



REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE
UNIVERSITE MOULOUD MAMMERI TIZI-OUZOU



FACULTE : SCIENCES BIOLOGIQUES ET SCIENCES AGRONOMIQUES
DEPARTEMENT DE BIOLOGIE

MEMOIRE DE FIN D'ETUDE

SOUMIS EN VUE DE L'OBTENTION DU DIPLOME DE MASTER EN
BIOLOGIE

Option: Biologie et Physiologie de la Reproduction Animale

Prévalence des cas d'hyperprolactinémie des patients reçus au niveau du CHU « Nedir Mohamed » de Tizi-Ouzou

Présenté par: M^{lle} BOUKELA Celia
M^{lle} SALMI Katia

Encadrées par: Dr SAMER.K
Pr ZERROUKI.N

Membres du jury :

AMROUN.T	M.A.C.A.	Présidente du jury	UMMTO
SAMER .K	Médecin assistante	Promotrice	CHU Tizi-Ouzou
ZERROUKI.N	Professeur	Co-promotrice	UMMTO
AKDADER.S	M.A.C.A	Examinatrice	UMMTO

Année : 2017/2018



Remerciements

En préambule à ce mémoire nous remerciant **ALLAH** qui nous aide et nous donne la patience et le courage durant nos années d'étude.

Nous tenons à remercier très chaleureusement notre promotrice **Docteur SAMER K.**, médecin assistant au laboratoire de biochimie du **CHU de Tizi ousou** , qui nous a permis de bénéficier de son encadrement. On vous remercie, de nous avoir permis de nous épanouir dans un thème approprié à notre formation, c'était une expérience très enrichissante, merci pour toute l'aide que vous nous avez apportée quant à la réalisation de ce mémoire malgré les difficultés qu'on a rencontrées , vous nous avez suivies et accompagnées durant toute la période de notre stage, merci pour votre patience.

Nous remercions Madame **ZERROUKI N** ; maitre conférencier, notre professeur et le responsable de notre formation qu'on admire beaucoup, on vous remerci pour votre aide et vos conseils, pour la qualité de la formation, pour vos efforts et votre dévouement, veuillez trouver ici l'expression de notre profond respect.

Nos remerciements s'étendent également à tous les professeurs qui nous ont enseigné et qui par leurs compétences nous ont soutenu dans la poursuite de nos études.

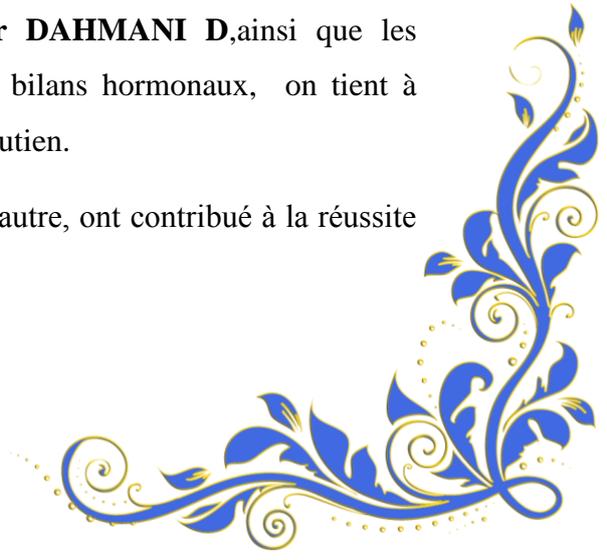
Nos vifs remerciements vont également aux membres du jury pour l'intérêt qu'ils ont porté à notre étude en acceptant d'examiner notre travail et de l'enrichir par leurs propositions.

Nous remercions **Docteur Salmi** pour sa présence, pour ses précieux conseils et ses encouragements.

On remercie **Docteur Cheriet** ; gynécologue, pour avoir accepté de collaborer avec nous, on remercie également tous ceux qui ont répondu à nos sollicitations lors de notre stage.

On remercie tout le personnel du laboratoire de Biochimie du CHU pour leur accueil chaleureux à commencer par le chef de service **Docteur DAHMANI D**, ainsi que les techniciens du laboratoire, notamment les responsables des bilans hormonaux, on tient à remercier le personnel de la réception pour leur aide et leur soutien.

On remercie enfin tous ceux qui, d'une manière ou d'une autre, ont contribué à la réussite de ce travail et qui n'ont pas été cité ici.





Dédicaces

Je tiens à dédier ce modeste travail à :

A ma chère grand-mère avec toute ma tendresse

A mes chers parents, mes tentes Djamilia et oirdia, et mon oncle « Ismail », pour leur support inconditionnel, pour leur soutien moral et matériel durant toutes mes années d'études, je ne vous remercierai jamais assez pour tout ce que vous m'avez apporté.

A mes sœurs Liza et Kamelia.

A mon unique frère Yanis que dieu me le garde.

A toute ma famille...

A mes cousins et cousines, vous me manquez beaucoup.

A tous (tes) mes amis (es), Lynda pour le temps que tu m'as consacré, je tiens à t'exprimer toute ma gratitude je n'oublierai jamais ce que t'as fait pour moi, Chahinez tu mène un rythme de vie effrénée mais t'as toujours su trouver du temps pour tes amies, Nouara ma nouvelle amie tu es une véritable inspiration ne t'arrête jamais de courir, pour Hinane tu m'as toujours soutenue, je te remercie pour ta patience.

A mon binôme Flora, et a sa petite fille puisse-t-elle hériter de la douceur et du courage de sa maman.

A tout le « i » Club : Titi, Fifi, Riri.. et Zozo.

Et à toute la promotion BPR « 2017/2018 »

celia





Dédicaces

Je dédie ce travail

*Pour mes parents ; **ma mere Nouara et mon père Rabah**, qui m'ont toujours soutenue, qui ont cru en moi avant que je n'émette mon premier mot et qui me voit toujours comme leur bébé même a 23 ans. Merci d'avoir répondu à mes nombreuses questions et surtout à mes nombreux doutes. Vous me manquez chaque jour depuis que j'ai pris mon envol...*

*Pour **ma soeur Nouara**, mon modèle, merci d'être aussi exceptionnelle, je me suis souvent vantée à l'école d'avoir une grande soeur et je pourrais encore le faire tous les jours, tellement j'en suis fière ! Tu es tout simplement indispensable à ma vie*
*Pour **mon homme Farid**, qui est essentiel et nécessaire à ma vie. Merci pour ton soutien, pour ces fous rires après de longues journées, pour t'être occupé de moi dans les mauvais jours et pour m'avoir écoutée parler de mes problèmes malgré ton incompréhension. Tu es l'homme le plus généreux, attentionné, gentil, drôle, intelligent et exaspérant que j'ai rencontré... bref tu es mon idéal, merci pour tout, tout simplement...*

Pour mes frères Massi et amghidh

Pour mes soeur Soraya , Dyhia et son mari Youcef

Pour ma belle famille BOUACHE

A mon amie et ma binôme Célia avec qui j'ai partagé des moments inoubliables tout au long de notre cursus et pendant la réalisation de ce travail,

A tous ceux que j'aime. A tous ceux qui m'aiment.

Katia -FLORA



Table des matières

Remerciements	
Liste des abréviations	
Liste des figures	
Liste des tableaux	
Introduction	1
Partie théorique	
Chapitre I : Rappels sur l'axe hypothalamo-hypophysaire	
1-Définition de l'axe hypothalamo-hypophysaire	2
2-Hypothalamus	3
2-1- Généralités	3
2-2- Embryologie	5
3- Hypophyse	6
3-1- Généralités	6
3-2- Embryologie	7
3-3- Les lobes de l'hypophyse	10
3-3-1- L'anté-hypophyse.....	10
3-3-2- La neurohypophyse	13
4-Les différents axes hypothalamo-hypophysaires	13
4-1- Axe neurohypophysaire	13
4-2- Axe hypothalamo-adénohypophysaire	14
5-Vascularisation	21

Table des matières

Chapitre II : Physiologie et physiopathologie de la prolactine

1- Physiologie de la prolactine	23
1-1- Généralités sur la prolactine	23
1-2- Structure de la prolactine	23
1-3- Synthèse de la prolactine.....	24
1-4- Formes de la prolactine	25
1-5- Rythmes de sécrétion de la prolactine.....	26
1-6- Facteurs influençant sur la sécrétion de la prolactine	26
1-7- Récepteurs membranaires de la prolactine.....	27
1-8- Transmission du signal par le récepteur de la prolactine	31
1-9- Rôle de la prolactine sur la glande mammaire	32
1-10- Les autres rôles physiologiques de la prolactine	34
1-11- Régulation de la synthèse et de la sécrétion de la prolactine.....	35
1-12- Voies de signalisation de certains facteurs contrôlant la synthèse de la prolactine	38
1-13- Autorégulation	41
2-Physiopathologie de la prolactine	42

Chapitre III : Diagnostic et pathologies des hyperprolactinémies

1-Introduction	44
2-Diagnostic d'une hyperprolactinémie	44
2-1 Diagnostic clinique	44
2-2 Diagnostic biologique	45
2-2-1 Méthodes statiques	45
2-2-2 Tests dynamiques	48
3-Pathologies des hyperprolactinémies	50
3-1 Adénome à prolactine	50
3-2 Adénome mixte	50

Table des matières

3-3 Hyperprolactinémie de déconnexion	51
3-4 Hypothyroïdie primaire.....	52
3-5 Insuffisance rénale	52
3-6 Syndrome des ovaires polykystiques	52
3-7 Hyperparathyroïdie et pseudo-hypoparathyroïdie	52
3-8 Maladies hépatiques	53
3-9 Hyperprolactinémie fonctionnelle et idiopathique.....	53
3-10 Hyperprolactinémie réflexe	53
4-Pièges du diagnostic étiologique	53
Partie pratique	
1-Introduction.....	60
2-Matériels et méthodes	60
3-Résultats	69
4-Discussion des résultats	80
Conclusion	84
Recommandations et perspectives	84
Bibliographie	
Annexes	
Résumé	

Liste des abréviations

3D:	Structure tridimensionnelle
3V:	Troisième ventricule
Aa :	Acide amine
ACTH :	Adrenocorticotrophic hormone (Corticotrophine)
ADH :	Antidiuretic hormone
AHA:	Aire hypothalamique anterieure
AMPC:	
ARC:	Noyau arqué
ARN:	Acide ribonucléique
ARNm :	Acide ribonucléique messenger
ATP:	
AV3V:	Aire antero ventrale du 3em ventricule
AVC :	Accident vasculaire cerebral
AVP :	Vasopresine
AVPV:	Noyau antero-ventral periventriculaire.
CHU:	Centre hospitalier universitaire
CRH :	Corticoleberine
DA :	Dopamine
D2 Rc:	Récepteur dopaminergique type 2
DE :	Dysfonction erectile
DMH :	Noyau dorso-median
DS :	Dysfonction sexuelle
DP:	Sous noyau paracellulaire dorsal du noyau paraventriculaire
E :	Jours embrionaire
ECLIA :	Electrochemiluminescence Immunoassay
EMC:	
ERE:	Element de repense aux oestrogéne
F:	Fornix
FSH	Hormone foliculo-stimulante
FSH-RH/	
FSH-RF:	Gonadoleberine
GABA :	Gamma amino butirique acid
GAP :	GnRH associated peptide
GH :	Growth hormone
GHRH :	Growth hormone-releasing hormone
GIF:	Somatostatine
GnRH :	Gonadotrophine releasing hormone
GRH/GHRF:	Somatoleberine
Grb2:	Protein adaptatrice
Hb	Hémoglobine
hCG :	Hormone chorionique gonadotrope
hCS :	Hormone chorionique somatotrophique
HPL :	Hormone lactogène placentaire
hPRL:	Gene de la prolactine
HPRL :	Hyperprolactinémie

Liste des abréviations

HTA :	Hypertension artérielle
IgA :	Immunoglobuline A
IgG :	Immunoglobuline G
IGF1 :	Insulin growth factor 1
IR :	Insuffisance rénale
JAK:	Janus tyrosine kinas
KDa :	Kilodalton
LHA:	Aire lateral hypothalamique
LH :	luteinizing hormone
LHRH/LHRF:	facteur luteinisant
LM:	Sous noyau magnocellulaire
LPOA:	Aire laterale préoptique
MAP:	Protéine activée par mitogène
ME:	Eminonce médiane
MIF	Melanostatine
MP:	Sous noyau parvocellulaire median
MPO:	Aire pre-optique mediane
MRF:	Melanoleberine
MRC :	Maladie rénale chronique
MSH :	Melanocyte stimulating hormone
OCT :	Ocytocine
PEV/PE:	Periventriculaire
PI:	Phosphatidyle inositol
PIF :	Prolactin inhibiting factor
POA:	Aires préoptique anterieurs
POMC :	Pro-opiomélanocortine
PRH:	prolactoleberine
PRL :	Prolactine
PRLBP :	Prolactin bending protein
PRL-GS	Forme glycosylé de la prolactine
PRLR :	Récepteur de la prolactine
PVN:	Noyau paraventriculaire
Sch:	Noyau supra-chiasmatique
SH2:	Schomalogy domain 2
SON:	Noyau supraoptique
SRIF/SST:	Somatostatine
Stat:	Transducteur du signal et activateur de l

Liste desabréviations

TIDA :	Tuberoinfundibular dopamine
TRH :	Thyrotropin-releasing hormone
TSH :	Thyroid stimulating hormone
TO:	Tizi Ouzou
VIP :	Vasointestinal peptide

Liste des figures

N° des figures	page
Figure 1 : Complexe hypothalamo hypophysaire	2
Figure 2 : Organisation tridimensionnelle des noyaux majeurs de l'hypothalamus.....	4
Figure 3 : Développement embryonnaire du cerveau	5
Figure 4 : Section sagittale médiane de l'hypophyse	7
Figure 5 : Coupe sagittale médiane d'un embryon humain âgé de 5 semaine	8
Figure 6 : Formation de la poche de Rathke Vue sagittale de l'extrémité céphalique de l'embryon.....	8
Figure 7 : Formation de l'hypophyse	9
Figure 8 : Territoires d'émergence des différentes lignées antéhypophysaires chez le rongeur....	10
Figure 9 : Microphotographie montrant une cellule thyroïdienne (t) encadrée par deux cellules somatotropes (s)	12
Figure 10 : Cellules gonadotropes	12
Figure 11 : Cellules mammotropes (à prolactine)	12
Figure 12 : Cellules corticotropes.....	12
Figure 13 : Représentation des complexe hypothalamo-hypophysaires et de leurs organes cibles.....	16
Figure 14 : Schéma représentant l'axe somatotrope.....	17
Figure 15 : Schéma représentant l'axe thyroïdienne	18
Figure 16 : Schéma représentant l'axe corticotrope	19
Figure 17 : Schéma représentant l'axe gonadotrope	20
Figure 18 : Schéma représentant l'axe lactotrope	21
Figure 19 : Vascularisation de l'axe hypothalamo hypophysaire.....	22
Figure20 : Structure de la PRL.....	23
Figure 21 : Le gène de la hPRL	24
Figure 22 : Le gène du récepteur de la PRL	25

Liste des figures

Figure 23 : Récepteur de la prolactine (PRL)	28
Figure 24 : Activation du PRLR par homodimérisation	29
Figure 25 : Transmission du signal par le récepteur de la prolactine (PRL)	30
Figure 26 : les mécanismes de l'induction de la transcription par la prolactine et les glucocorticoïdes au niveau de la cellule épithéliale mammaire	32
Figure 27 : Régulation de la synthèse de la prolactine	33
Figure 28 : Schéma représentant la transduction du signal de la VIP et de la dopamine dans la cellule lactotrope	38
Figure 29 : Schéma représentant la transduction du signal de la TRH.....	39
Figure 30 : les voies de transmission des signaux extracellulaires agissant sur le gène hPRL .	40
Figure 31 : Physiopathologie de la prolactine	41
Figure 32 : Résumé des fonctions du PRLR et des pathologies liés	42
Figure 33 : Interruption du tonus inhibiteur dopaminergique.....	43
Figure 34 : Causes d'hyperprolactinémie	51
Figure 35 : Mécanismes d'induction d'hyperprolactinémie	55
Figure 36 : Description du système IKOlabor	56
Figure 37 : Fiche de renseignement de note étude.....	62
Figure 38 : Principe du dosage compétitif	64
Figure 39 : Fréquence de l'hyperprolactinémie	66
Figure 40 : Répartition des patients selon le sexe.....	69
Figure 41 : Répartition des patients selon l'âge	70
Figure 42 : Répartition des patients selon le service prescripteur	70
Figure 43 : Répartition des patients selon les motifs de dosage de la prolactine	71
Figure 44 : Répartition des patients selon les autres analyses complémentaires effectuées	72
Figure 45 : Bilan de fertilité chez le sexe féminin –FSH.....	73
Figure 46 : Bilan de fertilité chez le sexe féminin –LH	74
Figure 47 : Bilan de fertilité chez le sexe féminin-Oestradiol.....	75
Figure 48 : Bilan de fertilité chez le sexe masculin –FSH.....	76

Liste des figures

Figure 49 : Bilan de fertilité chez le sexe masculin-LH	76
Figure 50 : Bilan de fertilité chez le sexe masculin-Testosterone	77
Figure 51 : Bilan thyroïdien –TSH	78
Figure 52 : Bilan thyroïdien –FT4	78
Figure 53 : Bilan thyroïdien –Anti TPO	79

Liste des tableaux

Tableau I .Les neuro-hormones hypothalamiques hypophysiotropes.....	15
Tableau II .Conditions physiologies associées à une sécrétion augmentée de prolactine...27	27
Tableau III . Régulation centrale de la synthèse et de la sécrétion de la prolactine.....	36
Tableau IV . Régulateurs périphériques de la synthèse et de la sécrétion de la prolactine...37	37
Tableau V .Principaux médicaments hyperprolactimiants.....	54

Introduction

Notre corps secrète et fait circuler quelques cinquantaines d'hormones différentes. Ces dernières sont des messagers chimiques indispensables au bon fonctionnement des divers organes du corps humain, ainsi il serait utile de comprendre leur fonctionnement et leur régulation fascinante.

La prolactine est l'hormone de lactation par excellence mais elle possède bien d'autres fonctions.

L'hyperprolactinémie, qui est une sécrétion supra-physiologique de la prolactine est en clinique le désordre hypophysaire antérieur le plus fréquemment retrouvé. Dans la population générale elle touche 1 à 1.5 % des adultes (Chanson, 2000).

Les désordres endocriniens chez les patients ayant une hyperprolactinémie ont été largement rapportés dans la littérature.

A travers notre travail, nous visons à évaluer la prévalence des cas d'hyperprolactinémie des patients reçus au CHU Nedir Mohamed de Tizi Ouzou, tout en évaluant les circonstances de leurs découverte.

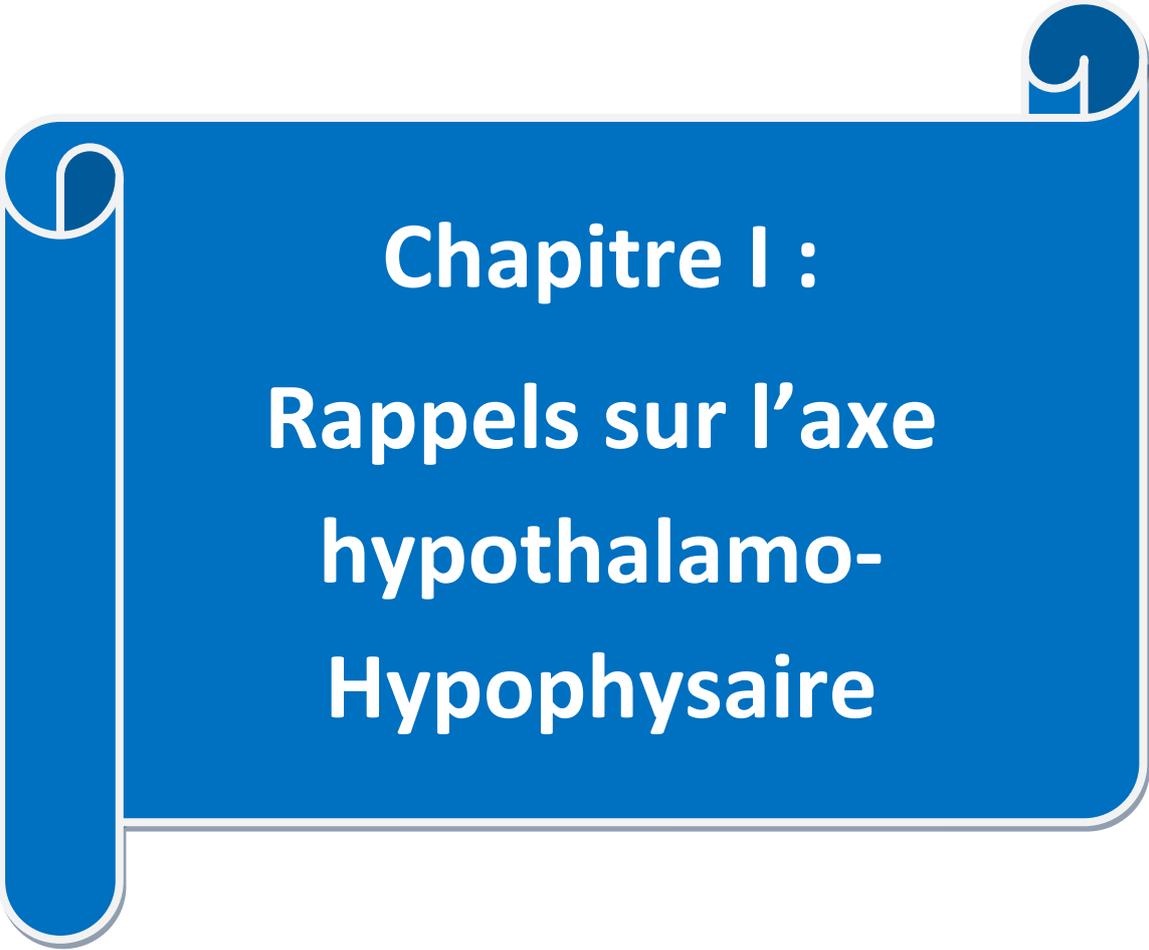
Pour atteindre nos objectifs, nous avons adopté un plan de travail scindé en deux parties :

-Une partie théorique qui porte sur la revue de la littérature s'étalant : sur l'axe hypothalamo-hypophysaire, physiologie et physiopathologie de la prolactine, diagnostic et étiologies de l'hyperprolactinémie.

-Une partie pratique qui traite du dosage de la prolactine chez des patients à partir d'une enquête que nous avons réalisé au sein du laboratoire de biochimie du CHU Nedir Mohamed de la wilaya de Tizi Ouzou.

A blue graphic resembling a scroll, with a vertical strip on the left side and a small circular detail at the top right corner. The text is centered on the main rectangular part of the scroll.

Partie théorique

A blue scroll graphic with a white outline, featuring a vertical strip on the left and a horizontal strip on the right, both with rounded ends and a white scroll-like detail. The text is centered on the horizontal strip.

Chapitre I :
Rappels sur l'axe
hypothalamo-
Hypophysaire

1-Définition de l'axe hypothalamo-hypophysaire

L'axe hypothalamo-hypophysaire est un groupe anatomique qui comprend deux organes principaux : Une glande endocrine l'hypophyse divisée en deux parties (anté- et post-hypophyse) et l'hypothalamus qui un ensemble de noyaux. Ces structures sont reliés entre elles par la tige pituitaire ; un prolongement de l'éminence médiane.

Ce système constitue une unité fonctionnelle qui permet la sécrétion de médiateurs chimiques appelés hormones agissant à distance sur des organes cibles.

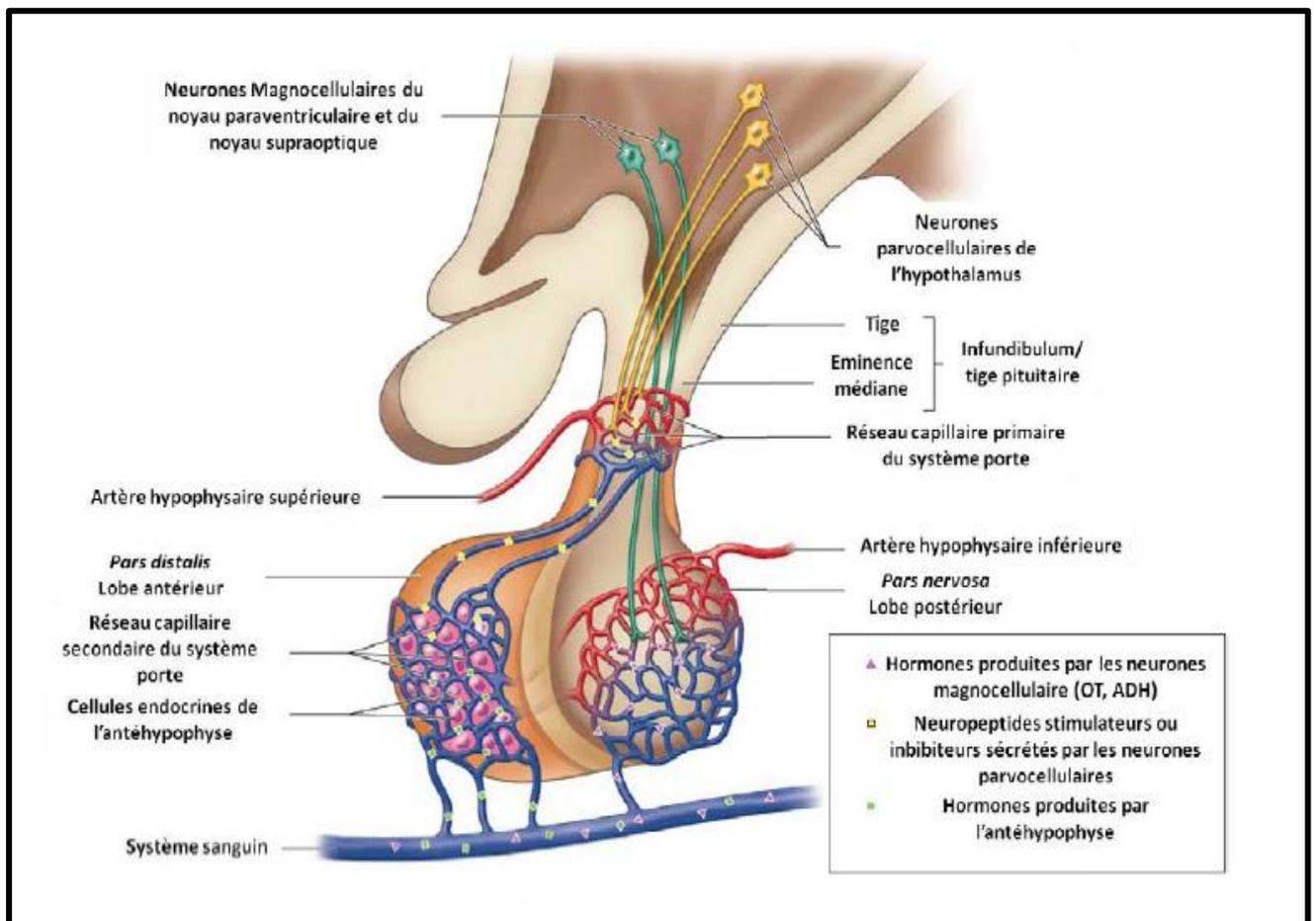


Figure 1 : Complexe hypothalamo-hypophysaire.

2-Hypothalamus

2-1 Généralités

L'hypothalamus est situé dans la partie ventrale du diencéphale au niveau du 3^{ème} ventricule. C'est un cube d'environ 1 cm de côté, à la base médiane du cerveau, qui s'étend du chiasma optique aux corps mamillaires.

L'hypothalamus est une structure nerveuse composée de neurosecreteurs regroupés en noyaux, chaque noyau sécrète les mêmes neuropeptides .L'hypothalamus médio-basal est ainsi subdivisé en plusieurs noyaux et aires : le noyau arqué (ARC), périvericulaire (PeV), paravericulaire (PVN), dorsomédian (DMH), ventromédian (VMH), les aires préoptiques antérieures (POA) et l'aire latérale hypothalamique (LHA). Il est également constitué de l'éminence médiane (ME) (**Figure 2**).

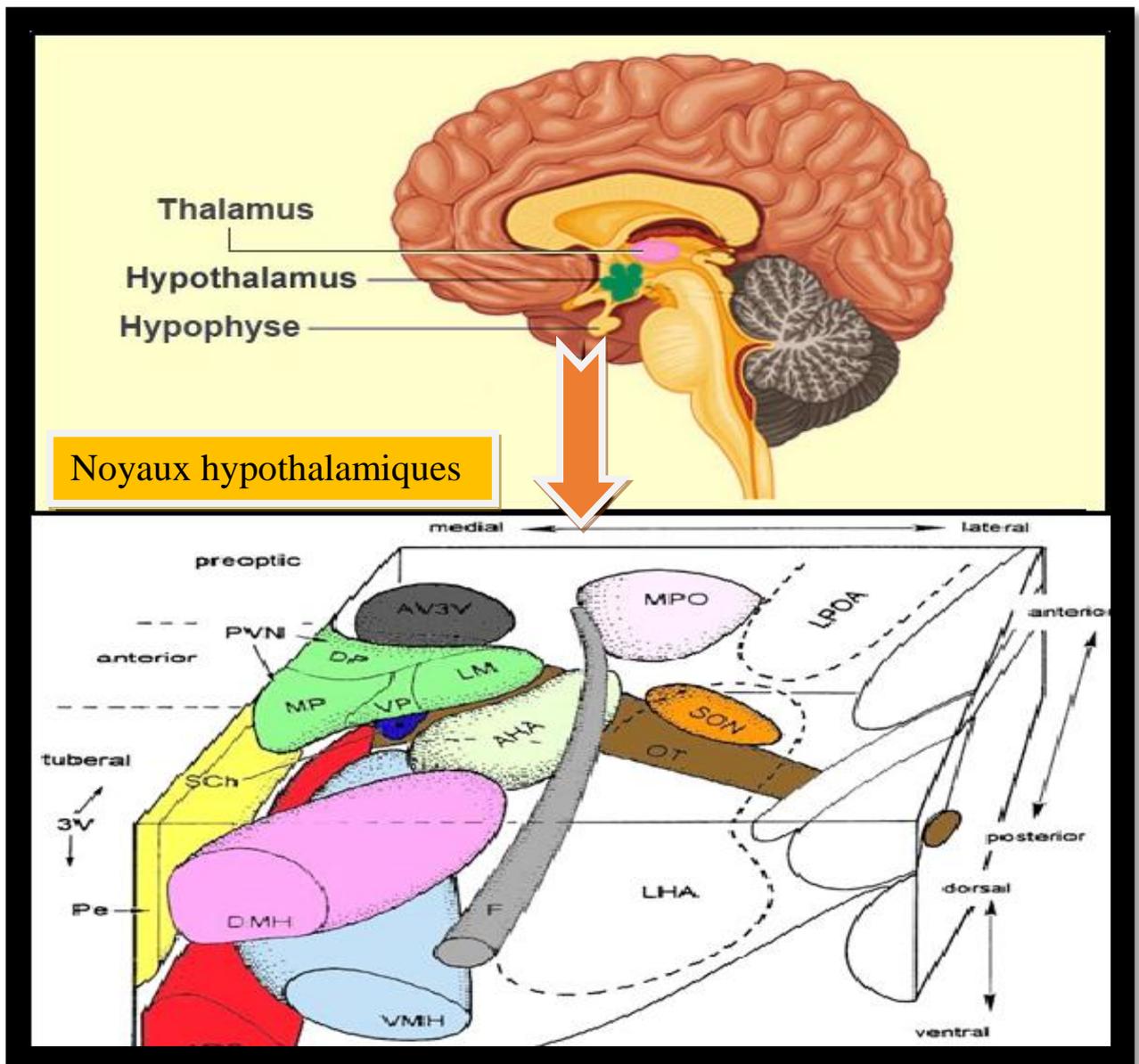


Figure 2 : Organisation tridimensionnelle des noyaux majeurs de l'hypothalamus

(Berthoud, 2002)

Abréviations : **3V**, 3ème ventricule ; **AHA**, aire hypothalamique antérieure ; **ARC**, noyau arqué ; **AV3V**, aire antéro-ventrale du 3ème ventricule ; **DP**, sous-noyau parvocellulaire dorsal du noyau paraventriculaire (**PVN**) ; **DMH**, noyau dorso-médian ; **F**, fornix ; **LHA**, aire latérale hypothalamique ; **LM**, sous-noyau magnocellulaire latéral du noyau paraventriculaire (**PVN**) ; **LPOA**, aire latérale préoptique ; **ME**, éminence médiane ; **MP**, sous-noyau parvocellulaire médian du **PVN** ; **MPO**, aire préoptique médiane ; **Pe / PeV**, noyau périventriculaire ; **OT**, tractus optique ; **SCh**, noyau suprachiasmatique ; **SON**,

noyau supraoptique; **VMH**, noyau ventromédian ; **VP**, sous-noyau parvocellulaire ventral du PVN .

Ces noyaux sont regroupés en 2 systèmes :

➤ **Système magnocellulaire**

Ce système est constitué de deux noyaux : le noyau supra optique et la partie latérale du noyau para ventriculaire. Ce sont les cellules de grande taille en relation avec le lobe postérieur de l'hypophyse la post-hypophyse ou neurohypophyse.

➤ **Système parvocellulaire**

Les neurones du système parvocellulaire sont regroupés en noyaux ou disséminés dans la partie latérale de l'hypothalamus. Ils sont multipolaires ou fusiformes et ont de nombreuses connexions entre eux. Leurs axones sont courts et se terminent pour la plupart dans le très riche réseau vasculaire de l'éminence médiane (**Flahaut, 2015**). Les axones des neurones parvocellulaires, situés surtout dans la région ventrolatérale du noyau arqué, forment ce qu'on appelle la voie tubéro-infundibulaire qui déverse de la dopamine dans le système porte hypothalamo-hypophysaire.

2-2 Embryologie :

L'hypothalamus se forme précocement lors du développement fœtal. Il est issu de la partie rostrale de l'épithélium neural (**Rizzoti et al., 2011**) : le tube neural s'allonge pour former le prosencéphale, le mésencéphale et le rhombencéphale à E_{10,5} chez le rat et E_{7,5} chez la souris. Le prosencéphale se divise ensuite en télencéphale et en diencéphale, ce dernier donnant naissance au thalamus et à l'hypothalamus à E_{13,5} chez le rat et E_{9,5} chez la souris (**Figure 3**) (**Markakis, 2002**).

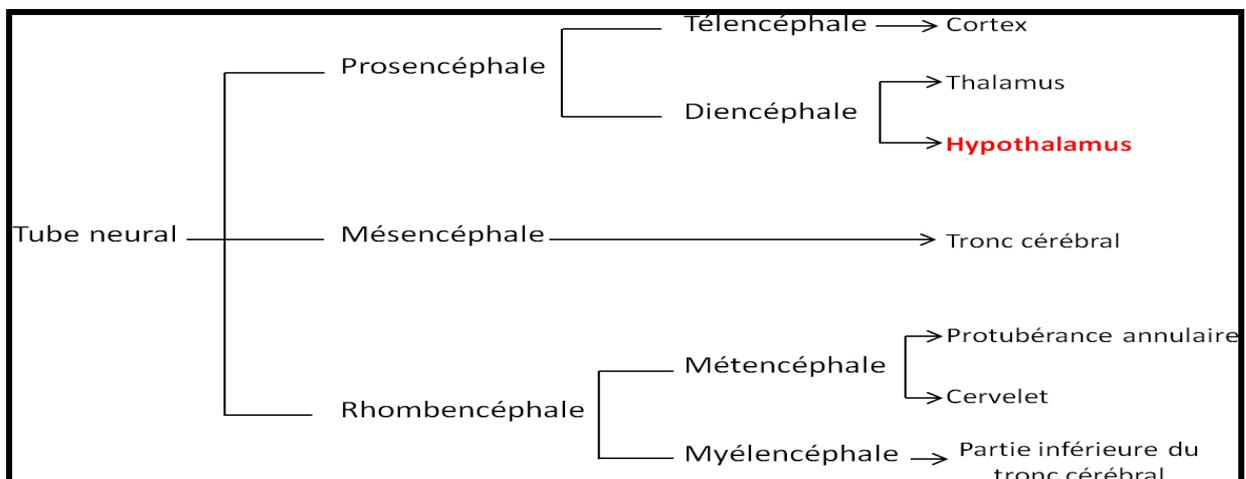


Figure 3 : Développement embryonnaire du cerveau.

Le tube neural forme le prosencéphale, le mésencéphale et le rhombencéphale. Le prosencéphale se divise ensuite en télencéphale et en diencéphale. Ce dernier forme ensuite le thalamus et l'hypothalamus.

Le développement de l'hypothalamus se fait selon un processus dit « *outside-in* » : les neurones hypothalamiques sont formés au niveau du troisième ventricule et sont poussés vers les positions latérales par l'arrivée des neurones suivants. Ainsi, les noyaux les plus éloignés du 3^{ème} ventricule sont formés de façon plus précoce que les neurones situés à proximité du 3^{ème} ventricule (Caqueret et al., 2006). Dans ce sens, la mise en place de l'aire hypothalamique latérale (LHA) chez le rat se fait à partir du 13^{ème} jour embryonnaire (E_{13,5}) tandis que le noyau arqué (ARC) débute à E_{15,5}. De la même manière, les neurones situés au niveau latéral au sein du noyau arqué sont formés de manière plus précoce que les neurones plus médians (Markakis, 2002; Caqueret et al., 2006). Chez les rongeurs, le développement de l'hypothalamus se prolonge pendant les premières semaines de vie postnatale (Kappeler et al., 2009; Bouret, 2010).

3- Hypophyse

3-1 Généralités

L'hypophyse ou glande pituitaire est une glande endocrine multisécrétante d'environ 1cm en relation étroite avec l'hypothalamus par la tige pituitaire ou infundibulum qui contient des fibres nerveuses et des petits vaisseaux sanguins.

L'hypophyse se situe dans une cavité osseuse appelée selle turcique de la fosse hypophysaire qui se trouve dans l'os sphénoïde, elle protège et est située en arrière du chiasma optique.

Chez l'homme, l'hypophyse est composée de deux lobes (Figure 4), l'un est formé de tissu nerveux et l'autre de tissu glandulaire (Ducornet, 2005). Le lobe antérieur ou adénohypophyse est constitué de cellules endocriniennes qui produisent et libèrent plusieurs hormones indispensables à la croissance, reproduction, homéostasie ... Le lobe postérieur ou neurohypophyse est formé essentiellement d'axones et de cellules gliales.

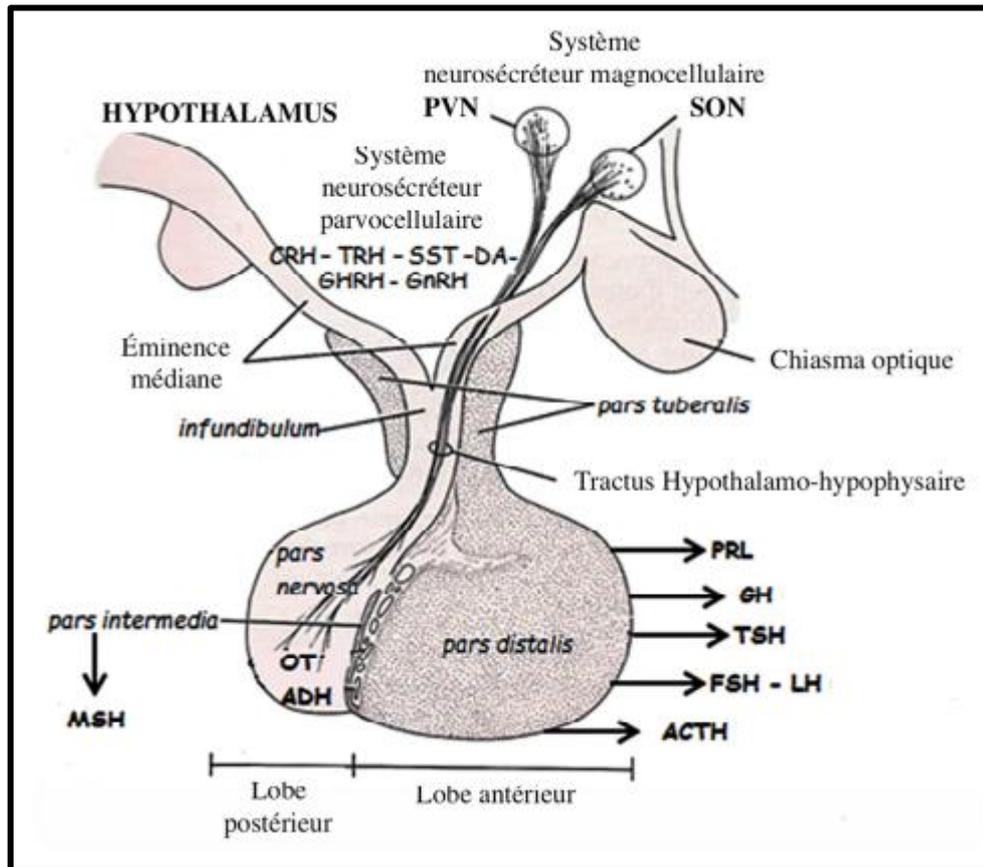


Figure 4 : Section sagittale médiane de l'hypophyse (Musumeci et al., 2015).

3-2 Embryologie :

L'origine embryologique des deux parties de l'hypophyse est différente :

- l'antéhypophyse provient d'une invagination vers le haut de l'épithélium ectodermique tapissant la voûte du stomodeum.

-la posthypophyse provient d'une invagination vers le bas du plancher du 3ème ventricule à partir du neuro-ectoderme. Le développement hypophysaire est dépendant d'interactions complexes entre des molécules de signalisation régulées de manière spatio-temporelle et des facteurs de transcription.

Le contact et ces interactions entre les deux tissus issus de l'ectoderme sont fondamentaux pour une organogénèse normale de l'hypophyse (Bancalari et al., 2012).

➤ **Formation de la poche de Rathke**

Au milieu de la troisième semaine de développement embryonnaire, la membrane pharyngée subit un mouvement de rotation de 180°. L'ectoderme de surface, situé en avant de cette membrane, donne naissance à l'ectoderme du toit de la bouche (stomodeum). A ce niveau, se forme un épaissement localisé : la placode hypophysaire. Cet épaissement s'invagine vers le diencéphale et forme, au 28ème jour embryonnaire, **la poche de Rathke**, précurseur de l'antéhypophyse (**Figure 5**).

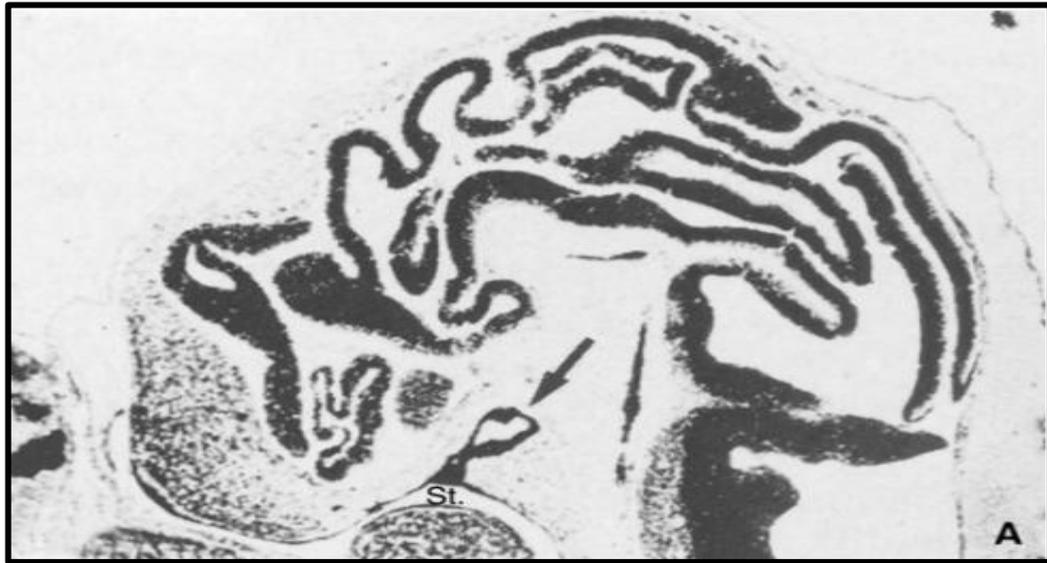


Figure 5 : Coupe sagittale médiane d'un embryon humain âgé de 5 semaines (Catala, et Trouillas, 2006). La flèche indique la poche de Rathke. St : Stomodeum.

-Vingt-quatre heures plus tard, un diverticule appelé infundibulum s'invagine vers le bas à partir du plancher du 3ème ventricule du diencéphale (neuroectoderme) et vient au contact de la poche de Rathke (**Figure 6**).

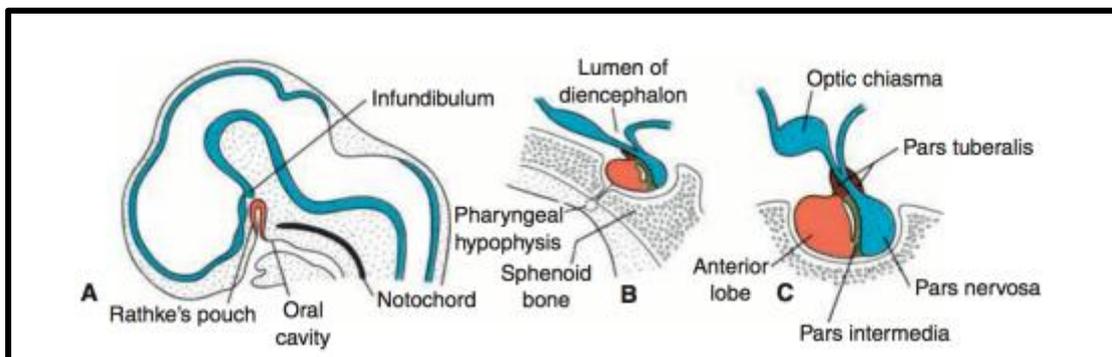


Figure 6 : Formation de la poche de Rathke

Vue sagittale de l'extrémité céphalique de l'embryon, montrant :

A : la formation de la poche de Rathke à partir de la cavité orale et l'épaississement du plancher du diencéphale (infundibulum) à l'origine de la posthypophyse.

