

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

Ministère de l'Enseignement Supérieur
et de la Recherche Scientifique

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

Université Mouloud Mammeri
FACULTE DE MEDECINE
TIZI OUZOU



جامعة مولود معمري
كلية الطب
تيزي وزو

†•⊙%∆∆•∪ξ†∫%∩%∆•†∫†%∫∫%∩

Département de Pharmacie
N° D'ORDRE :

MEMOIRE DE FIN D'ETUDES

Présenté et soutenu publiquement

Le 06 JUILLET 2017

En vue de l'obtention du Diplôme de Docteur en Pharmacie

Thème

Hyperprolactinémie chez l'hémodialysé

Réalisé par : M^{lle} AIT ALI Nabila

M^{lle} BOUBEKKI Soraya

Encadré par : Dr BELKAID Nawal

Co-promoteur : Dr MADIOU

Membres du jury :

Dr. DAHMANI D.	MAHU Biochimie	Faculté de Médecine	UMMTO	Présidente de jury
Dr. BELKAID N.	MAHU Biochimie	Faculté de Médecine	UMMTO	Promotrice
Dr. MADIOU	Assistant Néphrologie	CHU/TO		Co-promoteur
Dr. SAOUDI	Assistante Endocrinologie	CHU/TO		Examinatrice
Dr. SAIDI	MAHU Epidémiologie	Faculté de Médecine	UMMTO	Examinatrice
Dr. MEHNI	MAHU Biochimie	Faculté de Médecine	UMMTO	Invité d'honneur

ANNEE UNIVERSITAIRE : 2016/2017

Remerciements

En préambule à ce mémoire, nous remercions ALLAH le tout puissant qui nous aide et nous donne la patience et le courage durant ces longues années d'étude

Nous adressons nos profonds remerciements à notre promotrice Dr BELKAID Nawal qui s'est toujours montrée à l'écoute, pour son aide et ses véritables appuis tout au long de notre travail.

Nous remercions Dr DAHMANI D. pour nous avoir fait l'honneur de présider ce jury.

Nous remercions également les membres du jury Dr MADIOU, Dr SAOUDI, Dr SAIDI pour avoir accepté de juger notre travail.

Nous remercions Dr Mehni pour nous avoir honorés par sa présence.

Nos remerciements les plus sincères s'adressent au Dr Abdnouri pour son aide si précieuse, ses qualités humaines et son plus grand soutien.

Nous voudrions également exprimer nos remerciements les plus sincères à toute l'équipe médicale et paramédicale du service de néphrologie hémodialyse plus particulièrement au Dr Brahimi pour son aide si précieuse, aux résidentes, ainsi qu'aux infirmières du service d'hémodialyse, et à tout le personnel du laboratoire de biochimie et du service d'épidémiologie pour leur grand soutien.

Dédicaces

Je dédie ce travail

A ma très chère mère, qui a œuvré pour ma réussite, de part son amour, son soutien, tous les sacrifices consentis et ses précieux conseils, pour toute son assistance et sa présence dans ma vie,

A mon cher père qui a toujours cru en moi et a mis à ma disposition tous les moyens nécessaires pour que je réussisse mes études,

A mon frère aîné, Samir, pour tout l'intérêt qu'il porte à mon travail et mes études depuis que j'étais enfant. A ma belle sœur Sabrina,

A ma sœur Aïda, depuis notre tendre enfance, en passant par l'adolescence et puis aujourd'hui encore, elle est là même si les kilomètres nous ont séparées. Pour sa présence, son écoute, son soutien. A son mari Hakim et mon adorable nièce Roza,

A mon frère Abderezak, pour l'intérêt qu'il porte à moi, pour son aide et son soutien. A ma belle sœur Charlene,

A mon amie et ma binôme Soraya 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.

Nabila

Dédicaces

Avant toute chose, je remercie Dieu le tout puissant de m'avoir accordé le courage la force et la patience, afin de mener à bien ce travail.

A la mémoire de mon très cher père, que nulle dédicace ne puisse exprimer mes sincères sentiments d'amour et de gratitude, puisse Dieu le tout puissant l'accueillir en son vaste paradis.

A ma très chère mère, qui m'a un jour donné la vie et l'a rendu plus belle chaque jour, pour les sacrifices qu'elle a faits et ne cesse d'en faire, trouve ici le témoignage de mon grand amour et respect. Puisse dieu le tout puissant te garder pour nous tous.

A mon adorable oncle AMARA, que dieu le protège et le garde pour nous.

A ma très chère sœur GHANJA exemple de patience et de bonté, merci d'avoir été toujours là pour moi, tu seras toujours dans mes pensées que dieu te garde pour nous et à ton mari MALIK

A mon cher frère MOULOUD, exemple de générosité et de bienveillance, tu étais toujours là, que dieu te protège et te garde pour moi.

A mon cher frère BOUSSAD, exemple de sagesse et de réussite, merci pour l'intérêt que tu as toujours manifesté à mon égard, et ta contribution pour la réalisation de ce travail à ta femme Baya et à mon petit neveu Elias, que j'aime énormément.

A ma binôme NABILA, avec qui j'ai partagé les meilleurs moments de mon cursus étudiant, merci d'avoir été là pour moi.

A tous ceux que j'aime.

A toute personne malade en particulier les insuffisants rénaux et les cancéreux.

SORAYA

Liste des abréviations

3D :	Structure tridimensionnelle
Aa :	Acide aminé
ACTH :	Adrenocorticotrophic hormone (Corticotrophine)
ADH :	Antidiuretic hormone
ANAES :	Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé
AVC :	Accident vasculaire cérébral
CKD-EPI :	Chronic kidney disease epidemiology collaboration
CMIA :	Chemiluminescent microparticle immunoassay
D2 Rc:	Récepteur dopaminergique type 2
DE :	Dysfonction érectile
DFG :	Débit de filtration glomérulaire
DS	Dysfonction sexuelle
ECLIA :	Electrochemiluminescence Immunoassay
EER :	Epuration extra rénale
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay
EPO :	Erythropoïétine
FSH :	Follicle stimulating hor mon
GABA :	Gamma amino butirique acid
GAP :	GnRH associated peptide
GH :	Growth hormone
GHRH :	Growth hormone-releasing hormone
GnRH :	Gonadotrophine releasing hormone
Hb	Hémoglobine
hCG :	Hormone chorionique gonadotrope
hCS :	Hormone chorionique somatotrophique
HPL :	Hormone lactogène placentaire
HPRL :	Hyperprolactinémie
HTA :	Hypertension artérielle
IgA :	Immunoglobuline A
IgG :	Immunoglobuline G
IMAO :	Inhibiteur de la monoamine oxydase
IRA :	Insuffisance rénale aigue
IRC	Insuffisance rénale chronique
IRCT	Insuffisance rénale chronique terminale
KDa :	Kilodalton
LH :	luteinizing hor mone
MRC :	Maladie rénale chronique
MSH :	Melanocyte stimulating hormone
OCT :	Ocytocine
PIF :	Prolactin inhibiting factor
POMC :	Pro-opiomélanocortine
PRL :	Prolactine
PRLBP :	Prolactin bending protein
PRLR :	Récepteur de la prolactine

