

*COLLÈGE NATIONAL  
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIENS FRANÇAIS  
Président : Professeur F. Puech*

**EXTRAIT des  
Mises à jour  
en gynécologie médicale  
Volume 2010**

**Publié le 10 décembre 2010**

—



*TRENTE-QUATRIÈMES JOURNÉES NATIONALES  
Paris, 2010*

# Traitement médical de l'hyperprolactinémie

P. TOURAINE \*  
(Paris)

## Résumé

*L'hyperprolactinémie est une pathologie fréquente à l'origine d'un retentissement sur l'axe gonadotrope. L'aménorrhée, les troubles du cycle et la galactorrhée prédominent chez la femme, tandis que chez l'homme, du fait de la fréquence des macroadénomes, les troubles de la libido ou en rapport avec le volume tumoral sont souvent au premier plan. L'existence d'un dosage radio-immunologique performant rend aisé le diagnostic des hyperprolactinémies. Néanmoins, il est nécessaire d'éliminer les causes secondaires et en particulier médicamenteuses d'hyperprolactinémie avant de poursuivre les explorations à la recherche d'une tumeur hypophysaire par IRM. En fonction de l'étiologie, la question du choix du traitement se pose fréquemment. Le traitement de première intention des adénomes à prolactine repose sur l'utilisation d'agonistes dopaminergiques, en particulier de la cabergoline, du fait de leur très bonne efficacité et des risques de récurrence après*

\* GH Pitié Salpêtrière - Service d'endocrinologie et médecine de la reproduction -  
47-83 boulevard de l'Hôpital - 75651 Paris cedex 13

Correspondance : Pr Philippe Touraine - E-mail : philippe.touraine@psl.aphp.fr

*chirurgie. La prise en charge de ces adénomes chez une patiente présentant un désir de grossesse est maintenant bien codifié, avec poursuite de l'agoniste dopaminergique pendant la grossesse en cas de macroadénome et arrêt de celui-ci en cas de microadénome. Le traitement des hyperprolactinémies induites par les traitements anti-psychotiques reste encore peu consensuel et nécessiterait une évaluation plus poussée.*

*Points forts*

- 1. L'hyperprolactinémie est un motif fréquent de consultation et concerne 1 % des femmes.*
- 2. Son diagnostic repose le plus souvent sur des troubles du cycle menstruel associés ou non à une galactorrhée.*
- 3. Une IRM hypophysaire doit toujours être pratiquée à la recherche d'un adénome même si une origine médicamenteuse est vraisemblable.*
- 4. Le traitement repose le plus souvent sur l'utilisation des agonistes dopaminergiques.*

*Mots clés : prolactine, hyperprolactinémie, adénome hypophysaire, agonistes dopaminergiques, chirurgie trans-sphénoïdale*

**Déclaration publique d'intérêt :** l'auteur déclare n'avoir aucun intérêt direct ou indirect (financier ou en nature) avec un organisme privé, industriel ou commercial, en relation avec le sujet présenté.

**Le traitement médical de l'hyperprolactinémie fait appel aux agonistes dopaminergiques :** bromocriptine (Parlodel®), lisuride (Dopergine®), quinagolide (Norprolac®), cabergoline (Dostinex®).

Dans plus de 80 % des cas, une prolactinémie normale et des cycles ovulatoires sont obtenus [1-3]. Une fois la prolactinémie normalisée (surtout si celle-ci est très basse), on tend actuellement à diminuer la posologie (ou la fréquence d'administration si l'on utilise la cabergoline) de façon à obtenir la moindre dose permettant de maintenir une prolactinémie normale [3].

Dans 5 à 10 % des cas, une résistance à la bromocriptine oblige à avoir recours à un autre agoniste dopaminergique (dont le succès à normaliser la prolactinémie est variable). Beaucoup des patients résistants à la bromocriptine sont sensibles au quinagolide et surtout à

la cabergoline [4-13]. Il faut parfois attendre plusieurs mois ou années avant de voir se normaliser la PRL sous cabergoline dans les cas d'adénomes « résistants » et l'on peut observer, chez certains patients porteurs d'un macroprolactinome, une dissociation de l'effet thérapeutique avec réduction significative du volume tumoral malgré une efficacité biologique médiocre. En pareil cas, l'objectif est au moins d'obtenir un retour de cycles normaux (et une stabilisation du volume tumoral), et ne doit pas tenir compte de la PRL. Lorsqu'aucun agoniste dopaminergique n'est efficace, on a toujours la possibilité de se tourner vers la chirurgie qui, même si elle ne normalise pas la prolactinémie (c'est particulièrement vrai en cas de macroadénome et/ou d'adénome invasif), peut permettre de réduire la masse tumorale et la prolactinémie. On peut alors envisager de refaire l'essai d'un agoniste dopaminergique qui permettra peut-être, partant d'une prolactinémie inférieure, d'atteindre un meilleur objectif thérapeutique.