B, C. Formation de l'hypophyse à la 11ème et 16ème semaine de développement respectivement (Sadler, 2015).

Ce contact est essentiel et est maintenu pendant toute l'organogénèse pituitaire. La poche de Rathke est dite définitive lorsqu'elle se sépare de l'ectoderme oral sous-jacent (**Figure 7**).

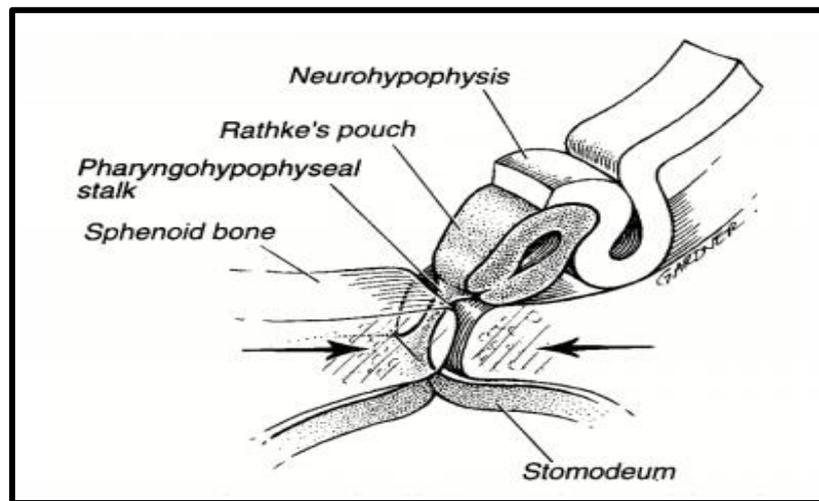


Figure 7 : Formation de l'hypophyse.

-La poche de Rathke provenant du toit du stomodeum devient l'antéhypophyse et l'invagination vers le bas du plancher du diencéphale devient la posthypophyse (**Harrison, 1994**).

➤ **Différenciation cellulaire**

Le premier type de cellules sécrétantes apparaît à la partie ventrale de la poche de Rathke et sont les cellules progénitrices de la lignée thyroïdienne. Celles-ci sont temporaires et disparaissent à la naissance. Dorsalement, les cellules corticotropes commencent ensuite à se différencier et les cellules thyroïdiennes définitives apparaissent (**Figure 8**). Puis ce sont les cellules somatotropes qui se multiplient intensément et s'étendent aux parties centrales et latérales du lobe antérieur. Les cellules lactotropes sont restreintes à la partie médiale. Les cellules gonadotropes sont les dernières à se différencier (**Kelberman et al., 2009**).

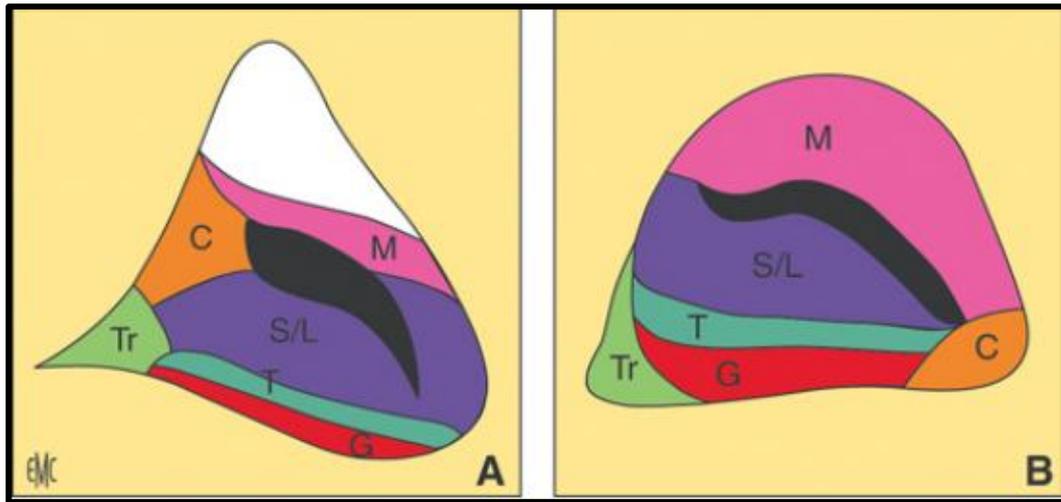


Figure 8 : Territoires d'émergence des différentes lignées antéhypophysaires chez le rongeur (Catala et Trouillas, 2006).

Abréviations : **C** : corticotropes, **G** : gonadotropes, **L** : lactotropes, **M** : mélanotropes, **S** : Somatotropes, **T** : thyrotropes, **Tr** : thyrotropes rostraux.

3-3 Les lobes de l'hypophyse

3-3-1-L 'antéhypophyse

L'antéhypophyse ou lobe antérieur de l'hypophyse, constitue environ 75% de la masse totale de la glande. Chez l'adulte, elle comprend deux parties : la partie distale (ou pars distalis), qui est la plus grande, et la partie tubérale (ou pars tuberalis), qui forme une gaine entourant l'infundibulum.

- Les types de cellules de l'adénohypophyse

Les cellules antéhypophysaires sont organisées en travées irrégulières. Il existe un grand polymorphisme cellulaire et des réactions histochimiques correspondant à des spécialisations sécrétoires. On y retrouve 2 types de cellules : les cellules chromophiles riches en granulations qui sont soit acidophiles (40%), soit basophiles (10%), et les cellules chromophobes (50%) qui sont dépourvues de granulations (Léger et al., 2004).

Cinq (5) types de cellules de l'adénohypophyse sécrètent sept (7) hormones, ce sont :

- Les cellules somatotropes (Pour la GH)

Ce sont des cellules acidophiles, colorées à l'Orange G au microscope optique, au microscope électronique, il apparaît qu'elles contiennent des granules sécrétoires de forme circulaire régulière et mesurent de 250 à 350 nm de diamètre. Elles constituent 50 à 60 % de toutes les cellules adéno-hypophysaires chez le mâle (Figure 9).

- Les cellules thyroïdiques (pour la TSH)

Elles constituent environ 10 % de toutes les cellules hypophysaires. Elles ont une forme irrégulière et se colorent de façon spécifique par le bleu d'Alcian. En microscopie électronique, elles peuvent être facilement identifiées par leurs granules sécrétoires qui ont un diamètre de seulement 100 à 150 nm. Elles contiennent donc les plus petits granules rencontrés dans l'hypophyse antérieure (**Figure 9**).

- Les cellules gonadotropes (pour les LH et FSH)

Elles constituent 10 à 15% de la population totale des cellules hypophysaires. Elles sont identifiées par leur forme ronde ou ovale, leur volume important, leur distribution à peu près uniforme à travers l'hypophyse, leur coloration basophile et la présence de deux populations de granules sécrétoires ayant des diamètres d'environ 200 et 350 nm, respectivement (**Figure 10**).

- Les cellules lactotropes (pour la PRL)

Ces cellules colorées par l'érythrosine se distinguent surtout en microscopie électronique par la forme très irrégulière de leurs granules de sécrétion d'un diamètre de 400 à 700 nm (**Figure 11**) (**Baulieu, 1978**).

Ce sont des cellules, de type acidophile, le plus souvent discrètes et situées dans les zones latérales de l'antéhypophyse. Elles représentent environ 20 à 30 % des cellules de l'antéhypophyse ; leur aspect apparaît nettement hyperplasié au cours de la grossesse et de l'allaitement, formant alors des cordons de cellules volumineuses envahissant l'antéhypophyse (**Touraine et Goffin, 2005**).

- Les cellules mélanocortiques (pour l'ACTH)

Le même type cellulaire semble être responsable de la sécrétion d'ACTH, d' α -Msh et de β -Lph. Ces cellules forment environ 5% de la population totale et sont surtout situées à la partie centrale de la glande. Ces cellules contiennent des granules sécrétoires de forme régulière et arrondie qui sont généralement distribués dans tout le cytoplasme. Leur diamètre est de 300 à 400 nm (**Figure 12**) (**Baulieu, 1978**).

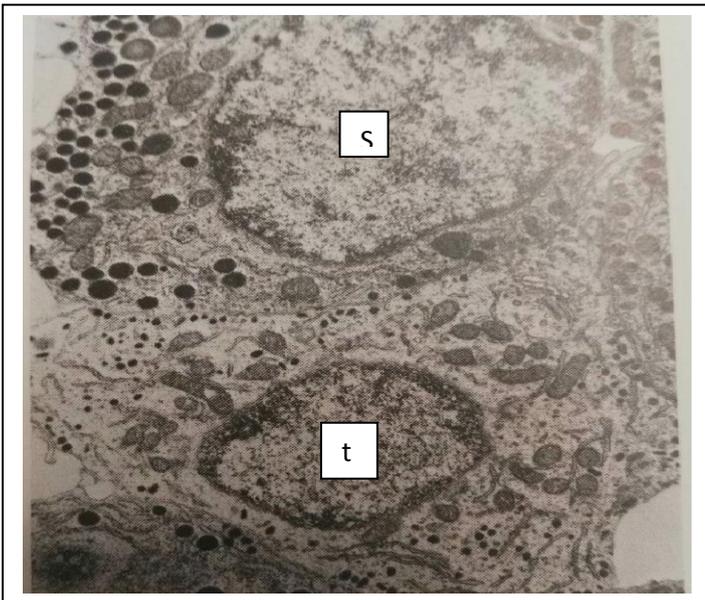


Figure 9 : Microphotographie montrant une cellule thyroïdienne (t) encadrée par deux cellules somatotropes (s)



Figure 10 : Cellules gonadotropes

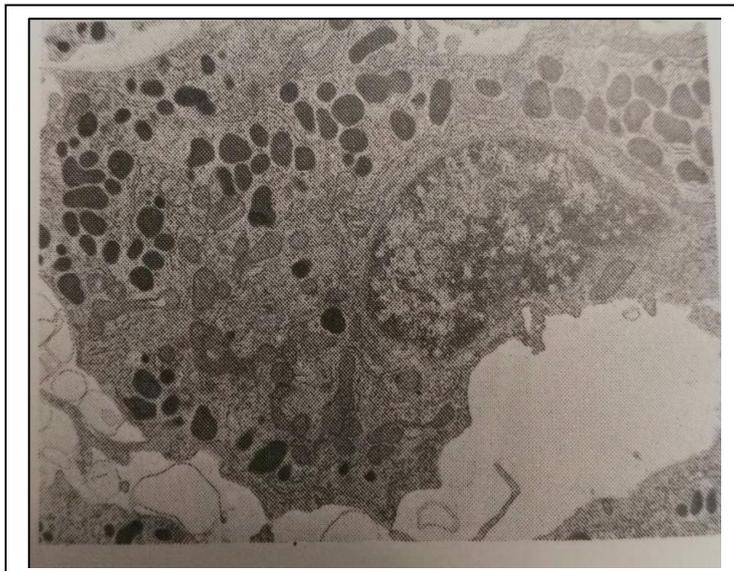


Figure 11 : Cellules mammotropes (à prolactine)

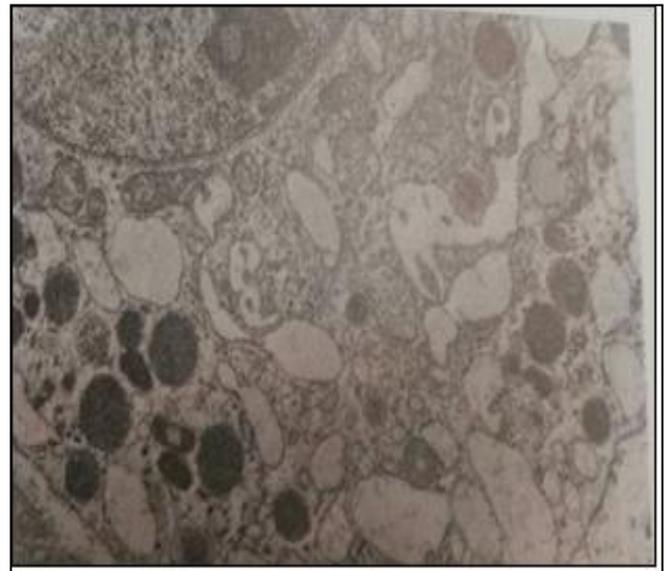


Figure 12 : Cellules corticotropes

La neurohypophyse ou le lobe postérieur de l'hypophyse comprend deux parties : La partie nerveuse (ou pars nervosa), de nature bulbaire et la plus grande, et l'infundibulum. La neurohypophyse ne synthétise pas d'hormones ; elle contient les axones et les terminaisons axonales, dont les corps cellulaires sont situés dans les noyaux supraoptique et paraventriculaire de l'hypothalamus. Les terminaisons axonales dans la neurohypophyse sont associées à des gliocytes spécialisés appelés pituicytes.

La neurohypophyse emmagasine et libère deux hormones : L'Ocytocine (« ocy » du grec ὄκυς, ôkus : rapide et de « tocine » τόκος : accouchement) et l'ADH (antidiuritic hormone ; anti : contre ; diourétikos : qui fait uriner) aussi appelée vasopressine (Tortoro, 2007)

4- Les différents axes hypothalamo-hypophysaires

La direction que prennent les différents axones des cellules hypothalamiques permet de définir 2 axes :

- L'axe hypothalamo-neuro-hypophysaire (post-hypophysaire),
- L'axe hypothalamo-adéno-hypophysaire (anté-hypophysaire).

4-1 Axe hypothalamo-neurohypophysaire

Les deux noyaux supraoptique et le para-ventriculaire du système magnocellulaire sont neurosécréteurs et leurs produits de sécrétion sont contenus dans des grains.

Il y a ensuite un acheminement dans le système artériel grâce à des protéines vectrices (neurophysines) le long de la tige pituitaire jusqu'à la neurohypophyse où ils sont stockés puis sécrétés en fonction des besoins.

Les deux hormones vasopressine et ocytocine sécrétés par l'hypothalamus seront ensuite libérées par l'hypophyse dans le sang.

L'ADH de même que l'Ocytocine, sont des hormones peptidiques. L'ADH uniquement retrouvé chez l'homme est l'arginine vasopressine (AVP). La mise en liberté neurohypophysaire de l'AVP dépend de l'activité électrique des corps cellulaires des neurones magnocellulaires des noyaux hypothalamiques qui la sécrètent. Outre son rôle fondamental dans le contrôle rénal du métabolisme de l'eau, de l'urée et de certains électrolytes, l'AVP a aussi de nombreuses actions extrarénales. Au niveau rénal, elle contrôle la perméabilité à l'eau au niveau de l'ensemble des segments du tube contourné rénal. La régulation de la sécrétion de l'AVP dépend essentiellement de trois facteurs : l'osmorégulation, la volorégulation ou la barorégulation et un certain nombre de facteurs tels

que, le réflexe nauséux, le stress, les influences nociceptives, l'hypoglycémie (Lefebvre et al., 1996).

L'ocytocine obéit, comme la vasopressine, aux stimuli osmotiques. Deux types de stimuli particuliers interviennent, la succion et les stimulations mécaniques du tractus génital.

4-2 Axe hypothalamo adénohypophysaire

Les neurones du système parvocellulaire synthétisent de nombreux petits neuropeptides dont la fonction principale est la régulation de l'adéno-hypophyse. Ces neuropeptides (neurohormones) prennent un nom différent selon la cellule qu'ils vont stimuler. Déversées dans la circulation sanguine au niveau de l'éminence médiane, ces neuro-hormones agissent sur les cellules glandulaires de l'adéno-hypophyse pour les stimuler (libérines) ou les freiner (statines ou inhibines).

Les neuro-hormones hypothalamiques hypophysiotropes actuellement identifiées sont la thyrolibérine (TRH), la gonadolibérine (LHRH ou GnRH), la corticolibérine (CRH), la somatolibérine (GRH), la prolactolibérine (PRH) ainsi que la somatostatine (SRIF) et la prolactostatine (PIF). Chez l'animal, on a identifié une mélanolibérine (MRF) et une mélanostatine (MIF) qui régulent la production d'alpha-MSH par les cellules glandulaires du lobe intermédiaire.

Le **tableau I** ci-dessous représente ces derniers :

Tableau I : Les neuro-hormones hypothalamiques hypophysiotropes

Les libérines	Les inhibines
TRH Thyrolibérine	
CRH ou CRF Corticolibérine	
GRH ou GH-RF Somatolibérine	GIF Somatostatine
LH-RH ou LH-RF Facteur lutéinisant FSH-RH ou FSH-RF Gonadolibérine	
PRH Prolactinolibérine (Hypothétique) Peptide identifié en 1998, mais à partir de 2008, il semble ne pas encore être complètement élucidé (Lin, 2008).	PIF (Dopamine) Facteur inhibiteur de la prolactine
MRF Facteur mélanocytaire	MIF Inhibiteur mélanocytaire

- On distingue cinq axes hypothalamo-adénohypophysaires selon l'organe périphérique cible : l'axe somatotrope, l'axe thyroïdienne, l'axe gonadotrope, l'axe corticotrope et l'axe lactotrope (**Figure 13**). Il existe un rétrocontrôle négatif des différentes hormones de ces axes ce qui maintient un contrôle fin de ces derniers.

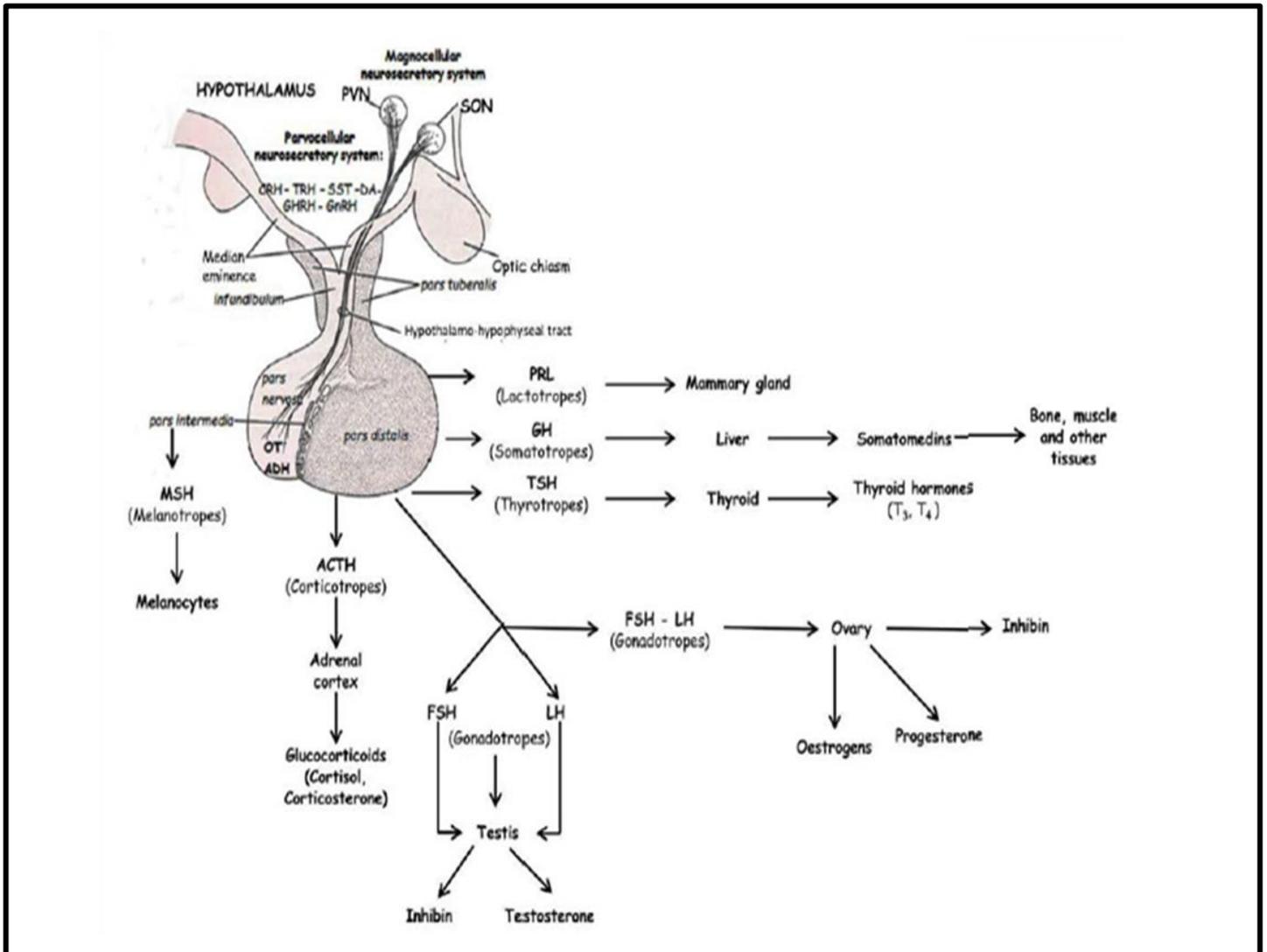


Figure 13 : Représentation des complexe hypothalamo-hypophysaires et de leurs organe cibles (Musumeci et al., 2015).

On distingue les sécrétions de la posthypophyse et de l'antéhypophyse : l'**axe somatotrope** (GHRH, SST, GH, somatomédines/IGFs), l'**axe thyroïdote** (TRH, TSH, T₃, T₄), l'**axe gonadotrope** (GnRH, LH, FSH, stéroïdes sexuels), l'**axe corticotrope** (CRH, ACTH, glucocorticoïdes) et l'**axe lactotrope** (DA,PRL).

Abréviations : **ACTH**, adrénocorticotrophine ; **ADH**, vasopressine ; **CRH**, corticolibérine ; **DA**, dopamine ; **FSH**, hormone folliculo-stimulante ; **GH**, hormone de croissance ; **GHRH**, somatolibérine ; **GnRH**, gonadolibérine ; **LH**, hormone lutéinisante ; **MSH**, mélanocortine ; **OT**, ocytocine ; **PRL**, prolactine ; **PVN**, noyau paraventriculaire ; **SON**, noyau supraoptique ; **SST=SRIH**, somatostatine ; **TRH**, thyroïdolibérine ; **TSH**, thyroïdostimuline .

-Axe somatotrope

De manière globale, la GH (Growth Hormone) est sécrétée de manière pulsatile par l'adénohypophyse et sa sécrétion est finement régulée par deux neurohormones hypothalamiques antagonistes sécrétées en phase inverse au niveau du système porte-hypophysaire : le GHRH (somatolibérine, Growth Hormone Releasing Hormone), activateur, et le SRIH (somatostatine, Somatotropin Release Inhibiting Hormone), inhibiteur. L'hormone de croissance active son récepteur GHR (growth hormone receptor) et stimule la sécrétion d'IGF-1 hépatique, qui devient alors la source majoritaire de l'IGF-1 circulant (Collett-Solberg et al., 2000). Il existe un rétrocontrôle négatif, indispensable pour assurer une régulation fine de cet axe. En effet, la GH et l'IGF-1 ont une action inhibitrice au niveau hypothalamique et hypophysaire (Figure 14).

On distingue également des rétrocontrôles entre le GHRH et le SRIH, ainsi que des autorégulations de la GH, du GHRH et du SRIH (Steyn et al., 2016).

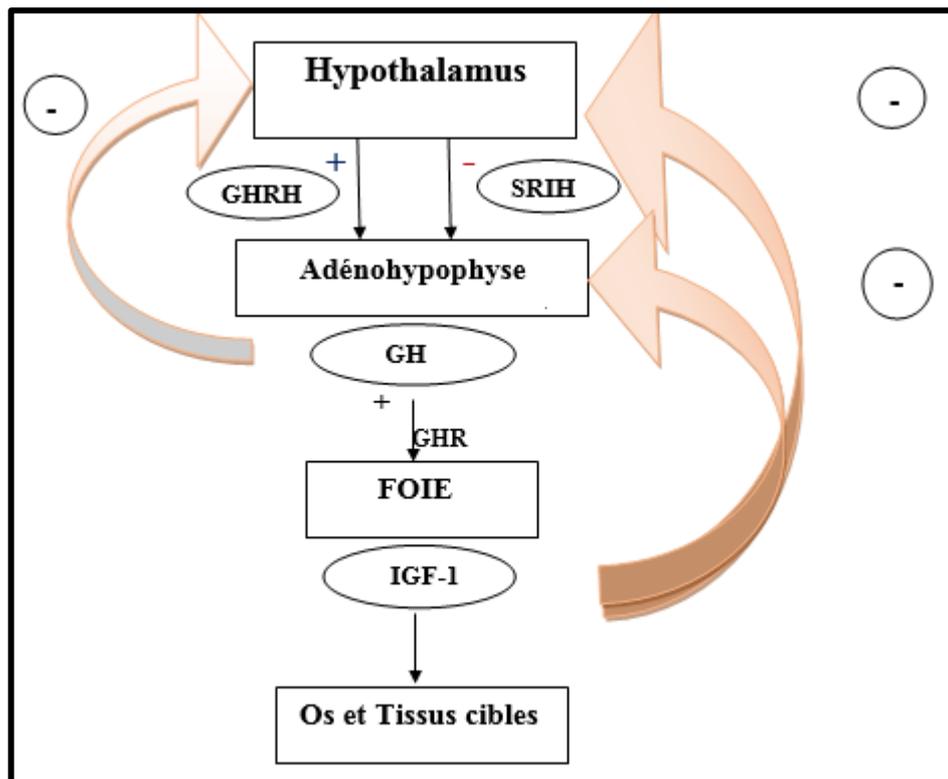


Figure 14 : Schéma représentant l'axe somatotrope.

-Axe thyroïdote

Les neurones thyroïdotes localisés dans le noyau paraventriculaire (PVN) projettent au niveau de l'éminence médiane et sécrètent la TRH (thyrotropin releasing hormone). La TRH stimule la synthèse et la sécrétion de thyroïdostimuline (TSH) par les cellules thyroïdotes de l'adénohypophyse. La thyroïdostimuline permet ensuite la synthèse des hormones thyroïdiennes (TH) au niveau de la thyroïde. On distingue la thyroxine (T4) contenant quatre atomes d'iode et la triiodothyroxine (T3) contenant trois atomes d'iode. La T4 est une forme précurseur qui est convertie en T3 et active des facteurs de transcription (Hoermann, 2015).

L'axe thyroïdote est impliqué dans la thermorégulation ainsi que dans le métabolisme énergétique. La T3 stimule la glycolyse, la lipolyse et dans une moindre mesure la protéolyse.

La T4 et la T3 exercent aux niveaux hypophysaire et hypothalamique un rétrocontrôle négatif sur leur propre sécrétion (Figure 15).

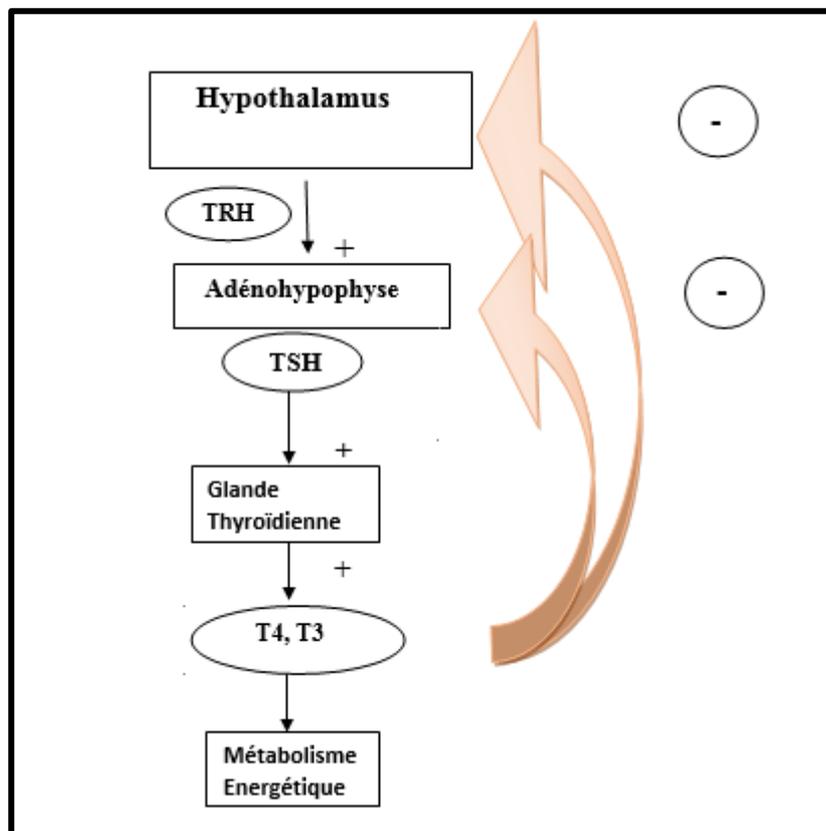


Figure 15 : Schéma représentant l'axe thyroïdote.

-Axe corticotrope

Les neurones corticotropes localisés dans le PVN synthétisent la corticolibérine (CRH, corticotropin releasing hormone). La CRH stimule la production d'ACTH (adrenocorticotropin hormone) par les cellules corticotropes de l'adénohypophyse. L'ACTH induit la sécrétion de corticostéroïdes par les surrénales, dont les glucocorticoïdes : le cortisol et la cortisone. L'axe corticotrope régule le comportement (anxiété, agressivité, etc.), la réponse au stress, la mémoire et l'apprentissage, le développement et la maturation des organes. Ils présentent également un important rôle métabolique : ils stimulent la gluconéogenèse, le catabolisme protéique et la lipolyse (Caldji et al., 1998 ; Kubzansky et al., 2010). Les glucocorticoïdes ont également un rôle anti-inflammatoire et immunosuppresseur (Mazziotti et al., 2013). Les glucocorticoïdes exercent un rétrocontrôle négatif sur la libération d'ACTH et de CRH (Figure 16).

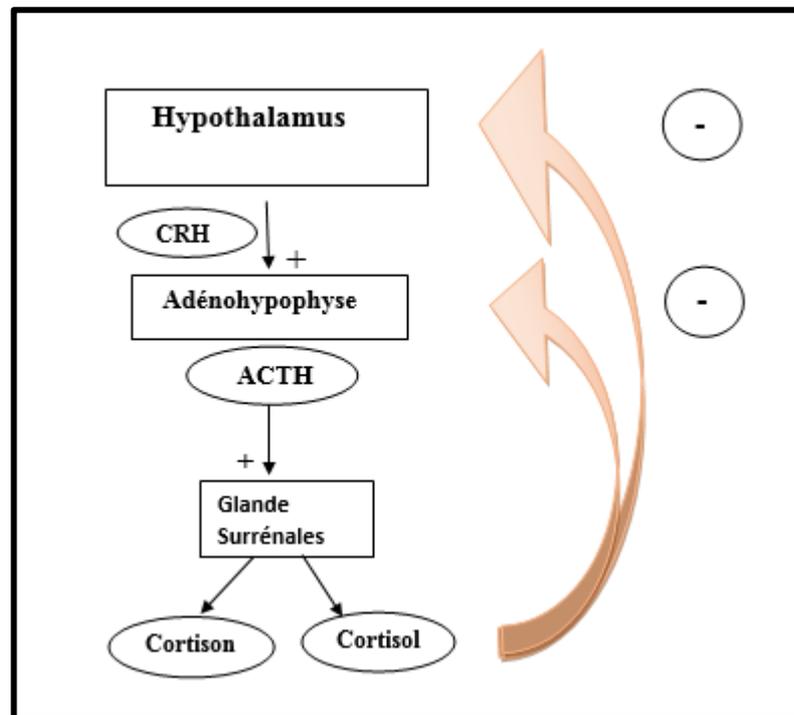


Figure 16 : Schéma représentant l'axe corticotrope.

-Axe gonadotrope

Les neurones à gonadotrophine (GnRH, gonadotropin releasing hormone), localisés dans l'aire préoptique, stimulent la sécrétion des hormones luteïnisantes (LH, luteinizing hormone) et folliculo-stimulantes (FSH, follicle stimulating hormone) par les cellules gonadotropes antéhypophysaires. La LH et la FSH ont ensuite une action sur les gonades pour permettre la sécrétion des stéroïdes sexuels : progestérone, œstrogène, testostérone

(essentiellement chez le mâle) (**Figure 17**). On distingue également au niveau de l'hypothalamus la présence de neurones à kisspeptine dans le noyau antéro-ventral périventriculaire (AVPV) et dans le noyau arqué (ARC). Ces neurones permettent de réguler respectivement la production de GnRH, au niveau de leur corps cellulaire dans le POA, ou la sécrétion au niveau de leur terminaison axonale dans l'éminence médiane. Les stéroïdes sexuels forment une boucle de rétrocontrôle sur les neurones kisspeptinergiques, activatrice ou inhibitrice, ce qui permet aux gonades de réguler l'expression de GnRH (**d'Anglemont de Tassigny et al., 2010**).

L'axe gonadotrope intervient dans le déclenchement de la puberté et la régulation de la reproduction (**d'Anglemont de Tassigny et al., 2010 ; Caron et al., 2012**). Cet axe est essentiel pour la maturation des organes sexuels et pour la gamétogenèse (spermatogénèse chez le mâle et oogenèse chez la femelle).

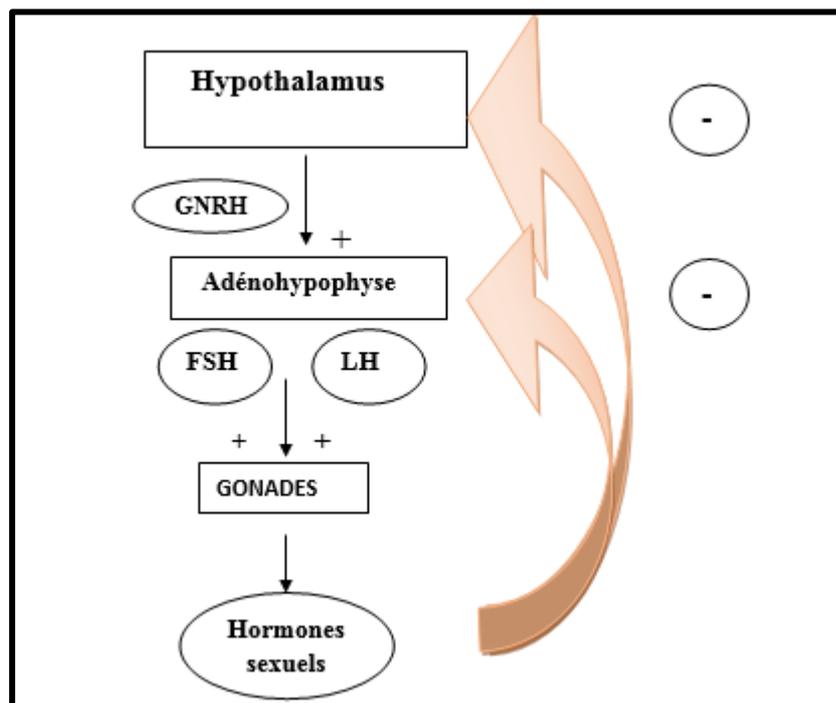


Figure 17 : Schéma représentant l'axe gonadotrope.

- **Axe lactotrope**

L'axe lactotrope régule/contrôle la synthèse de la prolactine, qui est nécessaire à la lactogène maternelle (**Romano et al., 2013**). Les neurones dopaminergiques synthétisent la dopamine (DA). Ils sont localisés dans le noyau arqué de l'hypothalamus, déversée via la voie tubéro-

infundibulaire dans le système porte hypothalamo-hypophysaire, elle se lie aux récepteurs dopaminergiques de type 2 (D2 Rc), et inhibent en continue la sécrétion de prolactine par les cellules lactotropes de l'antéhypophyse (Nunez et al., 2003; Musumeci et al., 2015) en effet l'axe lactotrope est essentiellement inhibiteur de la prolactine , la TRH qui stimule la synthèse de la prolactine . L'axe lactotrope est principalement important pour la reproduction (Figure 18).

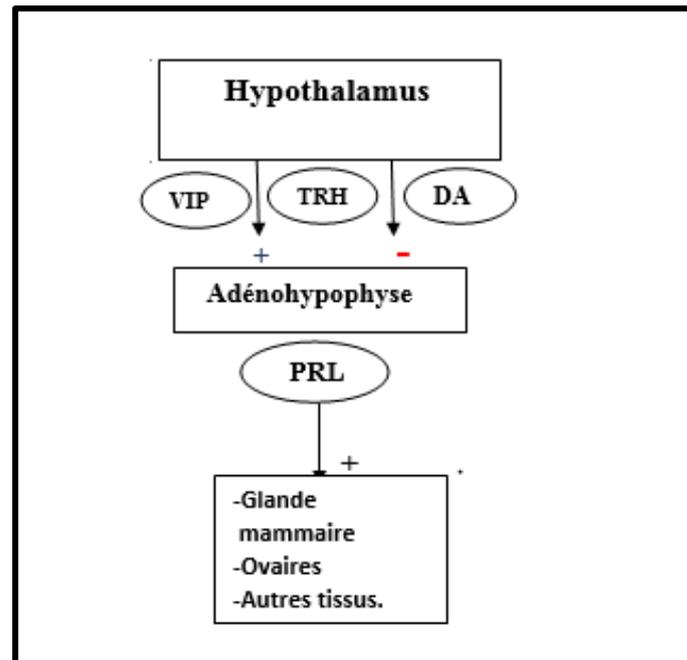


Figure 18 : Schéma représentant l'axe lactotrope.

5- Vascularisation :

L'hypothalamus est vascularisé par les artères du polygone de Willis :

- Artères cérébrales antérieures et communicantes antérieures pour l'hypothalamus antérieur
- Artères communicantes postérieures pour l'hypothalamus moyen
- Tronc basilaire et artères cérébrales pour l'hypothalamus postérieur (Karrouz, 2010).

La vascularisation de l'antéhypophyse a la particularité de constituer un système porte c'est-à-dire un système qui relie deux réseaux capillaires du même type, celui-ci comprend :

Les artères hypophysaires supérieures, branches de la carotide interne à sa sortie du sinus pétreux, formant un premier réseau capillaire (plexus porte supérieur), au contact des neurones hypothalamiques

- Un système porte suivant la tige pituitaire

- Un second réseau de capillaires, formant le plexus porte inférieur, au contact de l'antéhypophyse, et se drainant dans le sinus pétreux puis dans la veine jugulaire.

La post hypophyse est vascularisée par les artères hypophysaires inférieures, également branches de la carotide interne. Son drainage veineux se fait dans la veine hypophysaire inférieure.

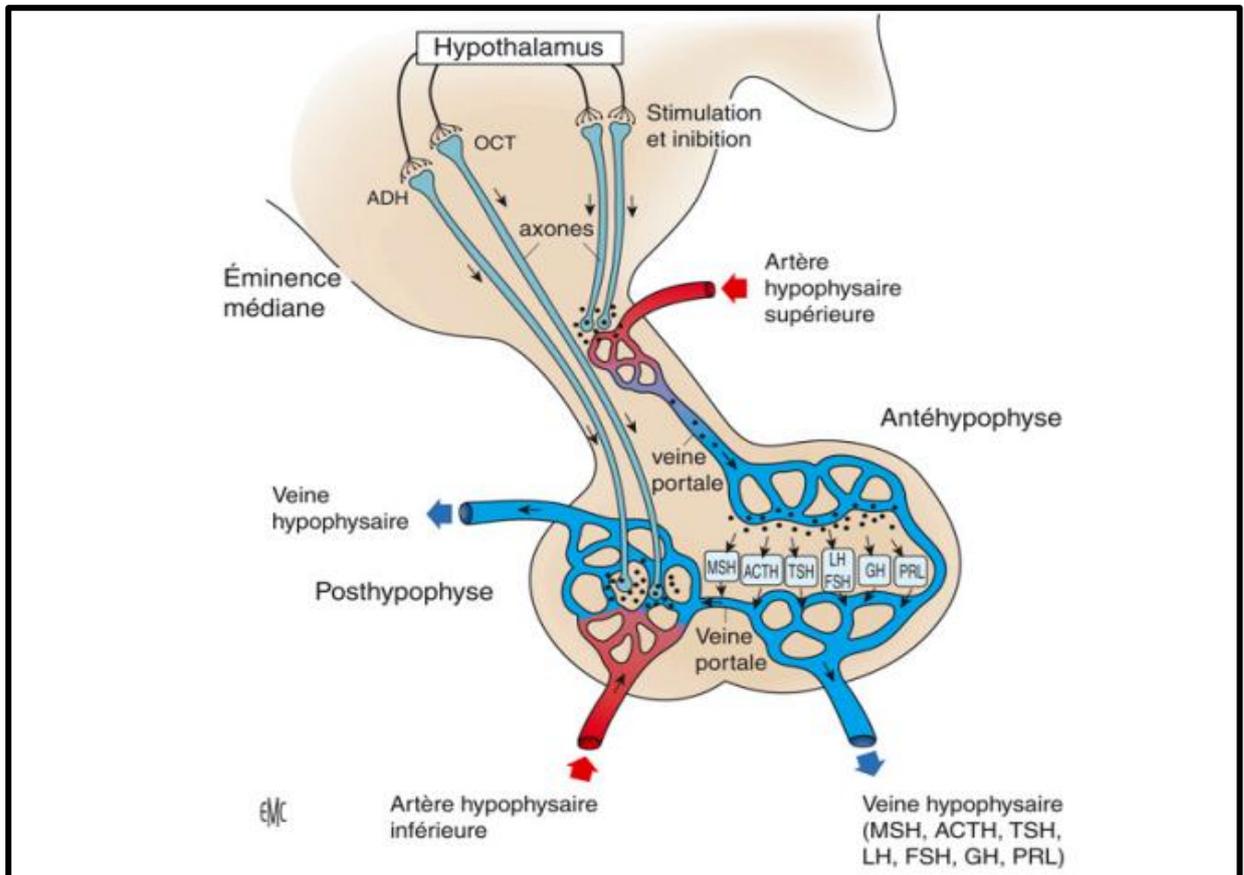
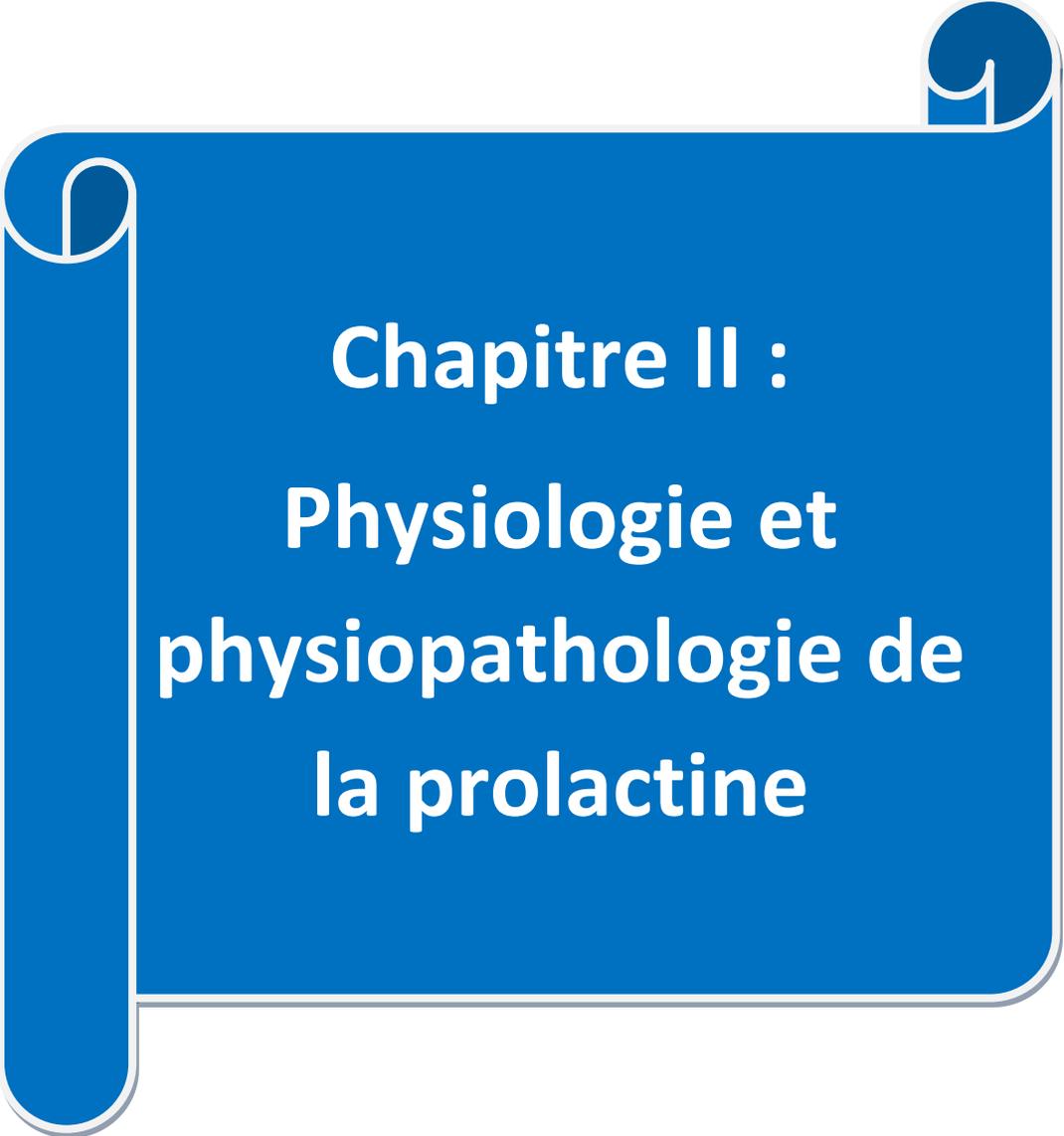


Figure 19 : Vascularisation de l'axe hypothalamo-hypophysaire (léger, 2010).

