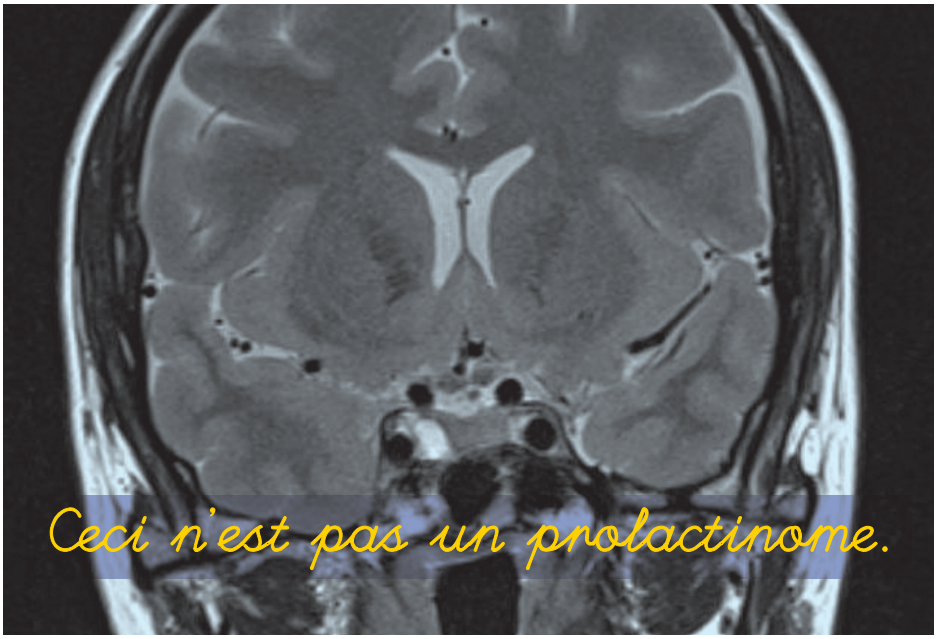
Galactorrhée : avec ou sans trouble du cycle ?

par le Pr Étienne DELGRANGE*

* Service d'Endocrinologie
et de Diabétologie
CHU UL Namur
5530 Yvoir
etienne.delgrange@uclouvain.be

Une boulangère de 34 ans signale un écoulement mammaire. Le taux de prolactine est à 783 µU/ml (80 à 620) soit 37 µg/L (4 à 30). L'imagerie par résonance magnétique de l'hypophyse met en évidence une lésion de 6 mm dans la partie droite de la glande (figure). Que faire ?



L'IRM a révélé une lésion hyper intense en T2 de 6 mm de hauteur dans la partie droite de la selle turcique. L'aspect est tout à fait compatible avec un microprolactinome, lequel est volontiers hyper intense en T2. L'enchainement des éléments semble logiquement orienter vers un diagnostic de microprolactinome et la prescription d'un agoniste dopaminergique. Revenons cependant sur chacune des données.

ABSTRACT

The diagnosis of galactorrhea relies on physical examination and medical history, which should include data regarding menstrual cycle and contraception. Prolactin dosage is mandatory but its interpretation should take into account the possibility of high molecular weight circulating forms, clinical symptoms and current treatment. Pituitary MRI is discussed on individual basis.

Keywords : galactorrhea, hyperprolactinemia, incidentaloma.

RÉSUMÉ

Le diagnostic de galactorrhée repose sur l'examen clinique et l'anamnèse, laquelle doit également s'intéresser au déroulement des règles et à la contraception. Le bilan étiologique implique un dosage de la prolactinémie dont l'interprétation tiendra compte de la possibilité de formes circulantes particulières, des symptômes cliniques et des traitements pharmacologiques en cours. La réalisation d'une IRM est à discuter au cas par cas.

Mots-clés : galactorrhée, hyperprolactinémie, incidentalome.

Éléments cliniques d'orientation

Anamnèse

À l'anamnèse, la **description** détaillée **de l'écoulement** est nécessaire, de même que l'évaluation des cycles menstruels. Une galactorrhée est l'écoulement, spontané ou par expression, de liquide lacté à partir d'un ou des deux mamelons, survenant en dehors de la grossesse ou de l'allaitement (un intervalle d'un an est nécessaire) et qui se répète depuis plusieurs semaines. Dans le cas présent, la patiente a noté l'écoulement pour la première fois en prenant son bain mais il persiste depuis, essentiellement à la pression des seins. Il s'agit d'un écoulement blanchâtre, de consistance laiteuse, multipore. Elle signale une légère tension mammaire mais sans douleur, tuméfaction ou inflammation locale. Elle a deux enfants, obtenus spontanément et l'allaitement du second s'est terminé voici deux ans. Il s'agit donc bien d'une galactorrhée. Un

écoulement sérosanguinolent, sanguinolent, brun verdâtre… aurait par contre orienté vers une pathologie primaire du sein (cancer, papillome intracanalaire, ectasie canalaire, abcès…) et justifié une analyse cytologique et/ou un bilan sénologique. Il s'agit alors le plus souvent d'un problème unilatéral. Un écoulement séreux peut lui être physiologique.