La tolérance aux agonistes dopaminergiques est parfois médiocre (malaises, nausées, hypotension orthostatique...) en particulier avec la bromocriptine qui semble moins bien tolérée que le quinagolide qui lui-même est moins bien toléré que la cabergoline [4-13]. En cas d'intolérance digestive à un agoniste dopaminergique, il faut en essayer un autre, en commençant à faible dose et en proposant une ascension posologique progressive jusqu'à obtenir une prolactinémie normale. Si les doses normalisant la PRL sont mal tolérées, on pourra diminuer la posologie permettant au moins d'obtenir un retour de cycles normaux, sans tenir compte alors de la PRL.

### **Quel suivi neuroradiologique sous traitement médical ?**

Le suivi neuroradiologique doit tenir compte, bien évidemment, des situations particulières. L'expérience prouve néanmoins que les modifications de volume sont généralement très progressives (à l'échelon des mois, mais rarement au-delà de deux ans), que les microadénomes restent dans l'immense majorité des cas des microadénomes (a fortiori s'ils sont traités par des agonistes dopaminergiques !) et qu'une fois obtenues, les réductions de volume sont stables, en particulier si les traitements agonistes dopaminergiques sont poursuivis ! Le suivi neuroradiologique doit donc tenir compte de tous ces éléments.

Ainsi, en cas de macroprolactinome : la première IRM pourra être faite après 3 mois de traitement, puis après un an de traitement, puis

tous les ans pendant 5 ans et une fois tous les 5 ans lorsque le volume obtenu est stable (à condition d'un contrôle annuel de la PRL).

En cas de microprolactinome, la plupart des experts considèrent qu'un contrôle est inutile sous traitement ; rares sont ceux qui préconisent une première IRM après un an puis tous les 5 ans.

**Si le traitement par cabergoline est mieux toléré et plus efficace que les autres agonistes dopaminergiques, pourquoi ne pas le prescrire en première intention ?**

Tout semble effectivement porter à prescrire d'emblée de la cabergoline en cas d'hyperprolactinémie... mais deux arguments peuvent faire discuter cette prescription de première intention : le prix (à la dose moyenne de 5 mg par jour, la bromocriptine coûte autour de 15 à 18 €/mois, à la dose moyenne de 75 µg par jour, le quinagolide coûte environ 30 €/mois et, à la dose de 0,5 mg/semaine, la cabergoline coûte 21 €/mois) et le désir de grossesse à brève échéance, qui obligera à remettre à la bromocriptine par sécurité, même si les données épidémiologiques existent sur l'absence d'effets tératogènes de la cabergoline. Dans la pratique, la cabergoline est effectivement, en toutes circonstances, le traitement prescrit de première intention.

**Peut-on interrompre le traitement par agoniste dopaminergique ou faut-il le poursuivre à vie ?**

Il n'y a pas d'argument pour penser qu'un traitement agoniste dopaminergique très prolongé ait des inconvénients (la bromocriptine étant disponible depuis les années 70-80, certaines femmes ont ce traitement depuis plus de 20 ans !)

Néanmoins, la tendance actuelle est d'essayer d'interrompre le traitement chez les patients dont la prolactinémie a été normalisée au long cours (quelques années), surtout depuis qu'on a l'expérience du traitement par cabergoline. En effet, après traitement prolongé par la bromocriptine, son interruption n'entraîne une réascension de la PRL et un retour des symptômes de l'hyperprolactinémie que dans 20 à 30 % des cas environ [14, 15]... mais après traitement prolongé par cabergoline, cela se produit chez deux tiers des patients environ [16]. La persistance, sous traitement, d'un résidu adénomateux constituerait un facteur de risque de récurrence après interruption [16]. Il est donc licite d'interrompre de temps en temps (une fois tous les 2 ans ?) le traitement agoniste dopaminergique afin de vérifier que le patient en a encore besoin. Mais attention, en particulier quand c'est un traitement

par cabergoline qui a été prescrit pendant longtemps, du fait de sa demi-vie très longue, il faut parfois plusieurs mois voire années pour que la prolactinémie remonte : un suivi avec des dosages de PRL très à distance (plusieurs années) est donc indispensable avant d'affirmer la guérison d'un prolactinome par le traitement médical.