A blue graphic resembling a scroll, with a white outline and rounded corners. The scroll is partially unrolled, with the top and bottom edges curving inward. The text is centered on the main body of the scroll.

Chapitre II :
Physiologie et
physiopathologie de
la prolactine

1-Physiologie de la prolactine

1- 1 Généralités sur la prolactine

La PRL est une hormone antéhypophysaire découverte il y a 90 ans (**Stricker et Grueter, 1928 ; Riddle et al ., 1933**) et a été nommée pour son action stimulatrice sur la lactation. Cependant, son activité biologique est loin de se limiter à la stimulation de la glande mammaire.

La PRL fait partie d'une famille hormonale comprenant l'hormone de croissance « GH » (une autre hormone hypophysaire), et l'hormone lactogène placentaire «HPL » (ou hormone chorionique somatomammotrophique (hCS)). Ces trois hormones possèdent de très nombreuses similitudes structurales (gène et protéine) et fonctionnelles (moléculaires et biologiques) et sont tous membres de la superfamille des cytokines hématopoïétiques (**Touraine et al., 2005 ; Goffin et al., 2016**).

1-2 Structure de la prolactine

La PRL est une hormone peptidique. La forme mature de la PRL est composée d'un peptide de 199 aa pour une masse moléculaire de 23 kDa. Sa structure 3D est constituée de 4 hélices alpha antiparallèles et présente une structure en 3 boucles avec 3 ponts disulfures.

La prolactine présente 02 extrémités NH₂ et COOH qui lui procurent un caractère hydrosoluble.

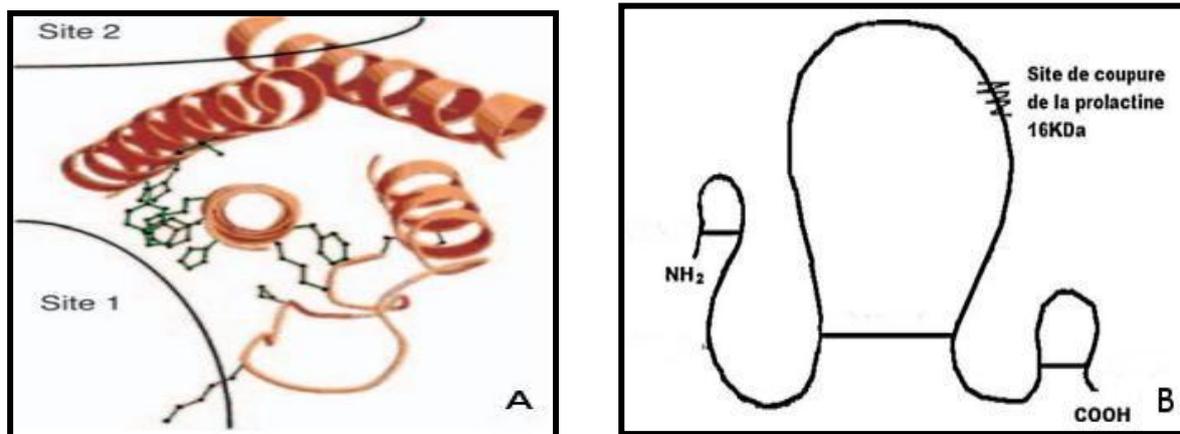


Figure 20 : Structure de la PRL (Touraine et al., 2005 ; Sapin, 2011).

A. structure tridimensionnelle en 4 hélices α , les deux sites de liaison de la PRL à son récepteur.

B. Structure bidimensionnelle de la PRL montrant la structure en 3 boucles avec 3 ponts disulfures.

1-3 Synthèse de la prolactine

Le gène unique de la prolactine est localisé sur le chromosome 6 (**Figure 21**), sa synthèse dans les cellules lactotropes, se fait sous forme d'une molécule précurseur, ou préprolactine, possédant une séquence signal de 28 aa, nécessaire pour le transport de l'hormone dans la cellule. Celle-ci chemine ainsi dans la lumière du réticulum endoplasmique et l'appareil de Golgi, se concentre dans les granules de sécrétion ; elle est libérée dans la circulation sanguine par un processus d'exocytose.

La PRL peut subir diverses modifications post-transcriptionnelles tel que l'épissage alternatif de l'ARNm, et post-traductionnelles donnant des formes glycosylées (sur l'asparagine 31) et phosphorylées (sur la sérine 179).

Des isoformes de PRL peuvent résulter de la protéolyse de la PRL, l'isoforme majoritaire de PRL circulante est l'hormone monomérique (**Touraine et Goffin, 2005**).

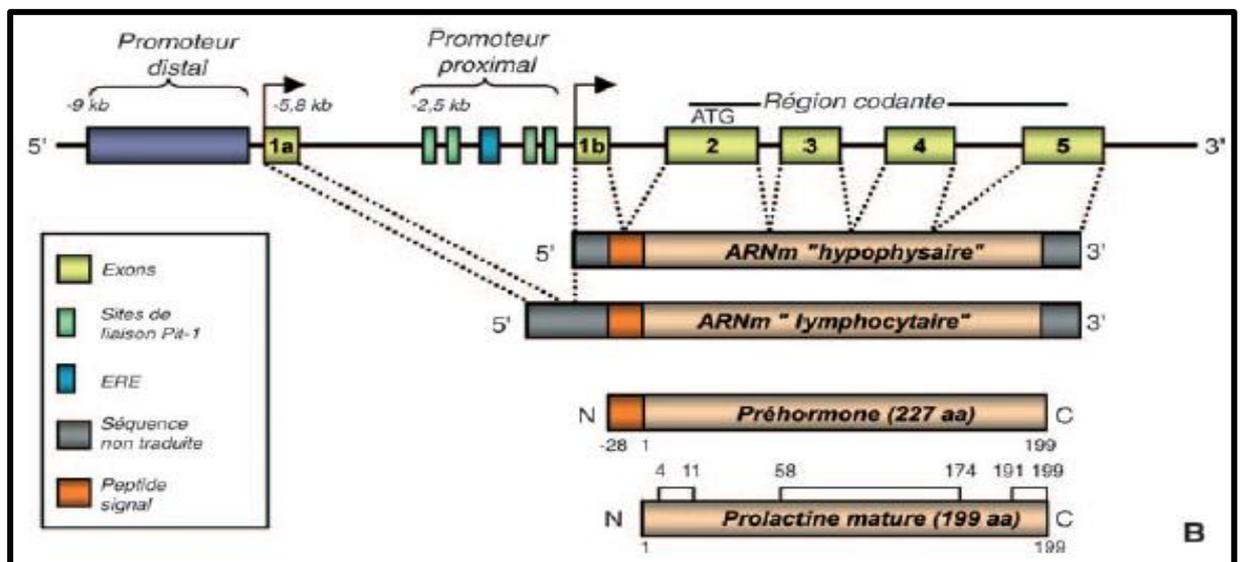


Figure 21 : Le gène de la hPRL.

Le gène de la PRL comporte de 5 exons, 4 introns, et 2 promoteurs distincts qui sont :

- Un promoteur proximal qui comporte plusieurs sites de liaison au facteur Pit-1 nommé facteur hypophysaire qui joue le rôle primordial dans l'expression spécifique de

l'hypophyse de la PRL. Ce promoteur contient également des éléments de réponse aux œstrogènes (ERE).

- Un promoteur distal, qui régulerait l'expression de la hPRL dans les sites extrahypophysaires
- La préhormone comporte un peptide signal de 28 résidus, et la PRL mature 199 résidus. La prolactine mature est strictement identique quant à sa structure primaire, qu'elle soit synthétisée dans l'hypophyse ou dans les sites périphériques.

-Bien que la source principale de PRL est l'hypophyse, la liste des tissus/types cellulaires identifiés comme des sources extra hypophysaires de PRL n'a cessé de s'allonger et inclut à ce jour la glande mammaire, la prostate, le cerveau, la decidua ou encore les cellules lymphocytaires principalement (Touraine et al., 2005 ; Peapegaey et al., 2016).

1-4 Formes de La PRL

La PRL plasmatique est hétérogène et circule sous plusieurs formes moléculaires dont 3 sont principales :

a) La forme monomérique de masse moléculaire = 23 kDa, dite aussi « little prolactin » ou « PRL libre », représente habituellement 60 à 90 % de la PRL totale (isoforme majoritaire). Seule forme biologiquement active et responsable des répercussions pathologiques de l'hyperprolactinémie (HPRL). Sa demi-vie est de 30 à 35 min.

b) La forme homodimérique ou « big prolactine » : résulte de la dimérisation non covalente de la PRL. Sa masse moléculaire est comprise entre 40 et 60 kDa.

Elle représente habituellement 15 à 30 % de la PRL totale circulante. Sa bioactivité est douteuse.

c) La forme hétérodimérique ou « big-big PRL » ou « macroprolactine » a une masse moléculaire supérieure à 100 kDa.

Elle est constituée le plus souvent d'un complexe PRL-IgG (150-170 kDa), mais par-fois aussi d'un complexe PRL-IgA, ou d'agrégats de PRL fortement glycosylés de masse moléculaire plus élevée.

La macroPRL représente habituellement moins de 10 % de la PRL totale mais peut être présente en proportion plus importante. Cette forme n'accède pas aux récepteurs cibles et

est de ce fait considérée comme inactive in vivo. Sa demi-vie est supérieure à celle de la PRL monomérique.

Il est généralement accepté que les formes de haut poids moléculaire (big PRL et big big PRL) constituent une réserve à PRL.

d) Autres :

- Formes glycosylées et les formes phosphorylées dont le rôle physiologique est très mal connu.
- Des isoformes peuvent également résulter de la protéolyse de la PRL, les formes clivées qui ont été caractérisées : 14, 16 et 22 kDa (**Touraine et Goffin, 2005 ; Sapin, 2005**).

1-5 Rythmes de sécrétion de la prolactine

La sécrétion de PRL est pulsatile, les pics étant espacés de quelques minutes seulement. L'amplitude des pics augmente environ 1 heure après l'endormissement et diminue au réveil. Cette sécrétion nocturne est dépendante du sommeil puisqu'elle ne s'observe pas chez des sujets qui passent une nuit blanche. Une à deux heures après le réveil, les niveaux de prolactine sont au contraire les plus bas (**Touraine et Goffin, 2005**). Le rythme nyctéméral de la sécrétion de PRL est conservé, même lorsque la sécrétion est fortement stimulée, pendant la lactation par exemple (**Ducornet et al., 2005**).

1-6 Facteurs influençant sur la sécrétion de la prolactine

Le stress augmente considérablement les niveaux de la prolactine, ce qui conduit à proposer par exemple la mesure de la prolactine, 15 minutes seulement après la pose du cathéter intraveineux. L'exercice physique, l'hypoglycémie et les rapports sexuels peuvent entraîner des élévations physiologiques du taux de prolactine circulante.

Le **Tableau II** ci-dessous représente certaines conditions physiologiques associées à une sécrétion augmentée de prolactine (**Touraine et Goffin, 2005**).

Tableau II : Conditions physiologiques associées à une sécrétion augmentée de prolactine.

Conditions	Caractéristiques
Sommeil	-
Alimentation	Repas riche en protides
Exercice physique	-
Rapports sexuels	-
Cycle menstruel	Phase ovulatoire et lutéale
Grossesse	Taux multiplié par 10
Liquide amniotique	Pic au 2 ^{ème} trimestre
Lactation	-
Nouveau-né	1 ^{er} mois de vie

1-7 Récepteur membranaire de la prolactine (PRLR)

Les récepteurs de la prolactine appelées lactogéniques sont présents dans les glandes mammaires mais aussi dans les ovaires, les glandes pituitaires, le cœur, les poumons, le thymus, la rate, le foie, le pancréas, les reins, les glandes surrénales, l'utérus, les muscles squelettiques et la peau.

Le PRLR est codé par un gène sur le chromosome 5 (**Figure 22**), c'est un récepteur de cytokines (**Trott et al., 2012**), il fait partie de la « superfamille des récepteurs de cytokines hématopoïétiques » découverte en 1989, en plus des récepteurs de la leptine, la majorité des interleukines et des interférons, ils présentent tous la même structure globale et sans activité enzymatique intrinsèque.

Les récepteurs de la PRL et de la GH proviennent donc d'une même gène ancestrale.

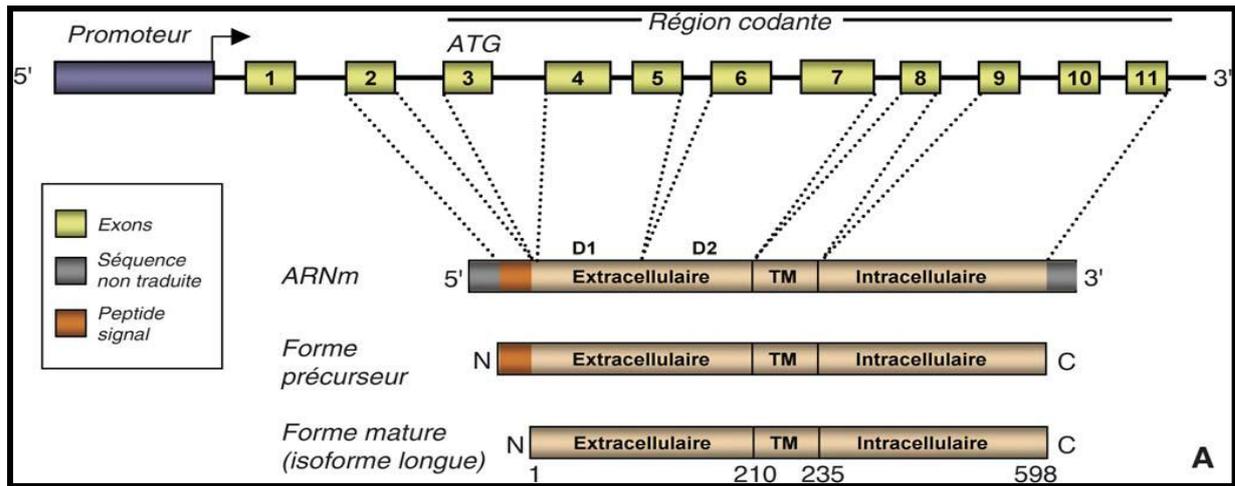


Figure 22 : Le gène du récepteur de la PRL.

Le gène du récepteur humain de la PRL contient 11 exons. L'acide ribonucléique messager (ARNm) et la forme précurseur conduisant à l'isoforme longue du récepteur (598 aa) ; qui s'apparente à la forme longue du récepteur de la prolactine du rat ou du lapin ; sont représentés.

Le domaine extracellulaire est divisé en deux sous-domaines (D1 et D2) ; codés respectivement par les exons 4-5 et 6-7.

1-7-1 Structure

-Le PRLR est un récepteur membranaire et contient une région extracellulaire qui va se lier à la prolactine, une région transmembranaire et une région cytoplasmique impliquée dans la transmission du signal hormonal dans la cellule (**Figure 23**).

Bien que le gène du PRLR soit unique il existe plusieurs isoformes (résultant d'un épissage alternatif du transcrit primaire). 11 isoformes du récepteur humain ont été décrites jusqu'à ce jour, variant souvent par leur domaine cytoplasmique ou, plus rarement, par la perte de sous-domaines de la partie extracellulaire (**Trott et al., 2003**), les études *in vitro* ont montré qu'ils possèdent de réelles spécificités fonctionnelles ce qui s'explique par le fait que la région impliquée dans la transmission du signal – la partie cytoplasmique – est souvent divergente. Ces différentes isoformes du PRLR intègrent diverses modifications post-traductionnelles telles que la glycosylation (trois sites de glycosylation dans le domaine extracellulaire) ou, lorsque le récepteur est activé, la phosphorylation sur diverses tyrosines du domaine intracellulaire.

Il existe également une forme soluble du récepteur (aussi appelée protéine de liaison, ou PRLBP pour PRL binding protein), correspondant au seul domaine extracellulaire du récepteur membranaire. Cette protéine soluble a récemment été identifiée dans le lait et le sérum humains (**Kline et al., 2001**). Son rôle physiologique est mal cerné, bien qu'il soit généralement admis qu'elle contribue à augmenter la demi-vie de la PRL dans la circulation, la masse moléculaire supérieure du complexe PRL-PRLBP par rapport à l'hormone monomérique limitant sa filtration glomérulaire.

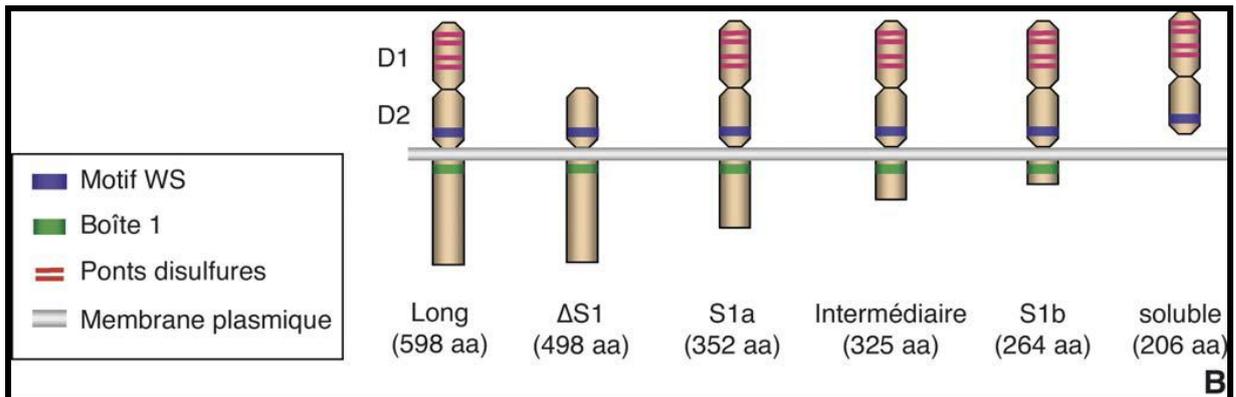


Figure 23 : Récepteur de la prolactine (Touraine et Goffin, 2005).

Le récepteur de la PRL comporte plusieurs domaines conservés dans d'autres récepteurs de cytokines (growth hormone [GH], interleukines, érythropoïétine, etc.) : deux paires de ponts disulfures intramoléculaires et la séquence WS (répétition tryptophane-sérine) dans le domaine extracellulaire, et une région riche en prolines (boîte 1) dans le domaine cytoplasmique. L'épissage alternatif du transcrit primaire conduit à de nombreuses isoformes, dont les mieux décrites sont représentées. Dans l'isoforme DS1, les exons 4 et 5 sont épissés, conduisant à l'absence du domaine D1. L'épissage alternatif des exons 10 et 11 est également à la base de nombreuses isoformes qui se distinguent par leur domaine intracellulaire, et qui sont appelées intermédiaires, S1a et S1b.

Enfin, la protéine de liaison soluble de la PRL résulte de la protéolyse des formes membranaires du récepteur, bien qu'un ARN messager codant pour une forme soluble de 206 acides aminés ait également été décrit dans une lignée de cellules tumorales mammaires humaines. Ce récepteur soluble se retrouve dans la circulation sanguine et dans le lait (**Touraine et Goffin, 2005**).

1-7-2 Régulation des récepteurs

La régulation hormonal des récepteurs est différente selon le tissu cible. Dans la glande mammaire le nombre de récepteurs augmentent avec la lactation et est limitée par l'action inhibitrice de la progesterone. Dans le foie les oestrogènes et l'hormone de croissance stimulent le nombre de récepteurs tant dis que la testostérone stimule son nombre dans la prostate. Il est probable que l'expression de ces récepteurs s'exerce le plus souvent par le biais de l'hormone elle-même. La prolactine pouvant exercer un effet de régulation positif ou négatif sur son propre récepteur. L'effet dépend de la concentration de la PRL dans le tissu cible et la durée d'exposition du tissu à l'hormone.

1-7-3 Formes actives du PRLR

Le PRLR est activé par homodimérisation, induite par la fixation du ligand. La PRL comporte 2 régions impliquées dans la liaison au récepteur, appelées sites de liaison 1 et 2 (**Figure 24**). La fixation de la PRL sur son récepteur se fait de manière séquentielle, d'abord par le site 1, ce qui conduit à la formation d'un complexe de stoechiométrie H₁:R₁ (1 hormone, 1 récepteur), inactif. Ensuite, la molécule de PRL impliquée dans ce complexe H₁:R₁ se lie, via son site 2, à une seconde molécule de PRLR, ce qui induit l'homodimérisation de celui-ci (complexe H₁:R₂), synonyme d'activation. La première interaction hormone-récepteur se fait toujours via le site 1 et non le site 2, sans doute parce que l'affinité du site 1 pour le PRLR est supérieure à celle du site 2 (**Goffin et al., 1996**). La transmission du signal induit lorsque le récepteur est activé par la PRL, qu'elle soit d'origine endocrine ou autocrine, implique de multiples kinases associées qui vont activer de diverses cascades de signalisation.

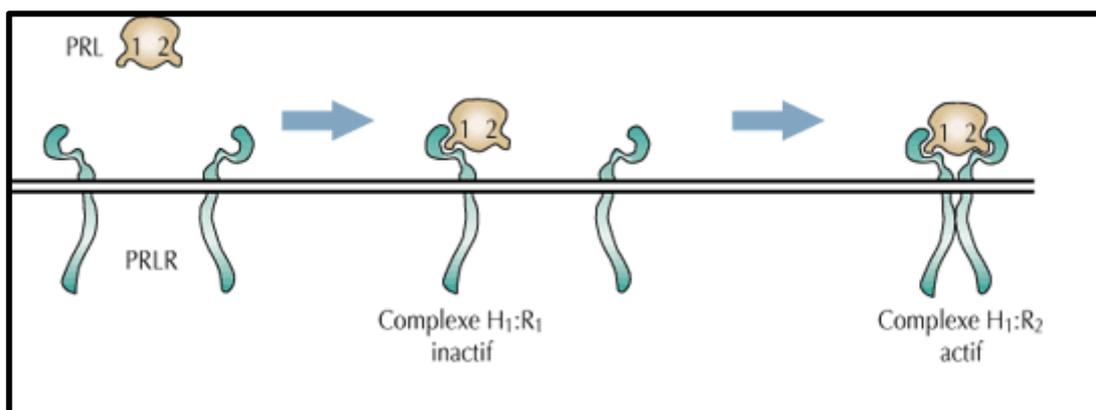


Figure 24 : activation du PRLR par homodimérisation (Goffin et al., 2000).

1-8 Transmission du signal par le récepteur de la prolactine

Les voies qui ont été impliquées dans la transduction du signal de la prolactine (PRL) sont :

La voie **Jak** (Janus tyrosine kinase) / **Stat** (transducteur du signal et activateur de la transcription) qui est commune aux récepteurs des cytokines :

Elle joue un rôle essentiel dans la médiation de la réponse à la prolactine dans les cellules épithéliales mammaires. L'activation du récepteur de la prolactine induit une homodimérisation entraînant l'activation de la kinase Jak 2 associée, qui ensuite phosphoryle le récepteur tyrosine et conduit à l'activation de Stat5 (ou MGF : Mammary gland factor, c'est l'un des membres de la famille des Stats que le PRLR active, en plus de la Stat1, et Stat3) par interaction avec un domaine phosphotyrosil spécifique qui est le SH2 (Src homology domain 2). Cela se traduit par la dimérisation de Stat5 qui se déplace vers le noyau et se lie à son site de reconnaissance, où il active la transcription des gènes cibles de la PRL. Au niveau de la cellule épithéliale mammaire : Stat5 transactive les gènes codant pour les protéines du lait (caséines, lactoglobuline, etc).

La Jak2 activée peut également s'associer avec le domaine SH2 de SHC, qui interagit ensuite avec Grb2 (une protéine adaptatrice) suite à la phosphorylation de la tyrosine, activant ainsi la voie MAP kinase (protéine activée par mitogène) (**Figure 25**).

La voie JAK est la voie principalement utilisée, en effet l'activation de JAK2 est prérequis pour l'expression de la majorité, sinon de toutes les activités biologiques de la PRL. Il existe d'autres voies, impliquant d'autres kinases, activées par ce récepteur comme certains membres de la famille des tyrosines kinases Src, ou la phosphatidyl-inositol (PI)-3' kinase.

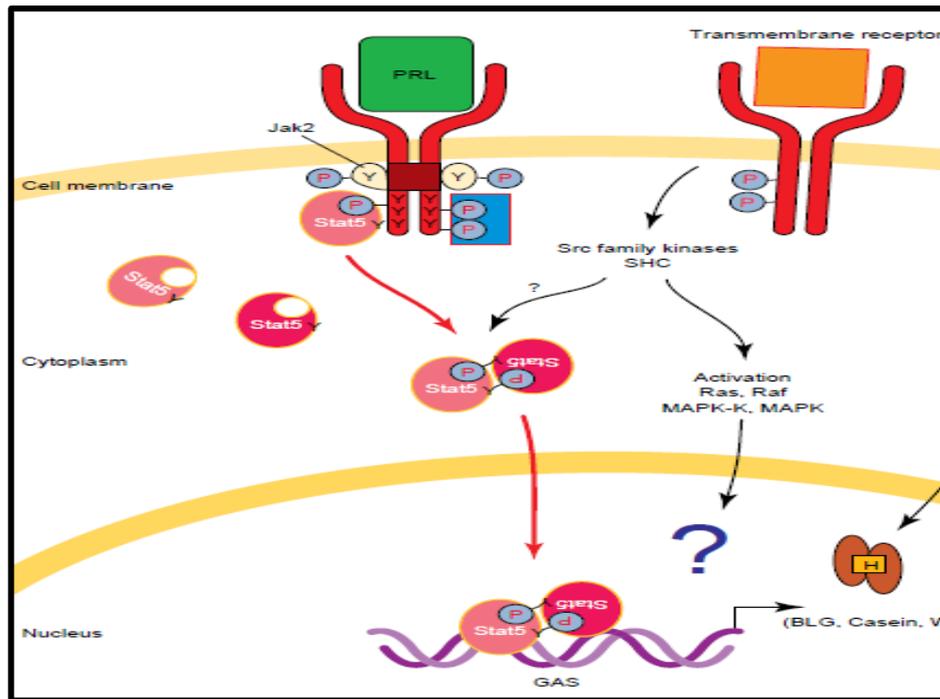


Figure 25 : Transmission du signal par le récepteur de la prolactine (PRL) (Watson et Burdon, 1996).

1-9 Rôle de la prolactine sur la glande mammaire

La prolactine joue un rôle essentiel à toutes les étapes du développement et de la différenciation de la glande mammaire chez la plupart des espèces. Il n'est pas certain que la prolactine soit le facteur de croissance essentiel de la glande mammaire mais elle favorise la mise en place des structures lobulo-alvéolaires *in vivo* et *in vitro*. La prolactine est le facteur essentiel qui déclenche la synthèse des caséines ; protéines qui constituent l'essentiel des matières azotées du lait ; cette induction s'accompagne d'une accumulation des ARNm et d'une accélération de la transcription des gènes correspondants.

La prolactine exerce une action déterminante au cours de la période qui entoure la parturition. En effet, la suppression transitoire de la prolactine se traduit par une production laitière particulièrement basse. Il semble que le niveau élevé de prolactine qui accompagne la parturition soit indispensable chez toutes les espèces. La montée laiteuse s'accompagne de l'hypertrophie des cellules épithéliales qui est essentielle pour que soit synthétisée et sécrétée une grande quantité de lait et cette profonde transformation de cellules alvéolaires ne peut avoir lieu en absence de prolactine. Des injections de bromocriptine qui supprime la sécrétion de prolactine s'accompagnent chez la lapine ou la rate d'un abaissement important de la production laitière (Houdebine, 1986).

➤ Voie de signalisation au niveau de la glande mammaire

La prolactine dimérise son récepteur membranaire, induit la tyrosine Kinase 2 JAK 2 qui phosphoryle le facteur STAT5 .Celui-ci se dimérise, migre vers le noyau et se lie à la séquence d'ADN spécifique en amont des gènes des protéines du lait qui sont alors activés (Figure 26).

La prolactine travaille en synergie avec les glucocorticoïdes , ce sont des stéroïdes qui traversent la membrane des cellules épithéliales alvéolaires pour se fixer sur leur récepteurs intracellulaires, ce complexe se dimérise, et migre dans le noyau , d'une part il se fixe sur une séquence spécifique d'ADN, qui est présente dans la région régulatrice en amont des gènes des protéines du lait, cette séquence est nommée GRE : élément de réponse aux glucocorticoïdes , et d'autre part il se fixe sur le facteur STAT5 (Houdebine, 2000).

Ces deux évènements amplifient indépendamment l'effet de la prolactine

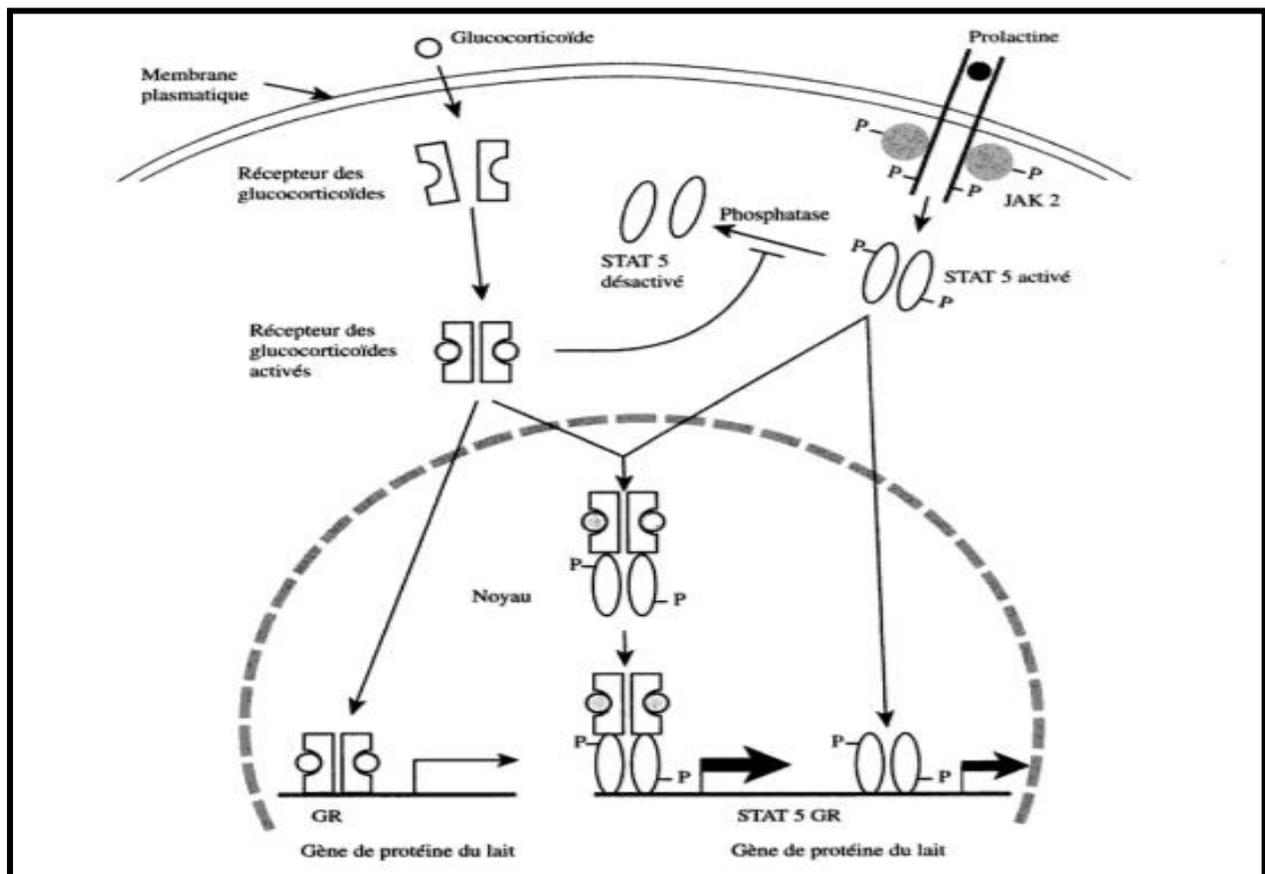


Figure 26 : les mécanismes de l'induction de la transcription par la prolactine et les glucocorticoïdes au niveau de la cellule épithéliale mammaire.

1-10 Les autres rôles physiologiques de la prolactine

En plus de son rôle connu dans les glandes mammaires, la PRL possède de multiples fonctions physiologiques :

- **PRL et fonction surrénalienne** : La surrénale est le tissu contenant le plus de récepteurs de la PRL (deux fois plus que la glande mammaire). Aux taux physiologiques, le rôle de la PRL dans la régulation de la stéroïdogénèse corticosurrénalienne n'est pas clairement établi (**Touraine et al., 2005**).
- **PRL et métabolisme hydrominéral** : Chez les mammifères, l'action osmorégulatrice de la PRL est probablement expliquée par la production locale et l'expression de récepteurs à la PRL au niveau rénal et autres organes sécrétoires tel que les glandes mammaires, la prostate, les glandes lacrymales (**Rui et al., 2000**).
- **PRL et métabolisme glucidique** : favorise le développement des îlots de Langerhans durant le développement et stimule la sécrétion glucose-dépendante d'insuline (**Grattan, 2015**).
- **PRL et fonction gonadotrope** : Pendant la période d'allaitement, l'ovulation est bloquée et l'aménorrhée du post-partum s'accompagne en règle de stérilité (**Touraine et al., 2005 ; Chanson et al., 2015 ; Paepegaey, 2016**).
- **PRL et fonction ovarienne** : La PRL, présente dans le liquide folliculaire, semble jouer un rôle dans la maturation folliculaire (**Touraine et al., 2005**).
- **PRL et fonction testiculaire** : À l'état physiologique, la PRL pourrait jouer un rôle adjuvant sur la spermatogénèse et donc sur le pouvoir fécondant du sperme (**Touraine et al., 2005**).
- **PRL et métabolisme de la vitamine D** : stimulation de l'absorption intestinale de calcium et de l'activité de l'enzyme 1- α -25-hydroxy-vitamine D-hydroxylase (**Robin et al., 2012**).
- **PRL fœtale** : Son implication dans la régulation de l'eau et de la balance sodée tout comme dans la maturation du surfactant pulmonaire a été évoquée (**Touraine et al., 2005**).
- **PRL et système immunitaire** : La mise en évidence de récepteurs et d'une synthèse de PRL dans les lymphocytes périphériques renforce l'idée que celle-ci exerce ce rôle immunomodulateur (**Touraine et al., 2005 ; Sarfaty, 2011**).
- **PRL et comportement sexuel** : En cas d'HPRL, on constate une baisse ou une absence totale de la libido (**Touraine et al., 2005**).

- PRL et fonction autocrine paracrine : La co-expression de l'hormone et de son récepteur au sein d'une même cellule a conduit à suspecter que la PRL exerce une régulation autocrine-paracrine sur la prolifération tissulaire (**Didier et al., 1997 ; Touraine et al., 2005**).
- **PRL et cancer** : Dans le contexte de certaines tumeurs, notamment mammaire et prostatique, une hypothèse est clairement formulée ; la PRL responsable de l'effet prolifératif serait d'origine locale (autocrine) plutôt qu'hypophysaire (**Goffin et al., 2016**).
- **PRL et angiogenèse** : l'angiogenèse est inhibée par des fragments protéolytiques de PRL native (exercée par les fragments 16kDa et 14 kDa).

1-11 Régulation de la synthèse et de la sécrétion de prolactine

La biosynthèse et la sécrétion de la PRL sont contrôlées par des facteurs soit centraux (hypothalamus), soit périphériques (gonades, thyroïde) (**Touraine, 2005**).

Les régulateurs centraux et périphériques sont résumés dans les **tableaux III** et **IV**

Tableau III : Régulation centrale de la synthèse et de la sécrétion de prolactine.

Type de régulation	Facteur	Rôle
Inhibiteurs	Dopamine	Principal prolactin inhibiting factor (PIF) hypothalamique. Inhibe la synthèse de PRL en se liant au récepteur D2 dopaminergique des cellules lactotropes (Touraine, 2005 ; Ducronet et al., 2005).
	GABA	Inhibe l'expression de la PRL par l'intermédiaire des récepteurs GABA de type A indépendamment de la dopamine (Touraine, 2005 ; Ducronet et al., 2005).
	Somatostatine	Il s'oppose à l'action stimulante du TRH et du VIP. Son effet est modeste sur la sécrétion de base de la PRL, mais devient très appréciable lors des HPRLs (Touraine, 2005 ; Ducronet et al., 2005).
	GAP(gonadotropin releasing hormone associated peptide)	Il est, in vitro, un excellent inhibiteur de la sécrétion de PRL, à des concentrations plus faibles que celles de la dopamine, ceci a été confirmé in vivo (Touraine, 2005 ; Ducronet et al., 2005).
Stimulants	TRH « Thyrotropin releasing hormone »	Stimulateur puissant de la sécrétion de la PRL de façon dose-dépendante in vitro et in vivo. Elle induit une sécrétion biphasique de PRL par un double effet sur sa libération et sur sa biosynthèse (Touraine, 2005 ; Ducronet et al., 2005).
	VIP« vaso- intestinal peptid »	Capable de stimuler la libération de PRL in vivo et in vitro via des récepteurs spécifiques (Touraine, 2005 ; Ducronet et al., 2005).
	Sérotonine	joue probablement un rôle dans l'augmentation nocturne de la prolactinémie, elle pourrait agir via une modulation de la sécrétion de dopamine ou avoir un effet direct sur l'hypophyse
	Angiotensine II	Capable de stimuler la sécrétion de PRL in vivo et in vitro. Son activité stimulatrice est superposable à celle de la TRH sur la sécrétion de PRL (Léger, 2004 ; Touraine, 2005).
	Ocytocine et vasopressine	Possèdent des récepteurs spécifiques sur les cellules lactotropes. Leur action de stimulation de la sécrétion de PRL est faible in vitro (Ducornet, 2005).
	Opiacés	La morphine et les analogues morphiniques augmentent la sécrétion de PRL de façon aiguë et chronique. Toutefois, les opiacés endogènes joueraient un rôle mineur (Ducornet, 2005).
	Autres	Bradykinine, mélatonine, GnRH, GHRH, neurotensine, substance P, cholécystokinine, histamine, acétylcholine, cocaïne, leptine... sont capables dans certaines circonstances d'augmenter la prolactinémie, leur importance physiologique réelle reste à établir (Ducornet, 2005).

Tableau IV : régulateurs périphériques de la synthèse et de la sécrétion de prolactine.

Inhibiteurs	Hormones thyroïdiennes	Essentiellement par une action stimulante sur la libération de la dopamine. Un autre mécanisme étant le rétrocontrôle négatif exercé par les hormones thyroïdiennes sur la TRH hypothalamique (Letombe, 2012) .
	Glucocorticoïdes	Les glucocorticoïdes exercent un effet inhibiteur sur la synthèse de PRL, de même probablement que la 1,2 (OH) 2D3 (vitamine D3) qui a été proposée dans le traitement des HPRLs observées au cours des IRC (Touraine, 2005) .
Stimulants	Estradiol	<p>Un des stimulateurs les plus importants, son action se manifeste au niveau hypophysaire et hypothalamique, ces effets sont dosés dépendants :</p> <p>-Au niveau hypophysaire :</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Par une régulation de l'expression du gène de la PRL. ○ En diminuant le nombre de récepteurs dopaminergiques à la surface des cellules hypophysaires, réduisant la sensibilité de ces cellules à la dopamine. <p>-Au niveau hypothalamique : inhibe la synthèse de dopamine dans les neurones tubéro-infundibulaires et sa libération dans le système porte, ce qui contribue à accroître la sécrétion de la PRL (Touraine et al., 2005).</p>

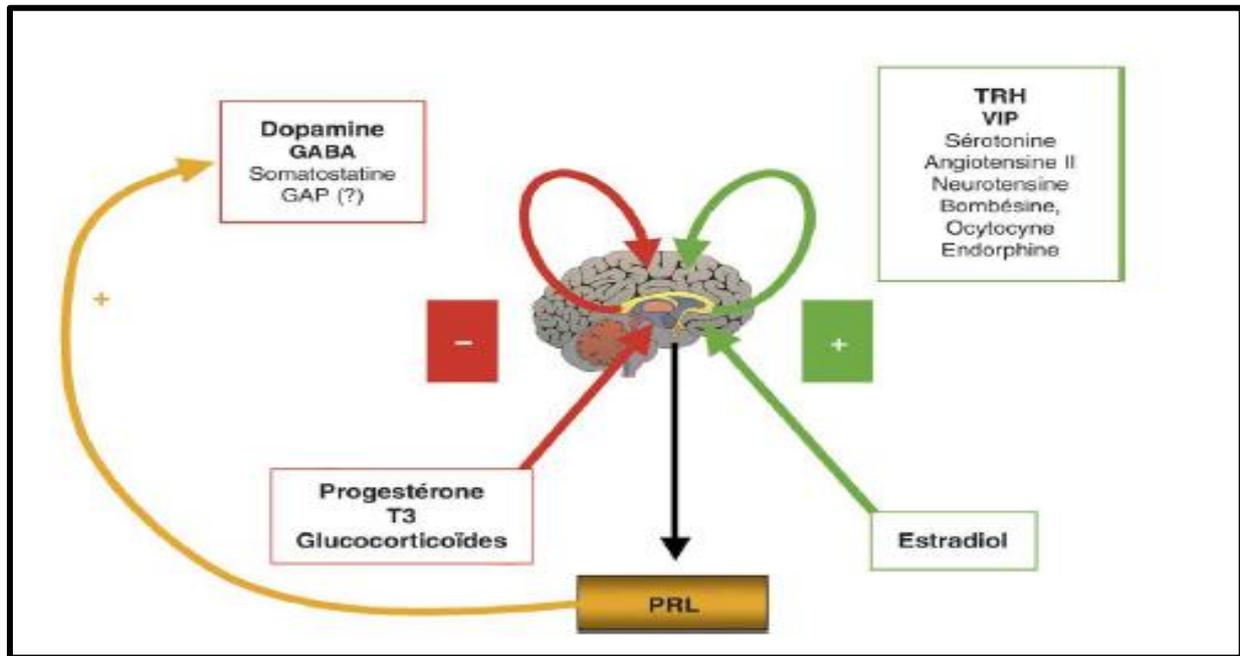


Figure 27 : Régulation de la synthèse de la prolactine (Touraine et al., 2005).

1-12- Voies de signalisations de certains facteurs contrôlant la synthèse de la prolactine :

- **Le peptide vasoactif intestinal (VIP) :**

Il se fixe sur un récepteur couplé à la protéine Gs. La sous unité α activée provoque l'activation de l'adénylate cyclase, ce qui aboutit à la formation d'AMPc (Adénosine mono-phosphate cyclique) selon la réaction : $ATP \rightleftharpoons 3',5'\text{-AMP cyclique} + PPI$. Le groupement phosphate est relié aux carbones 3 et 5 du ribose. La concentration de l'AMPc est contrôlée par une balance fine entre sa synthèse par l'adénylate cyclase et sa dégradation en 5'-AMP par une phosphodiesterase (PDE), (Figure 28).

-L'augmentation de la production d'AMPc conduit à la stimulation de la sécrétion de la prolactine.

- **La dopamine :**

Elle se fixe sur un récepteur couplé à la protéine Gi. La sous unité α activée provoque l'inhibition de l'adénylate cyclase ainsi que la phospholipase C. L'inhibition de la production d'AMPc conduit au blocage de la sécrétion de prolactine (Figure 28).

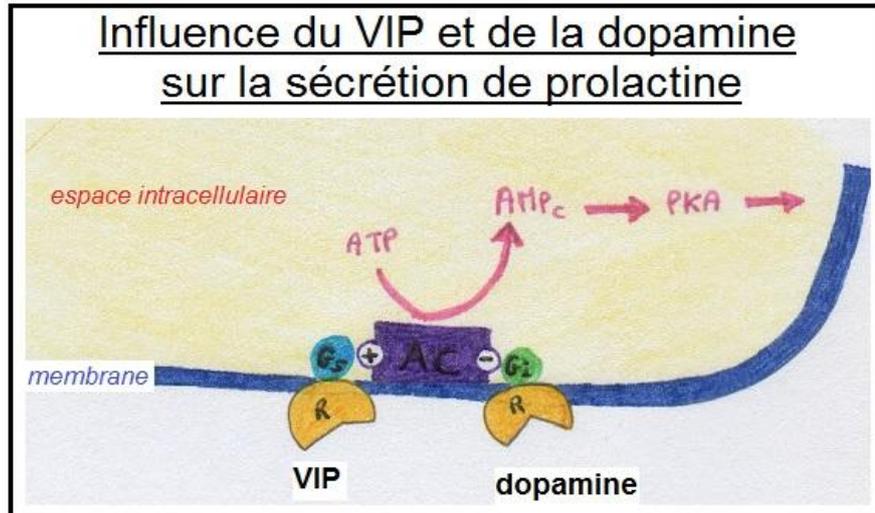


Figure 28: Schéma représentant la transduction du signal de la VIP et de la dopamine dans la cellule lactotrope.

- **L'hormone thyroïdienne (TRH) :**

Elle se fixe sur son récepteur couplé à une protéine Gq. La sous unité α de la protéine G est activée et provoque l'hydrolyse d'un phospholipide de la membrane plasmique, le phosphatidyl 4,5-biphosphate (PIP₂) par la phospholipase C (PLC, une enzyme ancrée à la membrane), ce qui conduit à la formation d'un messager secondaire : inositol 1,4,5-triphosphate (IP₃). L'IP₃ se lie à son récepteur localisé sur la membrane du réticulum endoplasmique. Le canal s'ouvre via une pompe à calcium ATP-dépendante, permettant la sortie des ions Ca²⁺ vers le cytoplasme (**Figure 29**).