Liste des abréviations

SRA :	Systeme rénine angiotensine
TIDA :	Tuberoinfundibular dopamine
TRH :	Thyrotropin-releasing hormone
TSH :	Thyroid stimulating hormone
VIP :	Vasointestinal peptide

Liste des tableaux

Tableau I : Régulation centrale de la synthèse et de la sécrétion de prolactine.	11
Tableau II : régulateurs périphérique de la synthèse et de la sécrétion de prolactine.	13
Tableau III : principaux médicaments hyperprolactinémiant	22
Tableau IV : stades de l'IRC	28
Tableau V : association entre le premier dosage et le dosage de confirmation de PRL	70
Tableau VI : association entre les paramètres démographiques et l'HPRL	71
Tableau VII : association entre les tranches d'âge et l'HPRL	71
Tableau VIII : association entre l'HPRL et la néphropathie initiale chez le sexe masculin	72
Tableau IX : association entre l'hyperprolactinémie et la néphropathie initiale chez le sexe féminin	72
Tableau X : association entre l'HPRL et les signes cliniques chez le sexe féminin	73
Tableau XI : association entre l'HPRL et les antécédents de l'IRC	73
Tableau XII : association entre l'HPRL et les paramètres de l'hémodialyse.....	74
Tableau XIII : association entre l'HPRL et les paramètres biologiques	74

Liste des figures

Figure 1 : Représentation schématique de l'axe hypothalamo-hypophysaire et de sa vascularisation.....	4
Figure 2. Structure de la PRL.....	5
Figure 3 : Liaison de la PRL à son récepteur	9
Figure 4: Régulation de la sécrétion de la PRL.....	14
Figure 5: Principe du dosage immunométrique de la PRL	16
Figure 6: Physiopathologie de l'HPRL	18
Figure 7: Représentation schématique de l'effet crochet	21
Figure 8 : Anatomie fonctionnelle du rein et du néphron	24
Figure 9 : Arbre décisionnel. Insuffisance rénale aiguë.....	27
Figure 10: Axe hypothalamo-hypophysaire-gonadique de l'homme insuffisant rénal chronique.....	35
Figure 11 : Axe hypothalamo-hypophysaire-gonadique de la femme insuffisante rénal chronique.....	38
Figure 12 : Principe du dosage compétitif.....	47
Figure 13 : Répartition des patients selon le sexe	50
Figure 14 : Répartition des patients en tranches d'âge.....	50
Figure 15 : Représentation des l'âge des patients et de leurs âges au début de dialyse	51
Figure 16 : Répartition des patients selon les néphropathies initiales.....	52
Figure 17 : Pourcentage des femmes et hommes atteints des différentes néphropathies initiales	53
Figure 18 : Répartition des néphropathies initiales selon l'âge au début de dialyse.....	54
Figure 19 : Répartition des antécédents de l'insuffisance rénale	55
Figure 20 : Répartition des antécédents chez les deux sexes	56
Figure 21 : Répartition des patientes selon les signes cliniques.....	56
Figure 22 : Répartition des patients suivant la durée de dialyse en années	57
Figure 23 : Répartition des patients selon le nombre de séances de dialyse par semaine.....	58
Figure 24 : Urémies des patients réparties selon les deux sexes.....	58
Figure 25 : Répartition des créatininémies selon les deux sexes	59
Figure 26 : Distribution des valeurs de DFG	60
Figure 27 : Répartition des hémoglobinémies selon les deux sexes	60
Figure 28 : Répartition des patients selon la présence ou pas d'hyperprolactinémie.....	61
Figure 29 : Fréquence de l'hyperprolactinémie chez les deux sexes	62
Figure 30 : Répartition des prolactinémies chez les deux sexes	63
Figure 31 : Répartition de l'hyperprolactinémie selon les tranches d'âge et selon l'âge.....	64
Figure 32 : Proportion de patients présentant une HPRL suivant les différentes néphropathies initiales	65
Figure 33 : Répartition des prolactinémies suivant la néphropathie initiale chez le sexe masculin	66
Figure 34 : Répartition des prolactinémies suivant la néphropathie initiale chez le sexe féminin	67
Figure 35 : Proportion d'HPRL suivant les signes cliniques	68

Liste des figures

Figure 36 : Répartition de l'HPRL suivant la durée de dialyse.....	68
Figure 37 : Dosage du premier et deuxième prélèvement de prolactine	69
Figure 38 : Représentation des prolactinémies du 1 ^e et 2 ^e prélèvement	70
Figure 39 : Bilan de fertilité chez le sexe masculin	75
Figure 40 : Bilan de fertilité chez le sexe féminin	75

Table des matières

Liste des abréviations.....	i
Liste des tableaux.....	iii
Liste des figures.....	iv
Table des matières.....	vi
Introduction générale.....	1
Objectifs.....	3

REVUE DE LA LITTÉRATURE

CHAPITRE I : Prolactine

1. Généralités sur la prolactine	4
1.1. Introduction : Axe lactotrope.....	4
1.2. Prolactine	5
1.3. Structure de la prolactine	5
1.4. Rôles physiologiques de la prolactine	6
1.5. Synthèse, sécrétion, récepteur et régulation de la prolactine.....	7
1.5.1. Rappels sur l'axe hypothalamo-hypophysaire	7
1.5.1.1. Hypothalamus	7
1.5.1.2. Hypophyse	7
1.5.2. Synthèse de la prolactine	8
1.5.3. Sécrétion de la prolactine	8
1.5.4. Récepteur membranaire de la prolactine	9
1.5.5. Régulation de la synthèse et de la sécrétion de prolactine	10
1.5.5.1. Centrale et périphérique	10
1.5.5.2. Autorégulation	13
1.6. Formes de la prolactine.....	14
1.7. Dosage de la prolactine : Technique immunométrique	15
1.8. Valeurs de référence	16
1.9. Variations physiologiques de la prolactinémie.....	16
1.10. Conditions de prélèvement	17
2. Hyperprolactinémie	17
2.1. Introduction-définition.....	17