Une autre solution afin de savoir si l'on pourra essayer d'interrompre le traitement consiste, lorsque la prolactinémie est normalisée (et éventuellement que la diminution de volume d'un macroadénome est stable), à diminuer de façon progressive, par paliers (tous les 6 mois ? tous les ans ?) la posologie de l'agoniste de façon à obtenir la moindre dose efficace permettant la normalisation de la PRL et le maintien d'un volume stable de l'adénome [1, 3, 17].

### **Que faire en cas de symptômes d'hyperprolactinémie lorsque celle-ci est d'origine médicamenteuse ?**

La présence d'une hyperprolactinémie sous neuroleptiques n'est pas synonyme de signes cliniques : la majorité des femmes sous neuroleptiques et qui présentent une hyperprolactinémie n'en ont pas de conséquences [18, 19] : c'est donc bien en cas de symptômes secondaires à l'hyperprolactinémie (oligoménorrhée ou aménorrhée, sécheresse vaginale, troubles sexuels voire ostéoporose) que doit se poser la question d'une intervention thérapeutique.

En cas de symptômes, il est logique, plutôt que de prescrire un agoniste dopaminergique (qui sera d'ailleurs souvent inefficace), d'interrompre le médicament hyperprolactinémiant. C'est parfois difficile, voire dangereux, en particulier chez les psychotiques traitées par neuroleptiques (heureusement les neuroleptiques de nouvelle génération dits « atypiques » semblent moins souvent responsables d'hyperprolactinémie que les neuroleptiques classiques [20, 21]).

Dans ces cas, on peut essayer un traitement agoniste dopaminergique, mais il est malheureusement souvent inefficace [22]. On préférera alors, de façon systématique vérifier par un scanner ou une IRM qu'il n'existe pas d'adénome hypophysaire associé, dont l'hypersécrétion de PRL aurait été amplifiée par le traitement antidopaminergique et qui serait potentiellement curable par un geste chirurgical simple (la valeur de la prolactinémie n'est pas indicative puisque des prolactinémies allant jusqu'à 400 ng/ml ont été observées sous neuroleptiques [22]). Si l'on met en route un traitement par agoniste dopaminergique, l'objectif, chez ces patientes, ne sera pas la normalisation à tout prix de la PRL mais le retour de cycles spontanés

(ou provoqués par un traitement progestatif prescrit durant 10 jours chaque mois), témoin d'une imprégnation estrogénique satisfaisante.

Si l'on n'y parvient pas (ce d'autant qu'il peut être indispensable d'assurer une contraception), il est souvent nécessaire, en particulier chez la femme en aménorrhée par carence estrogénique, à risque de développement précoce d'une ostéoporose, d'avoir recours à un traitement estroprogestatif substitutif ou contraceptif (qui ne résoudra pas, cependant, le problème de la galactorrhée, si elle existe).

**Si l'intérêt du traitement médical de première intention peut être discuté dans les microprolactinomes en raison des bons résultats de la chirurgie (85 % de guérison), il ne fait aucun doute, en cas de macroprolactinome, lorsque la nature prolactinique de la lésion tumorale est prouvée (en général parce que la prolactinémie est très supérieure à 150-200 ng/ml).**

En effet, dans ces macroprolactinomes, les résultats du traitement chirurgical sont souvent décevants (persistance, en postopératoire, d'une hyperprolactinémie dans plus de 60 % des cas, car l'exérèse de la tumeur est rarement complète) [1, 2, 23]. Surtout, le traitement par les agonistes dopaminergiques permet, non seulement la normalisation des concentrations de prolactine mais, dans 70 % des cas environ, une régression souvent spectaculaire du volume tumoral (permettant de régler rapidement, s'ils existent, les problèmes visuels liés à la compression du chiasma par la tumeur) [1, 2, 24]. Lorsque le prolactinome est découvert chez un enfant ou un adolescent au stade prépubertaire, le traitement médical de première intention permet, dans la majorité des cas, grâce à la normalisation de la prolactinémie, la restauration de la fonction gonadotrope et un développement pubertaire satisfaisant [25, 26].