-L'élévation de la concentration calcique stimule la sécrétion de prolactine dans l'antéhypophyse.

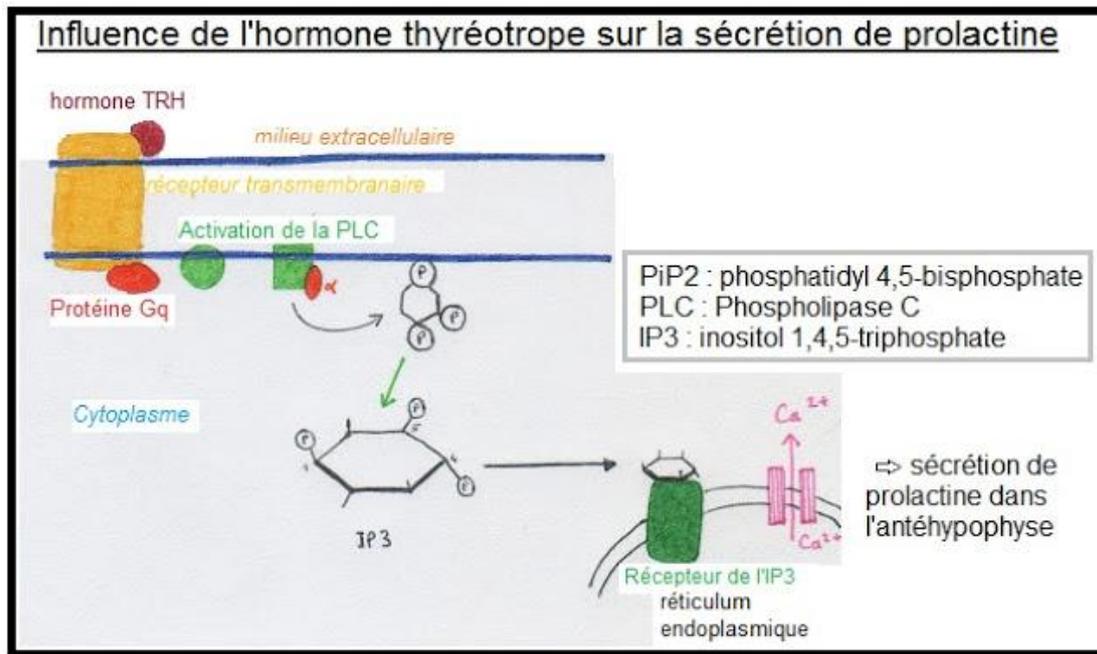


Figure 29 : Schéma représentant la transduction du signal de la TRH.

- **Les œstrogènes :**

Les œstrogènes stimulent le gène hPRL via l'élément ERE, ils pénètrent passivement dans la cellule où ils se fixent à leurs récepteurs. Le complexe hormone-récepteur migre vers le noyau où il va activer la transcription du gène codant pour la prolactine.

- **Les glucocorticoïdes :**

Ils répriment la transcription en interférant avec le facteur Pit-1 et le récepteur des œstrogènes.

- **Les hormones thyroïdiennes :**

Ils interfèrent avec les fonctions activatrices de facteurs différents (AP-1 et ER) du hPRL.

-Toutes ces voies de signalisations forment un réseau complexe aboutissant au promoteur du gène hPRL (Muller et al., 1998). Dans ce réseau, le facteur Pit-1 du gène hPRL apparaît comme l'intégrateur central de la plupart des signaux dans l'hypophyse. Dans ce tissu, la régulation par les principaux facteurs extracellulaires physiologiques (la dopamine étant l'inhibiteur principale de la prolactine et la TRH, le VIP et l'EGF comme activateurs) et par leurs seconds messagers, agit principalement sur la région proximale du promoteur du gène de la prolactine (**Figure 30**).

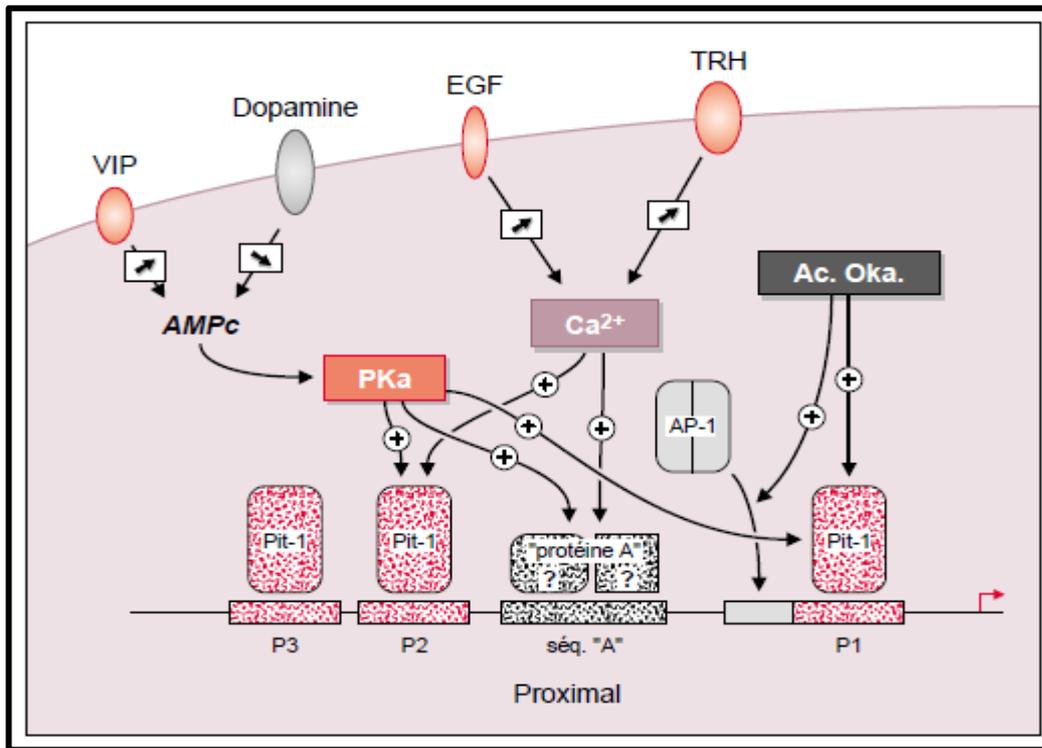


Figure 30 : Les voies de transmission des signaux extracellulaires agissant sur le gène hPRL (Muller et al., 1998).

Le VIP et la dopamine agissent, respectivement, en augmentant ou en diminuant la concentration en AMPc et influencent l'expression du gène hPRL via les sites Pit-1 et « A ». EGF et TRH agissent principalement en augmentant la concentration en Ca²⁺ intracellulaire et, dès lors, l'activation par les sites Pit-1 et « A ». L'inhibition des protéine- phosphatases par l'acide okadaïque (Ac. Oka.) est associée à une stimulation de l'expression du gène hPRL impliquant les sites AP1 et Pit-1 proximaux.

1-13- Autorégulation

La PRL régule de façon négative sa propre sécrétion par une boucle de type autocrine/paracrine. L'effet principal de la PRL sur l'hypothalamus se situe au niveau des neurones dopaminergiques TIDA avec augmentation de la synthèse et du turnover de la dopamine. D'autres mécanismes pourraient être impliqués tels qu'une diminution du VIP. Certaines isoformes de la PRL pourraient plus particulièrement avoir ce rôle (inhibition de la synthèse de PRL par l'hormone monophosphorylée chez le rat) (Touraine, 2005 ; Dewailly et al., 1997).

2-Physiopathologie de la prolactine

La première figure ci-dessous est un diagramme représentant les différents mécanismes retenus qui peuvent influencés sur le taux de prolactinémie.

La deuxième est un résumé des fonctions des PRLR exprimés sur certains tissus, et les états pathologiques associés.

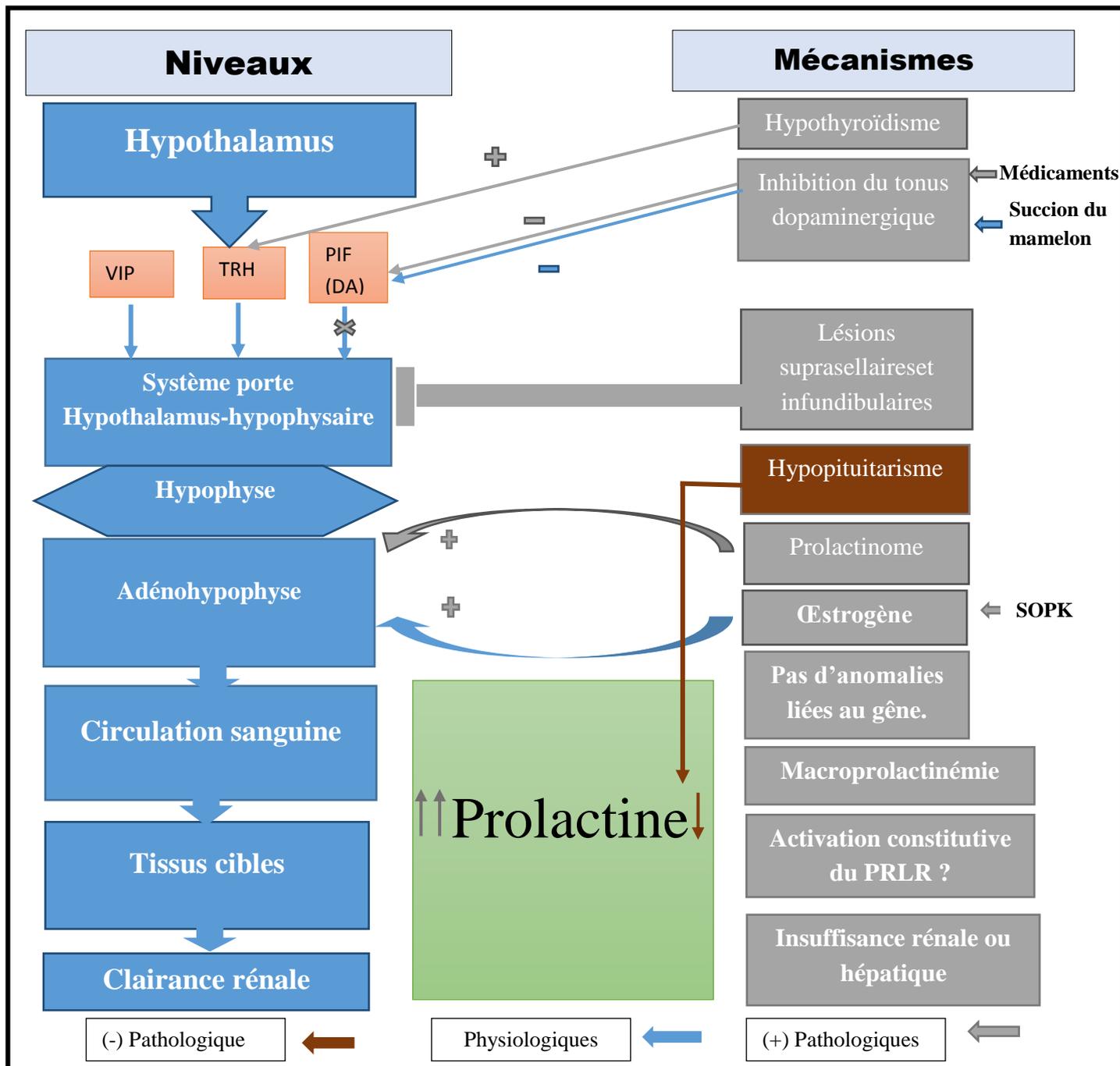


Figure 31 : Physiopathologie de la PRL.

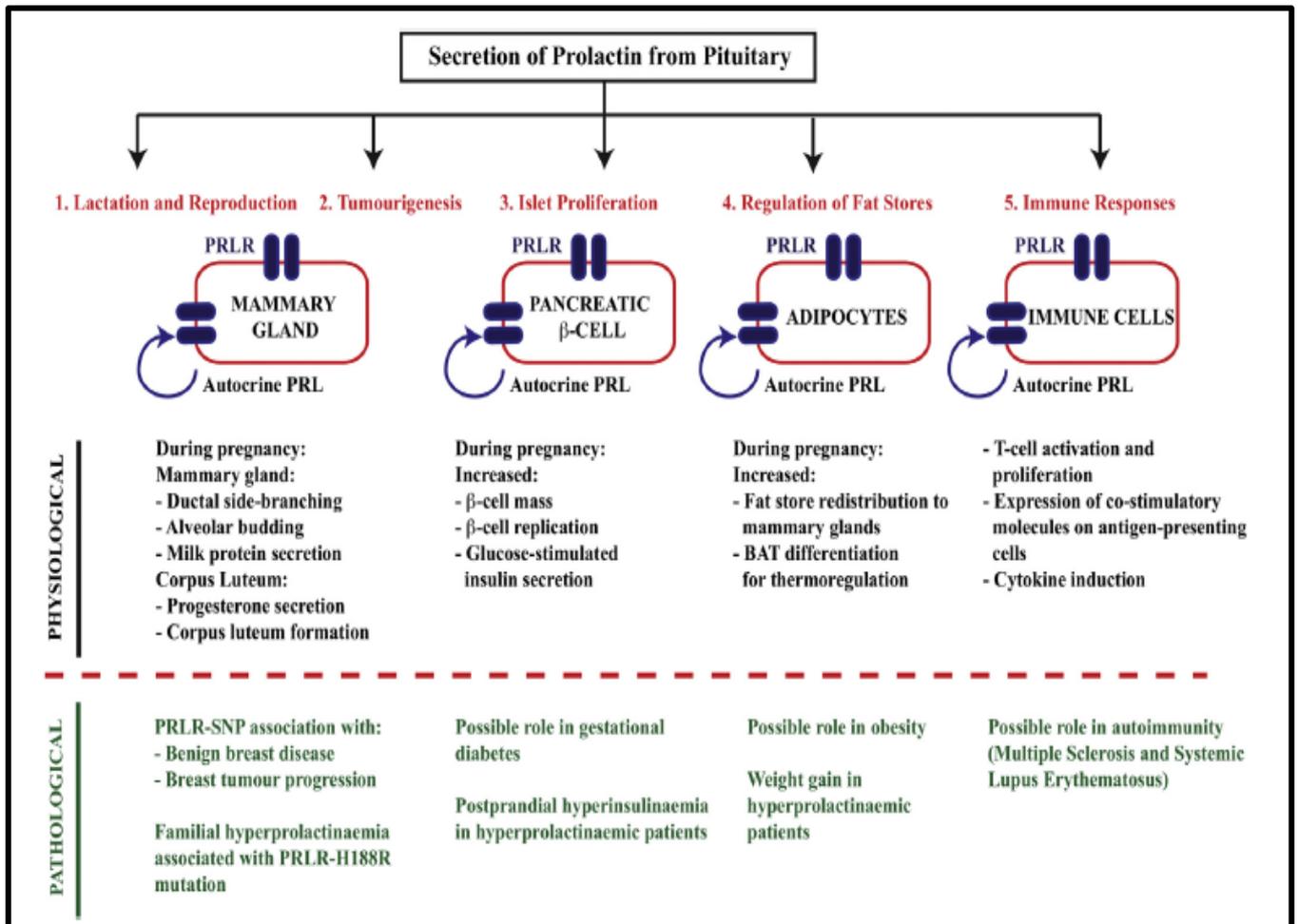


Figure 32 : Résumé des fonctions du PRLR et des pathologies liés (Gorvin, 2015).

Le PRLR est proposé pour jouer un rôle dans la reproduction, la différenciation des îlots, la régulation des réserves de graisse et les réponses immunitaires.

Le PRLR est exprimé sur les cellules des glandes mammaires, les cellules b pancréatiques, les adipocytes et les cellules immunitaires. La prolactine sécrétée par la glande pituitaire a un certain nombre d'effets physiologiques sur ces tissus (texte noir).

La prolactine peut également être sécrétée par les cellules de ces tissus, entraînant des effets autocrines. Les altérations de ces fonctions dues à la mutation du récepteur, ou changements dans l'expression, peuvent conduire à des états pathologiques (texte vert).

A blue graphic element resembling a scroll, with a white outline and rounded corners. It has a vertical strip on the left side that curls at the top and bottom, and a small circular detail at the top right corner.

**Chapitre III :
Diagnostic et
pathologie de
l'hyperprolactinémie**

1-Introduction

L'hyperprolactinémie est devenue l'un des chapitres les plus importants de l'endocrinologie de la reproduction. Cette pathologie se définit comme une augmentation de la concentration de la prolactine au delà des valeurs normales en dehors des situations physiologiques (Pelver et al., 2008).

2-Diagnostic d'une hyperprolactinémie

2-1 Diagnostic clinique

Les manifestations cliniques sont généralement en rapport avec son influence sur l'axe gonadotrope, plus rarement avec les risques liés au volume tumoral de l'adénome.

2-1-1 Chez la femme : On observe chez la femme :

- ❖ **Une galactorrhée :** c'est une manifestation classique de HPRL chez les femmes (80% des cas) elle est unie ou bilatérale, spontanée ou uniquement provoquée, découverte fortuitement par la patiente ou systématiquement à l'occasion d'un examen des seins. Elle est significative si elle est faite de liquide lactescent contenant de la caséine et qu'elle survient à distance du poste partum.
- ❖ **Perturbation du cycle menstruel et infertilité :** ce sont des motifs habituels de consultation, ils peuvent être de sévérité variable à savoir :
 1. **Aménorrhée :** absence totale des règles, elle constitue le signe le plus fréquent (Plus de 90% des femmes ayant une hyperprolactinémie ont une aménorrhée).
 2. **Oligoménorrhée :** Diminution de la fréquence des règles, moins de quatre cycles par an.
 3. **Spanioménorrhée :** Allongement progressif des cycles.
 4. **Anovulation :** absence de l'ovulation (5% des cas) même si les règles sont bien régulières et une absence de sécrétion de la progestérone ;ce trouble peut entraîner une infertilité.
- ❖ **Autres signes cliniques :** Dans certain cas, certaines patientes présentent une prise de poids modérée, baisse de la libido, sécheresse vaginale, et /ou dyspareunie et des signes cliniques d'hyper androgénie (acné, excès de pilosité.etc) (Bachelot et al., 2005 ;Chanson ,2009 ;Emile , 2015).

2-1-2 Chez l'homme

La diminution de la libido est une manifestation fonctionnelle fréquente de l'HPRL, une dysfonction érectile (DE) peut s'y associer secondairement. Si c'est une tumeur volumineuse sécrétant de la PRL qui est à l'origine ; c'est plus souvent un syndrome tumoral (troubles visuels par compression du chiasma optique, céphalées) à mènent à suspecter le diagnostic. La gynécomastie étant un signe classique, avec rarement (moins de 10%) une galactorrhée. Les caractères sexuels secondaires sont le plus souvent normaux et le volume testiculaire conservé (**Chanson, 2009 ;Letombe et al , 2012 ;Chanson et al 2015**).

2-1-3 Dans les deux sexes

A long terme, la persistance d'une HPRL du fait des conséquences qu'elle entraîne sur la sécrétion sexuels, estrogène chez la femme et testostérone chez l'homme, est responsable d'une déminéralisation osseuse.

2-1-4 Chez l'enfant et l'adolescent

Elles sont du à des adénomes à prolactine (60 % des adénomes de l'enfant) et touchent beaucoup plus les filles que les garçons.

Sur le plan clinique, on rencontre des signes neuro-ophtalmologiques (macroadénome), des troubles de la puberté (retard pubertaire) , une oligoménorrhée / aménorrhée primaire ou secondaire (fille), galactorrhée / gynécomastie (garçon) associé à un retard de croissance.

2-2 Diagnostic biologique

Le diagnostic repose sur le dosage de PRL qui doit être réalisé essentiellement devant des symptômes pouvant accompagner une HPRL ou dans le cadre de pathologies pouvant révéler une atteinte hypophysaire (**Thierry et al., 2005**).

2-2-1 Méthodes statiques (méthode immunochimique)

2-2-1-1 Principe de la méthode

Le dosage, automatisé, est actuellement fait par technique immunochimique non compétitive grâce à un dosage sandwich, utilisant deux anticorps monoclonaux dont chacun est spécifique d'un épitope particulier de la molécule de PRL. L'un des anticorps (anticorps de capture) est fixé sur une phase solide (paroi du tube ou de la plaque, billes magnétiques etc.) et l'autre (anticorps signal) porte le marqueur (enzyme, molécule fluorescente etc.) dont

l'intensité mesurée est parallèle à la concentration de PRL dans l'échantillon sanguin. La PRL est prise en sandwich entre ces deux anticorps. C'est une technique sensible, spécifique. Cependant il ne faut pas méconnaître l'effet crochet (**Chanson, 2009**)

Dans les dosages immunochimiques (sandwich) ; quand la concentration de PRL s'élève au-delà de la concentration maximale de la gamme d'étalonnage, des anticorps marqués peuvent réagir avec la PRL restée en solution (les gammes d'étalonnage et les concentrations d'anticorps étant adaptées aux concentrations physiologiques et pathologiques les plus fréquentes) ainsi une concentration très élevée de PRL est largement sous estimée (**Chanson, 2015**).

2-2-1-2 Conditions de prélèvement

Le dosage de la PRL est réalisé sur un seul prélèvement au repos, par ponction veineuse directe, entre 8h et 10h le matin. Le patient ne doit pas avoir pris de repas riche en protéines depuis la veille au soir (l'alimentation est un facteur d'augmentation des taux sanguins de PRL). Les conditions « classiques » de prélèvement (entre le 2^e et le 5^e jour du cycle chez la femme encore réglée, mise en place préalable d'un cathéter, réalisation de deux voire trois prélèvements à 15 min d'intervalle) sont inutiles. Lorsque l'HPRL est modérée, elle doit être confirmée par la réalisation d'un nouveau prélèvement ; si possible avec une trousse de dosage différente, avant de continuer les explorations. Il n'est pas justifié à cette étape diagnostique d'interrompre les traitements oestroprogestatifs contraceptifs ou substitutifs (**Emile, 2015**).

2-2-1-3 Variations physiologiques

Les taux de PRL sont élevés chez le nouveau-né, à la naissance, la concentration plasmatique de la PRL est 10 à 20 fois supérieure à celle de l'adulte puis diminue progressivement, les taux restent stables pour rejoindre les valeurs de l'adulte à la puberté.

La prolactinémie est plus élevée en période ovulatoire et pendant la phase lutéale que pendant la phase folliculaire chez certaines femmes, mais ces variations sont de faibles amplitudes. Les sécrétions augmentent au cours de la grossesse; elles sont multipliées par 10 à terme ; mais le taux de PRL se normalise vers la 2^e ou la 3^e semaine après l'accouchement en absence d'allaitement maternel, dans le cas contraire elle reste élevée pendant environ 3 mois stimulée à l'occasion de chaque tétée. Avec le temps, même si l'allaitement se poursuit, la prolactinémie diminue et devient moins réactive à la stimulation du mamelon.

Il est classiquement admis que la prolactine diminue après la ménopause. Cependant de nombreux travaux montrent que cette diminution est faible voire non significative. Cette diminution est plus sensible dans les cas d'HPRL. La prolactinémie s'élève lors d'un stress (chirurgie, hypoglycémie ou effort physique intense) (Paepegaey et al., 2016).

2-2-1-4 Valeurs de référence

La norme du taux de PRL chez la femme oscille entre 5 et 20 ng/mL (106-424 μ UI/ml). Les valeurs moyennes de PRL sont légèrement plus faibles chez l'homme et chez la femme ménopausée ; en l'absence de l'effet stimulateur des estrogènes. Le résultat du dosage de PRL s'exprime en ng/mL (équivalent au mg/L), ou en mUI/L, les dosages sont généralement raccordés au 3e étalon international de l'OMS (84/500) pour lequel chaque ampoule de 2,5 μ g contient 53 mUI de PRL ; donc les facteurs de conversion : 1 ng = 21.2 μ UI ou 1 μ UI = 0.047 ng (Peapegaey et al., 2016).

2-2-1-5 Problèmes liés au dosage

✓ Unité d'expression des résultats de dosage de la PRL

Malgré l'uniformisation de l'étalon international, la multiplicité des étalons secondaires demeure. Il en résulte que le facteur de conversion (entre 7 et 33) entre les mUI/L et les ng/mL (ou μ g/L) varie suivant la technique utilisée. En conséquence ; il est souhaitable de toujours rendre les résultats de la prolactinémie en mUI/L pour permettre au clinicien de comparer sans ambiguïté les résultats provenant de différents laboratoires. Si le résultat est rendu en ng/mL, il est indispensable d'inclure systématiquement au rendu du résultat le facteur de conversion spécifique à la technique utilisée (Chanson, 2009).

✓ Pseudo-hyperprolactinémie par présence d'une «macroprolactine»

La réalité de l'HPRL doit être vérifiée par un autre dosage de la PRL dans un autre laboratoire car la présence dans le sérum d'une forme lourde de PRL (macroPRL= big big PRL) est faussement reconnue par certains kits de dosage donnant lieu à une pseudo-HPRL celle-ci doit être suspectée devant une symptomatologie pauvre car elle représente la deuxième cause d'erreur de dosage. En cas de suspicion de macroprolactinémie, un dosage de la PRL est nécessaire en spécifiant une recherche de big big PRL. Le laboratoire pourra soit utiliser la méthode référence en dosant les différentes formes de PRL par chromatographie, soit plus fréquemment doser la PRL après traitement du sérum du patient par polyéthylène glycol (PEG) qui précipite les complexes de big big PRL, suivi du dosage de la PRL dans le

surnageant après centrifugation (Chanson ,2009 ;Chanson 2015 ; Paepegaey etal .,2016).

✓ **Effet crochet (hook effect)**

Dans les dosages immunométriques (sandwich) ; quand la concentration de PRL s'élève au-delà de la concentration maximale de la gamme d'étalonnage, des anticorps marqués peuvent réagir avec la PRL restée en solution (les gammes d'étalonnage et les concentrations d'anticorps étant adaptées aux concentrations physiologiques et pathologiques les plus fréquentes) ainsi une concentration très élevée de PRL est largement sous estimée (Chanson , 2015).

2-2-2 Tests dynamiques

2-2-2-1 Test de stimulation à la TRH

La TRH (Protiréline®) exerce un effet biphasique avec libération initiale de PRL préformée et stockée, puis stimulation secondaire de la synthèse de la PRL. En cas d'HPRL, la réponse est modifiée. Le test est réalisé le matin à jeun. On réalise un prélèvement sanguin pour le dosage de la prolactine puis injection par IV de 200 µg de TRH. Le dosage de la PRL est réalisé 15, 30, 60 et 120 min après l'injection. Les résultats sont les suivants :

- Réponse normale (positive) : la PRL doit être multipliée par 3 à 6 après l'injection de TRH. Elle est retrouvée dans les HPRLs iatrogènes ou de déconnexion
- Réponse anormale (négative) : une HPRL de base avec une réponse absente ou insuffisante est caractéristique des adénomes à prolactine : la sécrétion de prolactine ne peut être stimulée car elle est autonome
- Une réponse insuffisante ou nulle s'observe dans l'insuffisance antéhypophysaire, l'hyperthyroïdie et certaines dépressions.
- Une réponse exagérée avec une prolactinémie de base augmentée peut s'observer dans les hyperprolactinémies fonctionnelles : hypothyroïdie, insuffisance rénale et hépatique.

2-2-2-2 Test au Pimpéran®

Ce test est moins utilisé que le test à la TRH mais son principe est le même. Le Pimpéran® est un antagoniste dopaminergique qui stimule la synthèse de la prolactine en inhibant l'effet inhibiteur de la dopamine.

En principe, le test est négatif dans les adénomes à prolactine (absence d'élévation de la PRL) et positif dans les HPRL fonctionnelles. En l'absence d'adénome, on observe une réponse explosive de la PRL. En effet le taux est triplé en moyenne. Le test au Pimpéran® peut être négatif alors même que celui à la TRH est positif. Dans ce cas on parle d'une HPRL de déconnexion ou d'une lésion hypothalamique.

Le test de freinage à la L-Dopa ou à la bromocriptine (Parlodel®) n'est plus utilisé (**Lecomte , 1996**) .Il faut ensuite rechercher la présence d'un adénome mixte.

2-2-2-3 Bilan des autres axes hypophysaires

L'étude des fonctions gonadotrope, thyroïdienne, somatotrope et corticotrope a deux buts :

- rechercher une sécrétion mixte par l'adénome hypophysaire qui est le plus souvent PRL et GH
- éliminer une insuffisance antéhypophysaire par compression due à un possible macroadénome.

2-2-2-4 Imagerie

Une fois que toutes les autres causes étiologiques d'HPRL ont été éliminées et s'il n'y a pas d'autres explications possibles, la réalisation d'une IRM est nécessaire, centrée sur l'hypophyse avant et après injection de gadolinium. Elle permet le diagnostic des prolactinomes de plus de 2 mm. Cet examen, qui doit être pratiqué devant toute hyperprolactinémie confirmée, peut aussi révéler une volumineuse tumeur de la région hypothalamo-hypophysaire à l'origine d'une hyperprolactinémie de déconnexion, en général modérée, inférieure à 50 ng/ml. Lorsqu'aucune cause d'hyperprolactinémie n'est identifiée, on parle alors d'hyperprolactinémie idiopathique ou non tumorale. Celle-ci pourrait être en rapport avec un microprolactinome, trop petit pour être détecté à l'IRM. Sa prise en charge est identique à celle du microadénome (**Touraine et al., 2005**).

3-Pathologies des hyperprolactinémies

L'hyperprolactinémie est un problème fréquent en pratique endocrinienne. En dehors de la grossesse et de la lactation, les étiologies sont multiples :

3-1 Adénome à prolactine

le prolactinome ou adénome à prolactine se définit comme une tumeur autonome, sans hyperplasie des cellules adjacentes, développée à partir des cellules lactotropes du lobe antérieur de l'hypophyse (**Pholsena et al., 1993**).

C'est la cause la plus fréquente de l'HPRL non médicamenteuse, il peut s'agir de micro adénome ou macro adénome, selon le diamètre de la tumeur

- les macro adénomes de diamètre supérieur à 10 mm .il ne représente qu'un faible pourcentage de cas, sauf chez l'homme.
- les micros adénomes de diamètre inférieur à 10 mm et représente 90% des prolactinomes chez la femme (**Hardy, 1980**).

L'expression clinique des prolactinomes diffère selon qu'il s'agit d'un macro ou d'un micro adénome .Dans les macro adénomes l'expression clinique est dominée par le syndrome tumoral qui est ou devant de la symptomatologie clinique, alors que dans les micro adénomes c'est le syndrome hyperprolactimique qui est au premier plan.

A l'angioscanner le macro adénome apparaît hyperdense, tandis que le micro adénome apparaît sous la forme d'une hypodensité arrondie ou ovalaire à l'intérieur de la glande.

3-2 Adénomes mixtes

- adénome somatoprolactinique : c'est la plus fréquent des adénomes mixtes sécrétant de la prolactine .La possibilité d'une sécrétion mixte GH-PRL par l'adénome est fréquente et démontrée de longue date (**Perpegaey et al., 2016**).

L'expression clinique est dominée par les manifestations d'hypersomatotropisme. Cependant chez la femme jeune l'adénome mixte peut être révélé par un syndrome aménorrhée- galactorrhée alors que la dysmorphie est pleinement constituée.

A l'imagerie l'IRM ou à défaut la tomodensitométrie révélera l'image de l'adénome.

- Adénomes thyroprolactinique, gonadoprolactinique, ACTH-PRL : ils sont exceptionnels ; Dans l'adénome thyroprolactinique peu de données sont disponibles

concernant les manifestations cliniques engendrées par l'HPRL . Dans une étude de Smallridge concernant 33cas d'HPRL, elle ne fut responsable que d'un syndrome aménorrhée-galactorrhée (**Smallridge et al., 1983**).

- L'adénome gonadoprolactinique est assez rare, très peu de cas ont été rapportés(**Grattan, 2015**). Une HPRL fonctionnelle est en revanche fréquente associée a l'adénome du fait du retentissement infundibulatubérien du macro adénome.
- ACTH-PRL semble être très rare.

3-3 Hyperprolactinémie de déconnection

Certaines anomalies du système nerveux central entraînent l'interruption du tonus inhibiteur de la dopamine (**Figure33**). C'est une HPRL modérée (**Peapegeay et al., 2016**).

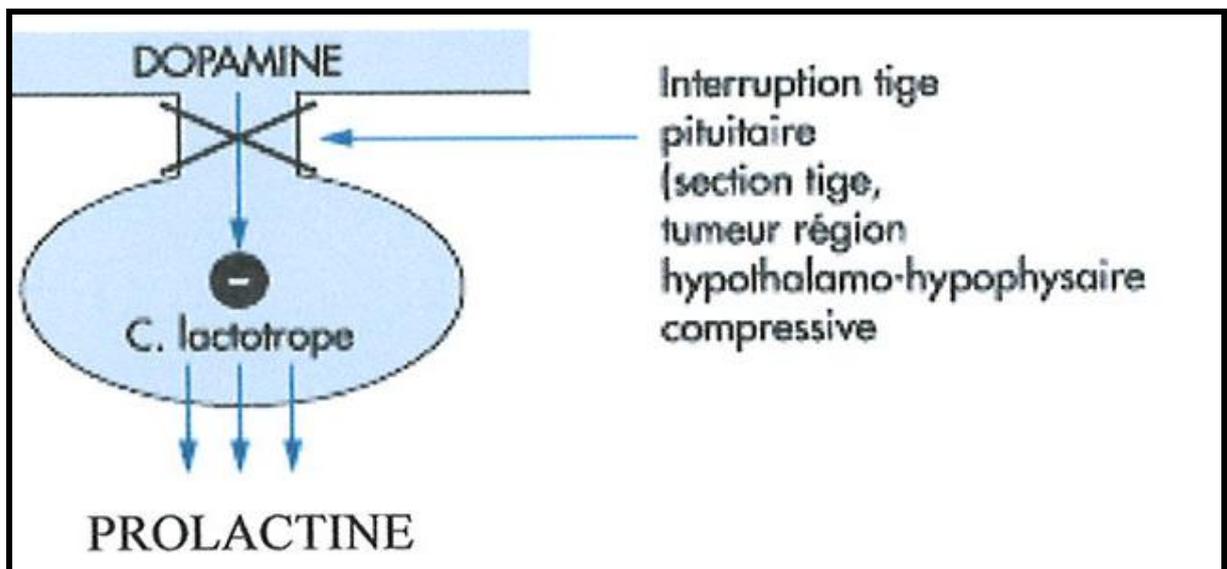


Figure 33: Interruption des tons inhibiteurs dopaminergiques

3-4 Hypothyroïdies primaire

L'insuffisance thyroïdienne périphérique peut s'accompagner d'une HPRL chez la jeune femme. Elle est la traduction de la stimulation des cellules lactotropes hypophysaires par l'augmentation de la concentration de la TRH (**Schlenger JL 2001**). Les hormones thyroïdiennes influent la réponse des cellules lactotropes à la TRH, celle-ci est affaiblie par l'hyperthyroïdisme et augmentée par l'hypothyroïdisme, en raison d'un effet inhibiteur de la T3 sur la transcription du gène de la PRL .

3-5 Insuffisance rénale

Les taux plasmatiques de PRL sont habituellement élevés chez les patients avec une MRC et la prévalence de l'HPRL des patients en IRC est de l'ordre de 30 à 65 %, celle-ci est expliquée par :

Les taux sériques de PRL augmentent en corrélation avec la diminution de la filtration glomérulaire, par conséquent diminution de la clairance de la PRL.

Une sécrétion de plus de trois fois la normale de PRL par les cellules lactotropes qui sont moins sensibles à l'action inhibitrice de la dopamine. Cette diminution de sensibilité s'explique soit par altération de la liaison du récepteur avec son ligand, soit par altération directe du récepteur membranaire liée à la maladie chronique.

On n'a trouvé aucune évidence suggérant que la prolactinémie peut induire des troubles rénaux (**Delesalle et al., 2015**).

3-6 Syndrome des ovaires poly kystique

L'hyperprolactinémie a été attribuée à une augmentation de l'activité des cellules lactotropes sous l'effet de l'hyperoestrogénie observée dans ce syndrome

3-7 Hyperparathyroïdies, pseudohypoparathyroïdie

L'hyperparathyroïdie est responsable d'une modification du contenu intracellulaire en calcium au niveau hypothalamo-hypophysaire pouvant être à l'origine de l'augmentation des taux plasmatiques de la FSH et de la PRL (**Zabiti, 2010**) .

3-8 Maladie hépatique

L'insuffisance hépatique s'accompagne d'une hyperprolactinémie modérée occasionnée par le ralentissement de la clairance métabolique de la prolactine mais aussi du fait de l'hyperoestrogénie.

3-9 Hyperprolactinémie fonctionnelle et idiopathique.

Elle regroupe les HPL modérées pour lesquelles l'enquête étiologique est restée négative. Elles peuvent être transitoires évoluant vers la rémission ou l'atténuation des symptômes cliniques.

3-10 Hyperprolactinémie réflexe

Une hyperprolactinémie peut être observée au décours d'une activité physique intense ou au décours d'un stress important. De même elle peut être observée au décours d'un traumatisme ou de brûlure de la paroi thoracique, d'une chirurgie mammaire ou thoraciques, cette HPRL serait réflexe, comparable à celle de la tétée, entraînée par une irritation locale.

4 Pièges du diagnostic étiologique

4-1 Grossesse et allaitement

La situation physiologique la plus fréquente induisant une élévation du taux de PRL chez la femme ; ceci étant dû au climat hyperestrogénique (**Chanson, 2009**).

4-2 Médicaments

Une HPRL non liée à la grossesse est présente chez 0,1 à 0,3 % de la population générale. La cause la plus fréquente d'HPRL non tumorale est iatrogène. Tous les médicaments qui interfèrent avec le système dopaminergique (neuroleptiques, antidépresseurs, antiépileptiques, anti-hypertenseurs, traitements des nausées et vomissements, oestrogènes à forte dose) sont susceptibles d'entraîner une élévation de la PRL, les plus connus sont les antipsychotiques (neuroleptiques) (**Chanson, 2009**).

Tableau III : Principaux médicaments hyperprolactinémisants.

Estrogènes	De synthèse ou naturel, à dose élevée en traitement prolongé
Psychotropes	Neuroleptiques : phénothiazines, benzamides, butyrophénones, sulpiride, tiapridethiaxanthènes, loxapine, pimozide. Antidépresseurs : tricycliques, IMAO. Anxiolytiques : benzodiazépines.
Anti-ulcéreux	Anti H2 : cimétidine
Hypotenseurs	Alphaméthylidopa, reserpiniques
Anti-émétiques	Métoclopramide , métopimazine, dompéridone.
Traitements non hormonaux de la ménopause	Véralipride
Opiacés, Amphétamines et stupéfiants	Morphiniques, méthadone.

4-3 Dissociation entre le taux de prolactine et la taille d'une tumeur hypophysaire

L'HPRL est liée dans environ 50 % des cas à un adénome hypophysaire. Le taux de PRL est le plus souvent corrélé à la taille de l'adénome, mais cette règle est modifiée en cas de nécrose de l'adénome (**Chanson, 2009**).

4-4 Pièges de causes rares

-Sécrétion ectopique de PRL.

-Mutation induisant une perte de la fonction du récepteur de la PRL (**Chanson, 2009**).

La (Figure 34) et (Figure 35) représente des récapitulatifs des différentes causes d'hyperprolactinémies :

I. Causes d'hyperprolactinémies primitives**1. Physiologiques**

Nouveau-né, grossesse, lactation, stress, sommeil, prise de repas, activité physique intensive.

2. Neurogènes

Succion du mamelon, stimulation des nerfs thoraciques, brûlures thoraciques, chirurgie thoracique ou mammaire, traumatisme thoracique.

3. Hypothalamo-hypophysaire

Prolactinomes, adénomes hypophysaires mixtes (plus souvent somatotrope), cancers, métastases, hyperplasies des cellules à prolactine, lésions tumorales supra hypophysaires : craniopharyngiome, pinéalome, méningiome. Les lésions infiltrantes : tuberculose, sarcoïdose, histiocytose, lymphome.

Hypophysite lymphocytaire, arachnoïdocèle, section de la tige pituitaire post traumatique, séquelle de radiothérapie encéphalique, encéphalite, porphyrie, selle turcique vide.

4. Médicamenteuses

Oestrogènes, psychotropes, antihypertenseurs, antiémétiques, bloqueurs des récepteurs H2, opiacés, amphétamines, antituberculeux, traitement non hormonale de la ménopause.

5. Autres causes

Macroprolactinémie, hypothyroïdie, insuffisance rénale, insuffisance hépatique, syndrome des ovaires polykystiques.

II. Causes des hyperprolactinémies secondaires**1. Myxoedème**

L'hyperprolactinémie du myxoedème est secondaire à une hypersécrétion de TRH, excellent stimulant de la prolactine (utilisé lors d'un test diagnostic). Elle disparaît avec le traitement du myxoedème.

2. Cirrhose, insuffisance rénale

L'hyperprolactinémie est ici due à l'insuffisance d'épuration de l'hormone.

3. Le diagnostic hyperprolactinémie iatrogène et fonctionnelle Il ne peut être porté qu'après avoir éliminé de façon certaine un microadénome. Il n'existe pas de test spécifique permettant d'établir une discrimination certaine entre adénome à prolactine et l'hyperprolactinémie liée à une autre cause.

Figure 34 : Causes des hyperprolactinémies (Hassardj et al., 2000).

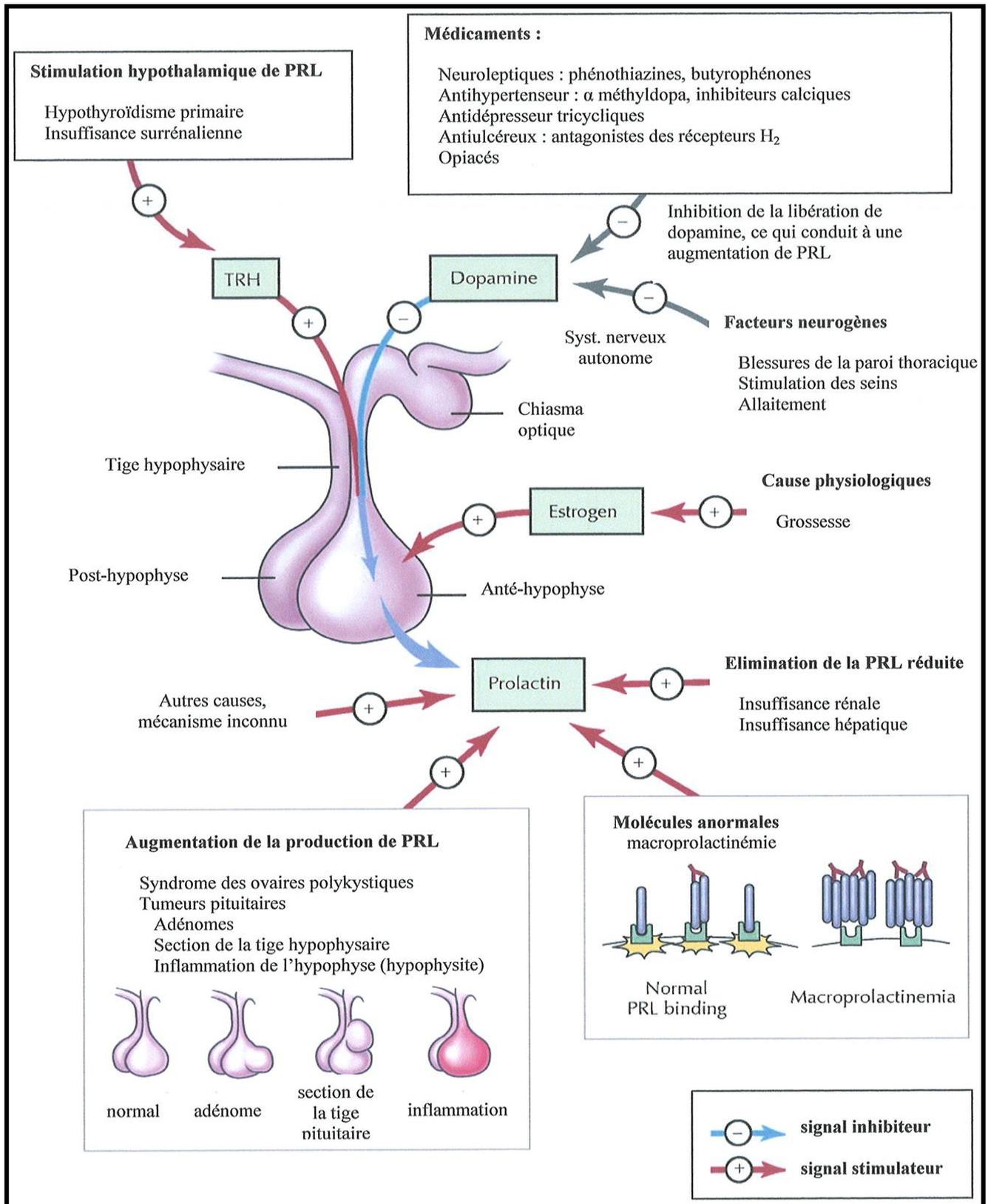


Figure 35: les différentes causes responsables de l'hyperprolactinémie (Crosignani, 2006).

5-Traitements

5-1 -Médicaux

Le traitement médical repose sur l'utilisation d'agonistes dopaminergiques.

A. La bromocriptine

Il s'agit d'un agoniste des récepteurs D2 , il agit principalement en diminuant l'activité de l'adénylate cyclase et la concentration de l'AMP cyclique (**Camilli et al., 1979**) ,son temps de demi-vie est relativement court de quatre à 8 heures, c'est pourquoi il nécessite d'être pris 2 à 3 fois par jour, bien qu'une fois par jour puisse être efficace chez certains patients. La molécule réduit la synthèse de prolactine, diminue celle de l'ARN messenger, la multiplication cellulaire et réduit le volume tumorale (**Molitch, 2002**).