Table des matières

2.2.	Physiopathologie de la sécrétion de PRL	18
2.3.	Diagnostic clinique	18
2.3.1.	Chez la femme.....	18
2.3.2.	Chez l’homme	19
2.3.3.	Dans les deux sexes.....	19
2.4.	Diagnostic biologique.....	19
2.4.1.	Pièges du diagnostic biologique	20
2.4.1.1.	Unité d’expression des résultats de dosage de la PRL.....	20
2.4.1.2.	Pseudo-hyperprolactinémie par présence d’une «macroprolactine»	20
2.4.1.3.	Effet crochet (hook effect).....	20
2.5.	Diagnostic étiologique.....	21
2.5.1.	Etiologies d’une hyperprolactinémie.....	21
2.5.2.	Pièges du diagnostic étiologique	22
2.5.2.1.	Grossesse et allaitement.....	22
2.5.2.2.	Médicaments	22
2.5.2.3.	Dissociation entre le taux de prolactine et la taille d’une tumeur hypophysaire	23
2.5.2.4.	Hyperprolactinémies de déconnexion.....	23
2.5.2.5.	Pièges de causes rares	23
2.6.	Traitement.....	23
2.6.1.	Traitement médical.....	23
2.6.2.	Chirurgie.....	23
2.6.3.	Radiothérapie	23

CHAPITRE II: Insuffisance rénale chronique

1.	Généralités sur le rein	24
1.1.	Structure.....	24
1.2.	Fonctions	25
2.	Insuffisance rénale.....	26
2.1.	Définition générale	26
2.2.	Insuffisance rénale aigue (IRA).....	26
2.2.1.	IRA fonctionnelle (pré rénale)	26
2.2.2.	IRA post rénale (obstructive)	26

Table des matières

2.2.3.	IRA parenchymateuses.....	27
2.3.	Insuffisance rénale chronique.....	27
2.3.1.	Epidémiologie.....	27
2.3.2.	Les causes de l'IRC.....	28
2.3.3.	Stades de l'IRC.....	28
2.3.4.	Diagnostic de l'IRC.....	29
2.3.5.	Eléments favorisant la chronicité.....	29
2.3.6.	Complications de l'IRC.....	30
2.3.7.	Traitement de l'IRC.....	31
2.3.7.1.	Traitement conservateur.....	31
2.3.7.2.	Traitement de suppléance.....	31

CHAPITRE III: hyperprolactinémie et insuffisance rénale chronique

1.	Insuffisance rénale chronique et axe gonadotrope prolactinique.....	33
1.1.	Chez l'homme.....	33
1.1.1.	Perturbation de la fonction gonadique.....	33
1.1.2.	Prise en charge.....	35
1.2.	Chez la femme.....	36
1.2.1.	Perturbation de la fonction gonadique.....	36
1.2.2.	Mécanismes physiopathologiques de la dysfonction gonadique.....	36
1.2.3.	Prise en charge.....	39
1.3.	Impact de la transplantation rénale.....	39
2.	Hyperprolactinémie au cours de l'insuffisance rénale chronique.....	39
2.1.	Données historiques.....	39
2.2.	Mécanismes de l'hyperprolactinémie au cours de l'insuffisance rénale chronique ..	40
2.3.	Conséquences de la prise en charge thérapeutique de l'IRC et HPRL.....	40
2.4.	Prise en charge de l'hyperprolactinémie en cas d'insuffisance rénale chronique	41

PARTIE PRATIQUE

1.	Matériel et méthodes.....	43
1.1.	Type de l'étude, période et lieu.....	43
1.2.	Population.....	43
1.2.1.	Critères d'inclusion.....	43

Table des matières

1.2.2.	Critères d'exclusion.....	43
1.3.	Matériel.....	43
1.4.	Modalités de recueil des données	43
1.4.1.	Fiche d'enquête individuelle	43
1.4.2.	Dosages biologiques.....	44
1.5.	Démarche analytique	45
1.5.1.	Prélèvement.....	45
1.5.2.	Transport et conservation	45
1.5.3.	Centrifugation.....	45
1.5.4.	Technique de dosage	46
1.6.	Méthodes statistiques.....	49
2.	Résultats.....	50
2.1.	Description de la population d'étude.....	50
2.1.1.	Répartition des patients selon le sexe.....	50
2.1.2.	Répartition des patients selon l'âge.....	500
2.1.2.1.	Répartition en tranches d'âge.....	50
2.1.2.2.	Répartition des patients hémodialysés selon l'âge et selon l'âge au début de dialyse.....	51
2.1.3.	Répartition des patients selon les paramètres cliniques	52
2.1.3.1.	Répartition selon la néphropathie initiale	52
2.1.3.1.1.	Prévalence hospitalière totale des néphropathies initiales	52
2.1.3.1.2.	Fréquence hospitalière des néphropathies initiales chez les deux sexes..	53
2.1.3.1.3.	Répartition des néphropathies initiales suivant l'âge au début de dialyse	54
2.1.3.2.	Répartition des patients suivant les antécédents de l'insuffisance rénale terminale.....	55
2.1.3.2.1.	Antécédents chez l'ensemble des patients	55
2.1.3.2.2.	Répartition des antécédents suivant les deux sexes	56
2.1.3.3.	Répartition suivant les signes cliniques observés chez la population féminine	56
2.1.4.	Description des paramètres d'hémodialyse.....	57
2.1.4.1.	Répartition des patients selon la durée de dialyse.....	57
2.1.4.2.	Selon le nombre de séances de dialyse par semaine	58
2.1.5.	Répartition des données biologiques des patients	58
2.1.5.1.	Urée sanguine.....	58