**En cas de macroprolactinome traité médicalement par les agonistes dopaminergiques, faut-il utiliser d'emblée de fortes doses, ou de faibles doses ont-elles le même effet ?**

On ne dispose pas de données permettant actuellement de recommander telle ou telle attitude. L'introduction du traitement à doses progressives est susceptible, par ailleurs, en limitant les effets secondaires initiaux d'améliorer l'adhésion au traitement.

## **Le traitement préalable par les agonistes dopaminergiques pose-t-il des problèmes pour la qualité d'un geste chirurgical éventuel ultérieur ?**

Après un premier article retentissant faisant état de difficultés opératoires après traitement préalable par les agonistes dopaminergiques [27] diminuant le taux de succès de la chirurgie et des publications notant, à l'examen anatomopathologique, des remaniements fibreux des adénomes [28], s'est répandue l'idée que le traitement préalable par les agonistes dopaminergiques ne devait pas être utilisé si un geste chirurgical était envisagé. En fait, plusieurs études prospectives, contrôlées, dans lesquelles le chirurgien ne savait pas si le patient avait ou non été préalablement traité par les agonistes dopaminergiques, ont montré que ni le caractère « fibreux » des adénomes, ni le taux de succès de la chirurgie n'étaient influencés par un traitement médical préalable, en cas de microprolactinome [29-33]. Tout au plus peut-on admettre qu'il est plus difficile au chirurgien, au moment de l'intervention, de reconnaître un adénome lorsque son image a « disparu » sur l'IRM, après un traitement préalable par les agonistes dopaminergiques. En cas de macroadénome, le traitement par bromocriptine, s'il est prolongé au-delà de 6 à 12 semaines, peut favoriser le développement d'une fibrose chez quelques patients qui peut limiter la qualité de l'exérèse [29-33]... mais il est rare qu'on soit amené à proposer un traitement chirurgical en cas de macroprolactinome de nos jours !

## **Faut-il traiter un microprolactinome après la ménopause ?**

On peut interrompre le traitement agoniste dopaminergique après la ménopause en cas de microprolactinome pour 2 raisons : 1) on ne dispose d'aucun argument pour un effet délétère sur la santé d'une hyperprolactinémie en dehors de l'effet sur la fonction gonadotrope (et donc sur la fonction ovarienne avec les problèmes d'infertilité et de carence estrogénique... qui ne se posent donc que pendant la période d'activité génitale). En particulier, il n'y a pas d'arguments épidémiologiques convaincants d'une association entre hyperprolactinémie et cancer du sein. La plupart des études ne trouvent pas d'association ou trouvent une association positive non significative entre l'incidence du cancer du sein après la ménopause et la prolactinémie [34]. Seule une étude récente rapporte une association à la limite de la significativité [35]. L'hyperprolactinémie après la ménopause ne semble



donc pas exposer à un risque de cancer du sein. 2) La seconde raison est la normalisation spontanée progressive très fréquente de la PRL après la ménopause (44 % des cas dans une étude [36]). Le traitement hormonal substitutif de la ménopause n'est pas contre-indiqué. Le traitement pourra être repris en cas de galactorrhée gênante.

### **Y a-t-il des indications de traitement médical en cas de macroprolactinémie ?**

A priori, la macroprolactinémie ne relève pas d'un traitement par agoniste dopaminergique si elle est asymptomatique (autrement dit si elle a été découverte par hasard et que la patiente n'a ni trouble des règles, ni galactorrhée) ou si les troubles des règles relèvent d'une autre cause [37-39] - par exemple dystrophie ovarienne polykystique, dont on connaît la prévalence dans la population générale [40, 41] - car alors, le traitement médical sera inefficace... voire même pourra retarder la recherche d'une autre cause aux troubles gonadiques ou sexuels ou à l'infertilité [42].

Néanmoins, d'authentiques micro- (ou macro-) prolactinomes s'accompagnent d'une authentique hyperprolactinémie, majorée par une macroprolactinémie [43]. Dans ces cas, il ne faut bien sûr pas s'arrêter à la découverte de la macroprolactinémie et traiter médicalement comme toute hyperprolactinémie : le retour de cycles normaux et/ou d'une fertilité normale constituera, de manière pragmatique, la preuve de la responsabilité d'une authentique hyperprolactinémie dans les troubles présentés par la patiente.