Généralement, la dose thérapeutique est de l'ordre de 2.5 à 15 mg par jour (7.5 mg en moyenne) mais des doses élevées de 20 à 30 mg par jour peuvent être nécessaires chez 30 % des malades. Les comprimés doivent être pris au cours des repas.

Chez des patients ayant des micro ou macroprolactinomes, la bromocriptine :

- normalise les taux de prolactine
- restaure les fonctions gonadiques
- réduit la masse tumorale (80 à 90 % de contrôle de l'hyperprolactinémie dans les microprolactinomes avec réduction tumorale et correction de l'hypogonadisme ; 70 % de contrôle dans les macroadénomes et notamment de contrôle tumoral) (**Gilliam et al., 2006**).

Chez la plupart des personnes atteintes de macroprolactinomes, les céphalées et les troubles du champ visuel s'améliorent de façon spectaculaire en quelques jours après la première administration de bromocriptine. Il en est de même pour les fonctions gonadiques et sexuelles avant même la normalisation de la prolactinémie. La normalisation du taux de prolactine s'accompagne aussi d'une augmentation de la densité osseuse chez la femme et l'homme ainsi que l'amélioration de la qualité du sperme chez l'homme.

B. Le chlorhydrate de quinagoline(Norprolac)

La quinagoline est moins utilisée bien qu'elle soit relativement bien tolérée. Cette molécule n'est pas dérivée de l'ergot de seigle et représente donc une bonne alternative en cas de mauvaise tolérance de la bromocriptine ou de la cabergoline. Son temps de demi-vie est estimé à 11.5 heures. Sa prise est quotidienne à la dose de 75 à 150 µg et est introduite de manière progressive (**Bachelot et al., 2005**).

C. La Cabergoline(Dostinex)

La cabergoline est un agoniste sélectif des récepteurs D2 dérivé de l'ergoline qui exerce une action inhibitrice puissante et prolongée sur la sécrétion de prolactine. Si son action pharmacologique est semblable à celle de la bromocriptine, son affinité pour les récepteurs dopaminergiques est plus grande (**Liu et al., 2001**). Elle inhibe la sécrétion de prolactine en stimulant directement les récepteurs D2-dopaminergiques des cellules lactotropes hypophysaires.

A des doses orales supérieures à celles utilisées pour abaisser la prolactinémie, la cabergoline exerce un effet dopaminergique central par stimulation des récepteurs D2. En raison d'un temps de demi-vie long (65 heures), une prise hebdomadaire du Dostinex® est suffisante. Ce mode de prise permet d'améliorer l'observance thérapeutique (**Molitch, 2002**). La clairance du produit est obtenue après 14 jours d'arrêt du traitement.

La posologie initiale recommandée est de 0.5 mg par semaine. On augmente graduellement la dose hebdomadaire, de préférence par tranche de 0.5 mg par semaine, jusqu'à l'obtention de la réponse thérapeutique efficace. La posologie thérapeutique est de 0.25 mg à 2 mg par semaine et habituellement elle est de 1 mg. Selon la tolérance du patient, il est possible de fractionner les prises dans la semaine en 2 ou plus si nécessaire. En effet la tolérance peut être mauvaise surtout si la posologie est supérieure à 1 mg par semaine (RCP Dostinex®, 2004).

La prolactinémie est contrôlée toutes les mois ce qui permet de constater le plus tôt possible la dose thérapeutique efficace. Une fois atteinte, la normalisation du taux de prolactine est généralement constatée dans les 2 à 4 semaines qui suivent.

➤ Mécanisme d'action

Les agonistes dopaminergiques stimulent les récepteurs D2 dopaminergiques, entraînant une diminution de la production d'AMPc intracellulaires dans les cellules lactotropes et donc une inhibition de la prolactine. Ils diminuent la taille de la tumeur en réduisant son volume et la fibrose. De plus, ils possèdent un effet anti-tumoral.

La bromocriptine et la cabergoline sont des dérivés de l'ergot de seigle. Par conséquent, ils stimulent les récepteurs de la noradrénaline et de la sérotonine ce qui entraînent plus d'effets indésirables. La bromocriptine diminuerait la synthèse de l'ARNm et de l'ADN de la prolactine, la multiplication cellulaire et la croissance tumorale (**Leiter et al., 2003**).

5-2 Chirurgical

Le principal avantage de la chirurgie est d'éviter une thérapie médicamenteuse à long terme, alors que son principal désavantage est la récurrence tumorale et le risque de dommage hypophysaire irréversible. Environ la moitié des patients opérés finissent malgré tout par recevoir un traitement médicamenteux (**Dipiro et al., 2002**).

5-3 Radiothérapie

La radiothérapie est peu employée car peu efficace dans le prolactinome. Comme seul traitement, sans médicament associé, elle normalise la prolactine dans 38 % des cas e. Employée seule après échec de la chirurgie, elle ne normalise la prolactine que dans 11 % à 20 % (**Johnston et al., 1986 ; Feigenbaum et al., 1996**). La principale complication est l'insuffisance antéhypophysaire. Comme ni la chirurgie, ni a fortiori le traitement médical n'entraînent cette complication et étant donné leurs résultats très supérieurs, la radiothérapie n'est employée qu'en dernier recours dans les tumeurs échappant au contrôle ou très envahissantes. En cas d'échec de la chirurgie, on complète en général par un traitement médical (**Candrina et al., 1987**). La place d'une radiothérapie multifaisceaux en cas de résidu tumoral de petite taille, a priori intéressante car limitant l'irradiation des autres structures nerveuses voisines, reste à évaluer (**Hamilton, 1995**).



Partie pratique



Matériels et Méthodes

I-Introduction

L'augmentation régulière de l'incidence et de la prévalence de l'HPRL ont fait d'elle une cause fréquente d'infertilité et un véritable problème de santé publique.

Objectif principale :

Notre travail a pour **objectif** déterminer la prévalence de l'hyperprolactinémie au niveau du CHU « Nedir Mohamed » de Tizi-Ouzou.

Objectifs secondaires :

L'estimation de la fréquence hospitalière de l'HPRL ainsi que les circonstances de sa survenue suivant les étiologies.

Nous cherchons également à évaluer la relation entre l'hyperprolactinémie et les perturbations hormonales touchant le bilan de fertilité.

Les données cliniques et biologiques récupérées seront exploitées afin de décrire la population de patients du CHU de Tizi Ouzou.

II-Matériel et méthodes

II-1-Description de l'étude

A- Type de l'étude

Il s'agit d'une étude descriptive divisée en deux volets :

Un volet rétrospectif : du *1^{er} Janvier 2018 – 28 Février 2018 inclus*, où nous avons recueilli l'ensemble des informations concernant les patients ayant présenté une hyperprolactinémie et ayant effectué leurs dosages pendant cette période.

Un deuxième volet prospectif : du *1 Mars 2018- 30 Avril 2018 inclus*, Ou nous avons complété les renseignements des patients ayant une hyperprolactinémie et ayant effectué leurs dosages pendant cette deuxième période.

B-Population d'étude

Notre étude s'est portée sur des patients ayant une hyperprolactinémie effectuant leurs dosage au sein du laboratoire de biochimie quelque soit leurs âges et le motif de dosage.

***Critères d'inclusion**

Sont inclus dans cette étude

-Patient présentant une hyperprolactinémie, effectuant leur dosage au CHU Nedir Mohamed de Tizi-Ouzou quelque soit leurs sexe ou leurs âges.

***Critères d'exclusion**

Sont exclus de cette étude :

-Patients ayant effectués d'autres dosages hors le dosage de la prolactine
-Femmes enceintes.

C-Lieu d'étude

Cette étude est réalisée au niveau du CHU « Nedir Mohamed » de la wilaya de Tizi-Ouzou.

D-Durée de l'étude

Cette étude s'étale sur une période de 4mois, allant du 1er Janvier 2018 au 30 Avril 2018 inclus.

II-2- Recueil des informations

*Les données de notre étude ont été recueillies à partir des anciens dosages grâce à un système informatique « **Ikolab** » qui enregistre tous les résultats des dosages effectuées selon

- Identité des patients
- Numéro d'ordre du patient
- Service prescripteur
- les analyses effectuées
- l'automate utilisé pour le dosage

*Une fiche de suivi est établie pour chaque patient, contenant les renseignements nécessaires à notre étude.

a-Le système « IKolab »

Description

IKOLab® est une application logicielle web innovante destinée à la gestion des laboratoires d'analyses médicales. IKOLab® est un nouveau produit lancé par la société éditrice de logiciels IKOSIUM®, créée en 2007 et spécialisée dans le développement sur mesure d'applications logicielles métier. Il s'agit d'un projet sous traitance. L'application gère les labos, les patients, la section Biologie, Automates, etc.

The screenshot displays the 'Critères de recherche' (Search Criteria) section of the IKOLab web application. The interface is for 'Laboratoire BIOCHIMIE' at 'CHU TIZI OUZOU'. The user is identified as 'HARIK Nada | Programmeur'. The search criteria form includes the following fields:

- Nom du patient : [Text input]
- Prénom du patient : [Text input]
- Date de Début : [Date picker: 04/06/2018]
- Analyseur : [Dropdown: ABL 800 Basic, Advia 1800]
- Num dossier : [Text input]
- Num d'ordre : [Text input]
- De [Radio] A [Radio]
- Date de Fin : [Date picker: 04/06/2018]
- Echantillon : [Text input]
- Ordonnance : [Text input]
- Num RDV : [Text input]
- Utilisateur : [Dropdown]
- Patient : [Dropdown]
- Service : [Dropdown: Tous]
- Spécialité : [Dropdown: Toutes]
- Analyse : [Dropdown: AC URIQUE, ACTH]
- Dossier validé : [Dropdown: Non]
- Dossier Complets : [Dropdown: Oui]
- Dossier Urgent : [Dropdown: Tous]
- Valdateur : [Dropdown: Tous]
- Analyse Urgente : [Dropdown: Tous]
- Doss / page : [Dropdown: 500]

A red 'Rechercher' button is located at the bottom right of the search criteria section.

**Figure 36: Description du système IKOLab du
CHU « Nedir Mohamed » de Tizi-Ouzou**

b-Fiche des renseignements

Cette étude a été menée à l'aide d'une fiche d'enquête individuelle préétablie à partir des objectifs fixés concernant les patients présentant une hyperprolactinémie. Les données ont été recueillies à partir des dossiers des patients complétées par un entretien individuel pour chaque patient. Cette fiche comporte 3 parties :

- **Partie 1 : données sociodémographiques** Ces données concernent l'identification du patient, l'âge, le sexe.

➤ **Partie 2 : données cliniques concernant l'hyperprolactinémie**

- Présence ou pas d'hyperprolactinémie d'après le résultat du dosage
- Existence de signes cliniques (irrégularités du cycle et galactorrhée pour les femmes, gynécomastie, diminution de la pilosité pour les hommes, puberté précoce pour les enfants ? ambiguïté sexuel pour les nourrissons ?)
- Cause de l'hyperprolactinémie (à partir des dossiers ou de l'entretien individuel ou l'avis du médecin)
- Traitements en cours notamment ceux interférant avec l'hyperprolactinémie.

➤ **Partie 3 : données biologiques**

- | | |
|----------------|---------------|
| ▪ Estradiol | ▪ FT3 , FT4 |
| ▪ FSH | ▪ ACTH |
| ▪ LH | ▪ Cortisol 8h |
| ▪ TSH | ▪ Anti-TPO |
| ▪ Testosterone | ▪ Anti-TG |
| ▪ progesterone | |



CHU de Tizi ousou
 Hôpital Nadir Mohamed, Avenue Abane Ramdane, Tizi Ouzou
Laboratoire de Biochimie
 Chef de service : Docteur Dahmani Tel : 026 11 13 16

Prolactinémie

Fiche de renseignements clinico-biologiques

Cette fiche remplie doit être adressée au laboratoire avec le consentement éclairé signé du médecin prescripteur.

Service :	PATIENT : - NOM /Prénom :/..... - Date de naissance :/...../..... - Sexe : <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F
Motif de consultation	
.....	
<input type="checkbox"/>	
Examens complémentaires	
.....	
Diagnostic	
.....	
S'AGIT-IL D'UN CAS FAMILIAL ? : <input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON Commentaires:	

Date de la demande : / / 20.....

Cachet et signature du prescripteur :

Figure 37 : Fiche de renseignement de notre étude.

II-3- Le dosage biologique de la prolactine

Le dosage de la PRL a été fait dans le cadre de notre travail concernant toute la population d'étude.

Le dosage de la PRL a été réalisé à l'aide d'un analyseur COBAS® e 411 (ROCHE) et Architect i 1000.

➤ Valeurs de référence et formules de calcul utilisées

Les normes utilisées par le laboratoire de biochimie étaient les suivantes :

- **Prolactinémie :**

- ❖ **Cobas e 411 :**

- Pour l'homme : 98-456 μ UI/ml (4.6-21.4 ng/ml)
- Pour la femme : 127-637 μ UI/ml (6.0-29.9 ng/ml)

- ❖ **Architect i 1000 :**

- Pour l'homme : 73-407 μ UI/ml (3.46-19.4 ng/ml).
- Pour la femme : 109-557 μ UI/ml (5.18-26.53 ng/ml).

1. Démarche analytique

1.1. Prélèvement

Il s'agit d'un prélèvement de sang veineux effectué le matin entre 8h et 10h, réalisé par un infirmier par ponction veineuse franche en général au pli du coude. Il est recueilli sur tube sec.

1.2.2. Transport et conservation

- Les prélèvements sont acheminés au laboratoire en vue d'analyse le plus tôt possible
- Le sérum peut être conservé 2 heures à température ambiante, 14 jours entre 2 et 8°C, 6 mois à -20°C.

Ne congeler qu'une fois (fiche technique annexe II).

1.2.3. Centrifugation

Dès la réception au laboratoire, la centrifugation doit être réalisée aussi rapidement que possible, en respectant la durée et la vitesse recommandées ; 3 min à 3500 tours/min.

1.2.4. Technique de dosage

A. Cobas e411 (ROCHE)

C'est un test immunologique type sandwich basé sur l'électrochimiluminiscence « ECLIA » utilisé pour la détermination quantitative in vitro de la PRL dans le sérum et le plasma humain. L'échantillon est, dans *un premier temps*, mis en contact avec un anticorps monoclonal anti- PRL spécifique biotinylé formant un premier complexe.

Dans *un deuxième temps*, un anticorps monoclonal anti-PRL spécifique marqué au Ruthenium et des microparticules tapissées de Streptavidine sont ajoutés dans la cuvette réactionnelle.

Il se forme un sandwich. Le complexe immunologique est fixé à la phase solide par une liaison Streptavidine-Biotine.

Les microparticules sont maintenues au niveau de l'électrode par un aimant, et la fraction libre est éliminée.

Une différence de potentiel appliquée à l'électrode déclenche la production de luminescence qui est mesurée par un photomultiplicateur.

Les résultats sont obtenus à l'aide d'une courbe de calibration. Le principe du dosage est illustré par la figure 38 ci-après.

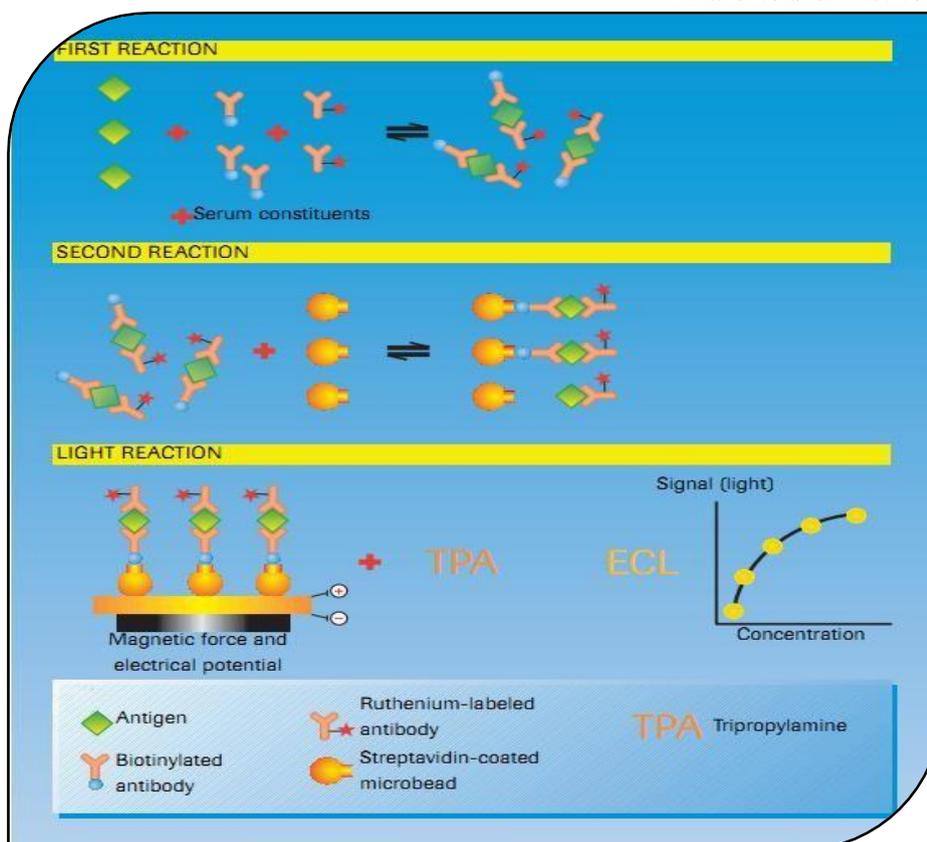


Figure 38 : Principe du dosage compétitif

➤ **Mode opératoire(Annexe I)**

➤ **Calcul des résultats**

L'analyseur calcule automatiquement la concentration en analyte de chaque échantillon. Les résultats sont exprimés au choix en $\mu\text{UI/ml}$, en ng/ml ou en mUI/l .

➤ **Facteurs de conversion**

Cobas e 411 :

Concentration en ng/ml x 21,2 = $\mu\text{UI/ml}$ (mUI/l)

Architect i1000 :

Concentration en ng/ml x 21 = $\mu\text{UI/ml}$ (mUI/l)

➤ **Limites d'utilisation – interférences**

Le test n'est pas influencé par l'ictère (bilirubine < 479 $\mu\text{mol/l}$ ou < 28mg/dl), l'hémolyse (Hb < 0,621 mmol/l ou < 1 g/dl), la lipémie (Intralipid <2000mg/dl) et la biotine (<100ng/ml)

Le résultat n'est pas influencé par le facteur rhumatoïde jusqu'à env. 1700 U/ml. Le dosage peut être réalisé sur des sérums de patients dialysés.

On n'a pas observé d'effet crochet pour des concentrations jusqu'à 200 000 $\mu\text{UI/ml}$ Dans le test Elecsys PRL, ces effets sont minimisés par l'utilisation d'additifs.

Dans des cas isolés, des titres très élevés d'anticorps anti-streptavidine peuvent conduire à des interférences.

➤ **Sensibilité analytique (limite inférieure de détection)**

10 $\mu\text{UI/ml}$ (0,47 ng/ml)

➤ **Spécificité analytique**

Les anticorps monoclonaux du test sont spécifiques de la PRL. On n'a pas observé de réaction croisée avec hGH, hCG, hPL, TSH, FSH et LH.

B. Architect i1000

Dosage immunologique en deux étapes pour la détermination de la concentration de la prolactine dans le sérum et le plasma humain, utilisant la technologie de dosage immunologique microparticulaire par chimiluminescence (CMIA) avec des protocoles de dosage flexibles, appelée Chemiflex.

Dans un premier temps, l'échantillon et les microparticules paramagnétiques recouvertes d'anticorps anti-prolactine (souris, monoclonal) sont mis en présence. La prolactine présente dans l'échantillon se lie aux microparticules recouvertes d'anticorps anti-prolactine (souris, monoclonal). Après lavage, le conjugué d'anticorps anti-prolactine (souris, monoclonal) marqué à l'acridinium est ajouté dans un deuxième temps. Les solutions de préactivation et d'activation sont ensuite ajoutées au mélange réactionnel et la chimiluminescence résultante est mesurée en unités relatives de lumière (URL).

Il existe une relation directe entre la quantité de prolactine présente dans l'échantillon et les URL détectées par le système optique ARCHITECT i 1000.

2-Etude statistique

Les données recueillies ont été saisies sur WINDOWS 7 dans les logiciels EXCEL version 2007.

-Microsoft Excel : il s'agit d'un logiciel de la suite bureautique Office de Microsoft et permet la création de tableaux, de calculs automatisés, de planning, de graphiques et de bases de données. On appelle ce genre de logiciel un "tableur".

1-Les variables étudiées sont

1.1.Variables qualitatives : Sexe, , motifs de consultation , service prescripteurs,etc.

1.2. Variables quantitatives : Age, Taux de prolactine, FSH ,LH,E2 , etc.

2 .Les paramètres utilisés Les paramètres utilisés sont :

-Le calcul : des pourcentages, de la moyenne, des écarts types .

A blue scroll graphic with a white outline, featuring a rolled-up top edge and a vertical strip on the left side. The word "Résultats" is centered in white text.

Résultats

III-Résultats de l'étude

Dans notre étude, sur 357 patients ayant effectué le dosage de la prolactine au CHU Nedir Mohamed de Tizi-Ouzou, nous avons inclus 102 patients avec une hyperprolactinémie représentant un taux de 28,6% (Figure 39).

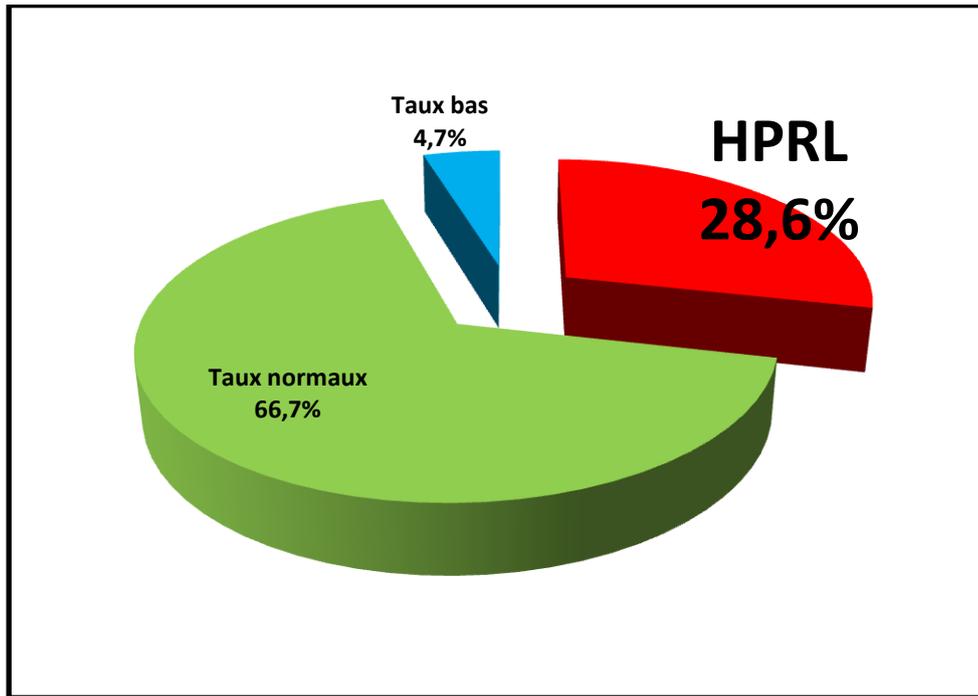


Figure 39 : Fréquence de l'hyperprolactinémie au CHU de T-O

III-1-Description de la population d'étude

1-Répartition des patients selon le sexe

Dans notre étude, la majorité de nos patients sont des femmes avec une proportion de 90%(n= 92) et un sexe ration (H/F) de 0.11. (Figure 40)

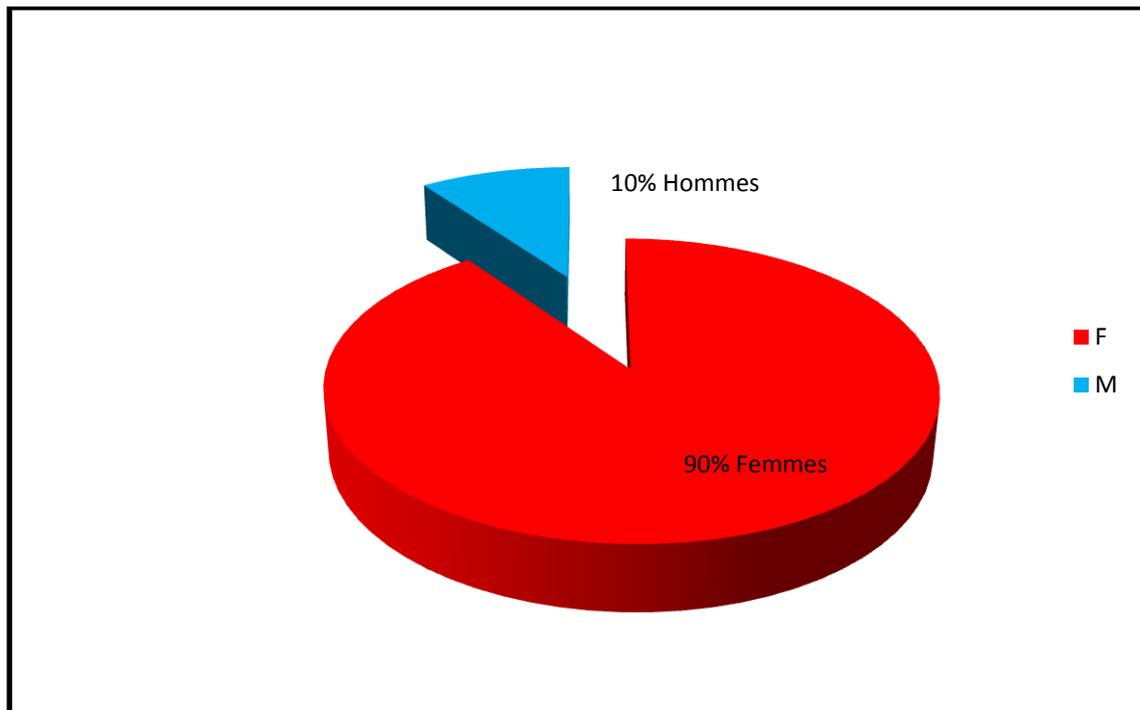


Figure 40 : Répartition des patients selon le sexe.

2-Répartition des patients selon l'âge

La répartition de notre population d'étude selon l'âge a montré que la classe d'âge [30-40ans] prend le haut de l'échelle avec un taux de 38,2%(n=39) suivi de la classe [20-30ans] avec 30,4%(n=31) (Figure 41)

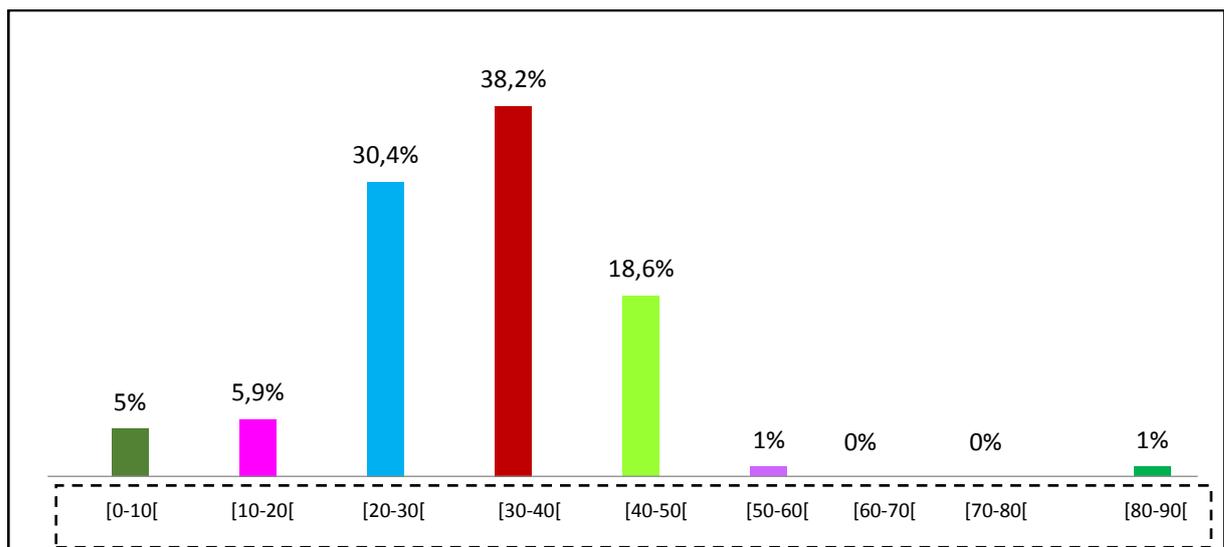


Figure 41 : Répartition des patients selon l'âge.

3-Répartition des patients selon les services prescripteurs

Près de la moitié des patients soit 48% (n=48) ont été adressés par le service de gynécologie suivi des patients du service d'endocrinologie avec 12% (**Figure 42**).

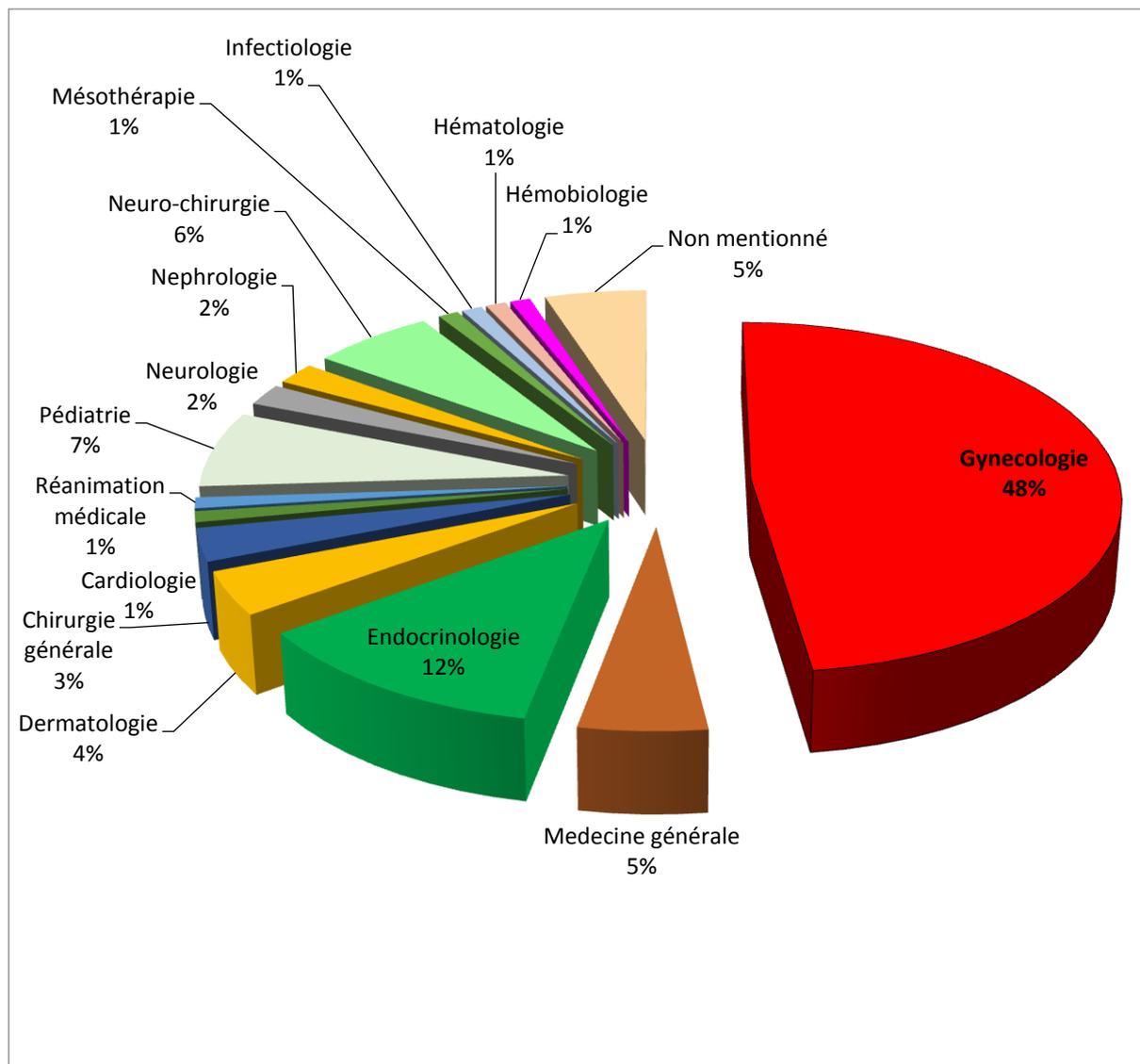


Figure 42 : Répartition des patients selon les services prescripteurs

4-Répartition de patients selon les motifs du dosage

Dans notre population d'étude, la stérilité représente la cause la plus retrouvée avec un taux de 19,6% chez les deux sexes, suivis des troubles du cycle menstruel avec 16,7% (**Figure 43**).

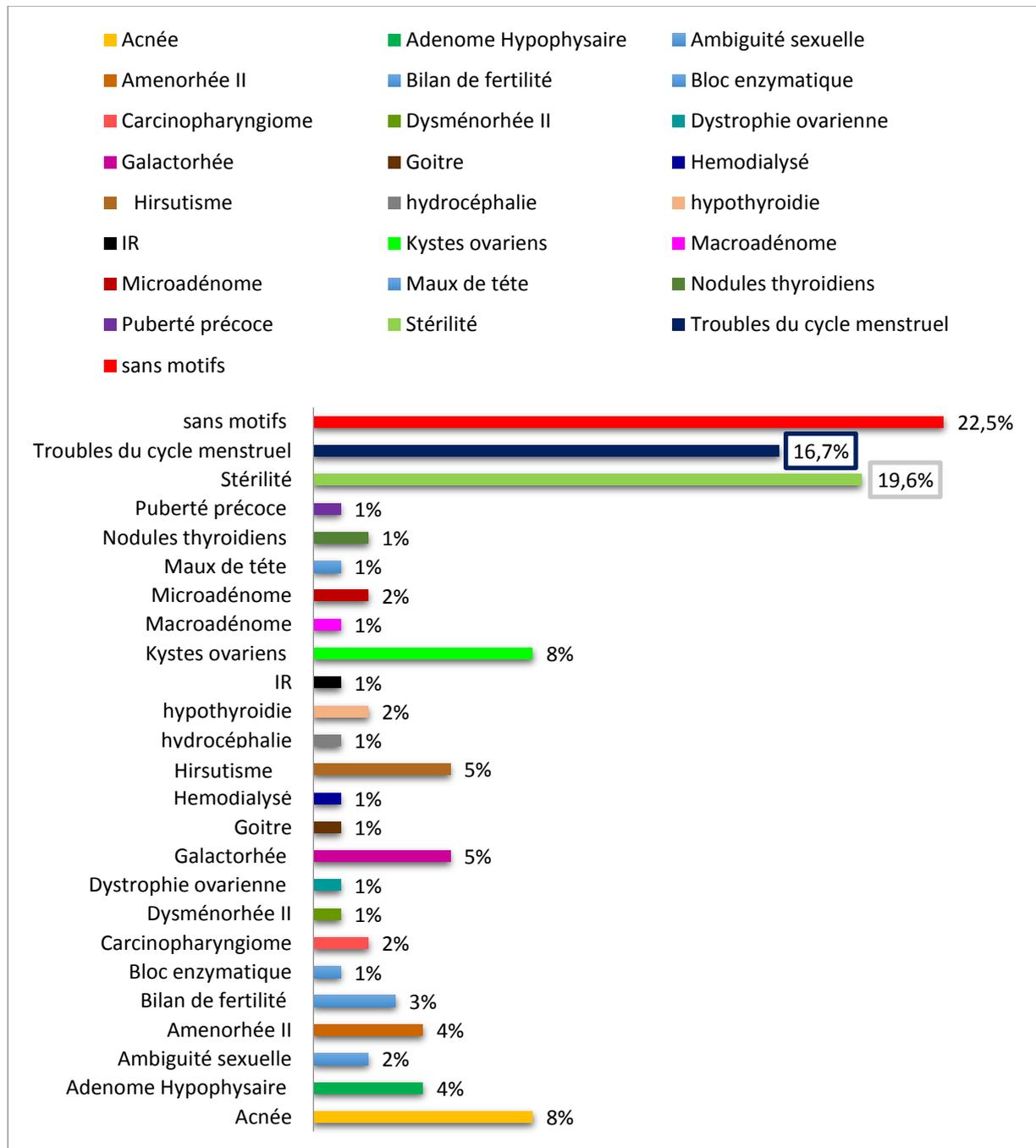


Figure 43 : Répartition des patients selon les motifs de dosage de la prolactine.

5-Selon les autres dosages effectués

Dans notre population d'étude, nous avons constaté que le dosage de la prolactine a été complété par le dosage de la FSH chez 68,6% associé au dosage de LH avec 66,7% suivis de la TSH avec 53,9% et des œstrogènes avec 49% (**Figure 44**).

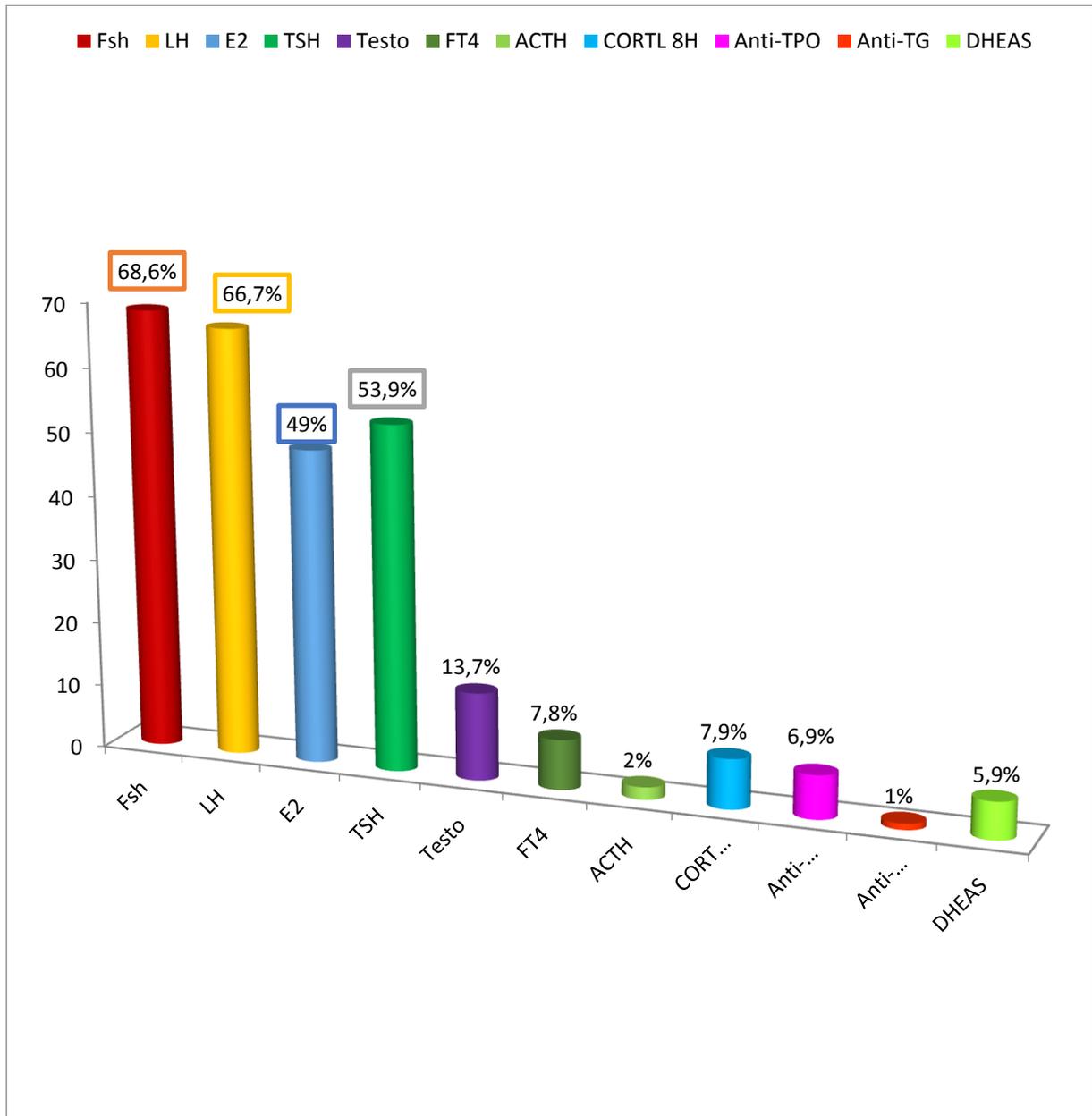


Figure 44: Répartition des patients selon les autres analyses complémentaires effectuées

5-1-Bilan de fertilité

a-Selon les taux de FSH et LH (les gonadotrophines)

b-1-Sexe féminin

*FSH

Dans notre étude ; 34% des femmes ont des taux pathologiques parmi lesquelles 32% présentent un taux bas en FSH.