Table des matières

2.1.5.2.	Créatininémie.....	59
2.1.5.3.	Répartition des valeurs de DFG	60
2.1.5.4.	Hémoglobine	60
2.2.	Analyse de l'hyperprolactinémie chez la population d'étude	61
2.2.1.	Prévalence de l'hyperprolactinémie dans la population de patients hémodialysés	61
2.2.2.	Prévalence de l'hyperprolactinémie chez les deux sexes	62
2.2.3.	Prolactinémie chez les deux sexes	63
2.2.4.	Répartition de l'hyperprolactinémie selon l'âge des patients	64
2.2.5.	Répartition de l'hyperprolactinémie selon la néphropathie initiale	65
2.2.6.	Répartition des prolactinémies suivant la néphropathie initiale	66
2.2.7.	Répartition de l'hyperprolactinémie suivant les signes cliniques chez la population féminine.....	68
2.2.8.	Répartition des patients présentant une hyperprolactinémie selon les paramètres d'hémodialyse : répartition selon la durée de dialyse	68
2.2.9.	Dosage de confirmation de la prolactinémie	69
2.3.	Analyse de l'association entre l'hyperprolactinémie et les paramètres sociodémographiques, cliniques, d'hémodialyse et biologiques.....	71
2.3.1.	Analyse de l'association entre les paramètres démographiques et l'hyperprolactinémie.....	71
2.3.2.	Analyse de l'association entre les paramètres cliniques et l'hyperprolactinémie	72
2.3.2.1.	Association entre l'hyperprolactinémie et la néphropathie initiale chez le sexe masculin.....	72
2.3.2.2.	Association entre l'hyperprolactinémie et la néphropathie initiale chez le sexe féminin.....	72
2.3.2.3.	Association entre l'hyperprolactinémie et les signes cliniques chez le sexe féminin.....	73
2.3.2.4.	Association entre l'hyperprolactinémie et les antécédents de l'IRC	73
2.3.3.	Analyse de l'association entre les paramètres de l'hémodialyse et l'hyperprolactinémie.....	74
2.3.4.	Analyse de l'association les paramètres biologiques et l'hyperprolactinémie.....	74
2.3.5.	Relation avec le reste du bilan de fertilité	75
2.3.5.1.	Sexe masculin	75
2.3.5.2.	Sexe féminin	75
3.	Discussion.....	76
3.1.	Prévalence de l'hyperprolactinémie chez les hémodialysés.....	76
3.2.	Association des paramètres socio-démographiques et hyperprolactinémie	76
3.3.	Néphropathie initiale ,antécédents et hyperprolactinémie.....	778

Table des matières

3.4. Signes cliniques femmes et hyperprolactinémie	80
3.5. Paramètres de l'hémodialyse et hyperprolactinémie	80
3.6. Paramètres biologiques et hyperprolactinémie.....	81
3.7. Bilan de fertilité et hyperprolactinémie.....	83
Conclusion et perspectives.....	84

Bibliographie

Annexes

Annexe I

Annexe II

Annexe III

Introduction générale

Le rein constitue un important acteur dans l'établissement de l'équilibre homéostatique de l'organisme.

Cependant, cet organe peut faillir et cesser de fonctionner correctement, conduisant à une insuffisance rénale (IR).

L'insuffisance rénale chronique (IRC) est un véritable problème de santé publique dans le monde.

En 2015, plus de 353 millions de personnes, soit 5% de la population mondiale souffre d'une IRC, la prévalence varie d'un pays à un autre et l'accès au traitement dépend du niveau socio-économique du pays concerné[1].

En Algérie, la prévalence de l'insuffisance rénale chronique est en constante augmentation. Plus de 3500 nouveaux cas sont enregistrés chaque année[2]

L'IRC correspond à une diminution progressive et définitive des fonctions rénales en rapport avec une diminution permanente du nombre de néphrons fonctionnels.

Les désordres endocriniens au cours de l'IRC ont été largement rapportés dans la littérature depuis 1970[3].

La dysfonction sexuelle (DS) constitue un réel problème auquel le malade insuffisant rénal chronique est confronté au quotidien mais souvent sous-estimé par le personnel soignant, ceci est dû au peu d'études consacrées à ce sujet et aux réticences des malades à en parler avec le médecin traitant[3].

On observe en particulier une hyperprolactinémie qui est souvent décrite chez des populations d'hémodialysés.

Cette HPRL est incriminée dans des problèmes d'aménorrhée, irrégularités du cycle et hypogonadisme chez les femmes, et de façon parallèle chez l'homme ; gynécomastie et altérations des fonctions sexuelles.

Un dépistage systématique des perturbations de l'axe hypothalamo-hypophyséogonadique, qui sont souvent négligées chez les hémodialysés chroniques, est primordial. Ceci permettra de bien définir les patients à risque et d'anticiper la survenue de ces troubles en proposant les mesures nécessaires et ainsi améliorer la qualité de vie de ces malades.

Introduction générale

A travers notre travail, nous visons à évaluer la prévalence de l'hyperprolactinémie au niveau du service de néphrologie-hémodialyse du CHU de Tizi Ouzou tout en évaluant les circonstances de sa survenue.

Objectifs

Les objectifs de notre travail s'articulent ainsi ;

Objectif principal

- Estimation de la fréquence hospitalière de l'HPRL chez les insuffisants rénaux en stade d'hémodialyse.

Objectifs secondaires

- Etude des critères de survenue de l'HPRL chez les deux sexes suivant les étiologies et les répercussions de l'IRC.
- Détermination de l'ampleur de l'HPRL et ses conséquences sur la fonction reproductive et le bilan de fertilité
- Exploitation des données cliniques et biologiques récupérées afin de décrire la population d'insuffisants rénaux chroniques au stade d'hémodialyse du CHU de Tizi Ouzou.

REVUE DE LA LITTERATURE

CHAPITRE I

PROLACTINE

1. Généralités sur la prolactine

1.1. Introduction : Axe lactotrope

L'axe lactotrope, responsable de la sécrétion de la prolactine (PRL), fait partie de l'axe gonadotrope ; constitué par : l'hypothalamus, l'hypophyse et les gonades [4] .