Galactorrhée & troubles du cycle

En cas de galactorrhée, il est nécessaire d'obtenir une anamnèse détaillée concernant le **déroulement des règles** et la contraception. L'association à des troubles du cycle menstruel laisse suspecter une hyperprolactinémie, alors qu'une galactorrhée isolée est le plus souvent idiopathique[1]. La patiente était réglée régulièrement, mais sous pilule œstroprogestative. Celle-ci a été interrompue durant 3 mois, ce qui a permis d'objectiver des cycles normaux, rendant très peu vraisemblable le diagnostic de prolactinome. En effet, dans le cas d'une hyperprolactinémie permanente, les troubles du cycle sont quasi constants et leur importance corrélée au taux de prolactine. Ainsi, comparées aux patientes présentant une spanioménorrhée (allongement de la durée des cycles au-delà de 35 jours), celles qui sont en aménorrhée ont des taux plus élevés de prolactine et un volume tumoral plus important[2]. Une insuffisance lutéale peut être la seule manifestation d'une hyperprolactinémie modérée. Si la patiente avait été porteuse d'un stérilet hormonal, l'évaluation clinique aurait été plus difficile, une aménorrhée étant « physiologique » ou du moins souvent rencontrée, indépendamment de tout désordre hormonal et malgré le maintien d'ovulations dans la plupart des cas. Le retrait du stérilet n'étant pas réaliste, il faut alors prévoir des prélèvements répétés pour vérifier l'imprégnation en œstradiol et en progestérone.

Interprétation du dosage de prolactine

Le dosage de prolactine est indiqué dans le bilan d'une galactorrhée, qu'elle soit ou non accompagnée de troubles du cycle.

Comment prélever ?

Les conditions idéales de prélèvement sont en journée, à distance du repas et après un temps de repos. Le stress occasionné par la ponction veineuse peut (légèrement) stimuler la sécrétion de prolactine. Par contre, contrairement à ce que l'on enseignait autrefois, l'examen des seins n'influence pas significativement le taux hormonal[3]. Avant de procéder au dosage, il faut s'assurer de l'absence de prise de **médication hyperprolactinémiante**[4] (tableau 1). Le cas échéant, l'idéal est d'interrompre (ou de remplacer) le traitement pouvant augmenter le taux de prolactine et d'attendre au moins 3 jours avant de réaliser la prise de sang. Dans tous les cas de figure, il conviendra de confirmer l'excès de prolactine par un second dosage réalisé un autre jour, dans de bonnes conditions, avant d'aller plus loin.

Médicaments hyperprolactinémiants		
Système nerveux	**Antipsychotiques**	
	classiques	Ex. **Sulpiride** (Dogmatil®), **amisulpiride** (Solian®), **flupentixol** (Déanxit®)
	atypiques*	Ex. Risperidone > olanzapine > quétiapine > clozapine
	Antidépresseurs	
	tricycliques	
	SSRI (rare)	Fluoxetine-paroxétine > sertraline
	IMAO	
	Cocaïne	
Système gastro-intestinal	**Antiémétiques**	Ex. **Métoclopramide** (Primperan®), **dompéridone** (Motilium®), **alizapride** (Litican®)
	Anti-H2	Cimétidine > ranitidine
Système cardiovasculaire	Antihypertenseurs	Vérapamil
	Méthyldopa	
Système hormonal	Œstrogènes	

Les médicaments figurant « en gras » sont responsables quasi systématiquement d'une hyperprolactinémie ; le sulpiride ainsi que le métoclopramide ont même été utilisés comme test de stimulation de la prolactine au même titre que la TRH.

* Aripiprazole (Abilify) est un agoniste partiel des récepteurs dopaminergiques D2 et dès lors plutôt hypoprolactinémiant.