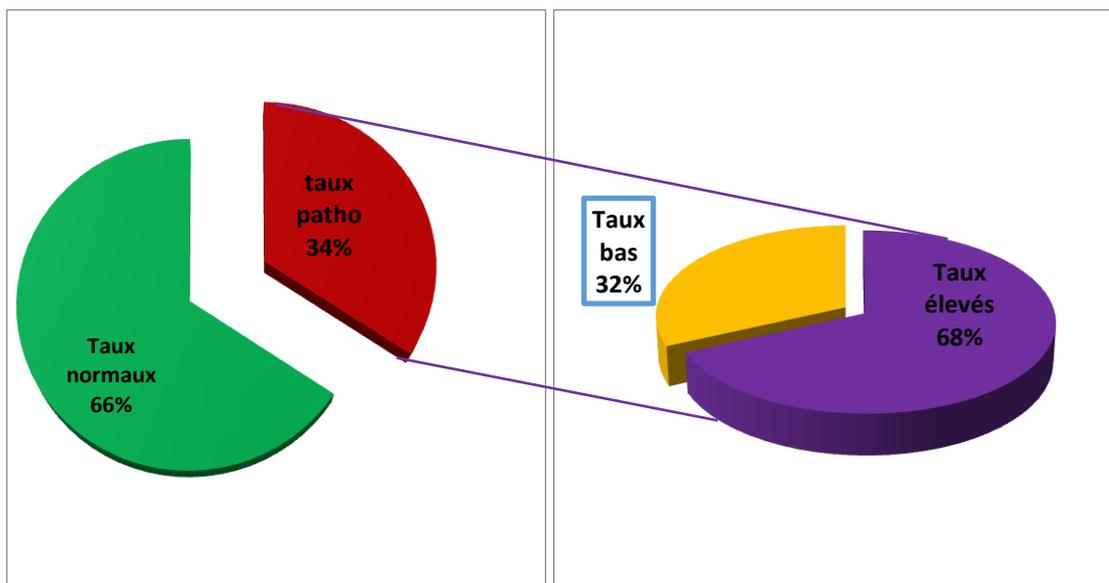


Figure 45: Bilan de Fertilité chez le sexe féminin –FSH

***LH** : Dans notre population d'étude nous avons enregistré 19 % de nos patients avec un taux bas en LH.

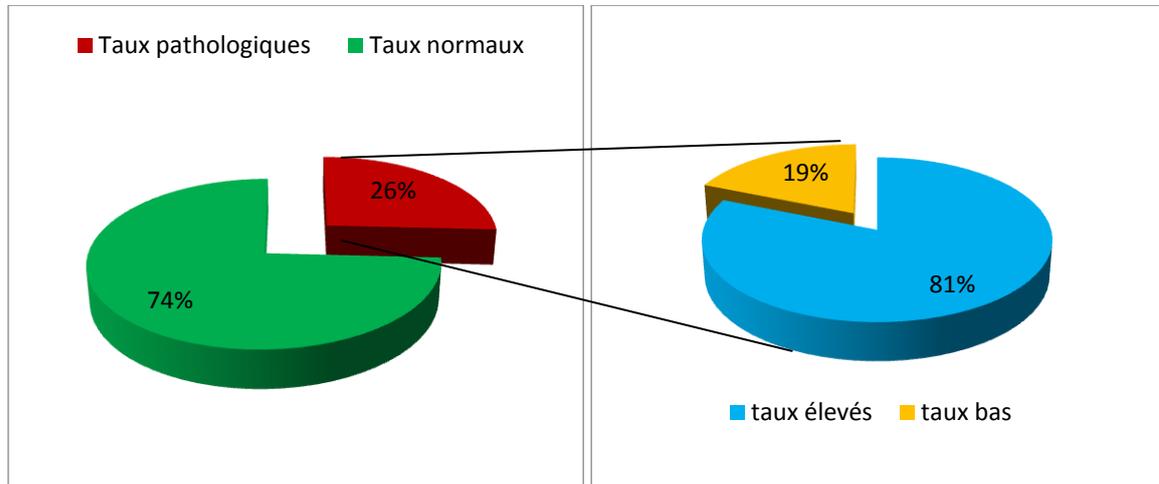


Figure 46 : Bilan de fertilité chez le sexe féminin-LH

* **Œstradiol (E2)** : Concernant le taux d'Œstradiol, nous avons enregistré 33% avec des taux bas

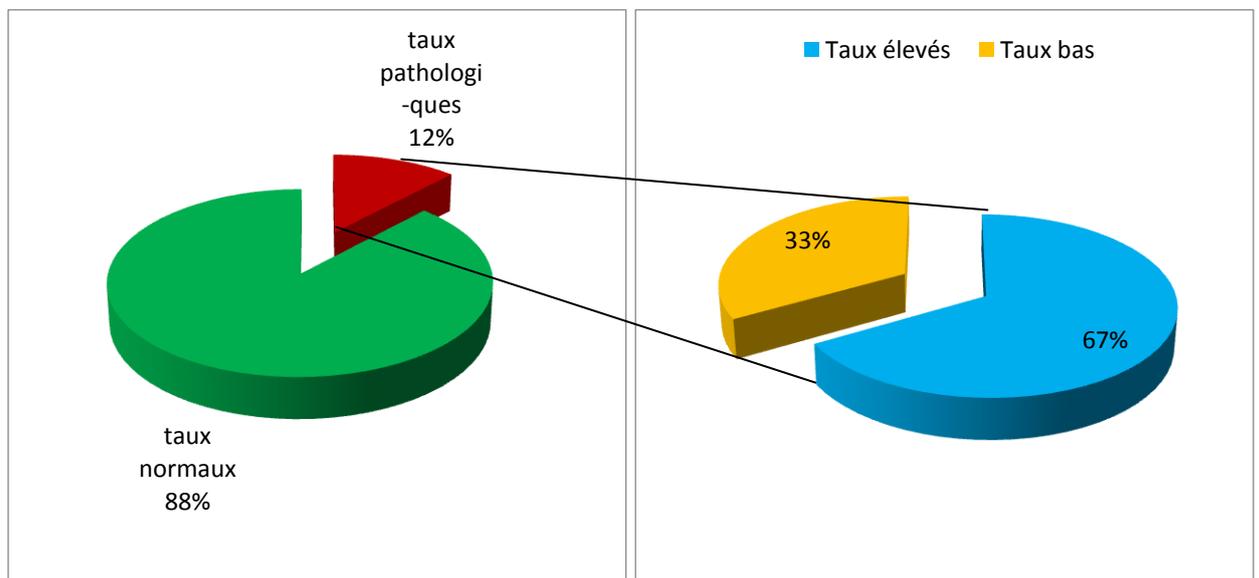


Figure 47 : Bilan de fertilité chez le sexe féminin –Œstradiol

b-2-Sexe masculin

***FSH :** Chez les hommes, nous avons enregistré 67% avec des taux élevés en FSH.

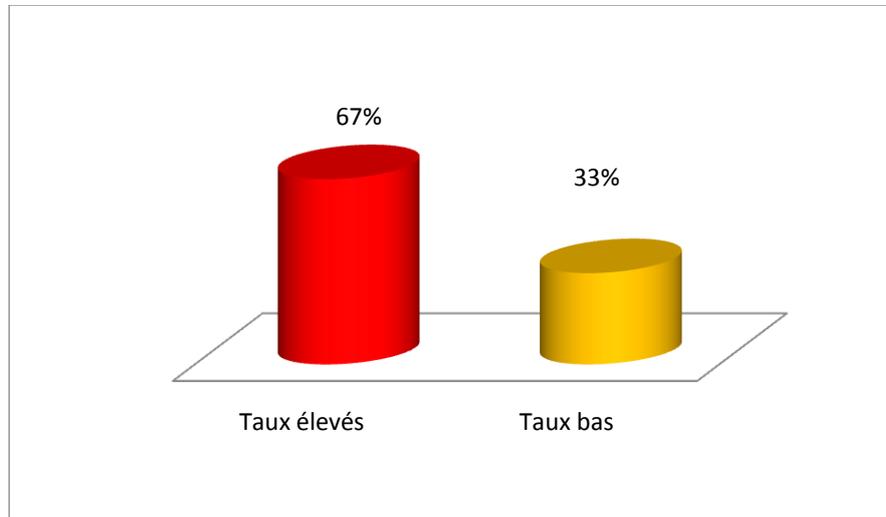


Figure 48 : Bilan de fertilité chez le sexe masculin-FSH

***LH :** Chez les hommes, nous avons enregistré 67% avec des taux élevés en LH.

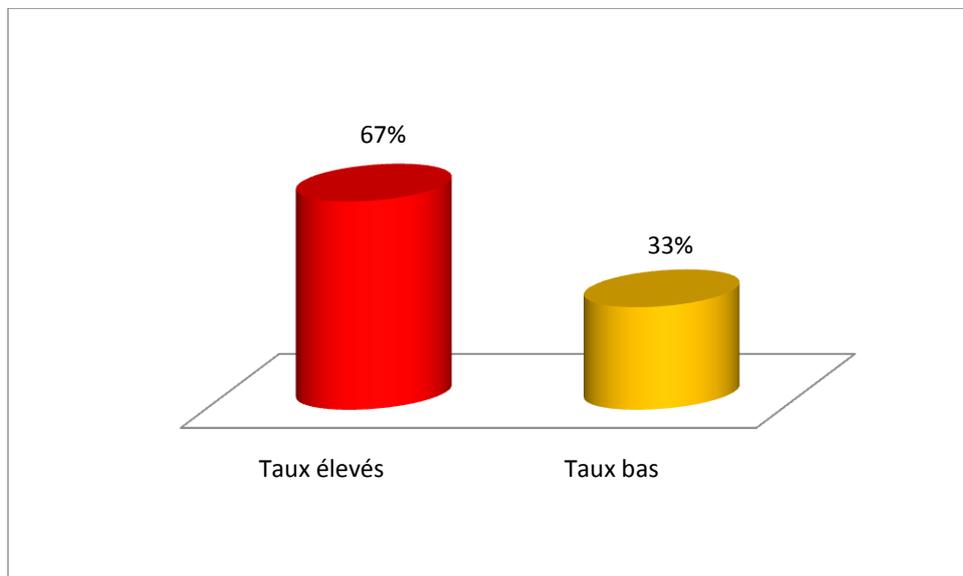


Figure 49: Bilan de fertilité chez le sexe masculin-LH

***Taux de testostérone :** Chez les hommes, nous avons enregistré 14%(n=14) avec des taux bas en testostérone.

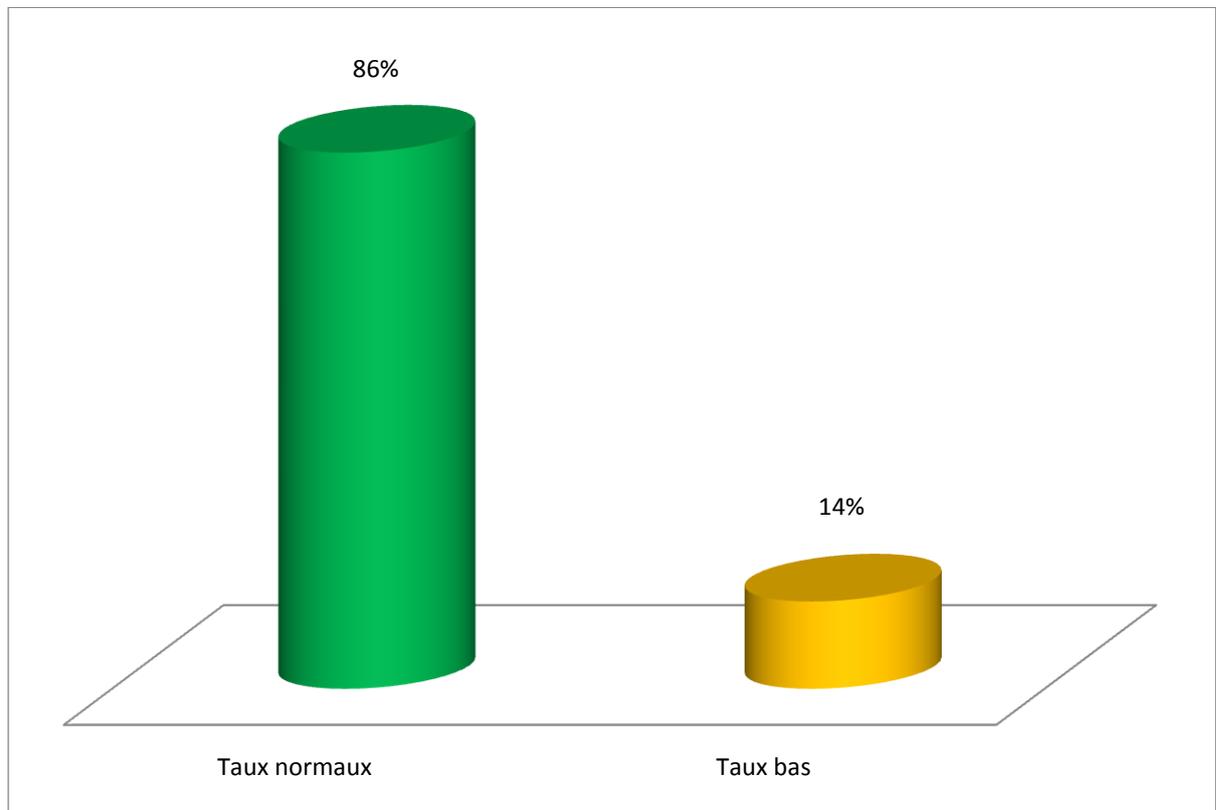


Figure 50 : Bilan de fertilité chez le sexe masculin –Testostérone

5-2-Bilan thyroïdien

*TSH et Anti TPO et FT4

Sur les 55 patients ayant effectué un bilan thyroïdien, 11% ont des TSH pathologiques répartis en 33% qui sont supérieures à la normale contre 67% qui ont des valeurs basses (**Figure 51**), Sur les 7 patients ayant effectué le dosage des FT4, 25% ont présenté des taux pathologiques répartis d'une manière équitable en hypo et hyper thyroïdies (**Figure 52**)

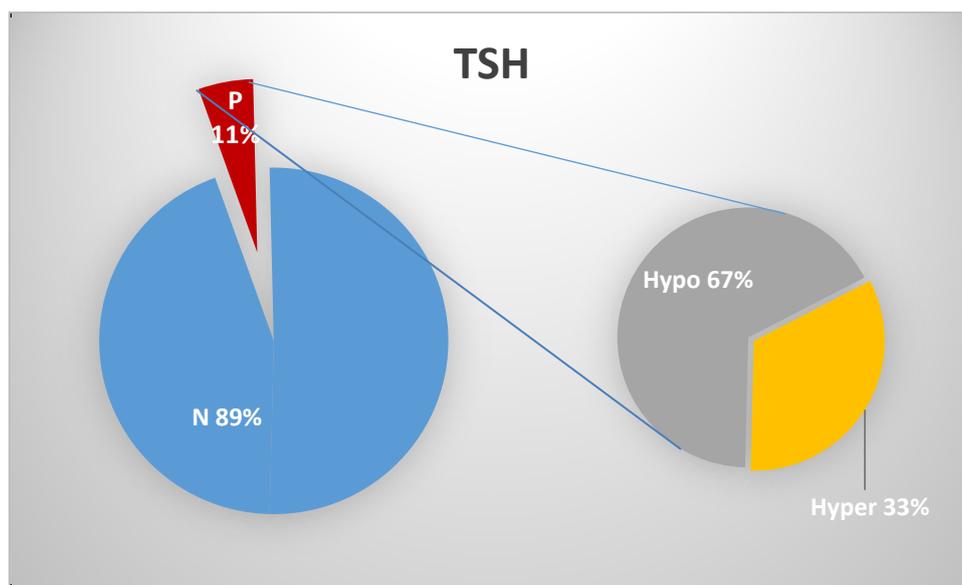


Figure 51: Bilan thyroïdien-TSH

**FT4

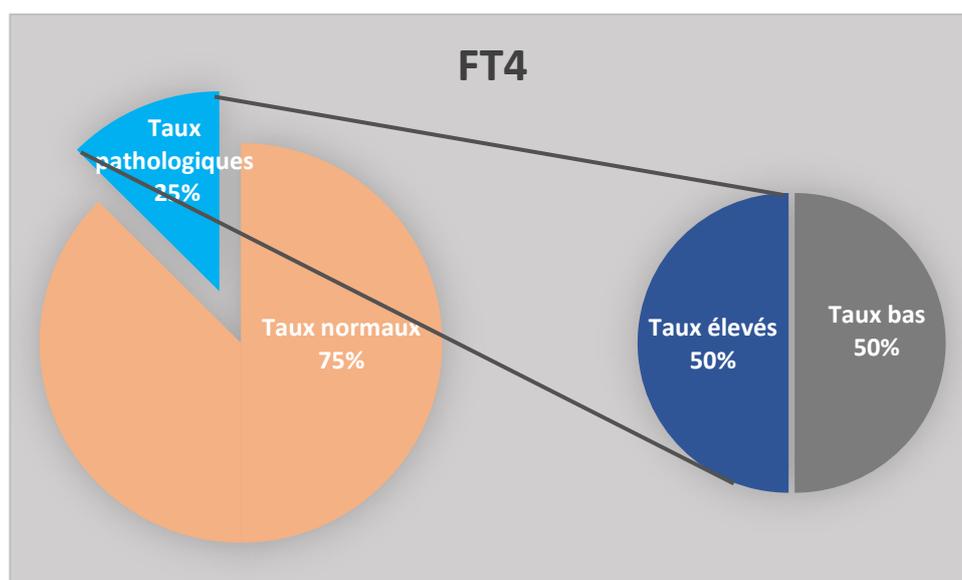


Figure 52: Bilan thyroïdien-FT4

****Anti TPO**

La répartition des patients selon le dosage du taux sanguin de l' "Anti TPO" enregistre 14% de nos patients avec un taux supérieur aux valeurs normales.

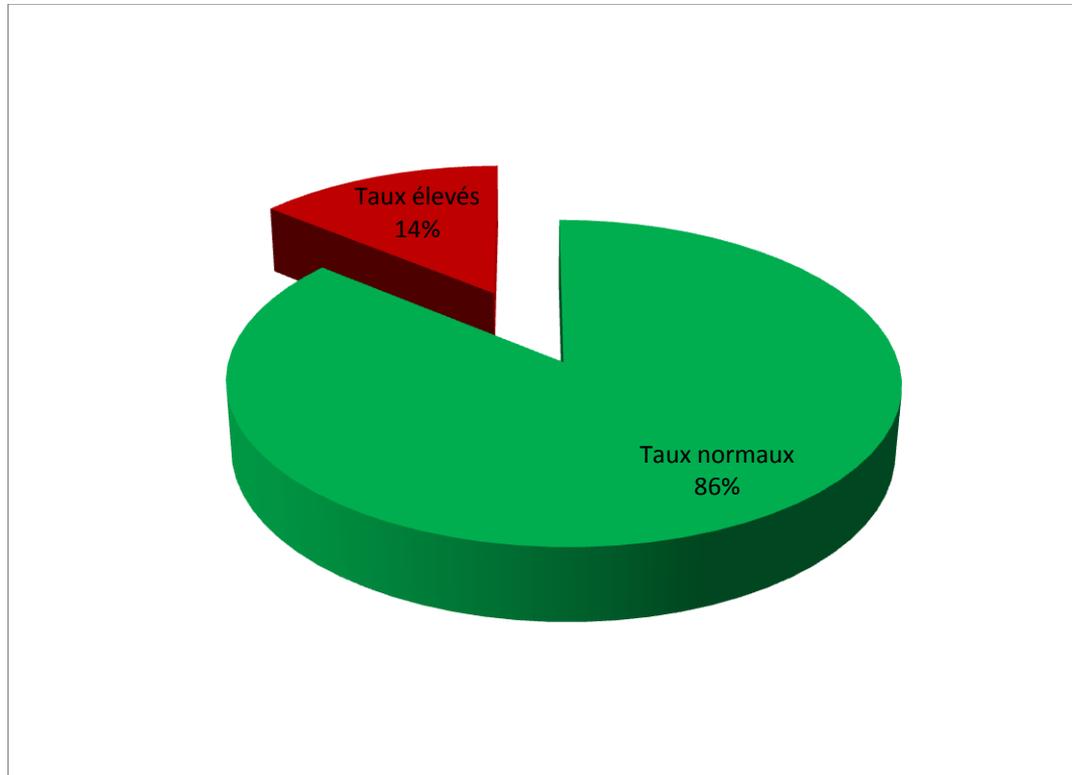


Figure 53 : Bilan thyroïdien –Anti TPO

Normes de dosage selon « l'architecte » :

Sexe féminin :

Fsh [3,03-8,08], LH [1,8-11,78], E2 [20,0-251,0], TSH [0,27-4,2] , Testosterone [0,45-3,75], FT4 [9,3-17,0] ,Anti-TPO [0,0-34,0] .

Sexe masculin :

Fsh [0,95-11,95], LH [0,57-12,07] , TSH [0,27-4,2] , Testosterone [5,76-28,17], FT4 [9,3-17,0] ,Anti-TPO [0,0-34,0] .

Normes de dosage selon « Cobas e411 »:

Sexe féminin :

Fsh [3,5-12,5], LH [2,4-12,6], E2 [12,53-165,5], TSH [0,27-4,2] , Testosterone [0,06-0,8], FT4 [9,3-17,0] .

Sexe masculin :

Fsh [1,5-12,4], LH [1,7-8,6], TSH [0,27-4,2] , Testosterone [2,8-8,0] .

A blue scroll graphic with a white outline, featuring a vertical strip on the left side and a small circular detail at the top right corner. The text is centered on the scroll.

Discussion des Résultats

1- Discussion des résultats

1-1-La prévalence des hyperprolactinémies du CHU de Tizi-Ouzou

Une hyperprolactinémie est définie comme étant l'élévation du taux de la prolactine dans le sang, dans notre population :

Les dosages réalisés sur l'automate « Cobas e411 » ont donné les résultats suivants:

Pour [127-637] : la moyenne du taux de la prolactine est de 1177.68 ± 1127.84 ng/ml avec un taux minimal de 646 ng/ml et un taux maximal de 6459 ng/ml.

Pour [83-539] : la moyenne du taux de la prolactine est de 822.86 ± 96.19 ng/ml avec un taux minimal de 760 ng/ml et un taux maximal de 933.60 ng/ml.

Pour [98-456] : nous avons enregistré un seul patient dont le taux est supérieur à 10000 ng/ml .

Les dosages réalisés sur l'automate « Architect i1000 » ont donné les résultats suivants

Pour [5.18-26.52] : la moyenne du taux de la prolactine est de 48.11 ± 28.71 ng/ml avec un taux minimal de 27.71 ng/ml et un taux maximal de 165.70 ng/ml .

Pour [3.46-19.40] : la moyenne du taux de la prolactine est de 36.59 ± 18.44 ng/ml avec un taux minimal de 21.99 ng/ml et un taux maximal de 70.13 ng/ml.

Dans notre population, nous avons retrouvé une prévalence totale de l'HPRL de 28%, ce taux rejoint la littérature, qui décrit un taux qui se rapproche de notre résultat soit 30% dans les séries d'H.valdes (**Valdes et al., 2002**).

D'autres séries ont été évoquées dans la littérature qui sont des taux de 25 à 75 %, dans les séries de F. Kleinclauss et al, un taux compris entre 25 à 55 % dans les séries de Kharbach (**Kharbach et al., 2016 ; Kleinclauss et al., 2005**).

1-2- Répartition de notre population d'étude selon le sexe

La répartition de nos patients selon le sexe a donné une répartition non équitable entre les femmes et les hommes, avec une prédominance féminine dont les taux étaient de 90% et 10% respectivement.

Cette prédominance féminine retrouvée dans notre série est la règle dans la littérature et pourrait s'expliquer par le fait que le diagnostic chez l'homme est plus difficile compte tenu de la symptomatologie clinique moins riche que les femmes. De même, l'existence de troubles sexuels chez les hommes amène rarement à consulter et à envisager l'éventualité d'une HPR.

Notre étude rejoint les taux décrits par **Panay (2014)** où ils enregistrent des taux compris entre de 70 et 90 % pour les femmes.

De même, une étude faite dans la région de Tayside en Ecosse, entre 1993 et 2013 a trouvé que l'incidence globale était de 13,8 cas pour 100 000 personnes par année et était 3.5 fois supérieur chez les femmes en comparaison des hommes (**Chanson, 2017**).

1-3-Répartition de notre population d'étude selon l'âge

L'âge moyen de notre population est de 31.15 ± 11.23 ans, s'étalent de 4 mois jusqu'à 82 ans.

Nos résultats sont comparables à ceux rapportés par **Delgrange (1997)** où ils enregistrent dans sa série de 96 patients ayant une HPR un âge moyen de 30ans.

L'âge moyen des femmes est de 32.21 ± 9.95 ans avec des extrêmes de 5 ans à 82 ans, et l'âge moyen des hommes est de 21.36 ± 17.19 avec des extrêmes de 4 mois à 48 ans.

L'âge jeune de la majorité de nos patients pourrait s'expliquer par la prédominance de cette catégorie dans la population africaine en générale, et en Algérie particulièrement. D'après **Losa (2002)** qui a réalisé une étude chirurgicale de 16 cas fait à yaoundé au niveau du service de neuchirurgie du Cameroun, l'âge n'a pas d'incidence sur la survenue des HPR.

Nos données se rapprochent de celles des autres études notamment **Salamatou (2010)** et **AbdoulKadir (2010)** au Niger dans le laboratoire de dosage radio immunologique du département de Médecine nucléaire de l'institut des radios isotopes (IRI) de l'université Abdou Moumouni de Niamey. Marco dans sa série, rapporte 93% femmes contre 27% hommes avec un âge moyen de 29,7 ans.

2-3-Circonstances de découverte

Dans notre étude, près de la moitié de nos patients ont été adressés par le service de gynécologie avec une proposition 48%, suivie du service d'endocrinologie avec 12% .

Nous avons également constaté que 7 % des patients étaient adressés par le service de pédiatrie et 6 % par le service de neurochirurgie.

Dans le service de gynécologie les motifs de consultation sont comme suit :

Troubles du cycles 16.7 % , bilan de stérilité 19,6%, kystes ovariens avec 8%, Acné 8% et galactorrhée avec 5%.

Une étude faite dans ce sens au service d'endocrinologie et maladie métabolique au CHU Timone de Marseille a conclu à des résultats proches où 63% présentent une galactorrhée, 13 % une hypofertilité (**Jaquet et Moatti, 1999**).

En parallèle au niveau du service d'endocrinologie les motifs de consultations sont présentés comme suite :

Les adénomes hypophysaires prennent le haut de l'échelle avec 5% suivie de l'hypothyroïdie avec 2 % et des Nodules thyroïdiens avec 2 %.

Molitch(1995) dans sa série portant sur 1073 femmes avec adénome à PRL a constaté l'association aménorrhée galactorrhée comme mode de révélation dans 82.9% .

Dans une étude similaire faites dans le service de médecine interne de l'hôpital de point G de Bamako Mali ont déclaré un taux de 8 % pour les adénomes hypophysaires chez les patients ayant une hyperprolactinémie (**Nguenam, 2004**).

1-4-Bilan de fertilité chez nos patients

L'étude du bilan de fertilité complémentaire a permis de mettre en évidence une faible testostéronémie et des taux plasmatiques élevés en hormone lutéinisante (LH) dans la population masculine .Parallèlement, dans la population féminine, on a retrouvé des taux bas en FSH (32%), LH (19%) et des taux bas d'Œstradiol. Ceci pourrait s'expliquer par la mise en jeu des hormones inhibiteurs de la prolactine par autorégulation, on pourrait citer la dopamine .La dopamine stimulée agit non seulement sur la diminution de la sécrétion de la prolactine mais elle exerce aussi un effet inhibiteur sur la GnRH, par conséquent, la synthèse et la

sécrétion des gonadotrophines diminuent. La diminution de la sécrétion des gonadotrophines entraîne un retard de croissance folliculaire et la suppression de la décharge pulsatile de LH engendre une anovulation. Le GAP (GnRH-Associated Peptide) , un autre inhibiteur de la prolactine , pourrait aussi avoir son effet en raison de l'analogie structurale avec la GnRH.

Lors d'une sécrétion exagérée, la prolactine peut agir en inhibant l'activité aromatasase, enzyme de conversion des androgènes en œstrogènes, les taux d'œstrogènes se retrouvent diminués.

Essai (2002) dans sa série à notait que 94% des patientes (femmes) et 57 % des patients (hommes) présentaient des troubles hormonaux au niveau du bilan de fertilité à savoir la FSH, LH.

1-5-Bilan thyroïdien

Dans notre étude nous avons enregistré sur 55 patients ayant effectué un bilan thyroïdien un taux de 33% avec une hypothyroïdie associée à l'hyperprolactinémie , cette hypothyroïdie chez les patients ayant une hyperprolactinémie est probablement due à la stimulation des cellules lactotropes hypophysaires par les hormones thyroïdiennes via un système de rétrocontrôle positif ce qui pourrait conduire à l'élévation de la concentration de la TRH qui par la suite engendre une élévation de la sécrétion de la prolactine .

Une étude faite au niveau du service d'endocrinologie du CHU Taher Sfar Mahdia en Tunisie a révélé que chez 92 patients, 8.7 % avaient une hypothyroïdie associée à l'hyperprolactinémie (**Berrich et al., 2016**).

2-Les limites de l'étude

Dans notre étude qui s'est étalée sur 4mois, seulement 102 patients ont été inclus, ce qui représente un faible échantillon, d'où la non extrapolation de nos résultats à tous les patients surtout ces dernières années.

***Biais de sélection :** l'étude s'est déroulée au niveau du CHU de Tizi-Ouzou tout en sachant que certains patients avec une hyperprolactinémie ont pris en charge dans les cabinets et les laboratoires privés de la wilaya de Tizi-Ouzou.

***Biais d'information**

Durant notre étude nous avons rencontré des difficultés pour consulter les dossiers des malades et les médecins traitants vu qu'ils ont entamé une grève ce qui a freiné notre enquête pour compléter les informations nécessaires à savoir :

- Prédispositions génétiques
- Traitements associés
- Le Diagnostic, ce qui explique les 20 % des patients ayant dosé la prolactine sans qu'ils aient mentionné les motifs.

***Les fiches d'enquête incomplètes ou non remises par les patients ou les médecins traitants, ce qui nous a conduits à éliminer beaucoup de patients**

A blue scroll graphic with a white outline, featuring a vertical strip on the left side and a small circular detail at the top right corner. The text is centered on the scroll.

Conclusion et recommandations

Conclusion

L'HPR , qui est une sécrétion supra physiologique de la prolactine , est en clinique un désordre hypophysaire antérieur le plus fréquemment retrouvé.

C'est un problème majeur de santé publique occupant une place importante dans les statistiques hospitalières aussi bien dans les pays développés ou en voie de développement.

Dans notre étude menée au laboratoire de Biochimie du CHU « Nedir Mohamed » de TIZI-OUZOU , nous avons enregistré une prévalence totale de 28,9% avec une répartition non homogène entre les hommes et les femmes où nous avons une prédominance féminine.

Les motifs de dosage déclarés sont multiples, et dominés par la stérilité mais aussi les troubles du cycle menstruel.

L'HPR est souvent accompagnée de perturbations hormonales pouvant être à l'origine d'un hypogonadisme hypo gonadotrope, ces résultats concordent avec les données retrouvées dans la littérature.

Recommandations et perspectives

Dans le but de palier aux limites de notre étude, nous avons établi quelques recommandations

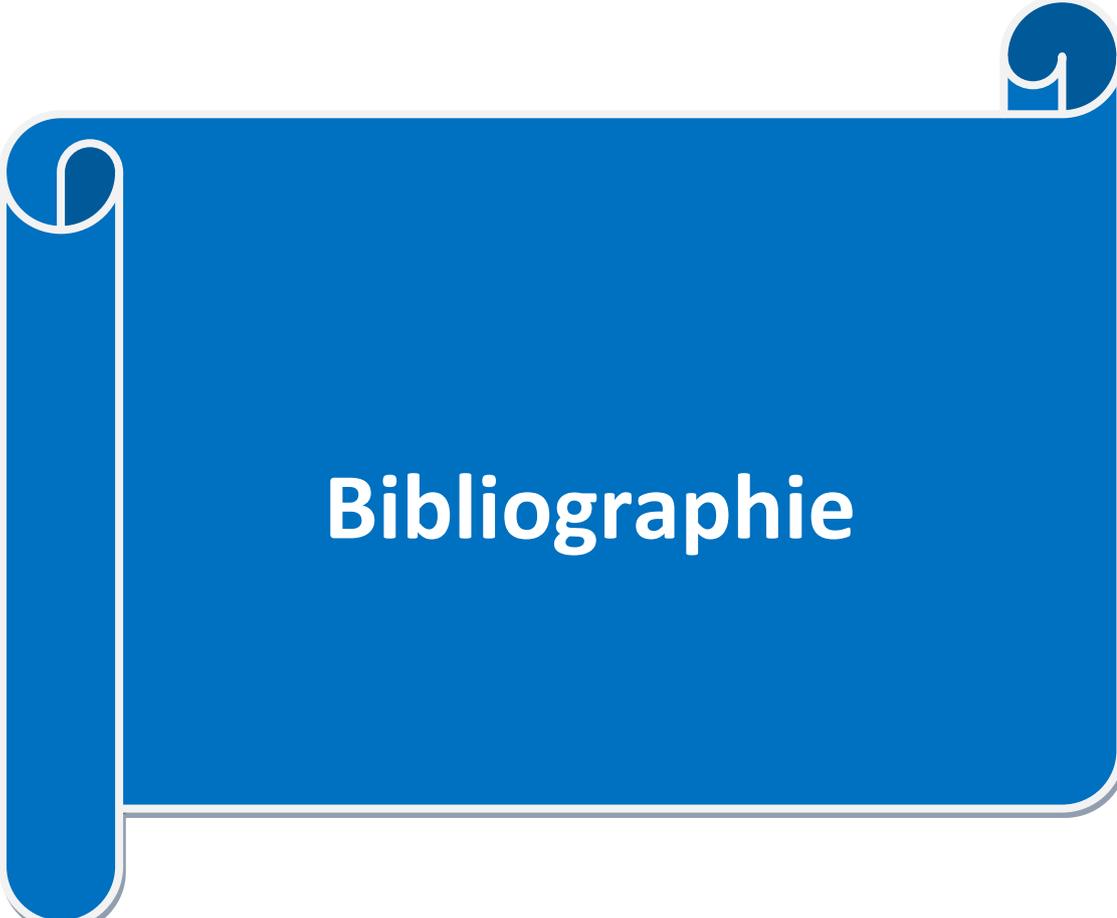
-L'étude doit continuer dans plusieurs centres sur une large population.

-Il faut optimiser le dosage de la prolactine afin d'éviter les problèmes de pseudo-hyperprolactinémies.

-l'IRM doit être faite d'une manière systématique devant une hyperprolactinémie importante.

-Une étroite collaboration entre les médecins traitants et les biologistes du laboratoire est souhaitable.

-Nous recommandons aux patients de signaler aux médecins tout traitement associé afin de déceler toute anomalie au niveau du bilan du dosage de la prolactine.

A blue scroll graphic with a white outline, featuring a rolled-up top edge and a vertical strip on the left side. The word "Bibliographie" is written in white, bold, sans-serif font in the center of the scroll.

Bibliographie

Bibliographie

- Assié G, Rosenberg D, Clauser E, Bertherat J. (2004). Biochimie des hormones et leurs mécanismes d'action : récepteurs membranaires. EMC – Endocrinol,1:169-99.
- Bancalari RE ,Gregory LC .,McCabe MJ .et Dattani MT. (2012).Pituitary gland development: an update. EndocrDev, 23:1-15.
- Barnes B .et Rosenfield R. The polycystic ovary syndrome pathogenesis and treatment
- Baulieu E.E. (1998). Hormones. Aspects fondamentaux et physio-pathologiques. Hermann,France.
- Berthoud H. R. (2002). "Multiple neural systems controlling food intake and body weight."Neuroscience and biobehavioral reviews 26(4): 393-428.
- Berriche O.,Hammami S .et Sfar M. (2016). Hyperprolactenemie et hypothyroïdie périphérique : étude de 92 cas. Annales d'Endocrinologie, 77(4):408.
- Berthoud H.R . (2002). "Multiple neural systems controlling food intake and body weight." Neuroscience and biobehavioral reviews, 26(4): 393-428.
- Bouret, S. G. (2010). "Neurodevelopmental actions of leptin." Brain research 1350: 2-9.
- Caldji, C., B. Tannenbaum, S. Sharma, D. Francis, P. M. Plotsky and M. J. Meaney. (1998). "Maternal care during infancy regulates the development of neural systems mediating the expression of fearfulness in the rat." Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 95(9): 5335-5340.
- Candrina R., Galli G., Bollati A. et Coll. Results of combined surgical and medical therapy in patients with prolactin-secreting pituitary macroadenomas. Neurosurg, 21:894-7.
- Caqueret, A., F. Boucher and J. L. Michaud. (2006). "Laminar organization of the early developing anterior hypothalamus. Developmental biology 298(1): 95-106.
- Caquet R. (2012). Analyses de laboratoire en odontostomatologie. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson.
- Caron, E., P. Ciofi, V. Prevot and S. G. Bouret. (2012). "Alteration in neonatal nutrition causes perturbations in hypothalamic neural circuits controlling reproductive function." J Neurosciences 32(33): 11486-11494.
- Catala,M .Trouillas,J. Embryologie de l'hypophyse humaine. EMC – Endocrinologie Nutrition 2006:1-10 [Article 10-017-A-10] .
- Chanson P, Young J. (2015). Hyperprolactinémie. EMC - Endocrinology-Nutrition ;12.
- Chanson P. (2009). Hyperprolactinémie. EMC Elsevier Masson SAS Paris Traité Médecine Akos.

Bibliographie

- Crosignani G. (2006). Current treatment issues in female hyperprolactinaemia. *European journal of obstetrics and gynecology and reproductive biology*,125(2):152-164 .
- Collett-Solberg P. F.et Cohen P. (2000). "Genetics, chemistry, and function of the IGF/IGFBP system." *Endocrine* 12(2): 121-136.
- Cortet-Rudelli C, Sapin R, Bonneville J-F, Brue T. (2007). Etiological diagnosis of hyperprolactinemia. *Annales d'Endocrinologie*, 68:98-105.
- Coussieu C. (2005). Prolactine. EMC – Biologie Médicale.
- Coussieu C. (2009). Prolactine: pièges et difficultés pour le laboratoire. *Rev. Francoph. Lab*,41–49.
- d'Anglemont de Tassigny, X .et W. H. Colledge. (2010). "The role of kisspeptin signaling in reproduction. *Physiology* 25(4): 207-217.
- Delgrange E, Trouillas J, Maiter B Sex-Related difference in the growth of prolactinomas : A clinical and proliferation Marker Study *Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 1997; 82, 7 : 2102-2107
- Dewailly D., Cortet-Rudelli C., Lemaire C .et Gillot-Longelin C. (1997). Hyperprolactinémies. EMC - Endocrinol.-Nutr.
- Didier Dewailly, Christine Cortet-Rudelli, Christine Lemaire, Christine Gillot-Longelin. Hyperprolactinémies.pdf. EMC - Endocrinol.-Nutr. 1997.
- Djibo A. Salamatou Contribution à l'exploration des infertilités masculines par spermocytogramme à propos de 203 cas; Thèse médecine; Niamey 2010.
- Ducornet B., Abiven G.et Raffin-Sanson M-L. (2005). Contrôle hypothalamique des sécrétions hormonales antéhypophysaires. *EMC –Endocrinologie*,2:209-230.
- Emile C. (2015). Hyperprolactinémie. *Option/Bio*; 26:18-20.
- Essais O., Bouguerra R .et Hamzaoui J. (2002). Efficacy and Safety of bromocriptine in the treatment of macroprolactinomas .*Annales d'Endocrinologie*; 63: 524-31 .
- Feigenbaum S.L., Downey D.E., Wilson C.B .et Jaffe R.B. (1996). Transsphenoidal pituitary resection for preoperative diagnosis of prolactin-secreting pituitary adenoma in women: long term follow-up. *J.Clin.Endocrinol. Metab* ;81:1711-9.
- Freeman ME., Kanyicska B, Lerant A .et Nagy G. (2000). Prolactin: structure, function, and regulation of secretion. *Physiology Review*; 80:1523–1631.

Bibliographie

- Girod C .et Trouillat J. (1993). Hypophyse : embryologie, anatomie et histologie. Editions techniques. Encycl. Med. Chir. (Paris France),Endocrinologie Nutrition, 10-017-A-10; 24p.
- Goffin V., Shiverick KT., Kelly PA .et Martial JA. (1996). Sequence-function relationships within the expanding family of prolactin, growth hormone, placental lactogen and related proteins in mammals. *Endocrinology Review*;17:385-410.
- Goffin V., Touraine P., Binart N .et Kelly PA. (2016). Vers une nouvelle perception de la prolactine en physiopathologie humaine. Disponible sur: <http://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/2993.pdf>"ontpost/getfiles/2993.pdf
- Gorvin C.M.(2015). The prolactin receptor: Diverse and emerging roles in pathophysiology. *Journal of clinical and Translational Endocrinology*,2:85-91.
- Gourvin C.M. (2015). The prolactin receptor:Diverse and emerging roles in pathology. *Journal of clinical and translational endocrinology*,85-91.
- Grattan DR. (2015). 60 YEARS OF NEUROENDOCRINOLOGY: The hypothalamo-prolactin axis. *J. Endocrinology*; 226:T101-22.
- Hamilton R.J., Kuchnir F.T., Sweeney P.et Coll. (1995). Comparison of static conformal field with multiple noncoplanar arc techniques for stereotactic radiosurgery or stereotactic radiotherapy. *Int. J. Radiat.Oncol. Biol. Phys*; 33:1221-8
- Hardy J. (1980). Discussion on the surgical results, therapeutic failures and recurrences of over-secreting pituitary tumors In : Pituitary adenomas. Second European Work-Shop. Paris, Asclepios ; 223-225
- Hasard J. Perlemuter L. (2000). Abrégé d'endocrinologie. 4e édition. Paris : Masson, 484p.
- Hoermann R., Midgley J. E ., Larisch R .et Dietrich J.W. (2015). "Homeostatic Control of the Thyroid-Pituitary Axis: Perspectives for Diagnosis and Treatment." *Frontiers in endocrinology*,6: 177.
- Houdebine L.M. (1986). Contrôle hormonal du développement et de l'activité de glande mammaire. *Reproduction Nutrition Développement*, 26 (2B):523-541.
- Houdebine L.M. (2000). *Médecine/sciences*, 16:219-227.
- Jaquet P .et Moatti P. (1999). Enquête diagnostique en pathologies hyperprolactenemiques. *Annales de Biologie Clinique*, 57 (3):330-3.

Bibliographie

- Johnston D.G., Hall K., Kendall-Taylor P. et Coll. (1986). The long-term effects of megavoltage radiotherapy as sole or combined therapy for large prolactinomas : studies with high definition computerized tomography. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*, 24:675-85.
- Kappeler L., De MagalhaesFilho C., Leneuve P., Brunel J. Xu., Chatziantoniou C.Y., Le Bouc .et Holzenberger M. (2009). "Early postnatal nutrition determines somatotrophic function in mice." *Endocrinology*, 150(1): 314-323.
- Karrouz W. (2010). Prévalence et facteurs prédictifs des déficits hypophysaires à la phase aigüe et à 3 mois après une hémorragie méningée.
- Kharbach Y., Bourouhou H., Tenkorang S., Mellas S., EL Ammari J .et Tazi MF. (2016). Corrélations entre la dysfonction sexuelle et le profil clinicobiologique de l'insuffisance rénale en hémodialyse. *Afr. J. Urol.* 2016;22:310.4.
- Kleinclauss F., Kleinclauss C. et Bittard H. (2005). Dysfonction érectile chez les patients insuffisants rénaux et transplantés rénaux. *Prog Urol*, 15:447–456.
- Kline J.B .et Clevenger C.V. (2001). Identification and characterization of the prolactin-binding protein in human serum and milk. *J Biol Chem*, 276:24760-6.
- Kubzansky L.D. et Adler G. K. (2010). "Aldosterone: a forgotten mediator of the relationship between psychological stress and heart disease." *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 34(1): 80-86.
- Kyei-Mensah A.A .et Jacobs H.W. (1995). The investigation of female infertility. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*, 43:251-255.
- LABORATOIRE BIOSMOSE. (2015). liste des analyses.
- Lefebvre J., Vantighem M.C .et Hober C. (1996). Physiologie de l'hormone antidiurétique. *Encycl. Med. Chir. (Elsevier, Paris), Endocrinologie Nutrition*, 10-024-A-10, 5p.
- Léger J. et Czernichow P. (2004). Hypophyse. *EMC-Pédiatrie*, 1(2) :232-257.
- Letombe B., Jonard S. et Robin G. (2012). *Endocrinologie en gynécologie et obstétrique*. Issy-les- Moulineaux: Elsevier Masson.
- Lin S.H. (2008). "Prolactin-Releasing Peptide". *Orphan G Protein-Coupled Receptors and Novel Neuropeptides. Results and Problems in Cell Differentiation*, 46:57–88.
- Lkhider M., Seddiki T .et Ollivier-Bousquet M. (2010). La prolactine et son fragment 16 kDa dans les tissus de mammifères. *médecine/sciences*, 26:1049-55.

Bibliographie

- Losa M, Mortini P, Barzaghi R Surgical treatment of prolactin-secreting pituitary adenomas. Early results and long-term outcome J Clin Endocrinol Metab, 2002 ; 87, 7 : 3180-3186
- Luciano A.A., Chapler F.K., Sherman B.M. Hyperprolactinemia in polycystic ovary syndrome. Fertil. Steril. 1984, 41,719-25.
- Abdoukadir .M.I.(2010). Profil spermiologique des hommes consultant pour infertilité au niveau du laboratoire d'analyse de la maternité Issaka Gazobi; Thèse médecine Niamey .
- Markakis, E. A. (2002). "Development of the neuroendocrine hypothalamus." *Frontiers in neuroendocrinology* 23(3): 257-291.
- Mazziotti, G. and A. Giustina (2013). "Glucocorticoids and the regulation of growth hormone secretion." *Nature reviews. Endocrinology* 9(5): 265-276.
- Mescher, A. Junqueira's Basic Histology: Text and Atlas, 12th Edition. I. The McGraw-Hill Companies.
- Molitch, ME(1995). Prolactinoma In : S MELMED. The pituitary, Blacwell Science, 136-186
- Muller M., Berwaer M., Caccavalli L., Manfroid I., Nalda A., Pendeville H., Pernasselti F., Van de Weert C., Peers B.et Martial J.A. (1998). Régulation transcriptionnelle du gène de la prolactine humaine. *Medecine/sciences*, 14:580-7.
- Musumeci G, Castorina S, Castrogiovanni P, Loreto C, Leonardi R, Aiello FC, Magro G, Imbesi R. A journey through the pituitary gland: Development, structure and function, with emphasis on embryo-foetal and later development. *ActaHistochem* 117:355-366, 2015.
- Nguenan M.(2004). Pathologie hypophysaire dans le service de medecine interne de l'hopital du point «G» de Bamako.These de doctorat, université de Mali, 106.
- Nunez, L., C. Villalobos, L. Senovilla and J. Garcia-Sancho (2003). "Multifunctional cells of mouse anterior pituitary reveal a striking sexual dimorphism." *The Journal of physiology* 549(Pt 3): 835-843.
- Paepegaey AC, Veron L, Wimmer MC, Christin-Maitre S. [Misleading diagnosis of hyper-prolactinemia in women]. *Gynecol. Obstet. Fertil.* 2016;44:181–186.
- Pholsena M, Schaison G ,hyperprolactinémie : physiologie, diagnostic, traitement ,Rev du praticien, 1993 ; 43 : 19P
- Przysiek D. (2007). Cours Endocrinologie IFSI

Bibliographie

- Riddle O., Bates R W .et Dykshorm SW. (1933). La préparation, l'identification et le dosage de la prolactine-hormone de la glande pituitaire antérieure. *American Journal of Physiology*, 105:192-216
- Rizzoti, K. and R. Lovell-Badge (2011). "Regenerative Medicine: Organ recital in a dish." *Nature* 480(7375): 44-46.
- Robin G, Ferte-Delbende C, Proust-Richard C, Karouz W, Dewailly D, Catteau-Jonard S. Infertilités féminines d'origine endocrinienne. *EMC - Gynécologie*. 2012;7:1-26.
- Rui H, Nevalainen MT. Prolactin. *Oppenheim JJ Feldman M Cytokine Ref. -Line Lond. UK Acad. Press Harcourt*. 2000;267–283.
- Sadler T.W. (2015). *Langman's medical embryology*. 13th ed, wolters kluwer, pheladelphia.
- Sapin R, Aberer P, Agin A, Gasser F, Fischbach E, Jusy C. Dosages de prolactine Elec-sys® et Kryptor® et macroprolactine. *Immuno-Anal. Biol. Spéc.* 2005;20:191-5.
- Sapin R. Interférences dans les immunodosages : mécanismes et conséquences en endocrinologie. *Ann. Endocrinol.* 2008;69:415-25.
- Sapin R. La prolactine. *Immuno-Anal. Biol. Spéc.* 2011;26:76-81.
- Serfaty D. *Contraception* [Internet]. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2011 [cité 16 déc 2016]. Disponible sur: http://www.123library.org/book_details/id=32732
- Smallridge R, Smith B ,Hyperthyroidism due to thyrotropin secreting pituitary tumors. Diagnostic andtherapeuticconsideration. *Arch Inter Med*, 1983 ; 143 : 503-507.
- Sticker P .et Grueter R. (1928). Action du lobe antérieur de l'hypophyse sur la laiteuse montée. *Rendus des Séances Comptes de la Société de Biologie et de Ses Filiales*, 991978:1980.
- Thierry Brue, Brigitte Delemer, et les membres du groupe de travail de la SFE pour le consensus sur les hyperprolactinémies. *Strasbourg*; 2005.
- Touraine P, Goffin V. Physiologie de la prolactine. *EMC-Endocrinol.* 2005;2:50–76.Misleading diagnosis of hyper- prolactinemia in women]. *Gynecol. Obstet. Fertil.* 2016;44:181–186.
- Trott JF, Hovey RC, Koduri S, Vonderhaar BK. Alternative splicing to exon 11 of human prolactin receptor gene results in multiple isoforms including a secreted prolactin-binding protein. *J Mol Endocrinol* 2003;30:31-47

Bibliographie

- Valdes Socin HG, Magis D, Betea D, Dechenne C, Legros J-J, Beckers A. Anomalies hypophysaires chez le sujet age avec insuffisance renale chronique. Rev. Médicale Liège. 2002;57:375–381.
- Watson C.J.et Burdon T.G .(1996). Prolactin signal transduction mechanisms in the mammary gland: the rôle the jak/stat pathway. Reviews of reproduction, 1 (1):1-5.
- William J., Stephen K. Biochimie Médicale physiopathologie et diagnostic. 5e éd. Masson; 2005.
- WHO International Standard Prolactin, Human NIBSC code: 83/573 Instructions for use. UK; 2016.
- Zbiti N, Benrais N, MOHAMED AO, Hamzaoui H, Rhou H, Ouzeddoun N, et al. Troubles gonadiques chez l'hémodialysé chronique de sexe masculin. J Maroc Urol. 2010;20:11–13.