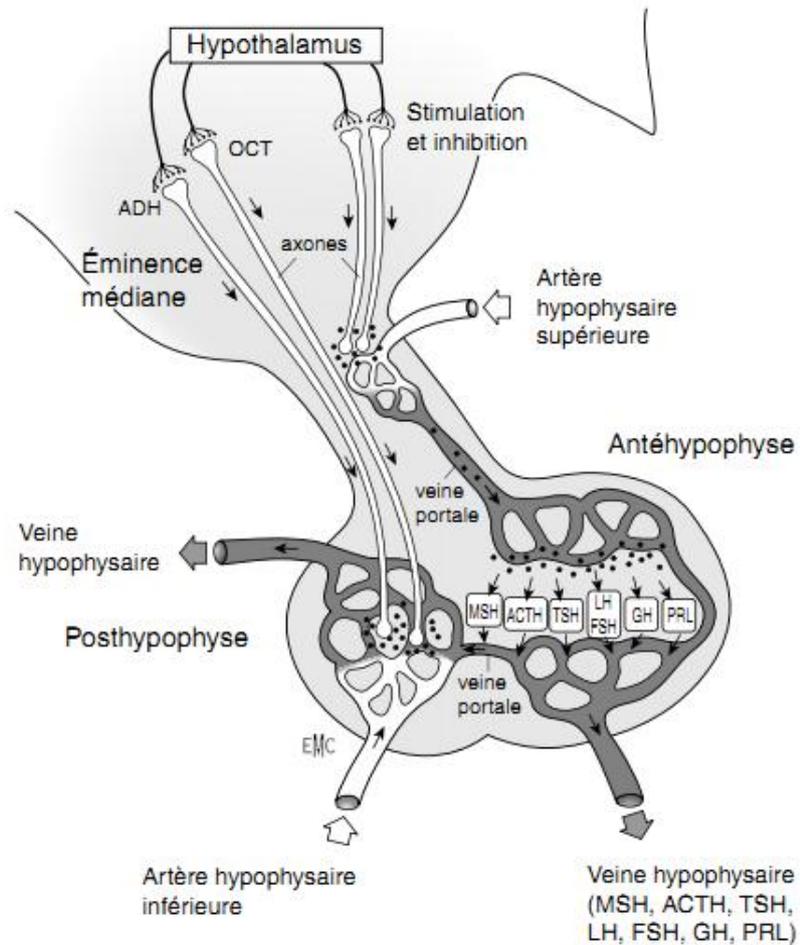


Figure 1 : Représentation schématique de l'axe hypothalamo-hypophysaire et de sa vascularisation. ADH : hormone antidiurétique, OCT : ocytocine, MSH: hormone mélanocytaire, ACTH : corticotrophine , TSH : hormone thyroïdostimuline, LH : hormone lutéinisante hypophysaire, FSH : hormone folliculostimulante hypophysaire, GH : growth hormone, PRL[5].

1.2. Prolactine

La PRL est une hormone majeure de l'axe gonadotrope, c'est une hormone antéhypophysaire connue avant tout pour son rôle dans le déclenchement de la lactation chez les mammifères.

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)), produite uniquement par le placenta. Ces trois hormones possèdent de très nombreuses similitudes structurales (gène et protéine) et fonctionnelles (moléculaires et biologiques) et sont toutes membres de la superfamille des cytokines hématopoïétiques [6–8].

1.3. Structure de la prolactine

La PRL est une hormone peptidique. Son gène unique est localisé sur le chromosome 6.

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.

Il n'a jamais été mis en évidence de mutations au sein de la séquence codante de ce gène [6,7,9–11].

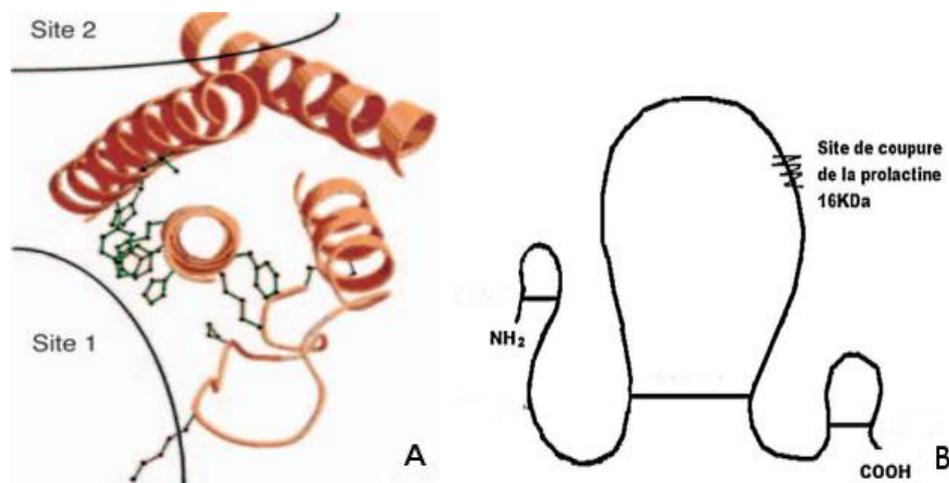


Figure 2. Structure de la PRL. A. structure tridimensionnelle en 4 hélices α , les deux sites de liaison de la PRL à son récepteur (voir 1.5.4.). B. Structure bidimensionnelle de la PRL montrant la structure en 3 boucles avec 3 ponts disulfures[6,9].

1.4. Rôles physiologiques de la prolactine

Les principaux rôles physiologiques de la PRL sont résumés ci-après ;

- **PRL et lactation** : La PRL joue un rôle essentiel dans l'initiation de la lactation. La PRL, en synergie avec la GH, le cortisol, l'insuline, les estrogènes, la progestérone, et les hormones thyroïdiennes (complexe hormonal lactogénique) permet le développement et la différenciation de la glande mammaire qui ne sont achevés qu'à l'issue de la première grossesse[6,11–13].
- **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 [6].
- **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 [13].
- **PRL et métabolisme glucidique** : favorise le développement des ilots de Langerhans durant le développement et stimule la sécrétion glucose-dépendante d'insuline [14].
- **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 [6,7,15]. Voir 1.9.
- **PRL et fonction ovarienne** : La PRL, présente dans le liquide folliculaire, semble jouer un rôle dans la maturation folliculaire[6].
- **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 [6].
- **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 [16].
- **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 [6].
- **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 [6,11].
- **PRL et comportement sexuel** : En cas d'HPRL, on constate une baisse ou une absence totale de la libido [6].

- **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 [6,17].
- **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[8].
- **PRL et angiogenèse**
L'angiogenèse est inhibée par des fragments protéolytiques de PRL native(exercée par les fragments 16kDa et 14 kDa)[6,18,19].

1.5. Synthèse, sécrétion, récepteur et régulation de la prolactine

1.5.1. Rappels sur l'axe hypothalamo-hypophysaire

1.5.1.1. Hypothalamus

L'hypothalamus est le principal centre de régulation des fonctions physiologiques, il est essentiel au maintien de l'homéostasie. Il reçoit de nombreuses afférences issues du système nerveux autonome, intervient dans des activités biologiques variées.

Les axones des neurones magnocellulaires hypothalamiques descendent le long de la tige pituitaire. Leurs terminaisons constituent la posthypophyse où sont stockées puis sécrétées les neurohormones synthétisées dans leurs corps cellulaires.

L'antéhypophyse, elle, est anatomiquement distincte de l'hypothalamus mais en étroite communication humorale par le système porte hypothalamo-hypophysaire qui achemine directement vers l'antéhypophyse les neurohormones synthétisées par quelques noyaux de l'hypothalamus [20,21].

1.5.1.2. Hypophyse

L'hypophyse (glande pituitaire) est une glande endocrine située dans la selle turcique du sphénoïde, juste en dessous du chiasma optique. Elle fait partie d'un ensemble anatomofonctionnel : l'appareil hypothalamo-hypophysaire. Elle est formée de deux parties différentes par leur embryologie, anatomie, organisation microscopique et par leurs fonctions : l'adénohypophyse et la neurohypophyse [5,19,22].

A. Neurohypophyse

Elle comporte des régions nerveuses correspondant aux axones des neurones hypothalamiques des noyaux supraoptiques et paraventriculaires qui véhiculent l'hormone antidiurétique (ADH) et l'ocytocine (OCT) qui sont excrétées dans les capillaires de la posthypophyse [22,23].