## Bibliographie

- [1] Chanson P. Pituitary tumors: overview of therapeutic options. In: Becker KL, editor. *Principles and Practice of Endocrinology & Metabolism*, edn 3. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2000:182-194.
- [2] P. Touraine, G. Plu-Bureau, C. Beji, P. Mauvais-Jarvis, F. Kuttenn. Long term follow-up of 246 hyperprolactinemic patients. *Acta Obstet Gyn Scan* 2001;80:162-168.
- [3] Schlechte JA. Clinical practice. Prolactinoma. *N Engl J Med* 2003;349(21):2035-41.
- [4] Biller BM, Molitch ME, Vance ML, Cannistraro KB, Davis KR, Simons JA *et al*. Treatment of prolactin-secreting macroadenomas with the once-weekly dopamine agonist cabergoline. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81(6):2338-43.
- [5] Brownell J. Quinagolide in hyperprolactinemia. *Rev Contemp Pharmacother* 1998;9:1-75.
- [6] Brue T, Pellegrini I, Gunz G, Morange I, Dewailly D, Brownell J *et al*. Effects of the dopamine agonist CV 205-502 in human prolactinomas resistant to bromocriptine. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;74(3):577-84.
- [7] Colao A, Di Sarno A, Sarnacchiaro F, Ferone D, Di Renzo G, Merola B *et al*. Prolactinomas resistant to standard dopamine agonists respond to chronic cabergoline treatment [see comments]. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82(3):876-83.
- [8] Di Sarno A, Landi ML, Cappabianca P, Di Salle F, Rossi FW, Pivonello R *et al*. Resistance to cabergoline as compared with bromocriptine in hyperprolactinemia: prevalence, clinical definition, and therapeutic strategy. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(11):5256-61.
- [9] Duranteau L, Chanson P, Lavoigne A, Horlait S, Lubetzki J, Kuhn JM. Effect of the new dopaminergic agonist CV 205-502 on plasma prolactin levels and tumour size in bromocriptine-resistant prolactinomas. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1991;34(1):25-9.
- [10] Morange I, Barlier A, Pellegrini I, Brue T, Enjalbert A, Jaquet P. Prolactinomas resistant to bromocriptine: long-term efficacy of quinagolide and outcome of pregnancy. *Eur J Endocrinol* 1996;135(4):413-20.
- [11] Rains CP, Bryson HM, Fitton A. Cabergoline: a review of its pharmacological properties and therapeutic potential in the treatment of hyperprolactinaemia and inhibition of lactation. *Drugs* 1995;49:255-279.
- [12] Vilar L, Burke CW. Quinagolide efficacy and tolerability in hyperprolactinaemic patients who are resistant to or intolerant of bromocriptine [see comments]. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994;41(6):821-6.
- [13] Webster J. Clinical management of prolactinomas. *Baillieres Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 1999;13(3):395-408.
- [14] Jeffcoate WJ, Pound N, Sturrock ND, Lambourne J. Long-term follow-up of patients with hyperprolactinaemia [see comments]. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996;45(3):299-303.
- [15] Passos VQ, Souza JJ, Musolino NR, Bronstein MD. Long-term follow-up of prolactinomas: normoprolactinemia after bromocriptine withdrawal. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(8):3578-82.
- [16] Colao A, Di Sarno A, Cappabianca P, Di Somma C, Pivonello R, Lombardi G. Withdrawal of long-term cabergoline therapy for tumoral and nontumoral hyperprolactinemia. *N Engl J Med* 2003;349(21):2023-33.
- [17] Colao A, Di Sarno A, Landi ML, Scavuzzo F, Cappabianca P, Pivonello R *et al*. Macroprolactinoma shrinkage during cabergoline treatment is greater in naive patients than in patients pretreated with other dopamine agonists: a prospective study in 110 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(6):2247-52.
- [18] Kleinberg DL, Davis JM, de Coster R, Van Baelen B, Brecher M. Prolactin levels and adverse events in patients treated with risperidone. *J Clin Psychopharmacol* 1999;19(1):57-61.
- [19] Sullivan G, Lukoff D. Sexual side effects of antipsychotic medication: evaluation and interventions. *Hosp Community Psychiatry* 1990;41(11):1238-41.
- [20] Dickson RA, Seeman MV, Corenblum B. Hormonal side effects in women: typical versus atypical antipsychotic treatment. *J Clin Psychiatry* 2000;61(3):10-5.