A blue scroll graphic with a white outline, featuring a rolled-up top edge and a vertical strip on the left side. The word "Annexes" is written in white, bold, sans-serif font in the center of the scroll.

Annexes

Les Annexes

Annexe I :

1964020001V9

Prolactine

Prolactine

11775952

Français

100 tests



Domaine d'utilisation

Test immunologique pour la détermination quantitative *in vitro* de la prolactine de la prostate dans le sérum et le plasma humains.

Ce test par électrochimiluminescence « ECLIA » s'utilise sur les analyseurs Elecsys 1010/2010 et MODULAR ANALYTICS E170 (module Elecsys) de Roche.

Généralités

La prolactine est une hormone synthétisée dans l'antéhypophyse. Sa sécrétion se fait de façon pulsatile. La prolactine est formée de 198 acides aminés. Son poids moléculaire est d'env. 22 à 23 kD. La prolactine est présente dans le sérum sous trois formes différentes : la forme monomère (« little »), biologiquement active (env. 80%), la forme dimère (« big ») biologiquement inactive (5 à 20%) et la forme tétramère (« big-big ») faiblement active (0,5 à 5%).¹ L'organe cible de la prolactine est la glande mammaire dont elle influence la nature et le développement. Des concentrations élevées en prolactine ont un effet inhibiteur sur la génèse stéroïdienne des ovaires, la production de gonadotropine hypophysaire et sa sécrétion.

Influencé, pendant la grossesse, par l'augmentation de la production d'œstrogènes et de progestérone, le taux de prolactine augmente et induit, par son effet stimulant sur les glandes mammaires, la lactation *post partum*. L'hyperprolactinémie (chez l'homme et la femme) est la cause principale de l'hypofertilité. Le dosage de la prolactine s'utilise dans le diagnostic de l'anovulation, de l'aménorrhée-galactorrhée, de la gynécomastie et de l'azoospermie. Il est également utile dans les cas de présomption de cancer du sein ou de tumeur hypophysaire.^{2,3}

Le test Elecsys Prolactin utilise deux anticorps monoclonaux spécifiques de la prolactine. L'anticorps biotinylé du réactif 1 reconnaît l'extrémité N-terminale de la molécule. L'anticorps du réactif 2 marqué au ruthénium^a réagit principalement avec la partie médiane de la molécule.⁴

a) Ru(bpy)₃²⁺ : Tris(2,2'-bipyridyl)ruthénium(II)

Principe

Méthode « sandwich ». Durée totale du cycle analytique : 18 minutes.

- 1^{ère} incubation : une prise d'essai de 10 µl d'échantillon est mise en présence d'anticorps monoclonaux anti-prolactine spécifiques marqués à la biotine et d'anticorps monoclonaux anti-prolactine spécifiques marqués au ruthénium. Il se forme un « sandwich ».
- 2^e incubation : les microparticules tapissées de streptavidine sont ajoutées dans la cuvette réactionnelle. Le complexe immunologique est fixé à la phase solide par une liaison streptavidine-biotine.
- Le mélange réactionnel est transféré dans la cellule de mesure, les microparticules sont maintenues au niveau de l'électrode par un aimant. L'élimination de la fraction libre est effectuée par le passage de ProCell. Une différence de potentiel appliquée à l'électrode déclenche la production de luminescence qui est mesurée par un photomultiplicateur.
- Les résultats sont obtenus à l'aide d'une courbe de calibration. Une courbe de référence est mémorisée dans le code-barres du réactif et est réajustée, pour l'analyseur utilisé, par une calibration en deux points.

Réactifs - composition et concentrations

Coffret Elecsys Prolactin, Réf. 11775952 pour 100 tests

M	Microparticules tapissées de streptavidine, 1 flacon contenant 6,5 ml (bouchon transparent) : microparticules tapissées de streptavidine, 0,72 mg/ml, capacité de liaison : 470 ng de biotine/mg de microparticules ; conservateur.
R1	Anticorps anti-prolactine-biotine, 1 flacon contenant 10 ml (bouchon gris) : anticorps (monoclonaux de souris) anti-prolactine marqués à la biotine, 1,6 mg/l ; tampon phosphate 50 mmol/l, pH 7,0 ; conservateur.
R2	Anticorps anti-prolactine-Ru(bpy) ₃ ²⁺ , 1 flacon contenant 10 ml (bouchon noir) : anticorps (monoclonaux de souris) anti-prolactine marqués au ruthénium 0,3 mg/l ; tampon phosphate 50 mmol/l, pH 7,0 ; conservateur.

Précautions d'emploi et mises en garde

Pour diagnostic *in vitro*.

Observer les précautions habituelles de manipulation en laboratoire. L'élimination de tous les déchets doit être effectuée conformément aux dispositions légales.

Fiche de donnée de sécurité disponible sur demande pour les professionnels.

Préparation des réactifs

Les réactifs contenus dans le coffret sont prêts à l'emploi et ne peuvent être utilisés séparément.

Toutes les informations nécessaires au déroulement du test sont mémorisées sur le code-barres des flacons de réactifs et doivent être saisies.

Conservation et stabilité

Conservation entre 2 et 8°C.

Ranger le coffret Elecsys Prolactin **en position verticale**, de manière à ce que toutes les microparticules soient rassemblées lors de l'homogénéisation qui précède l'analyse.

Stabilité :

Avant ouverture, entre 2 et 8°C : jusqu'à la date de péremption indiquée

Après ouverture, entre 2 et 8°C : 12 semaines

Sur E170/Elecsys 2010 : 8 semaines

Sur Elecsys 1010 : 4 semaines (conservation alternée au réfrigérateur et dans l'appareil entre 20 et 25°C, flacons ouverts au maximum 20 heures).

Prélèvement et préparation des échantillons

Seuls les échantillons suivants ont été testés et peuvent être utilisés.

Sérum recueilli sur tubes standard ou contenant un gel séparateur.

Plasma recueilli sur héparinate de lithium, de sodium, d'ammonium, EDTA tripotassique, citrate de sodium et fluorure de sodium / oxalate de potassium. Pour le plasma recueilli sur citrate de sodium, fluorure de sodium ou oxalate de potassium, les résultats obtenus doivent être corrigés de +10%.

Critère d'acceptabilité : recouvrement 90-110% de la valeur du sérum ou pente 0,9-1,1 + ordonnée à l'origine < ± 2 x limite de détection + coefficient de corrélation > 0,95.

Les échantillons de plasma recueillis sur citrate de sodium et fluorure de sodium/oxalate de potassium ne conviennent pas pour le test de précipitation au polyéthylène glycol.

Stabilité : 14 jours entre 2 et 8°C, 6 mois à -20°C. Ne congeler qu'une fois.⁵

Stabilité du sérum recueilli sur tube à gel séparateur : 48 heures entre 2 et 8°C (voir également la stabilité indiquée par le fabricant des tubes).⁴

En cas d'utilisation de tubes primaires, suivre les instructions données par le fabricant.

Les échantillons qui contiennent un précipité doivent être centrifugés avant l'analyse. Ne pas utiliser d'échantillons inactivés par la chaleur. Les échantillons ou contrôles stabilisés par de l'azide ne peuvent pas être utilisés. S'assurer avant l'analyse que la température des échantillons, des calibrateurs et des contrôles se situe entre 20 et 25°C.

En raison des risques d'évaporation, il est recommandé de doser les échantillons, les contrôles et les calibrateurs dans les 2 heures qui suivent leur mise en place sur les analyseurs.

Matériel fourni

Voir paragraphe « Réactifs - composition et concentrations »

Matériel auxiliaire nécessaire

- Réf. 11775987, Elecsys Prolactin CalSet pour 4 x 1 ml
- Réf. 11731416, Elecsys PreciControl Universal : PreciControl Universal 1 pour 2 x 3 ml et PreciControl Universal 2 pour 2 x 3 ml
- Réf. Réf. 11732277 Elecsys Diluent Universal, 2 x 18 ml, milieu de dilution de l'échantillon ou Réf. 03183971 Elecsys Diluent Universal, 2 x 40 ml, milieu de dilution de l'échantillon
- Équipement habituel de laboratoire
- Elecsys 1010/2010 ou MODULAR ANALYTICS E170



Prolactine

Prolactine

11775952

100 tests

Français

Domaine d'utilisation

Test immunologique pour la détermination quantitative *in vitro* de la prolactine de la prostate dans le sérum et le plasma humains.

Ce test par électrochimiluminescence « ECLIA » s'utilise sur les analyseurs Elecsys 1010/2010 et MODULAR ANALYTICS E170 (module Elecsys) de Roche.

Généralités

La prolactine est une hormone synthétisée dans l'antéhypophyse. Sa sécrétion se fait de façon pulsatile. La prolactine est formée de 198 acides aminés. Son poids moléculaire est d'env. 22 à 23 kD. La prolactine est présente dans le sérum sous trois formes différentes : la forme monomère (« little »), biologiquement active (env. 80%), la forme dimère (« big ») biologiquement inactive (5 à 20%) et la forme tétramère (« big-big ») faiblement active (0,5 à 5%).¹ L'organe cible de la prolactine est la glande mammaire dont elle influence la nature et le développement. Des concentrations élevées en prolactine ont un effet inhibiteur sur la genèse stéroïdienne des ovaires, la production de gonadotropine hypophysaire et sa sécrétion.

Influencé, pendant la grossesse, par l'augmentation de la production d'estrogènes et de progestérone, le taux de prolactine augmente et induit, par son effet stimulant sur les glandes mammaires, la lactation *post partum*. L'hyperprolactinémie (chez l'homme et la femme) est la cause principale de l'hypofertilité. Le dosage de la prolactine s'utilise dans le diagnostic de l'anovulation, de l'aménorrhée-galactorrhée, de la gynécomastie et de l'azoospermie. Il est également utile dans les cas de présomption de cancer du sein ou de tumeur hypophysaire.^{2,3}

Le test Elecsys Prolactin utilise deux anticorps monoclonaux spécifiques de la prolactine. L'anticorps biotinylé du réactif 1 reconnaît l'extrémité N-terminale de la molécule. L'anticorps du réactif 2 marqué au ruthénium³ réagit probablement avec la partie médiane de la molécule.⁴

a) $Ru(bpy)_3^{3+}$: Tris(2,2'-bipyridyl)ruthenium(II)

Principe

Méthode « sandwich ». Durée totale du cycle analytique : 18 minutes.

- 1^{ère} incubation : une prise d'essai de 10 µl d'échantillon est mise en présence d'anticorps monoclonaux anti-prolactine spécifiques marqués à la biotine et d'anticorps monoclonaux anti-prolactine spécifiques marqués au ruthénium. Il se forme un « sandwich ».
- 2^e incubation : les microparticules tapissées de streptavidine sont ajoutées dans la cuvette réactionnelle. Le complexe immunologique est fixé à la phase solide par une liaison streptavidine-biotine.
- Le mélange réactionnel est transféré dans la cellule de mesure, les microparticules sont maintenues au niveau de l'électrode par un aimant. L'élimination de la fraction libre est effectuée par le passage de ProCell. Une différence de potentiel appliquée à l'électrode déclenche la production de luminescence qui est mesurée par un photomultiplicateur.
- Les résultats sont obtenus à l'aide d'une courbe de calibration. Une courbe de référence est mémorisée dans le code-barres du réactif et est réajustée, pour l'analyseur utilisé, par une calibration en deux points.

Réactifs - composition et concentrations

Coffret Elecsys Prolactin, Réf. 11775952 pour 100 tests

M	Microparticules tapissées de streptavidine, 1 flacon contenant 6,5 ml (bouchon transparent) : microparticules tapissées de streptavidine, 0,72 mg/ml, capacité de liaison : 470 ng de biotine/mg de microparticules ; conservateur.
R1	Anticorps anti-prolactine-biotine, 1 flacon contenant 10 ml (bouchon gris) : anticorps (monoclonaux de souris) anti-prolactine marqués à la biotine, 1,6 mg/l ; tampon phosphate 50 mmol/l, pH 7,0 ; conservateur.
R2	Anticorps anti-prolactine-Ru(bpy) ₃ ³⁺ , 1 flacon contenant 10 ml (bouchon noir) : anticorps (monoclonaux de souris) anti-prolactine marqués au ruthénium 0,3 mg/l ; tampon phosphate 50 mmol/l, pH 7,0 ; conservateur.

Précautions d'emploi et mises en garde

Pour diagnostic *in vitro*.



Observer les précautions habituelles de manipulation en laboratoire. L'élimination de tous les déchets doit être effectuée conformément aux dispositions légales.

Fiche de donnée de sécurité disponible sur demande pour les professionnels.

Préparation des réactifs

Les réactifs contenus dans le coffret sont prêts à l'emploi et ne peuvent être utilisés séparément.

Toutes les informations nécessaires au déroulement du test sont mémorisées sur le code-barres des flacons de réactifs et doivent être saisies.

Conservation et stabilité

Conservation entre 2 et 8°C.

Ranger le coffret Elecsys Prolactin **en position verticale**, de manière à ce que toutes les microparticules soient rassemblées lors de l'homogénéisation qui précède l'analyse.

Stabilité :

Avant ouverture, entre 2 et 8°C : jusqu'à la date de péremption indiquée

Après ouverture, entre 2 et 8°C : 12 semaines

Sur E170/Elecsys 2010 : 8 semaines

Sur Elecsys 1010 : 4 semaines (conservation alternée au réfrigérateur et dans l'appareil entre 20 et 25°C, flacons ouverts au maximum 20 heures).

Prélèvement et préparation des échantillons

Seuls les échantillons suivants ont été testés et peuvent être utilisés.

Sérum recueilli sur tubes standard ou contenant un gel séparateur.

Plasma recueilli sur héparinate de lithium, de sodium, d'ammonium, EDTA tripotassique, citrate de sodium et fluorure de sodium / oxalate de potassium. Pour le plasma recueilli sur citrate de sodium, fluorure de sodium ou oxalate de potassium, les résultats obtenus doivent être corrigés de +10%.

Critère d'acceptabilité : recouvrement 90-110% de la valeur du sérum ou pente 0,9-1,1 + ordonnée à l'origine $\pm 2 \times$ limite de détection + coefficient de corrélation $> 0,95$.

Les échantillons de plasma recueillis sur citrate de sodium et fluorure de sodium/oxalate de potassium ne conviennent pas pour le test de précipitation au polyéthylène glycol.

Stabilité : 14 jours entre 2 et 8°C, 6 mois à -20°C. Ne congeler qu'une fois.⁵

Stabilité du sérum recueilli sur tube à gel séparateur : 48 heures entre 2 et 8°C (voir également la stabilité indiquée par le fabricant des tubes).⁴

En cas d'utilisation de tubes primaires, suivre les instructions données par le fabricant.

Les échantillons qui contiennent un précipité doivent être centrifugés avant l'analyse. Ne pas utiliser d'échantillons inactivés par la chaleur. Les échantillons ou contrôles stabilisés par de l'azide ne peuvent pas être utilisés. S'assurer avant l'analyse que la température des échantillons, des calibrateurs et des contrôles se situe entre 20 et 25°C.

En raison des risques d'évaporation, il est recommandé de doser les échantillons, les contrôles et les calibrateurs dans les 2 heures qui suivent leur mise en place sur les analyseurs.

Matériel fourni

Voir paragraphe « Réactifs - composition et concentrations »

Matériel auxiliaire nécessaire

- Réf. 11775987, Elecsys Prolactin CalSet pour 4 x 1 ml
- Réf. 11731416, Elecsys PreciControl Universal : PreciControl Universal 1 pour 2 x 3 ml et PreciControl Universal 2 pour 2 x 3 ml
- Réf. Réf. 11732277 Elecsys Diluent Universal, 2 x 18 ml, milieu de dilution de l'échantillon ou Réf. 03183971 Elecsys Diluent Universal, 2 x 40 ml, milieu de dilution de l'échantillon
- Équipement habituel de laboratoire
- Elecsys 1010/2010 ou MODULAR ANALYTICS E170



Prolactine

Prolactine



Matériel auxiliaire pour Elecsys 1010 et Elecsys 2010 :

- Réf. 11662988, Elecsys ProCell, 6 x 380 ml, tampon système
- Réf. 11662970, Elecsys CleanCell, 6 x 380 ml, solution de lavage pour la cellule de mesure
- Réf. 11930346, Elecsys SysWash, 1 x 500 ml, additif à la solution de lavage
- Réf. 11933159, Adaptateur pour SysClean
- Réf. 11706829, Elecsys 1010 Assay Cup, 12 x 32 cuvettes réactionnelles ou Réf. 11706802, Elecsys 2010 Assay Cup, 60 x 60 cuvettes réactionnelles
- Réf. 11706799, Elecsys 2010 Assay Tip, 30 x 120 embouts de pipette

Matériel auxiliaire pour MODULAR ANALYTICS E170 :

- Réf. 12135019, Elecsys ProCell M, 1 x 2 l, solution tampon
- Réf. 12135027, Elecsys CleanCell M, 1 x 2 l, solution de lavage pour la cellule de mesure
- Réf. 03023141, PC/CC-Cups, 50 godets pour la thermorégulation de ProCell M et CleanCell M
- Réf. 03005712, ProbeWash M, 12 x 70 ml, solution de lavage de l'aiguille en fin de série et entre les changements de réactifs
- Réf. 12102137, AssayCups/AssayTips Combimagazine M, 48 blocs de 84 tubes à essai/embouts de pipettes, sacs pour déchets
- Réf. 03023150, Wasteliner (sacs pour déchets)
- Réf. 03027651, SysClean Adapter M, adaptateur pour SysClean

Pour les trois analyseurs :

- Réf. 11298500, Elecsys SysClean, 5 x 100 ml, solution de lavage du système

Disponible uniquement aux Etats-Unis :

- Réf. 11776851, Elecsys Prolactin CalCheck à trois niveaux de concentration

Mode opératoire

Pour garantir le bon fonctionnement du test, se conformer aux instructions relatives à l'analyseur utilisé indiquées dans la présente notice. Pour les instructions spécifiques à l'analyseur, se référer au manuel d'utilisation approprié.

L'analyseur effectue automatiquement l'homogénéisation des microparticules. Les informations spécifiques du test mémorisées dans le code-barres doivent être saisies. Si, exceptionnellement, le code-barres ne peut être lu par l'appareil, saisir manuellement la série des 15 chiffres inscrits sur l'étiquette.

E170/Elecsys 2010 : amener les réactifs réfrigérés à env. 20°C avant le chargement et les placer dans le plateau réactifs de l'appareil thermostaté à 20°C. Eviter la formation de mousse. L'analyseur **gère** le contrôle de la température, l'ouverture et la fermeture des flacons.

Elecsys 1010 : amener les réactifs réfrigérés à env. 20–25°C et les placer dans le plateau réactifs/échantillons de l'appareil (température ambiante entre 20 et 25°C). Eviter la formation de mousse. **Ouvrir** les flacons avant la mise en route de l'analyseur, puis les **refermer** et les replacer au réfrigérateur après la série de dosages.

Calibration

Traçabilité : la méthode a été standardisée par rapport à la préparation internationale : 3rd IRP WHO référence 84/500.⁴

Le code-barres des réactifs contient toutes les informations nécessaires à la calibration du lot. La courbe de référence est adaptée à l'appareil lors de l'utilisation de Elecsys Prolactin CalSet.

Fréquence des calibrations : effectuer une calibration par lot en utilisant du réactif frais (ayant été enregistré depuis au maximum 24 heures par l'appareil). Une nouvelle calibration est recommandée pour :

E170/Elecsys 2010 :

- après 1 mois (28 jours) pour un même lot de réactif
- après 7 jours pour un même flacon de réactif resté sur l'appareil

Elecsys 1010 :

- à chaque nouveau coffret
- après 7 jours entre 20 et 25°C
- après 3 jours entre 25 et 32°C

Pour les trois analyseurs :

- quand elle s'avère nécessaire : par ex. si les résultats du contrôle de qualité se situent en dehors des limites de confiance.

Vérification de la calibration : une vérification de la calibration n'est pas nécessaire. Le logiciel de l'appareil vérifie la validité de la courbe et affiche les anomalies.

Contrôle de qualité

Utiliser Elecsys PreciControl Universal 1 et 2.

D'autres contrôles appropriés peuvent également être utilisés.

Il est recommandé de doser les sérums de contrôle en simple au moins une fois toutes les 24 heures pendant une routine, pour chaque nouveau coffret et lors d'une calibration. La fréquence des contrôles et les limites de confiance doivent être adaptées aux exigences du laboratoire. Les résultats doivent se situer dans les limites de confiance.

Chaque laboratoire devra établir la procédure à suivre si les résultats se situent en dehors de ces limites.

Calcul des résultats

L'analyseur calcule automatiquement la concentration en analyte de chaque échantillon. Les résultats sont exprimés au choix en $\mu\text{UI/ml}$, en ng/ml ou en mUI/l .

Facteurs de conversion : $\mu\text{UI/ml (mUI/l)} \times 0,047 = \text{ng/ml}$
 $\text{ng/ml} \times 21,2 = \mu\text{UI/ml (mUI/l)}$

Limites d'utilisation - interférences⁴

Le test n'est pas influencé par l'ictère (bilirubine < 479 $\mu\text{mol/l}$ ou < 28 mg/dl), l'hémolyse (Hb < 0,621 mmol/l ou < 1 g/dl), la lipémie (Intralipid < 2 000 mg/dl) et la biotine (< 100 ng/ml).

Critère d'acceptabilité : recouvrement $\pm 10\%$ par rapport à la valeur initiale. Chez les patients traités par de fortes doses de biotine (> 5 mg/jour), il est recommandé d'effectuer le prélèvement de l'échantillon au moins 8 heures après la dernière administration.

Le résultat n'est pas influencé par le facteur rhumatoïde jusqu'à env. 1700 U/ml . Le dosage peut être réalisé sur des sérums de patients dialysés. On n'a pas observé d'effet crochet pour des concentrations jusqu'à 200 000 $\mu\text{UI/ml}$.

L'influence de 17 médicaments fréquemment administrés a été recherchée *in vitro* : aucune interférence n'a été observée.

Comme tous les tests contenant des anticorps monoclonaux de souris, les échantillons de patients qui ont été soignés avec des anticorps monoclonaux de souris ou auxquels ils ont été administrés peuvent présenter des résultats erronés.

Dans de rares cas, des titres très élevés d'anticorps anti-ruthénium peuvent conduire à des interférences.

Dans le test Elecsys Prolactine, ces effets sont minimisés par l'utilisation d'additifs.

Dans des cas isolés, des titres très élevés d'anticorps anti-streptavidine peuvent conduire à des interférences.

Le taux de prolactine dépend de l'heure de la prise de sang, la sécrétion de prolactine étant pulsatile et variable au cours du nyctémère.

La libération de prolactine est activée physiologiquement par la tétée et le stress. De plus, certains médicaments tels que la dibenzodiazépine, la phénothiazine, de même que la thyroestimuline et les estrogènes conduisent à une élévation des concentrations en prolactine dans le sérum.^{6,7,8}

La sécrétion de prolactine est inhibée par la dopamine, le L-Dopa et les dérivés de l'ergotamine.

Plusieurs publications font état de la présence de macroprolactine dans le sérum de patientes atteintes de certaines maladies endocriniennes ainsi qu'au cours de la grossesse.^{1,9,10} Des divergences inter-laboratoires de détection des formes macroprolactine (« ultrabig » > 160 kD) et prolactine monomère (22-23 kD) dans le sérum ont également été décrites. La détection d'une hyperprolactinémie pourrait donc dépendre du test utilisé.¹⁰

Le test Elecsys Prolactin reconnaît également la macroprolactine. De ce fait, les taux de récupération obtenus dans les échantillons de patients présentant des concentrations situées au-dessus du domaine de référence peuvent être plus élevés qu'avec d'autres méthodes (cf. Prétraitement de l'échantillon pour le test de précipitation au PEG).

Pour le diagnostic, les résultats doivent toujours être confrontés aux données de l'anamnèse du patient, au tableau clinique et aux résultats d'autres examens.



Prolactine

Prolactine



Domaine de mesure⁴

10-10 000 UI/ml ou 0,470-470 ng/ml (défini par la limite de détection et le maximum de la courbe de référence). Les taux situés en dessous de la limite de détection sont exprimés de la manière suivante : < 10 µUI/ml ou 0,470 ng/ml, et les taux situés au-dessus du domaine de mesure de la manière suivante : > 10 000 µUI/ml ou 470 ng/ml (ou > 100 000 µUI/ml ou 4700 ng/ml pour les échantillons dilués (au 1/10⁶)).

Dilution des échantillons

Les échantillons présentant une concentration en prolactine située au-dessus du domaine de mesure peuvent être dilués avec Elecsys Diluent Universel. Rapport de dilution recommandé : 1/10 (dilution manuelle ou automatique sur E170/Elecsys 1010/2010). La concentration de l'échantillon dilué doit être > 50 µUI/ml ou 2,4 ng/ml. Si la dilution est effectuée manuellement, multiplier le résultat obtenu par le facteur de dilution. Si la dilution est effectuée par l'analyseur, les logiciels E170/Elecsys 1010/2010 tiennent compte de la dilution lors du calcul du résultat.

Valeurs de référence⁴

Une étude récente sur le test Elecsys Prolactin, effectuée à partir d'échantillons prélevés sur environ 1000 donneurs de sang, a montré les résultats suivants : la présence de macroprolactine a été recherchée avec le test de précipitation au PEG dans les échantillons d'hommes dont la concentration en prolactine était supérieure à 400 µUI/ml (18,8 ng/ml) et dans les échantillons de femmes dont la concentration était supérieure à 500 µUI/ml (23,5 ng/ml). Les échantillons présentant une hyperprolactinémie à macroprolactine ont été exclus lors de l'évaluation des domaines de référence.

	n	Percentiles			
		50%	5-95%	50%	5-95%
		µUI/ml		ng/ml	
Hommes	532	211	98-456	9,9	4,6-21,4
Femmes	420	273	127-637	12,8	6,0-29,9

Les valeurs de référence concernant les enfants sont à disposition sur demande et figurent dans le dossier « Product information Elecsys Prolactin ». Chaque laboratoire devra vérifier la validité de ces valeurs et établir, si nécessaire, ses propres intervalles de référence selon la population examinée.

Performances analytiques⁴

Les performances analytiques indiquées ci-dessous sont représentatives. Les résultats obtenus au laboratoire peuvent différer de ceux-ci.

Précision

La reproductibilité a été déterminée à l'aide des réactifs Elecsys, de pools de sérums humains et des contrôles, selon un protocole modifié (EP5-A) du N.C.C.L.S. (National Committee for Clinical Laboratory Standards). Chaque échantillon a été analysé 6 fois par jour pendant 10 jours (n = 60) ; précision intra-série sur E170, n = 21. Les résultats suivants ont été obtenus :

Elecsys 2010	Echantillon		Précision intra-série			Précision inter-série		
	\bar{x}	s	s	CV	s	CV	CV	
	µUI/ml	ng/ml	µUI/ml	ng/ml	%	µUI/ml	ng/ml	%
SH ^b 1	72	3,4	2,0	0,09	2,8	2,6	0,12	3,6
SH 2	657	30,9	16,6	0,78	2,5	27,2	1,28	4,1
SH 3	2332	109,6	78,6	3,69	3,4	102,5	4,82	4,4
PC ^c U1	307	14,4	5,6	0,26	1,8	8,5	0,40	2,8
PC U2	840	39,5	16,6	0,78	2,0	25,3	1,19	3,0

b) Sérum humain
c) PreciControl

Elecsys 1010	Echantillon		Précision intra-série			Précision inter-série		
	\bar{x}	s	s	CV	s	CV	CV	
	µUI/ml	ng/ml	µUI/ml	ng/ml	%	µUI/ml	ng/ml	%
SH 1	73	3,4	1,9	0,09	2,6	4,2	0,20	5,8
SH 2	288	13,6	10,4	0,49	3,6	16,5	0,77	5,7
SH 3	662	31,1	13,5	0,63	2,0	33,2	1,56	5,0
PC U1	312	14,6	6,5	0,31	2,1	16,6	0,78	5,3
PC U2	841	39,5	17,4	0,82	2,1	40,8	1,92	4,9

E170	Précision intra-série					Précision inter-série							
	\bar{x}	s	CV	\bar{x}	s	CV	\bar{x}	s	CV	\bar{x}	s	CV	
Echant.	µUI/ml	ng/ml	µUI/ml	ng/ml	%	µUI/ml	ng/ml	µUI/ml	ng/ml	%	µUI/ml	ng/ml	%
SH 1	138	6,48	1,68	0,08	1,2	150	7,04	8,29	0,39	5,5			
SH 2	360	16,9	3,21	0,15	0,9	382	17,9	19,2	0,90	5,0			
SH 3	940	44,2	8,80	0,41	0,9	1163	54,7	60,7	2,85	5,2			
PC U1	127	5,98	1,34	0,06	1,1	134	6,29	8,29	0,39	6,2			
PC U2	852	40,1	7,06	0,33	0,8	889	41,8	37,7	1,77	4,2			

Sensibilité analytique (limite inférieure de détection)

10 µUI/ml (0,47 ng/ml)

La limite de détection correspond à la plus faible concentration en analyte mesurable pouvant être distinguée de zéro. Elle est obtenue par le calcul et représente la concentration du standard le plus faible de la courbe de référence + 2s (standard 1 + 2s, précision intra-série n = 21).

Comparaison de méthodes

Une comparaison entre les tests Elecsys Prolactin (y) et Enzymun-Test Prolactin (x), effectuée à partir de sérums de patients hospitalisés, a permis d'établir les corrélations suivantes (en µUI/ml) :
Nombre d'échantillons analysés : 163

Passing/Bablok¹¹

y = 1,10x + 7,89

r = 0,915

s(md68) = 27,5

Régression linéaire

y = 1,011x + 5,80

r = 0,996

Sy,x = 120,3

Les concentrations des échantillons étaient situées entre env. 39 et 6600 UI/ml (env. 1,8 et 310 ng/ml).

Spécificité analytique

Les anticorps monoclonaux du test sont spécifiques de la prolactine. On n'a pas observé de réaction croisée avec hGH, hCG, hPL, TSH, FSH et LH.



Prolactine

Prolactine



Prétraitement de l'échantillon pour le test de précipitation au polyéthylène glycol (PEG)

Domaine d'utilisation

Différenciation des différentes formes de prolactine dans le sérum et le plasma humains quand les concentrations obtenues avec le test Elecsys Prolactin se situent au-dessus des valeurs de référence.

Généralités

Les échantillons présentant des concentrations en prolactine situées au-dessus du domaine de référence peuvent contenir de la macroprolactine (complexe prolactine-IgG) et des formes de prolactine oligomères. Selon la littérature, jusqu'à 25% des échantillons de sérum présentant des concentrations élevées en prolactine contiennent de la macroprolactine ou des complexes oligomériques.^{12,13,14} Elecsys Prolactin reconnaît ces différentes formes de la molécule.^{13,15,16}

Jusqu'à présent, la signification clinique des variants de la prolactine reste inconnue.

La macroprolactine ou les complexes oligomères de la prolactine peuvent être déterminés en prétraitant l'échantillon à analyser à l'aide d'une solution aqueuse de 25% de polyéthylène glycol 6000 et en dosant la prolactinémie dans le surnageant.^{12,13,14}

Principe

Dans les échantillons présentant des concentrations situées au-dessus du domaine de référence, la macroprolactine et les oligomères sont précipités à l'aide d'une solution aqueuse de 25% de PEG (dans le rapport 1 + 1). Après centrifugation, le surnageant contenant la prolactine monomère est dosé avec le test Elecsys Prolactin de la même manière que l'échantillon d'origine. L'effet de dilution résultant du prétraitement de l'échantillon doit être pris en considération. Le rapport entre les concentrations en prolactine de l'échantillon d'origine et l'échantillon prétraité indique la présence ou non de macroprolactine et/ou d'oligomères (taux de récupération (en %) après précipitation au PEG).

Matériel auxiliaire nécessaire

- Polyéthylène glycol 6000 (par ex. : Serva, Réf. 33137)
- Eau distillée ou désionisée

Précautions d'emploi et mises en garde

Se référer aux instructions données par le fabricant du PEG 6000. Pour diagnostic *in vitro*.

Observer les précautions habituelles de manipulation en laboratoire. L'élimination de tous les déchets doit être effectuée conformément aux dispositions légales.

Préparation des réactifs

Pour préparer la solution de polyéthylène glycol à 25%, dissoudre 25 g de PEG 6000 dans env. 60 ml d'eau distillée ou désionisée à 18-25°C (mélangeur magnétique, 15 minutes) et remplir pour obtenir 100 ml.

Conservation et stabilité

Conservé le PEG 6000 selon les instructions du fabricant.

Conservé la solution de PEG 25% à 20-25°C.

Stabilité de la solution : 7 jours

Matériel fourni

Coffret Elecsys Prolactin, Réf. 11775952 pour 100 tests.

La liste de matériel nécessaire pour la réalisation du test Elecsys Prolactin figure dans la notice correspondante.

Matériel auxiliaire nécessaire

- Polyéthylène glycol 6000
- Eau distillée ou désionisée
- Agitateur magnétique
- Agitateur rotatif (vortex)
- Centrifugeuse (1500 à 10 000 g)

Mode opératoire

Prétraitement de l'échantillon (entre 18 et 25°C) :

- Mélanger le volume d'échantillon approprié (au moins 180 µl) avec la solution de PEG dans le rapport 1 + 1.
- Bien homogénéiser pendant env. 10 secondes dans un agitateur de type vortex.
- Centrifuger pendant 5 minutes à 1500-10 000 g dans un délai de 30 minutes.

Analyser le surnageant de la même manière que l'échantillon d'origine.

Test Elecsys Prolactin :

Placer les surnageants sur le plateau échantillon et saisir les données d'identification. Le test Elecsys Prolactin s'effectue conformément aux instructions indiquées dans la notice contenue dans le coffret de réactifs.

Contrôle de qualité

Se conformer aux recommandations indiquées dans la notice du test Elecsys Prolactine.

Calcul des résultats

L'analyseur calcule automatiquement la concentration en analyte de chaque échantillon. Les résultats sont exprimés au choix en µUI/ml, en ng/ml ou en mUI/l (cf. test Elecsys Prolactin).

Pour le calcul de la prolactinémie avec le test de précipitation au PEG, le facteur de dilution (F2) doit être pris en considération.

La macroprolactine et les oligomères de la prolactine sont déterminés à l'aide du taux de récupération de la prolactine après précipitation par le PEG.

% de récupération après test au PEG =

$$100 \times \frac{\text{Conc. en prolactine (PRL) après PEG} \times 2}{\text{Conc. en PRL dans l'échantillon d'origine (avant PEG)}}$$

Evaluation et interprétation des résultats

- Taux de récupération > 60% : les échantillons contiennent essentiellement de la prolactine monomère.
- Taux de récupération entre 40 et 60% (zone de doute) : outre la prolactine monomère, l'échantillon présente de la macroprolactine et/ou des complexes oligomères de la prolactine. Ces résultats doivent être mentionnés dans le compte-rendu du laboratoire. Le recours à des examens complémentaires (chromatographie gel-filtration, par ex.) est nécessaire.
- Taux de récupération < 40% : l'échantillon contient essentiellement de la macroprolactine et/ou des oligomères de la prolactine. Les résultats doivent être en corrélation avec le tableau clinique.

Limites d'utilisation - interférences

Se référer aux instructions indiquées dans le paragraphe « Limites d'utilisation - interférences » de la notice du test Elecsys Prolactine.



Prolactine

Prolactine



Performances analytiques

Les résultats du test après prétraitement manuel de l'échantillon indiqués ci-dessous ont été obtenus sur des analyseurs Elecsys. Les résultats obtenus au laboratoire peuvent différer de ceux-ci.

Précision

10 précipitations au PEG indépendantes ont été analysées en une série :

	Laboratoire 1						Résultats
	Avant prétraitement		Après prétraitement				
			Médiane		CV (récup.)		
	μUI/ml	ng/ml	μUI/ml	ng/ml	% récup.	%	
Echant. 1	2190	103	2093	98,4	96	1,6	normaux
Echant. 2	2759	130	246	11,6	9,0	1,4	macroprolactine
Echant. 3	3882	182	3316	156	85	1,7	normaux

	Laboratoire 2						Résultats
	Avant prétraitement		Après prétraitement				
			Médiane		CV (récup.)		
	μUI/ml	ng/ml	μUI/ml	ng/ml	% récup.	%	
Echant. 1	1417	66,6	106	4,98	7,5	2,0	macroprolactine
Echant. 2	3591	169	1925	90,5	54	4,6	douteux
Echant. 3	7532	354	6508	306	86	0,9	normaux

10 précipitations au PEG indépendantes ont été analysées en 10 séries indépendantes :

	Laboratoire 1						Résultats
	Avant prétraitement		Après prétraitement				
			Médiane		CV (récup.)		
	μUI/ml	ng/ml	μUI/ml	ng/ml	% récup.	(récup.)	
Echant. 1	2172	102	2000	94	94	3,3	normaux
Echant. 2	2848	134	230	10,8	8,0	8,4	macroprolactine
Echant. 3	3750	176	3152	149	84	3,1	normaux

	Laboratoire 2						Résultats
	Avant prétraitement		Après prétraitement				
			Médiane		CV (récup.)		
	μUI/ml	ng/ml	μUI/ml	ng/ml	% récup.	%	
Echant. 1	1191	56,0	339	15,9	28	4,2	macroprolactine
Echant. 2	866	40,7	532	25,0	61	4,1	normaux
Echant. 3	1442	67,8	1312	61,7	92	3,2	normaux

Comparaison des résultats du test au PEG avec des résultats obtenus par la chromatographie de gel-filtration.⁴

La méthode de référence pour la détection de la macroprolactine utilisée consiste à séparer par chromatographie de gel-filtration les composants de l'échantillon pour déterminer ensuite par immunodosage les différentes fractions de prolactine.^{12,13}

Le tableau montre les résultats obtenus pour des échantillons présentant des concentrations élevées en prolactine avant et après précipitation au PEG (μUI/ml, ng/ml ou % de récupération) avec le test Elecsys Prolactine, et les résultats obtenus après séparation des différentes formes de prolactine par chromatographie de gel-filtration (déterminées avec Elecsys Prolactine).

Echant.	Elecsys Prolactin			Chromatographie de gel-filtration			
	Echant. avant PEG	origine PEG	Après préc. au PEG	Fractions monomères		Fractions lourdes	
	μUI/ml	ng/ml	Récup. %	Prolactine normale %	Macroprolact.	Oligomères	Présumées dimères
Taux de récupération après précipitation au PEG > 60%							
1	1660	78,0	90	100	n.d.	n.d.	n.d.
2	2050	96,4	90	94	n.d.	n.d.	+
3	8642	406	80	86	n.d.	n.d.	+
4	1471	69,1	87	85	n.d.	n.d.	+
5	4869	229	81	84	+	n.d.	+
6	2156	101	79	82	n.d.	n.d.	+
7	5590	263	78	95	+	n.d.	+
8	1937	91,0	75	95	+	n.d.	+
9	2412	113	75	89	n.d.	n.d.	+
10	1926	90,5	69	86	n.d.	+	+
Taux de récupération après précipitation au PEG entre 40 et 60% (douteux)							
11	1985	93,3	51	68	+	n.d.	+
12	1301	61,1	57	76	++	n.d.	+
13	2220	104	44	62	++	n.d.	+
14	1816	85,4	44	60	++	n.d.	+
15	1459	68,6	47	46	+	+	+
16	1421	66,8	42	34	+	+	+
Taux de récupération après précipitation au PEG < 40% : macroprolactine							
17	1497	70,4	38	51	++	+	+
18	2999	141	30	19	+++	+	+
19	1875	88,1	28	45	++	n.d.	+
20	2019	94,9	27	36	++	++	+
21	1948	91,6	27	34	+++	+	+
22	2554	120	18	26	+++	+	+
23	2771	130	11	16	+++	+	+
24	3413	160	11	35	+++	n.d.	+
25	2122	99,7	9	7	+++	n.d.	n.d.
26	2293	108	9	7	+++	n.d.	n.d.
27	2078	97,7	8	10	+++	+	n.d.
28	562	26,4	6	8	+++	n.d.	n.d.
29	4047	190	3	6	+++	n.d.	n.d.

n.d. : non détectable, + : détectable, ++ : pourcentage élevé, +++ : pourcentage très élevé

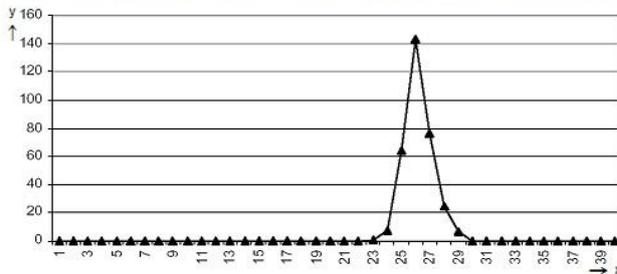


Prolactine

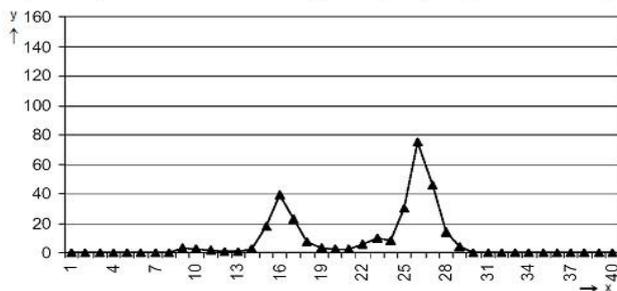
Prolactine

Les diagrammes suivants montrent les éluions types trouvées dans le surnageant d'échantillons traités au PEG avec des taux de récupération > 60% (échantillon 1), entre 40 et 60% (échantillon 14) et < 40% (échantillon 26).⁴
x : Fractions ; y : Prolactine (µU/ml)

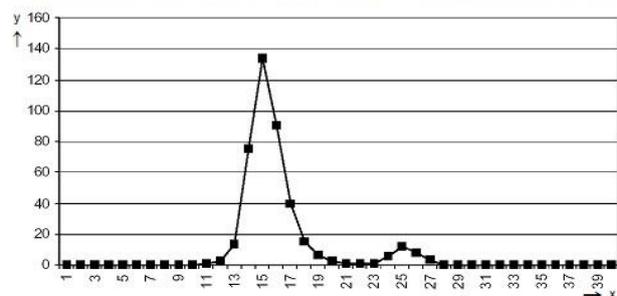
**Sérum 1 contenant de la prolactine monomère
(90% de prolactine dans le surnageant après précipitation au PEG)**



**Sérum 14, situé dans la zone de doute et contenant de la
macroprolactine et de la prolactine monomère et dimère
(44% de prolactine dans le surnageant après précipitation au PEG)**



**Sérum 26 contenant essentiellement de la macroprolactine
(9% de prolactine dans le surnageant après précipitation au PEG)**



Bibliographie

1. Smith CR, Norman MR. Prolactin and growth hormone: molecular heterogeneity and measurement in serum. *Ann Clin Biochem* 1990;27:542-550.
2. Runnebaum B, Rabe T. *Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin* Springer Verlag 1994. Band 1:21,124-126,179-181,613, Band 2:412-417,436. ISBN 3-540-57345-3, ISBN 3-540-57347-X.
3. Juhl UM, Rippegather G, Weller J, Zawta B. *Important Facts on Reproduction Medicine/Fertility Diagnosis, Questions and Answers*. 1994. Boehringer Mannheim, Réf. 1322958.
4. Documentation de Roche Diagnostics
5. Tietz NW. *Clinical Guide To Laboratory Tests*. 3e édition. Philadelphie, Pa: WB Saunders Co 1995:512.
6. Frantz AG. Prolactin. *New Engl J Med* 1978;298:201-207.
7. Müller EE, et al. Prolactin-Lowering and -Releasing Drugs, Mechanism of Action and Therapeutic Applications. *Drugs* 1983;25:399-432.
8. Pontiroli AE, et al. Clinical, Endocrine, Roentgenographic and Immune Characterization of Hyperprolactinemic Women. *Int J Fert* 1987;32:81-85.
9. Dericks-Tan JSE, Siedentopf HG, Taubert HD. Discordant Prolactin Values obtained with Different Immunoassays in an infertile Patient. *J Lab Med* 1997;21(9):465-470.
10. Leite V, Cosby H, Sobrinho LG, Fresnoza A, Santos MA, Friesen HG. Characterization of big-big prolactin in patients with hyperprolactinoma. *Clin Endocrinol* 1992;37:365-372.
11. Bablok W, et al. A General Regression Procedure for Method Transformation. *J Clin Chem Clin Biochem* 1988;26:783-790.
12. Fahie-Wilson MN, Soule SG. Macroprolactinaemia: contribution to hyperprolactinaemia in a district general hospital and evaluation of a screening test based on precipitation with polyethylene glycol. *Ann Clin Biochem* 1997;34:252-258.
13. Fahie-Wilson M, et al. Macroprolactin and the Roche Elecsys Prolactin Assay: Characteristics of the Reaction and Detection by Precipitation with Polyethylene Glycol. *Clin Chem* 2000;46:1993-1995.
14. Leslie H, et al. Laboratory and Clinical Experience in 55 Patients with Macroprolactinemia Identified by a Simple Polyethylene Glycol Precipitation Method. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:2743-2746.
15. Gilson, et al. Prolactin Results for Samples Containing Macroprolactin Are Method and Sample Dependent. *Clin Chem* 2000;47:331-333.
16. Schneider W, et al. Reactivity of macroprolactin in common automated immunoassays. *Clin Biochem* 2001; 34:469-473.