B. Adénohypophyse

C'est une partie glandulaire constituée de trois régions : le lobe antérieur ou antéhypophyse, le lobe intermédiaire ou lobe cystiforme, et le lobe tubéral ou lobe infundibulotubéral.

-Le lobe antérieur, est constitué de cinq types cellulaires, bien identifiés à savoir : la cellule somatotrope, corticotrope, gonadotrope, thyrotrope ainsi que la cellule à PRL synthétisant les hormones correspondantes ; la GH, la pro-opiomélanocortine (POMC) (clivée en différentes hormones telle que l'ACTH), la FSH et la LH, la TSH et la PRL.

-Le lobe cystiforme et le lobe tubéral ont aussi une action glandulaire [22,23].

1.5.2. Synthèse de la prolactine

La PRL est une hormone synthétisée de manière pulsatile par les cellules de l'antéhypophyse sous forme d'un précurseur (préPRL), possédant une séquence signal de 28 aa, nécessaire pour le transport de l'hormone dans la cellule, puis se concentre dans les granules de sécrétion pour être libérée par exocytose. Elle peut subir diverses modifications post-traductionnelles, aboutissant à plusieurs isoformes.

La source principale de PRL est l'hypophyse, mais une sécrétion périphérique est bien connue, 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 pour ne citer que les principales [6,7].

1.5.3. 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. Le rythme nyctéméral de la sécrétion de PRL est conservé, même lorsque la sécrétion est fortement stimulée, pendant la lactation par exemple[25].

1.5.4. Récepteur membranaire de la prolactine

Appelé également récepteur membranaire lactogénique, il comporte un domaine extracellulaire interagissant avec l'hormone, un seul domaine transmembranaire, et un seul domaine cytoplasmique impliqué dans la transmission du signal hormonal dans la cellule.

Notons qu'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 ; il est généralement admis qu'il contribue à augmenter la demi-vie de la PRL dans la circulation.

Le récepteur lactogénique appartient à la superfamille des récepteurs de cytokines hématopoïétiques ; ces récepteurs présentent tous la même structure globale.

Ce regroupement du récepteur de la PRL avec ces récepteurs de cytokines hématopoïétiques n'est pas anodin puisque, d'une part il permet de considérer la PRL comme une « cytokine » à part entière- et l'on connaît l'importance de ces protéines en physiopathologie- et, d'autre part, la compréhension du fonctionnement moléculaire du couple PRL-PRLR a largement bénéficié des observations rapportées pour d'autres cytokines et leurs récepteurs.

Il a été proposé que la forme active du PRLR soit un complexe trimérique, formé d'une molécule de PRL et d'un homodimère de récepteur.

Chez l'homme, trois hormones (PRL, GH et HPL) peuvent se lier et activer le récepteur de la PRL (une même molécule de PRL se lie à deux récepteurs par le biais de deux sites différents 1et 2) [6,8,24].

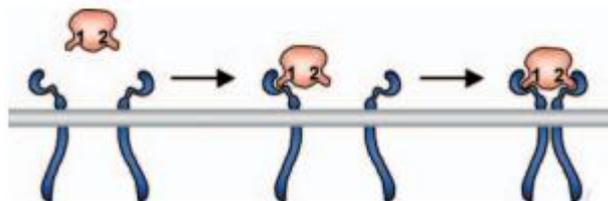


Figure 3 : Liaison de la PRL à son récepteur [15]

1.5.5. Régulation de la synthèse et de la sécrétion de prolactine

1.5.5.1. Centrale et périphérique

La biosynthèse et la sécrétion de la PRL sont contrôlées par des facteurs soit centraux (hypothalamus), soit périphériques (gonades, thyroïde) [6].

Il est important de noter que le tonus inhibiteur de l'hypothalamus par l'intermédiaire de la dopamine est considéré comme le principal facteur contrôlant la sécrétion de la PRL [17].

Les régulateurs centraux et périphériques sont résumés dans les tableaux I et II suivants.

Tableau I : 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[6,25]
	GABA	Inhibe l'expression de la PRL par l'intermédiaire des récepteurs GABA de type A indépendamment de la dopamine [6,25].
	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 [6,25].
	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 [6,25]
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 [6,25].
	VIP« vaso-intestinal peptid »	capable de stimuler la libération de PRL in vivo et in vitro via des récepteurs spécifiques [6,17,25].
	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 [6,17,25].

	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 [5,6].
	Ocytocine et vasopressine	possèdent des récepteurs spécifiques sur les cellules lactotropes. Leur action de stimulation de la sécrétion de PRL est faible in vitro [25].
	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 [25].
	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 [25,26].

Tableau II : régulateurs périphérique 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 [6,27].
	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[6].
Stimulants	Estradiol	un des stimulateurs les plus importants : -Par une régulation de l'expression du gène de la PRL. -Modifie la réactivité des cellules lactotropes aux autres régulateurs de la PRL. [6,14]

1.5.5.2. 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) [6,17].