- [21] Wieck A, Haddad P. Hyperprolactinaemia caused by antipsychotic drugs. *Bmj* 2002;324(7332):250-2.
- [22] Pollock A, McLaren EH. Serum prolactin concentration in patients taking neuroleptic drugs. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998;49(4):513-6.
- [23] Feigenbaum SL, Downey DE, Wilson CB, Jaffe RB. Transsphenoidal pituitary resection for preoperative diagnosis of prolactin-secreting pituitary adenoma in women: long term follow-up. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:1711-1719.
- [24] Bevan JS, Webster J, Burke CW, Scanlon MF. Dopamine agonists and pituitary tumor shrinkage. *Endocr Rev* 1992;13:220-240.
- [25] Colao A, Loche S, Cappa M, Di Sarno A, Landi ML, Sarnacchiaro F *et al.* Prolactinomas in children and adolescents. Clinical presentation and long-term follow-up. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83(8):2777-80.
- [26] Cannavo S, Venturino M, Curto L, De Menis E, D'Arrigo C, Tita P *et al.* Clinical presentation and outcome of pituitary adenomas in teenagers. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003;58(4):519-27.
- [27] Landolt AM, Keller PJ, Froesch ER, Mueller J. Bromocriptine: Does it jeopardise the result of later surgery for prolactinomas? *Lancet* 1982;2(8299):657-8.
- [28] Landolt AM, Osterwalder V. Perivascular fibrosis in prolactinomas: is it increased by bromocriptine? *J Clin Endocrinol Metab* 1984;58(6):1179-83.
- [29] Faglia G, Moriondo P, Travaglini P, Giovanelli MA. Influence of previous bromocriptine therapy on surgery for microprolactinoma. *Lancet* 1983;1(8316):133-4.
- [30] Fahlbusch R, Buchfelder M, Rjosk HK, von Werder K. Influence of preoperative bromocriptine therapy on success of surgery for microprolactinoma. *Lancet* 1984;2(8401):520.
- [31] Hubbard JL, Scheithauer BW, Abboud CF, Laws ER, Jr. Prolactin-secreting adenomas: the preoperative response to bromocriptine treatment and surgical outcome. *J Neurosurg* 1987;67(6):816-21.
- [32] Bevan JS, Adams CB, Burke CW, Morton KE, Molyneux AJ, Moore RA *et al.* Factors in the outcome of transsphenoidal surgery for prolactinoma and non-functioning pituitary tumour, including pre-operative bromocriptine therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1987;26(5):541-56.
- [33] Weiss MH, Wycoff RR, Yadley R, Gott P, Feldon S. Bromocriptine treatment of prolactin-secreting tumors: surgical implications. *Neurosurgery* 1983;12(6):640-2.
- [34] Clevenger CV, Furth PA, Hankinson SE, Schuler LA. The role of prolactin in mammary carcinoma. *Endocr Rev* 2003;24(1):1-27.
- [35] Tworoger SS, Eliassen AH, Rosner B, Sluss P, Hankinson SE. Plasma prolactin concentrations and risk of postmenopausal breast cancer. *Cancer Res* 2004;64(18):6814-9.
- [36] Karunakaran S, Page RC, Wass JA. The effect of the menopause on prolactin levels in patients with hyperprolactinaemia. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001;54(3):295-300.
- [37] Gibney J, Smith TP, McKenna TJ. The Impact on clinical practice of routine screening for macroprolactin. *J Clin Endocrinol Metab* 2005.
- [38] Vallette-Kasic S, Morange-Ramos I, Selim A, Gunz G, Morange S, Enjalbert A *et al.* Macroprolactinemia revisited: a study on 106 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(2):581-8.
- [39] Leslie H, Courtney CH, Bell PM, Hadden DR, McCance DR, Ellis PK *et al.* Laboratory and clinical experience in 55 patients with macroprolactinemia identified by a simple polyethylene glycol precipitation method. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(6):2743-6.
- [40] Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod* 2004;19(1):41-7.
- [41] Ehrmann DA. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 2005;352(12):1223-36.
- [42] Guay AT, Sabharwal P, Varma S, Malarkey WB. Delayed diagnosis of psychological erectile dysfunction because of the presence of macroprolactinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81(7):2512-4.
- [43] Mounier C, Trouillas J, Claustrat B, Duthel R, Estour B. Macroprolactinaemia associated with prolactin adenoma. *Hum Reprod* 2003;18(4):853-7.