS, Guitelman M, Alfieri A, Ballarino MC, Boero L, Chervin A, Danilowicz K, Diez S, Fainstein-Day P, Garcia-Basavilbaso N, Glerean M, Gollan V, Katz D, Loto MG, Manavela M, Rogozinski AS, Servidio M, Vitale NM. Effects of cabergoline on pregnancy and embryo-fetal development: retrospective study on 103 pregnancies and a review of the literature. *Pituitary* 2010;13(4):345-350.
- [24] Auriemma SM, Perone Y, Di Sarno A, Grasso LFS, Guerra E, Gasperi M, Pivonello R, Colao A. Results of a single-center observational 10-year survey study on recurrence of hyperprolactinemia after pregnancy and lactation. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98(1):372-379.
- [25] 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):228-238.
- [26] Burdman JA, Pauni M, Heredia Sereno GM, Bordón AE. Estrogen receptors in human pituitary tumors. *Horm Metab Res* 2008; 40(8):524-527.
- [27] Couture N, Aris-Jilwan N, Serri O. Apoplexy of a microprolactinoma during pregnancy: case report and review of literature. *Endocr Pract* 2012;18(6):147-150.
- [28] Amano E, Nishiyama M, Iwasaki Y, Matsushima S, Oguri H, Fukuhara N, Nishioka H, Yamada S, Inoshita N, Fukaya T, Terada Y. Remarkable cystic expansion of microprolactinoma causing diabetes insipidus during pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(8):2575-2576.
- [29] Gemzell C, Wang CF. Outcome of pregnancy in women with pituitary adenoma. *Fertil Steril* 1979;31(4):363-372.
- [30] Molitch ME. Pregnancy and the hyperprolactinemic woman. *N Engl J Med* 1985;312(21):1364-1370.
- [31] Holmgren U, Bergstrand G, Hagenfeldt K, Werner S. Women with prolactinoma--effect of pregnancy and lactation on serum prolactin and on tumour growth. *Acta Endocrinol* 1986;111(4):452-459.
- [32] Ampudia X, Puig-Domingo M, Schwarzstein D, Corcoy R, Espinós JJ, Calaf-Alsina J, Webb SM. Outcome and long-term effects of pregnancy in women with hyperprolactinaemia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod*

Biol 1992;46(2-3):101-107.

[33] Kupersmith MJ, Rosenberg C, Kleinberg D. Visual loss in pregnant women with pituitary adenomas. *Ann Intern Med* 1994;121(7):473-477.

[34] 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):143-146.

[35] Badawy SZ, Marziale JC, Rosenbaum AE, Chang JK, Joy SE. The long-term effects of pregnancy and bromocriptine treatment on prolactinomas—the value of radiologic studies. *Early Pregnancy* 1997;3(4):306-311.

[36] Mallmann ES, Nácúl A, Spritzer PM. Pregnancy in hyperprolactinemic women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002;81(3):265-267.

[37] Bronstein MD, Salgado LR, de Castro

Musolino NR. Medical management of pituitary adenomas: the special case of management of the pregnant woman. *Pituitary* 2002;5(2)99-107.

[38] Crosignani PG, Mattei AM, Severini V, Cavioni V, Maggioni P, Testa G. Long-term effects of time, medical treatment and pregnancy in 176 hyperprolactinemic women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1992;44(3):175-180.

[39] Jeffcoate WJ, Pound N, Sturrock ND, Lambourne J. Long-term follow-up of patients with hyperprolactinaemia. *Clin Endocrinol* 1996;45 (3) 299-303.

[40] Huda MSB, Athauda NB, Teh MM, Carroll PV, Powrie JK. Factors determining the remission of microprolactinomas after dopamine agonist withdrawal. *Clin Endocrinol* 2010; 72(4):507-511.