Tableau 1

La macroprolactine

Par ailleurs, s'il s'agit d'une galactorrhée sans trouble du cycle associé, il faudra d'emblée demander une recherche de **macroprolactine** lors du dosage de confirmation. La macroprolactine (à ne pas confondre avec le macroprolactinome qui est une tumeur hypophysaire à prolactine d'au moins 10 mm de diamètre) est une forme circulante de haut poids moléculaire, souvent constituée de prolactine liée à un auto-anticorps de type IgG. Elle est biologiquement peu ou pas active mais reconnue par la plupart des immunodosages. Il s'agit d'une cause fréquente de majoration apparente du taux de prolactine, en particulier chez la femme ne présentant pas la combinaison classique de symptômes d'hyperprolactinémie, à savoir une galactorrhée et des troubles du cycle menstruel[5]. Le test de dépistage est un test de précipitation par le polyéthylène glycol avec dosage de la prolactine « monomérique » dans le surnageant. La macroprolactine, si elle est asymptomatique, doit être considérée comme banale, dénuée de signification pathologique et peut d'ailleurs s'avérer spontanément résolutive[6]. Elle n'est pas un marqueur de pathologie auto-immune.

Dans le cas présent, l'hyperprolactinémie n'a tout simplement pas été confirmée, avec une valeur normale à 483 µU/ml (109 – 557) soit 23 µg/L (5 à 27) au contrôle, excluant l'hypothèse d'une tumeur à prolactine.

Place de l'imagerie

L'IRM hypophysaire n'est indiquée qu'en cas d'hyperprolactinémie monomérique symptomatique permanente. Elle n'était pas justifiée dans le cas présent où l'image identifiée (figure) doit être considérée comme un « **incidentalome** », l'hyperprolactinémie n'étant pas confirmée. La politique face à ces lésions de découverte fortuite, si elles sont situées à distance du chiasma optique et ne sont responsables ni d'une hypersécrétion ni d'un déficit antéhypophysaire, est d'organiser une simple surveillance. Chez la patiente, s'agissant d'un incidentalome infracentimétrique, une nouvelle IRM a été réalisée un an puis trois ans plus tard[7], sans modification de la lésion.

On peut dès lors retenir une galactorrhée « idiopathique », plus fréquente chez la multipare et ne nécessitant un traitement (par agoniste dopaminergique) que si elle s'avérait invalidante, ce qui n'était pas le cas ici.

En conclusion

La galactorrhée, lorsqu'elle n'est pas accompagnée de troubles du cycle menstruel, est le plus souvent idiopathique. Dès lors, en cas de galactorrhée isolée, la mise en évidence d'une hyperprolactinémie doit faire suspecter une forme circulante anormale plutôt qu'une « vraie » hyperprolactinémie. Comme toujours en endocrinologie, l'imagerie ne doit être programmée qu'après avoir établi clairement ce que l'on recherche, sous peine de récolter des incidentalome, sources d'inquiétude, de surcouts et parfois de traitements inutiles.

Bibliographie

1. Bahamondes L, faúndes A, Tambascia M, Trevisan M, Dachs JN & Pinotti JA. Menstrual pattern and ovarian function in women with hyperprolactinemia. Int J Gynaecol Obstet 1985 ; 23 : 31-36.
2. Touraine P, Plu-Bureau G, Beji C, Mauvais-Jarvis P & Kuttenn F. Long-term follow-up of 246 hyperprolactinemic patients. Acta Obstet Gynecol Scand 2001 ; 80 : 162-168. (DOI : 10.1034/j.1600-0412.2001.080002162.x)
3. Hammond KR, Steinkampf MP, Boots LR & Blackwell RE. The effect of routine breast examination on serum prolactin levels. Fertil Steril 1996 ; 65 : 869-870.
4. La Torre D & Falorni A. Pharmacological causes of hyperprolactinemia. Ther Clin Risk Manag 2007 ; 3 : 929-951 (https://www.dovepress.com/pharmacological-causes-of-hyperprolactinemia-peer-reviewed-article-TCRM)
5. Delgrange E. Macroprolactinémies : comment limiter l'actuelle épidémie. Louvain Med 2006 ; 125 : S57-62.
6. Radavelli-Bagatini S, Lhullier FL, Mallmann ES & Spritzer PM. Macroprolactinemia in women with hyerprolactinemia : a 10-year follow-up. Neuro Endocrinol Lett 2013 ; 34 : 207-211 (http://www.nel.edu/archive_issues/o/34_3/NEL340313A02_Radavelli-Bagatini.pdf)
7. Freda PU, Beckers AM, Katznelson L, Molitch ME, Montori VM, Post KD & Vance ML. Pituitary incidentaloma : an endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2011 ; 96:894-904. (http://press.endocrine.org/doi/full/10.1210/jc.2010-1048)