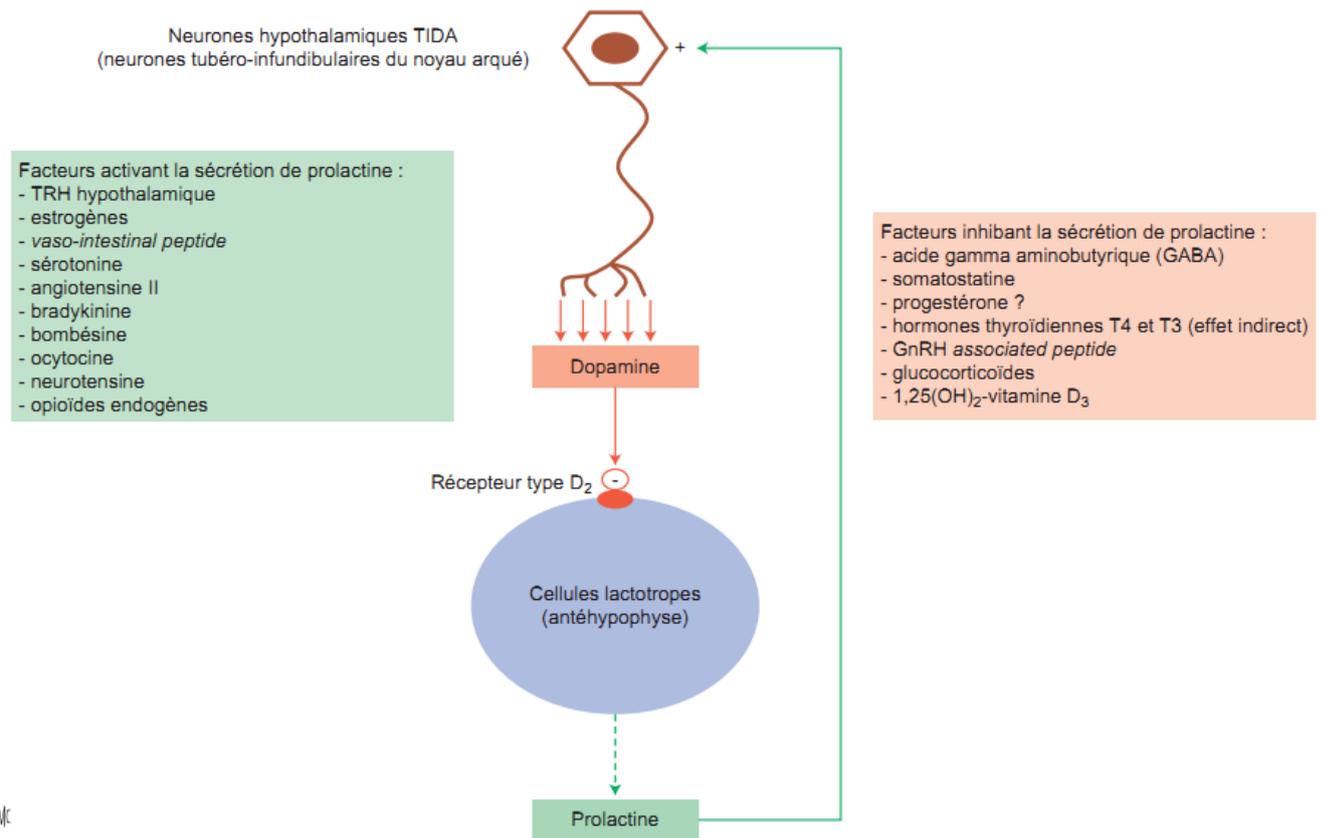


Figure 4: Régulation de la sécrétion de la PRL[16]

1.6. Formes de la prolactine

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

- 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.
- 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 parfois aussi d'un complexe PRL-IgA, ou d'agrégats de PRL fortement glycosylées 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 [6,9,18,28–30].

1.7. Dosage de la prolactine : Technique immunométrique

Le dosage, automatisé, est actuellement fait par technique immunométrique 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 (voir 2.4.1.3.) [7,15,17,31].

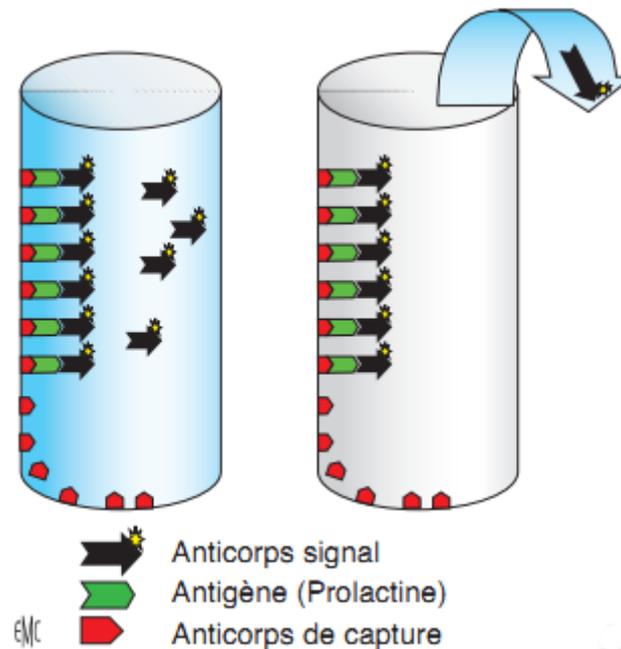


Figure 5: Principe du dosage immunométrique de la PRL [15].

1.8. 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 rattachés au 3^e standard 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 [7,32–34].

1.9. Variations physiologiques de la prolactinémie

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'hyperprolactinémie.

La prolactinémie s'élève lors d'un stress (chirurgie, hypoglycémie ou effort physique intense) [7,11,25,26,35,36].

1.10. 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 estro-progestatif contraceptifs ou substitutifs [16,27,30,37-39].

2. Hyperprolactinémie

2.1. Introduction-définition

La pathologie de la PRL est devenue l'un des chapitres les plus importants de l'endocrinologie de la reproduction.

L'HPRL représente une situation clinique fréquente, elle est définie comme la persistance de concentrations élevées de PRL (supérieures aux normes) en dehors des situations physiologiques que sont la grossesse, le post partum et l'allaitement [15,32,40].

2.2. Physiopathologie de la sécrétion de PRL

Les augmentations de sécrétion de PRL par l'hypophyse peuvent relever de différents mécanismes :

- stimulation directe de la cellule lactotrope (estrogènes, grossesse)
- une inhibition du tonus dopaminergique normalement freinateur.
- une compression ou une interruption de la tige pituitaire.
- une tumeur développée aux dépens des cellules lactotropes (adénome à PRL).
- une hypothyroïdie périphérique.
- une IRC.
- une mutation hétérozygote du gène du récepteur de la PRL, le rendant moins sensible à la PRL[15].

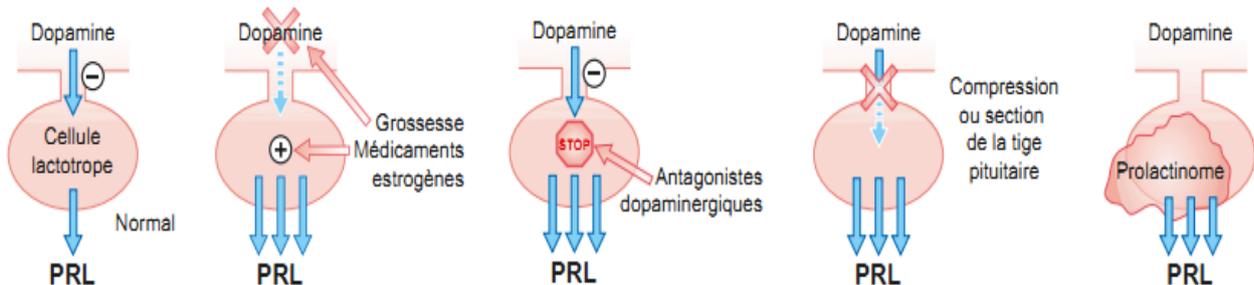


Figure 6: Physiopathologie de l'HPRL[41]

2.3. Diagnostic clinique

2.3.1. Chez la femme

Se traduit habituellement par un dysfonctionnement gonadique en rapport avec l'influence de la PRL sur l'axe gonadotrope, on observe alors :

- **Une galactorrhée** : c'est une manifestation classique de l'HPRL chez la femme (80% des cas) elle est uni 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 post partum.
- **Perturbations du cycle menstruel et infertilité** : ce sont des motifs habituels de consultation, ils peuvent être de sévérité variable à savoir :
 - **Aménorrhée** : absence totale des règles, elle constitue le signe le plus fréquent (plus de 90% des femmes ayant une HPRL ont une aménorrhée).