Pour de plus amples informations, se référer au manuel de l'opérateur de l'analyseur utilisé, aux fiches techniques respectives, au dossier « Product Information » et aux notices d'utilisation de tous les réactifs nécessaires.

Les modifications importantes par rapport à la version précédente sont signalées par une barre verticale dans la marge. Les modifications concernant les données contenues dans le code-barres doivent être entrées manuellement.

Roche Diagnostics GmbH, D-68298 Mannheim



ARCHITECT

SYSTEM



fr

Prolactin

REF 7K76

49-3323/R2

B7K762

Faire attention aux modifications
Révision de janvier 2010

Prolactin

Service Clients : Retrouvez le contact de votre Service Clients Abbott sur www.abbottdiagnostics.com

Suivre scrupuleusement les instructions de cette notice. La fiabilité des résultats du dosage ne peut pas être garantie si ces instructions ne sont pas strictement respectées.

Légende des symboles utilisés

REF	Référence	REAGENT LOT	Lot de réactifs
IVD	Dispositif médical de diagnostic <i>in vitro</i>	SN	Numéro de série
LOT	Numéro de lot	CAL 1	Calibrateur (1, 2)
	Date d'expiration	CONTROL L	Contrôle bas, moyen, haut (L, M, H)
	Conservé entre 2 et 8 °C	ASSAY CD-ROM	CD-ROM de dosages
	Attention	REACTION VESSELS	Cupules réactionnelles
	Consulter les instructions d'utilisation	SAMPLE CUPS	Godets-échantillons
	Fabricant	SEPTUM	Septum
		REPLACEMENT CAPS	Bouchons de remplacement
		WARNING: SENSITIZER	Mise en garde : Peut provoquer une réaction allergique

L'explication complète des symboles utilisés pour la dénomination des composants se trouve à la partie **REACTIFS**.

DENOMINATION

ARCHITECT Prolactin

DOMAINE D'APPLICATION

ARCHITECT Prolactin est un dosage immunologique microparticulaire par chimiluminescence (CMIA) pour la détermination quantitative de la prolactine dans le sérum et le plasma humains.

RESUME ET EXPLICATION DU TEST

La prolactine humaine (hPRL) est un polypeptide simple composé d'une chaîne de 199 acides aminés et dont le poids moléculaire est d'environ 23 000 daltons. Son existence comme entité chimique distincte, différente de l'hormone de croissance, a été établie par une série d'études réalisées entre 1965 et 1971.^{1,2} La sécrétion de l'hormone par le lobe antérieur de l'hypophyse est régulée physiologiquement par des facteurs d'inhibition³ et de libération⁴ sécrétés par l'hypothalamus. La prolactine apparaît dans le sang très rapidement après l'administration de la TRH (thyrotropin-releasing hormone).^{4,5} Le principal effet physiologique de la prolactine est le déclenchement et le maintien de la lactation chez la femme.

Il a été établi que l'hyperprolactinémie est une cause fréquente de troubles des gonades et d'infertilité chez l'homme et la femme. Il a été mis en évidence que la prolactine inhibe la sécrétion des stéroïdes ovariens^{6,7} et interfère chez la femme avec la maturation du follicule⁷ et la sécrétion de la LH et de la FSH⁸. Des concentrations élevées obtenues lors de la mesure de la prolactine sérique peuvent constituer la première preuve quantitative d'un dysfonctionnement hypophysaire.⁹ La connaissance des taux de prolactine est également intéressante dans l'évaluation et le suivi de patientes atteintes d'aménorrhée et de galactorrhée.¹⁰

Il a été constaté que divers facteurs non pathologiques influençaient les taux de prolactine. Parmi les facteurs qui tendent à augmenter la concentration en prolactine, on peut citer : la grossesse, la stimulation des seins, le stress, le coït, l'administration d'œstrogènes, de progestérone, d'androgènes, de certains médicaments psychotropes et antihypertenseurs, et de TRH.^{10,11} Parmi les facteurs qui tendent à diminuer la concentration en prolactine, on peut citer l'administration de L-dopa et de bromocriptine.^{10,11}

Le dosage ARCHITECT Prolactin est utilisé comme aide pour le diagnostic de l'infertilité et d'un dysfonctionnement hypophysaire chez l'homme et la femme, pour le suivi des affections des gonades chez l'homme et la femme et lors de la prise en charge de l'aménorrhée et de la galactorrhée.

PRINCIPES BIOLOGIQUES DE LA METHODE

ARCHITECT Prolactin est un dosage immunologique en deux étapes pour la détermination de la concentration de la prolactine dans le sérum et le plasma humains, utilisant la technologie de dosage immunologique microparticulaire par chimiluminescence (CMIA) avec des protocoles de dosage flexibles, appelée Chemiflex.

Dans un premier temps, l'échantillon et les microparticules paramagnétiques recouvertes d'anticorps anti-prolactine (souris, monoclonal) sont mis en présence. La prolactine présente dans l'échantillon se lie aux microparticules recouvertes d'anticorps anti-prolactine (souris, monoclonal). Après lavage, le conjugué d'anticorps anti-prolactine (souris, monoclonal) marqué à l'acridinium est ajouté dans un deuxième temps. Les solutions de préactivation et d'activation sont ensuite ajoutées au mélange réactionnel et la chimiluminescence résultante est mesurée en unités relatives de lumière (URL). Il existe une relation directe entre la quantité de prolactine présente dans l'échantillon et les URL détectées par le système optique ARCHITECT i.

Pour de plus amples informations concernant le système et la technologie du dosage, se référer au Chapitre 3 du Manuel Technique ARCHITECT.

REACTIFS

Kit de réactifs, 100 tests/500 tests

REMARQUE : Certains conditionnements ne sont pas disponibles dans tous les pays ou utilisables sur tous les analyseurs ARCHITECT i Systems. Contacter le distributeur local.

ARCHITECT Prolactin Reagent Kit (7K76)

- **MICROPARTICLES** 1 ou 4 flacon(s) (6,6 ml/27,0 ml) de microparticules recouvertes d'anticorps anti-prolactine (souris, monoclonal) dans du tampon TRIS contenant des stabilisants de protéines (bovines et murines). Conservateur : agent antimicrobien.
- **CONJUGATE** 1 ou 4 flacon(s) (5,9 ml/26,3 ml) de conjugué d'anticorps anti-prolactine (souris, monoclonal) marqué à l'acridinium dans du tampon phosphate contenant des stabilisants de protéines (de poisson et de bœuf). Concentration minimale : 0,05 µg/ml. Conservateur : agent antimicrobien.

Diluant manuel

ARCHITECT i Multi-Assay Manual Diluent (7D82-50)

- **MULTI-ASSAY MANUAL DILUENT** 1 flacon (100 ml) d'ARCHITECT i Multi-Assay Manual Diluent contenant une solution saline tamponnée au phosphate. Conservateur : agent antimicrobien.

Autres réactifs

ARCHITECT i Pre-Trigger Solution

- **PRE-TRIGGER SOLUTION** Solution de préactivation contenant 1,32 % (m/v) d'eau oxygénée.

ARCHITECT i Trigger Solution

- **TRIGGER SOLUTION** Solution d'activation contenant de l'hydroxyde de sodium 0,35 N.

ARCHITECT i Wash Buffer

REMARQUE : Les flacons et le volume varient en fonction de la commande.

- **WASH BUFFER** Tampon de lavage contenant une solution saline tamponnée au phosphate. Conservateurs : agents antimicrobiens.

PRECAUTIONS ET RESTRICTIONS D'EMPLOI

- **IVD**
- Pour diagnostic *in vitro*
- Suivre scrupuleusement les instructions de cette notice. La fiabilité des résultats du dosage ne peut pas être garantie si ces instructions ne sont pas strictement respectées.

Mesures de sécurité

- **ATTENTION :** Ce produit nécessite la manipulation d'échantillons humains. Il est recommandé de considérer tous les produits d'origine humaine comme potentiellement infectieux et de les manipuler selon les règles "OSHA Standard on Bloodborne Pathogens".¹² Les produits contenant ou susceptibles de contenir des agents infectieux doivent être manipulés selon les règles de biosécurité de niveau 2¹³ ou autres règles de biosécurité en vigueur^{14,15}.

Les mises en garde et précautions suivantes s'appliquent au composant ci-après :

- **Conjugué**

	MISE EN GARDE : H317	Contient des méthylisothiazolones. Peut provoquer une allergie cutanée.
	Prévention P261	Eviter de respirer les poussières / vapeurs / aérosols.
	P272	Les vêtements de travail contaminés ne devraient pas sortir du lieu de travail.
	P280	Porter des gants de protection / des vêtements de protection / un équipement de protection des yeux.
	Réponse P302+P352	EN CAS DE CONTACT AVEC LA PEAU : Laver abondamment à l'eau et au savon.
	P333+P313	En cas d'irritation ou d'éruption cutanée : Consulter un médecin.
	P363	Laver les vêtements contaminés avant réutilisation.

Ne se débarrasser de ce produit et de son récipient qu'en prenant toutes précautions d'usage.

- Pour de plus amples informations sur les mesures de sécurité lors du fonctionnement de l'analyseur, se référer au Chapitre 8 du Manuel Technique ARCHITECT.

Précautions d'emploi

- Ne pas utiliser les kits de réactifs au-delà de leur date d'expiration.
- Ne pas mélanger des réactifs provenant de kits différents.
- Avant de charger l'ARCHITECT Prolactin Reagent Kit sur l'analyseur pour la première fois, le flacon de microparticules doit être homogénéisé afin de remettre en suspension les microparticules qui se sont déposées pendant le transport. Pour de plus amples informations sur l'homogénéisation des microparticules, se référer au paragraphe **Procédure du dosage** de la partie **PROCEDURE** de cette notice.
- Les septums **DOIVENT** être utilisés afin d'empêcher l'évaporation et la contamination des réactifs et d'assurer leur intégrité. La fiabilité des résultats du dosage ne peut pas être garantie si les septums ne sont pas utilisés conformément aux instructions de cette notice.

- Afin d'éviter toute contamination, porter des gants propres lors de l'application d'un septum sur un flacon de réactif débouché.
- Une fois qu'un septum a été placé sur un flacon de réactif ouvert, **ne pas retourner le flacon** afin d'éviter toute fuite de réactif et de ne pas fausser les résultats du dosage.
- Avec le temps, il se peut que des liquides résiduels sèchent à la surface du septum. Il s'agit de sels secs qui n'ont aucune incidence sur la performance du dosage.
- Pour de plus amples informations sur les précautions d'emploi lors du fonctionnement de l'analyseur, se référer au Chapitre 7 du Manuel Technique ARCHITECT.

Conditions de conservation

-  L'ARCHITECT Prolactin Reagent Kit doit être conservé entre 2 et 8 °C et peut être utilisé immédiatement après sa sortie du réfrigérateur (2 à 8 °C).
- Les réactifs sont stables jusqu'à leur date d'expiration s'ils sont conservés et manipulés selon les indications du fabricant.
- L'ARCHITECT Prolactin Reagent Kit peut être conservé à bord de l'ARCHITECT i System pendant 30 jours au maximum. Au-delà de ce délai, le kit de réactifs doit être jeté. Pour de plus amples informations sur le suivi du temps de conservation des réactifs à bord de l'appareil, se référer au Chapitre 5 du Manuel Technique ARCHITECT.
- Les réactifs peuvent être conservés à l'intérieur ou à l'extérieur de l'ARCHITECT i System. Si les réactifs sont retirés de l'analyseur, les conserver entre 2 et 8 °C (munis de septums et de bouchons de remplacement) en position verticale. Pour les réactifs conservés à l'extérieur de l'analyseur, il est recommandé de les placer dans leurs portoirs et emballages d'origine afin de les maintenir dans une position verticale. **Si le flacon de microparticules (muni d'un septum) ne reste pas dans une position verticale pendant sa conservation entre 2 et 8 °C à l'extérieur de l'analyseur, le kit de réactifs doit être jeté.** Après avoir retiré les réactifs de l'analyseur, il faut initier une lecture du carrousel réactifs afin d'actualiser le temps de stabilité des réactifs à bord de l'analyseur.

Indications d'altération des réactifs

Un contrôle dont la valeur se situe en dehors des limites spécifiées peut indiquer une altération des réactifs ou des erreurs de technique. Les résultats des échantillons analysés dans la même série ne sont pas valides et devront être réanalysés. Une recalibration du dosage peut être nécessaire. Pour de plus amples informations sur le dépannage, se référer au Chapitre 10 du Manuel Technique ARCHITECT.

FONCTIONNEMENT DE L'APPAREIL

- Avant d'effectuer le dosage, le fichier du dosage ARCHITECT Prolactin doit être installé sur l'ARCHITECT i System à partir de l'ARCHITECT i Assay CD-ROM. Pour de plus amples informations concernant l'installation du fichier de dosage ainsi que l'affichage et la modification des paramètres de dosage, se référer au Chapitre 2 du Manuel Technique ARCHITECT.
- Pour de plus amples informations sur l'impression des paramètres de dosage, se référer au Chapitre 5 du Manuel Technique ARCHITECT.
- Pour une explication détaillée du fonctionnement de l'analyseur, se référer au Manuel Technique ARCHITECT.
- L'unité de résultat par défaut du dosage ARCHITECT Prolactin est le ng/ml. Pour le rendu des résultats, il est possible de sélectionner une unité alternative, le mIU/l, en réglant le paramètre de dosage "Unités de concentration résultat" sur "mIU/L". Le facteur de conversion utilisé par le système est de 21.

PRELEVEMENT ET PREPARATION DES ECHANTILLONS POUR L'ANALYSE

- Le dosage ARCHITECT Prolactin peut être effectué sur du sérum humain (y compris le sérum prélevé sur des tubes séparateurs de sérum) ou du plasma prélevé sur héparinate de sodium, héparinate de lithium ou EDTA potassique. Aucun autre anticoagulant n'a été validé pour l'utilisation avec le dosage ARCHITECT Prolactin. Suivre les instructions du fabricant pour le traitement des tubes de prélèvement de sérum ou de plasma.
- L'ARCHITECT i System n'est pas configuré pour détecter le type d'échantillon utilisé pour le dosage. Il revient par conséquent à l'utilisateur de vérifier les types d'échantillons utilisés dans le dosage ARCHITECT Prolactin.
- Manipuler les échantillons de patients avec précaution afin d'éviter toute contamination croisée. Il est recommandé d'utiliser des pipettes ou des embouts de pipettes à usage unique.

- Pour obtenir des résultats optimaux, vérifier l'absence de bulles dans tous les échantillons. Si des bulles sont présentes, les éliminer à l'aide d'un bâtonnet avant l'analyse. Utiliser un bâtonnet neuf pour chaque échantillon afin d'éviter toute contamination croisée.
- Pour obtenir des résultats optimaux, les échantillons de sérum et de plasma ne doivent pas contenir de fibrine, ni de globules rouges ou autres particules en suspension.
- S'assurer que le caillot s'est complètement formé dans les échantillons de sérum avant de les centrifuger. Certains échantillons, en particulier ceux provenant de patients sous traitement anticoagulant ou thrombolytique, peuvent présenter des temps de coagulation élevés. Si l'échantillon est centrifugé avant la formation complète du caillot, la présence de fibrine peut entraîner l'obtention de résultats erronés.
- Si le dosage est effectué plus de 24 heures après le prélèvement, séparer le sérum ou le plasma du caillot, du séparateur de sérum ou des globules rouges. Les échantillons peuvent être conservés au maximum pendant 7 jours entre 2 et 8 °C avant d'être analysés. Si le dosage est effectué plus de 7 jours après le prélèvement, les échantillons devront être conservés congelés à une température inférieure ou égale à -10 °C. Les échantillons conservés congelés à une température inférieure ou égale à -10 °C pendant 12 mois n'ont pas présenté de différence de performance.
- Eviter les cycles de congélation-décongélation répétés. Les échantillons doivent être homogénéisés AVEC SOIN après décongélation, en les passant au Vortex à une vitesse FAIBLE ou en les retournant délicatement, puis centrifugés avant emploi, de façon à séparer les globules rouges ou les particules en suspension et à obtenir des résultats cohérents.
- Lorsque des échantillons sont expédiés, ils doivent être conditionnés et étiquetés conformément à la législation régissant le transport des échantillons cliniques et des substances infectieuses. Les échantillons doivent être expédiés congelés (sur carboglace). Avant l'expédition, il est recommandé de séparer les échantillons du caillot, du séparateur de sérum ou des globules rouges.

PROCEDURE

Matériel fourni

- 7K76 ARCHITECT Prolactin Reagent Kit

Matériel nécessaire mais non fourni

- Analyseur ARCHITECT i System
- ARCHITECT i **ASSAY CD-ROM**
- 7K76-01 ARCHITECT Prolactin Calibrators
- 7K76-10 ARCHITECT Prolactin Controls
- 7D82-50 ARCHITECT i **MULTI-ASSAY MANUAL DILUENT**
- ARCHITECT i **PRE-TRIGGER SOLUTION**
- ARCHITECT i **TRIGGER SOLUTION**
- ARCHITECT i **WASH BUFFER**
- ARCHITECT i **REACTION VESSELS**
- ARCHITECT i **SAMPLE CUPS**
- ARCHITECT i **SEPTUM**
- ARCHITECT i **REPLACEMENT CAPS**
- Pour de plus amples informations sur le matériel requis pour les procédures de maintenance, se référer au Chapitre 9 du Manuel Technique ARCHITECT.
- Pipettes ou embouts de pipette (facultatif) pour la distribution des volumes spécifiés dans l'écran Demande de patient ou Demande de contrôle.

Procédure du dosage

- Avant de charger l'ARCHITECT Prolactin Reagent Kit sur l'analyseur pour la première fois, le flacon de microparticules doit être homogénéisé afin de remettre en suspension les microparticules qui se sont déposées pendant le transport :
 - Retourner le flacon de microparticules 30 fois.
 - Examiner le flacon pour s'assurer que les microparticules sont remises en suspension. Si des microparticules restent encore collées au flacon, continuer à retourner ce dernier jusqu'à ce qu'elles soient complètement remises en suspension.
 - Une fois les microparticules remises en suspension, retirer et jeter le bouchon. Retirer un septum de la pochette en portant des gants propres. Placer soigneusement le septum dans l'ouverture du flacon.
 - **Si les microparticules ne sont pas remises en suspension, NE PAS LES UTILISER.** Contacter le Service Clients Abbott.
- Programmer les analyses.

- Charger l'ARCHITECT Prolactin Reagent Kit sur l'ARCHITECT *i* System. Vérifier que tous les réactifs nécessaires à la réalisation du dosage sont présents. S'assurer que chaque flacon de réactif est muni d'un septum.
 - Le volume minimum requis dans le godet-échantillon est calculé par le système et imprimé sur le rapport Liste des demandes. Ne pas prélever plus de 10 répliques à partir du même godet-échantillon. Afin de minimiser les pertes par évaporation, vérifier que le volume d'échantillon adéquat est présent dans le godet-échantillon avant d'effectuer le dosage.
 - Echantillon prioritaire : 80 µl pour le premier dosage Prolactin, plus 30 µl pour chaque dosage Prolactin supplémentaire effectué sur le même godet-échantillon.
 - Echantillon de routine maintenu jusqu'à 3 heures à bord de l'analyseur : 150 µl pour le premier dosage Prolactin, plus 30 µl pour chaque dosage Prolactin supplémentaire effectué sur le même godet-échantillon.
 - Echantillon maintenu plus de 3 heures à bord de l'analyseur : un volume supplémentaire est requis. Pour de plus amples informations sur l'évaporation et les volumes des échantillons, se référer au Chapitre 5 du Manuel Technique ARCHITECT.
 - En cas d'utilisation de tubes primaires ou aliquots, utiliser la jauge échantillon afin de s'assurer que le volume d'échantillon de patient est suffisant.
 - Avant l'analyse, il faut homogénéiser les ARCHITECT Prolactin Calibrators et Controls en les retournant délicatement.
 - Pour obtenir les volumes requis des ARCHITECT Prolactin Calibrators et Controls, tenir les flacons à la verticale et distribuer 4 gouttes de chacun des calibrateurs ou 3 gouttes de chacun des contrôles dans les godets-échantillons respectifs.
 - Charger les échantillons.
 - Pour de plus amples informations sur le chargement des échantillons, se référer au Chapitre 5 du Manuel Technique ARCHITECT.
 - Appuyer sur la touche LANCER. L'ARCHITECT *i* System effectue les opérations suivantes :
 - Déplace l'échantillon jusqu'au point d'aspiration
 - Charge une cupule réactionnelle (CR) dans la couronne réactionnelle
 - Aspire et distribue l'échantillon dans la CR
 - Déplace la CR d'une position et distribue les microparticules dans la CR
 - Homogénéise, incube et lave le mélange réactionnel
 - Ajoute le conjugué dans la CR
 - Homogénéise, incube et lave le mélange réactionnel
 - Ajoute les solutions de préactivation et d'activation
 - Mesure l'émission chimiluminescente pour déterminer la quantité de prolactine présente dans l'échantillon
 - Evacue le contenu de la CR dans la poubelle pour déchets liquides et décharge la CR dans la poubelle pour déchets solides
 - Calcule le résultat
 - Pour de plus amples informations sur les demandes d'analyse des échantillons de patients, des calibrateurs et des contrôles, ainsi que sur les procédures générales de fonctionnement, se référer au Chapitre 5 du Manuel Technique ARCHITECT.
 - Pour obtenir une performance optimale, il est important de suivre les procédures de maintenance de routine décrites au Chapitre 9 du Manuel Technique ARCHITECT. Si le laboratoire requiert une maintenance plus fréquente, se conformer à ces exigences.
- Pour une dilution au 1/40, ajouter 25 µl d'échantillon de patient à 975 µl d'ARCHITECT Multi-Assay Manual Diluent (7D82-50).
 - Saisir le facteur de dilution dans l'écran Demande de patient ou Demande de contrôle. Le système utilisera ce facteur de dilution afin de calculer automatiquement la concentration de l'échantillon avant la dilution. Cette concentration constituera le résultat rendu.
 - Si le facteur de dilution n'est pas saisi, le résultat enregistré sera celui de l'échantillon dilué. Ce résultat (avant l'application du facteur de dilution) doit être supérieur à 5 ng/ml. **Pour obtenir la concentration de l'échantillon non dilué, le résultat enregistré doit être multiplié par le facteur de dilution.**
 - Pour de plus amples informations sur les demandes de dilution, se référer au Chapitre 5 du Manuel Technique ARCHITECT.

Calibration

- Pour effectuer une calibration ARCHITECT Prolactin, analyser les calibrateurs 1 et 2 en double. Un échantillon de chacun des contrôles Prolactin doit être analysé afin de pouvoir évaluer la calibration du dosage. S'assurer que les valeurs des contrôles du dosage se situent dans les limites de concentration spécifiées dans la notice des contrôles. Les calibrateurs doivent être chargés en position prioritaire.
 - Plage de calibration : 0 à 200 ng/ml.
 - Lorsque la calibration du dosage ARCHITECT Prolactin a été acceptée et mémorisée, tous les échantillons qui suivent peuvent être analysés sans effectuer de nouvelle calibration, sauf si :
 - un kit de réactifs portant un nouveau numéro de lot est utilisé.
 - les valeurs des contrôles se situent hors des limites spécifiées.
- Pour de plus amples informations sur la procédure de calibration d'un dosage, se référer au Chapitre 6 du Manuel Technique ARCHITECT.

PROCEDURES DU CONTROLE DE QUALITE

Le contrôle recommandé pour le dosage ARCHITECT Prolactin consiste à analyser un échantillon de chacun des niveaux de contrôle une fois toutes les 24 heures chaque jour d'utilisation. Si les procédures de contrôle de qualité du laboratoire exigent une utilisation plus fréquente des contrôles pour vérifier les résultats d'analyse, se conformer à ces exigences. S'assurer que les valeurs des contrôles du dosage se situent dans les limites de concentration spécifiées dans la notice des contrôles.

Vérification des performances du dosage

Pour de plus amples informations sur les protocoles de vérification des performances du dosage mentionnées dans la notice, se référer à l'Annexe B du Manuel Technique ARCHITECT. Le dosage ARCHITECT Prolactin appartient au groupe 1.

RESULTATS

Le dosage ARCHITECT Prolactin utilise une méthode de traitement des données par l'ajustement de la courbe logistique à 4 paramètres (4PLC, pondération en X) pour créer une courbe de calibration.

Autres unités de résultat

- L'unité de résultat par défaut du dosage ARCHITECT Prolactin est le ng/ml. En cas de sélection de l'unité alternative, mU/l, le facteur de conversion utilisé par le système est de 21.
- Formule de conversion : (Concentration en ng/ml) x (21) = mU/l.

Annotations

- La rubrique Annotations peut contenir des informations sur certains résultats. Une description des annotations qui peuvent apparaître dans cette rubrique est fournie au Chapitre 5 du Manuel Technique ARCHITECT.

LIMITES DE LA METHODE

- Pour établir un diagnostic, les résultats doivent être utilisés en association avec d'autres données disponibles, telles que les symptômes, les résultats d'autres dosages, les données cliniques, etc.
- Si les valeurs de prolactine ne correspondent pas à l'observation clinique, il est recommandé d'effectuer d'autres tests permettant de confirmer le résultat.
- Les échantillons provenant de patients auxquels ont été administrées des préparations d'anticorps monoclonaux de souris à des fins diagnostiques ou thérapeutiques peuvent contenir des anticorps humains anti-souris (HAMA). De tels échantillons peuvent donner des résultats faussement élevés ou abaissés lorsqu'ils sont analysés avec des kits de dosage qui utilisent des anticorps monoclonaux de souris.^{16,17} Pour établir un diagnostic, de plus amples informations peuvent être nécessaires.

Procédures de dilution des échantillons

Les échantillons dont la concentration en prolactine est supérieure à 200 ng/ml sont annotés ">200" et peuvent être dilués à l'aide du protocole de dilution automatique.

- Si l'on utilise le protocole de dilution automatique, l'appareil effectue une dilution au 1/10 de l'échantillon, puis calcule automatiquement la concentration de l'échantillon non dilué et enregistre le résultat.
- Si un échantillon analysé après protocole de dilution automatique est annoté "< 6.0", il est nécessaire de le réanalyser après une dilution plus faible ou sans dilution. Le résultat et l'interprétation ne devront pas être enregistrés.
- Pour les échantillons analysés après le protocole de dilution automatique au 1/10 et qui sont annotés "> 2000", les dilutions manuelles doivent être effectuées comme indiqué ci-après :
 - La dilution recommandée pour le dosage Prolactin est de 1/40.

- Les anticorps hétérophiles présents dans le sérum humain peuvent réagir avec les immunoglobulines des réactifs, interférant avec les dosages immunologiques *in vitro*.¹⁸ Les patients régulièrement en contact avec des animaux ou des produits contenant du sérum d'origine animale peuvent être sujets à cette interférence et fournir de ce fait des valeurs anormales. Pour établir un diagnostic, de plus amples informations peuvent être nécessaires.
- La prolactine peut exister sous diverses formes de poids moléculaires différents (par ex. la macroprolactine)¹⁹⁻²² présentant des niveaux d'activité physiologique variables.²³ Le diagnostic des patients dont les résultats en prolactine sont élevés peut nécessiter d'autres informations.

VALEURS ATTENDUES

La plage des valeurs attendues pour ce dosage a été établie en analysant des échantillons de sérum provenant de 100 hommes apparemment sains et 100 femmes non enceintes apparemment saines. La plage attendue pour les hommes inclut toute la plage des valeurs. Pour la plage attendue pour les femmes, l'intervalle à 90 % de toutes les valeurs est présenté dans le tableau suivant.

Population	n	Valeurs de prolactine (ng/ml)	
		Médiane	Limites
Hommes	100	6,99	3,46 - 19,40
Femmes	100	10,29	5,18 - 26,53

Il est recommandé à chaque laboratoire d'établir ses propres valeurs de référence, qui peuvent être spécifiques de la population desservie, en fonction de ses caractéristiques démographiques.

CARACTERISTIQUES SPECIFIQUES

Reproductibilité

La reproductibilité du dosage a été déterminée selon la méthode décrite dans le protocole EP5-T2 du *Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI, anciennement NCCLS)*.²⁴ Un panel de 3 échantillons à base de solution protéique tamponnée a été analysé sur 2 appareils en utilisant un seul lot de réactifs, en double, 2 fois par jour, pendant 20 jours. Les résultats de cette étude sont résumés dans le tableau suivant.

Echantillon du panel	Lot de réactifs	Appareil	n	Concentration Intra-série		Total		
				moyenne (ng/ml)	E.T.	CV (%)	E.T.	CV (%)
1	1	1	80	6,93	0,266	3,8	0,323	4,7
1	1	2	80	7,05	0,223	3,2	0,310	4,4
2	1	1	80	18,24	0,537	2,9	0,748	4,1
2	1	2	80	17,92	0,477	2,7	0,655	3,7
3	1	1	80	35,86	1,098	3,1	1,302	3,6
3	1	2	80	35,25	0,793	2,3	1,165	3,3

Récupération

Des concentrations de prolactine connues ont été ajoutées à 5 fractions aliquotes de sérum humain. La concentration en prolactine a été déterminée à l'aide du dosage ARCHITECT Prolactin et le pourcentage de récupération résultant a été calculé. Le pourcentage de récupération du dosage ARCHITECT Prolactin était compris entre 92,4 % et 101,1 %, avec une moyenne de 95,8 %.

Sensibilité analytique

La sensibilité analytique du dosage ARCHITECT Prolactin a été déterminée comme étant meilleure que 0,6 ng/ml (n = 24 séries). La sensibilité analytique est définie comme étant égale à la concentration à 2 écarts types par rapport à la valeur URL moyenne d'ARCHITECT Prolactin MasterCheck niveau 0 (0,0 ng/ml), ce qui représente la plus petite concentration mesurable de prolactine pouvant être distinguée de zéro.

Spécificité

Des échantillons de sérum humain contenant des concentrations en prolactine comprises entre 13 et 16 ng/ml ont été surchargés avec l'hormone folliculostimulante (FSH), la gonadotrophine chorionique humaine (hCG), l'hormone de croissance humaine (hGH), l'hormone lactogène placentaire humaine (hPL), l'hormone lutéinisante (LH) ou l'hormone thyro-stimulante (TSH) à des concentrations spécifiques. Les résultats sont présentés dans le tableau ci-après.

Substance susceptible de provoquer une réactivité croisée	Concentration analysée	Réactivité croisée (%)
FSH	1 000 mUI/ml	0
hCG	100 000 mUI/ml	0
hGH	1 000 ng/ml	0,03
hPL	100 000 ng/ml	0
LH	5 000 mUI/ml	0,001
TSH	20 000 µUI/ml	0

Interférence

L'interférence potentielle de l'hémoglobine, de la bilirubine, des triglycérides et des protéines a été étudiée pour le dosage ARCHITECT Prolactin. Le dosage ARCHITECT Prolactin a montré les interférences suivantes :

- Hémoglobine < 10 % à 500 mg/dl
- Bilirubine < 10 % à 20 mg/dl
- Triglycérides < 10 % à 3 000 mg/dl
- Protéines < 10 % à 2,0 g/dl et 12,0 g/dl

Précision par corrélation

Le dosage ARCHITECT Prolactin a été comparé à un kit de diagnostic disponible dans le commerce. Les résultats de cette analyse sont indiqués dans le tableau suivant.

Abbott ARCHITECT Prolactin vs. Abbott AxSYM Prolactin

Méthode	Nombre d'échantillons	Ordonnée à l'origine	Pente	Coefficient de corrélation
Régression linéaire par la méthode des moindres carrés	597	0,55	0,98	0,995
Régression linéaire par la méthode de Passing-Bablok*	597	0,49	0,99	0,995

Lors de cette évaluation, les échantillons de sérum analysés avaient des concentrations comprises entre 0,65 et 185,74 ng/ml par le dosage ARCHITECT Prolactin.

* Méthode de régression linéaire sans hypothèses particulières concernant la distribution des échantillons et les erreurs de mesure.²⁵

BIBLIOGRAPHIE

1. Frantz AG, Kleinberg DL, Noel GL. Studies on Prolactin in Man. *Recent Prog. Horm Res.* 1972; 28:527-90.
2. Niall HD. The Chemistry of the Human Lactogenic Hormones. In: Boyns AR, Griffiths K, editors *Prolactin and Carcinogenesis: Proceedings of the Fourth Tenovus Workshop*; March 1972; Cardiff, Wales. Cardiff: Alpha Omega Alpha, 1972: 13-20.
3. Talwalker PK, Ratner A, Meites J. *In Vitro* Inhibition of Pituitary Prolactin Synthesis and Release by Hypothalamic Extract. *Am. J. Physiol* 1963; 205:213-8.
4. Bowers CY, Friesen HG, Hwang P, Guyda HJ, Folkers K. Prolactin and Thyrotropin Release in Man by Synthetic Pyroglutamyl-histidyl-prolinamide. *Biochem-Biophys Res Commun* 1971;45:1033-41.
5. Friesen H, Guyda H, Hwang P, Tyson JE, Barbeau A. Functional Evaluation of Prolactin Secretion: A Guide to Therapy. *J Clin Invest* 1972;51:706-9.
6. Demura R, Ono M, Demura H, Shizume K, Oouchi H. Prolactin Directly Inhibits Basal as Well as Gonadotropin-Stimulated Secretion of Progesterone and 17β-Estradiol in the Human Ovary. *J Clin Endocrinol Metab* 1982;54:1246-50.
7. Kauppila A, Leinonen P, Vihko R, Ylostalo P. Metoclopramide-induced Hyperprolactinemia Impairs Ovarian Follicle Maturation and Corpus Luteum Function in Women. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 54:955-60.
8. Andersen AN, Schioler V, Hertz J, Bennet P. Effect of Metoclopramide-Induced Hyperprolactinaemia on the Gonadotrophic Response to Oestradiol and LRH. *Acta Endocrinol* 1982; 100:1-9.
9. Franks S, Nabarro JDN, Jacobs HS. Prevalence and Presentation of Hyperprolactinaemia in Patients with "Functionless" Pituitary Tumours. *Lancet* 1977; 1:788-80.
10. Frantz AG. Prolactin. *N Engl J Med* 1978; 298:201-7.

11. Vrontakis M, Friesen HG. Prolactin-Secreting Pituitary Tumors as a Cause of Impotence and Infertility in Men. *Internal Medicine for the Specialist* 1984; 5:180-94.
12. US Department of Labor, Occupational Safety and Health Administration, 29 CFR Part 1910.1030, Bloodborne pathogens.
13. US Department of Health and Human Services. *Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories*. 5th ed. Washington, DC: US Government Printing Office; January 2007.
14. World Health Organization. *Laboratory Biosafety Manual* 3rd ed. Geneva: World Health Organization; 2004.
15. Clinical and Laboratory Standards Institute. *Protection of Laboratory Workers from Occupationally Acquired Infections: Approved Guideline - Third Edition*. CLSI Document M29-A3. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2005.
16. Primus FJ, Kelley EA, Hansen HJ, Goldenberg DM. "Sandwich"-Type Immunoassay of Carcinoembryonic Antigen in Patients Receiving Murine Monoclonal Antibodies for Diagnosis and Therapy. *Clin Chem* 1988; 34:261-4.
17. Schroff RW, Foon KA, Beatty SM, Oldham RK, Morgan AC Jr. Human Anti-Murine Immunoglobulin Responses in Patients Receiving Monoclonal Antibody Therapy. *Cancer Res* 1985;45:879-85.
18. Boscatto LM and Stewart MC. Heterophilic Antibodies: A Problem for All Immunoassays. *Clin Chem*. 34:27, 1988.
19. Suh HK, Frantz, AG. Size Heterogeneity of Human Prolactin in Plasma and Pituitary Extracts. *J Clin Endocrinol Metab* 1974;39:928-35.
20. Allolio B, Hoepfener A, Leonhardt U, Deuss U, Winkelmann W. Size Heterogeneity of Immunoreactive Prolactin in Patients with Prolactinoma. *Acta Endocrinologica* 1987; 114:475-482.
21. Fang VS, Refetoff S. Heterogeneous Human Prolactin from a Giant Pituitary Tumor in a Patient with Panhypopituitarism. *J Clin Endocrinol Metab* 1978;47:780-87.
22. Cavaco B, Leite V, Santos MA, Sobrinho LG. Anti-prolactin (PRL) Autoantibodies Cause Asymptomatic Hyperprolactinemia: Bioassay and Clearance Studies of PRL-immunoglobulin G Complex. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:2342-46.
23. Bonhoff A, Vuille JC, Gomez F, Gellersen B. Identification of Macroprolactin in a Patient with Asymptomatic Hyperprolactinemia as a Stable PRL-IgG Complex. *Exp Clin Endocrinol* 1995; 103:252-55.
24. National Committee for Clinical Laboratory Standards. *Evaluation of Precision Performance of Clinical Chemistry Devices - Second Edition; Tentative Guideline*, NCCLS Document EP5-T2. Villanova, Pa: NCCLS, March 1992.
25. Passing H, Bablok W. A New Biometrical Procedure for Testing the Equality of Measurements from Two Different Analytical Methods. *J Clin Chem Clin Biochem*. 1983; 21:709-20.

ARCHITECT, AxSYM, Chemiflex et MasterCheck sont des marques commerciales d'Abbott Laboratories dans plusieurs pays.



Abbott Ireland
Diagnostics Division
Lisnamuck, Longford
Co. Longford
Ireland
+353-43-3331000



Distribué par Abbott Laboratories
Abbott Park, IL 60064 USA
et
ABBOTT 65205 Wiesbaden, Germany

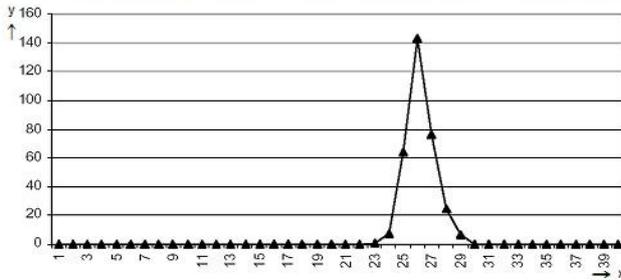
Janvier 2010
© 2006, 2010 Abbott Laboratories

Prolactine

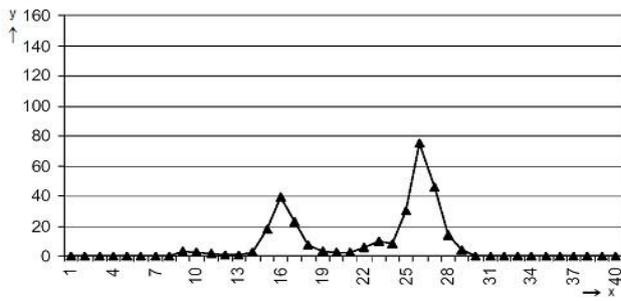
Prolactine

Les diagrammes suivants montrent les éluions types trouvées dans le surnageant d'échantillons traités au PEG avec des taux de récupération > 60% (échantillon 1), entre 40 et 60% (échantillon 14) et < 40% (échantillon 26).⁴
 x : Fractions ; y : Prolactine (µUI/ml)

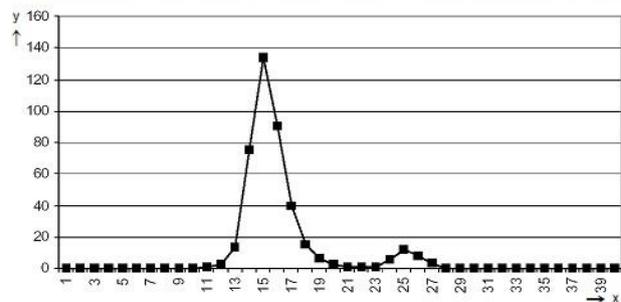
**Sérum 1 contenant de la prolactine monomère
 (90% de prolactine dans le surnageant après précipitation au PEG)**



**Sérum 14, situé dans la zone de doute et contenant de la
 macroprolactine et de la prolactine monomère et dimère
 (44% de prolactine dans le surnageant après précipitation au PEG)**



**Sérum 26 contenant essentiellement de la macroprolactine
 (9% de prolactine dans le surnageant après précipitation au PEG)**



Bibliographie

- Smith CR, Norman MR. Prolactin and growth hormone: molecular heterogeneity and measurement in serum. *Ann Clin Biochem* 1990;27:542-550.
- Runnebaum B, Rabe T. *Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin* Springer Verlag 1994. Band 1:21,124-126,179-181,613, Band 2:412-417,436. ISBN 3-540-57345-3, ISBN 3-540-57347-X.
- Juhl UM, Rippegather G, Weller J, Zawta B. *Important Facts on Reproduction Medicine/Fertility Diagnosis, Questions and Answers*. 1994. Boehringer Mannheim, Réf. 1322958.
- Documentation de Roche Diagnostics
- Tietz NW. *Clinical Guide To Laboratory Tests*. 3e édition. Philadelphie, Pa: WB Saunders Co 1995:512.
- Frantz AG. Prolactin. *New Engl J Med* 1978;298:201-207.
- Müller EE, et al. Prolactin-Lowering and -Releasing Drugs, Mechanism of Action and Therapeutic Applications. *Drugs* 1983;25:399-432.
- Pontiroli AE, et al. Clinical, Endocrine, Roentgenographic and Immune Characterization of Hyperprolactinemic Women. *Int J Fert* 1987;32:81-85.
- Dericks-Tan JSE, Siedentopf HG, Taubert HD. Discordant Prolactin Values obtained with Different Immunoassays in an infertile Patient. *J Lab Med* 1997;21(9):465-470.
- Leite V, Cosby H, Sobrinho LG, Fresnoza A, Santos MA, Friesen HG. Characterization of big-big prolactin in patients with hyperprolactinoma. *Clin Endocrinol* 1992;37:365-372.
- Bablok W, et al. A General Regression Procedure for Method Transformation. *J Clin Chem Clin Biochem* 1988;26:783-790.
- Fahie-Wilson MN, Soule SG. Macroprolactinaemia: contribution to hyperprolactinaemia in a district general hospital and evaluation of a screening test based on precipitation with polyethylene glycol. *Ann Clin Biochem* 1997;34:252-258.
- Fahie-Wilson M, et al. Macroprolactin and the Roche Elecsys Prolactin Assay: Characteristics of the Reaction and Detection by Precipitation with Polyethylene Glycol. *Clin Chem* 2000;46:1993-1995.
- Leslie H, et al. Laboratory and Clinical Experience in 55 Patients with Macroprolactinemia Identified by a Simple Polyethylene Glycol Precipitation Method. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:2743-2746.
- Gilson, et al. Prolactin Results for Samples Containing Macroprolactin Are Method and Sample Dependent. *Clin Chem* 2000;47:331-333.
- Schneider W, et al. Reactivity of macroprolactin in common automated immunoassays. *Clin Biochem* 2001; 34:469-473.

Pour de plus amples informations, se référer au manuel de l'opérateur de l'analyseur utilisé, aux fiches techniques respectives, au dossier « Product Information » et aux notices d'utilisation de tous les réactifs nécessaires.

Les modifications importantes par rapport à la version précédente sont signalées par une barre verticale dans la marge. Les modifications concernant les données contenues dans le code-barres doivent être entrées manuellement.

Roche Diagnostics GmbH, D-68298 Mannheim



Résumé

L'augmentation régulière de l'incidence et de la prévalence de l'HPRL ont fait d'elle une cause fréquente d'infertilité et l'un des chapitres les plus importants de l'endocrinologie de la reproduction. Cette pathologie se définit comme une augmentation de la concentration de la prolactine au delà des valeurs normales en dehors des situations physiologiques et constitue un véritable problème de santé publique, que ça soit dans les pays développés ou en voie de développement.

Notre objectif est de déterminer la prévalence de l'HPRL chez les patients reçus au CHU de Tizi ousou, et d'évaluer les circonstances de sa survenue.

Nous avons mené une étude descriptive sur une durée de 4 mois sur 102 patients, incluant des malades des deux sexes s'étalant de 4 mois jusqu'à 82 ans.

L'âge moyen de nos patients est de $31,15 \pm 11,23$ ans avec une nette prédominance féminine. La fréquence de l'HPRL est de 28,6 %.

Près de la moitié (48%) des patients ont été adressés par le service de gynécologie avec 16,7% pour des troubles menstruels, 19,6% pour la stérilité.

Nos patients ont effectué d'autres dosages qui sont FSH chez 68,6 % et LH 66,2 %, TSH 53,9%.

Nous avons enregistré des perturbations au niveau du bilan de fertilité et thyroïdien.

Mots clés : prolactine, hyperprolactinémie, fertilité, prévalence, dosage.

Abstract

The steady increase in the incidence and prevalence of HPRL has made it a cause frequent infertility and one of the most important chapters of reproductive endocrinology. This pathology is defined as an increase in the concentration of prolactin beyond normal values outside physiological situations and constitutes a real public health problem, whether in developed or developing countries.

Our objective is to determine the prevalence of HPRL among patients received at University Hospital Center (CHU) of Tizi Ouzou, and to evaluate the circumstances of its occurrence.

We conducted a descriptive study over a period of 4 months in 102 patients, including patients of both sexes ranging from 4 months to 82 years.

The average age of our patients is 31.15 ± 11.23 years with a clear predominance of women.

The HPRL frequency is 28.6%.

Nearly half (48%) of the patients were referred by the gynecology department with 16.7% for menstrual disorders, 19.6% for infertility.

Our patients performed other dosages that are FSH in 68.6% and LH 66.2%, TSH 53.9%.

We recorded disturbances in the fertility and thyroid status.

Key words: prolactin, hyperprolactinemia, fertility, prevalence, dosage.