- **Oligoménorrhée** : diminution de la fréquence des règles, moins de 4 cycles par an.
- **Spanioménorrhée** : c'est l'allongement progressif des cycles.
- **Anovulation** : absence de l'ovulation (5% des cas), même si les règles sont bien régulières et une absence de sécrétion de progestérone ; ce trouble peut entraîner une infertilité.
- **Autres** : Certaines patientes présentent une prise de poids modérée, baisse de la libido, sécheresse vaginale et /ou dyspareunie et des signes cliniques d'hyperandrogénie (acné, excès de pilosité etc.) [27,30,33,41,42].

2.3.2. 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 en est à l'origine ; c'est plus souvent un syndrome tumoral (troubles visuels par compression du chiasma optique, céphalées) qui mènent à suspecter le diagnostic.

La gynécomastie étant un signe classique, avec rarement (moins de 10 % des cas) une galactorrhée. Les caractères sexuels secondaires sont le plus souvent normaux et le volume testiculaire conservé [15,17,27,41].

2.3.3. Dans les deux sexes

A long terme, la persistance d'une HPRL, du fait des conséquences qu'elle entraîne sur la sécrétion des stéroïdes sexuels, estrogènes chez la femme et testostérone chez l'homme, est responsable d'une déminéralisation osseuse [33,41].

2.4. 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 [32,33].

2.4.1. Pièges du diagnostic biologique**2.4.1.1. Unité d'expression des résultats de dosage de la PRL**

Malgré l'uniformisation de l'étalon international (voir 1.8.), 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 µg/L) varie suivant la technique utilisée. En conséquence ; il est souhaitable de toujours rendre les résultats de la prolactinémie en mUI/L (voir 1.8) 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 [7,26].

2.4.1.2. 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 (voir 1.6.)) 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 [7,15,41].

2.4.1.3. Effet crochet (hook effect)

Dans les dosages immunométriques (sandwich) (voir 1.7.) ; 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 [15,17].

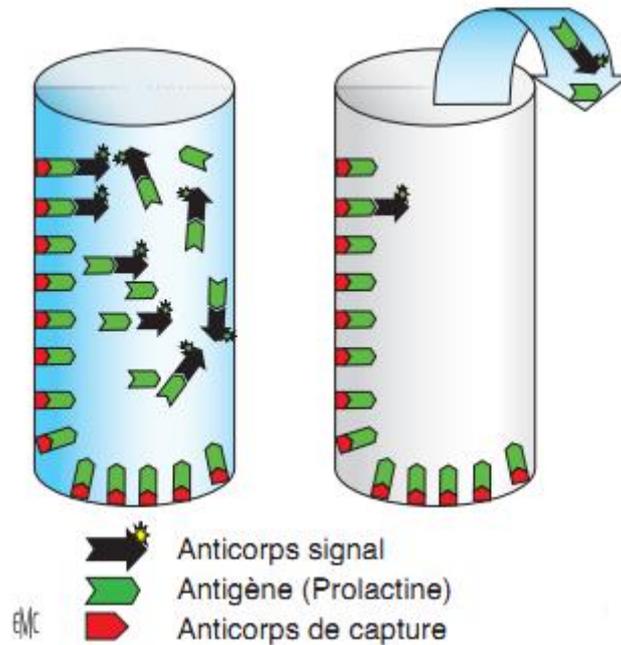


Figure 7: Représentation schématique de l'effet crochet [15]

2.5. Diagnostic étiologique

2.5.1. Etiologies d'une hyperprolactinémie

- **Adénomes à PRL** : c'est la cause la plus fréquente de l'HPRL non médicamenteuse. Il peut s'agir de microadénome ou de macroadénome, selon le diamètre de la tumeur.
- **Adénomes mixtes** : le plus souvent somatoprolactinique, plus rarement thyroïdoprolactinique.
- **HPRL de déconnexion** : voir 2.5.2.4.
- **Hypothyroïdie** : par augmentation de la TRH.
- **Insuffisance rénale**.
- **Syndrome des ovaires polykystiques** : s'accompagne parfois d'HPRL modérée.
- **Traumatismes thoraciques** : pouvant exercer une stimulation mamelonnaire
- **HPRL iatrogène** : voir 2.5.2.2.
- **Maladie hépatique**[26,38].

2.5.2. Pièges du diagnostic étiologique

2.5.2.1. Grossesse et allaitement

La situation physiologique la plus fréquente induisant une élévation du taux de PRL chez la femme ; ceci étant du au climat hyperestrogénique [7,15,30,32].

2.5.2.2. 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 antypsychotiques(neuroleptiques) [7,15,30].

Tableau III : principaux médicaments hyperprolactinémiant [43]

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.

2.5.2.3. 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 [7].

2.5.2.4. Hyperprolactinémies de déconnexion

Certaines anomalies du système nerveux central entraînent l'interruption du tonus inhibiteur de la dopamine. C'est une HPRL modérée [7,26,44].

2.5.2.5. Pièges de causes rares

-Sécrétion ectopique de PRL.

-Mutation induisant une perte de la fonction du récepteur de la PRL [7].

2.6. Traitement

Comme souvent en médecine, le traitement de la cause, quand il est possible, est recommandé en première intention.

2.6.1. Traitement médical

Fait appel aux agonistes dopaminergiques : bromocriptine (Parodel), Lisuride (Dopergine), Quinagolide (Norprolac), Cabergoline (Dostinex) ; se fixent aux récepteurs dopaminergiques type 2.

2.6.2. Chirurgie

De première intention dans les adénomes hypophysaires gonadotropes.

2.6.3. Radiothérapie

A peu de place [16,27,30,45].

CHAPITRE II

INSUFFISANCE RENALE CHRONIQUE

1. Généralités sur le rein

1.1. Structure

Les reins sont situés dans la région lombaire, dans le rétropéritoine. Ils comportent deux parties :

- **La partie médullaire interne** : formée de pyramides de Malpighi.
- **La partie corticale externe** : s'étend de la capsule rénale aux bases et entre les pyramides de Malpighi, elle abrite les glomérules.

Néphron: unité fonctionnelle du rein, il est composé de deux parties :

-Le corpuscule de Malpighi : situé dans le cortex rénal, il est constitué de la capsule de Bowman et du glomérule, lui-même logé dans la capsule.

-Le tube urinaire : formé de plusieurs parties à savoir tube contourné proximal, l'anse de Hénlé, le tube contourné distal et le canal collecteur

[46–48].

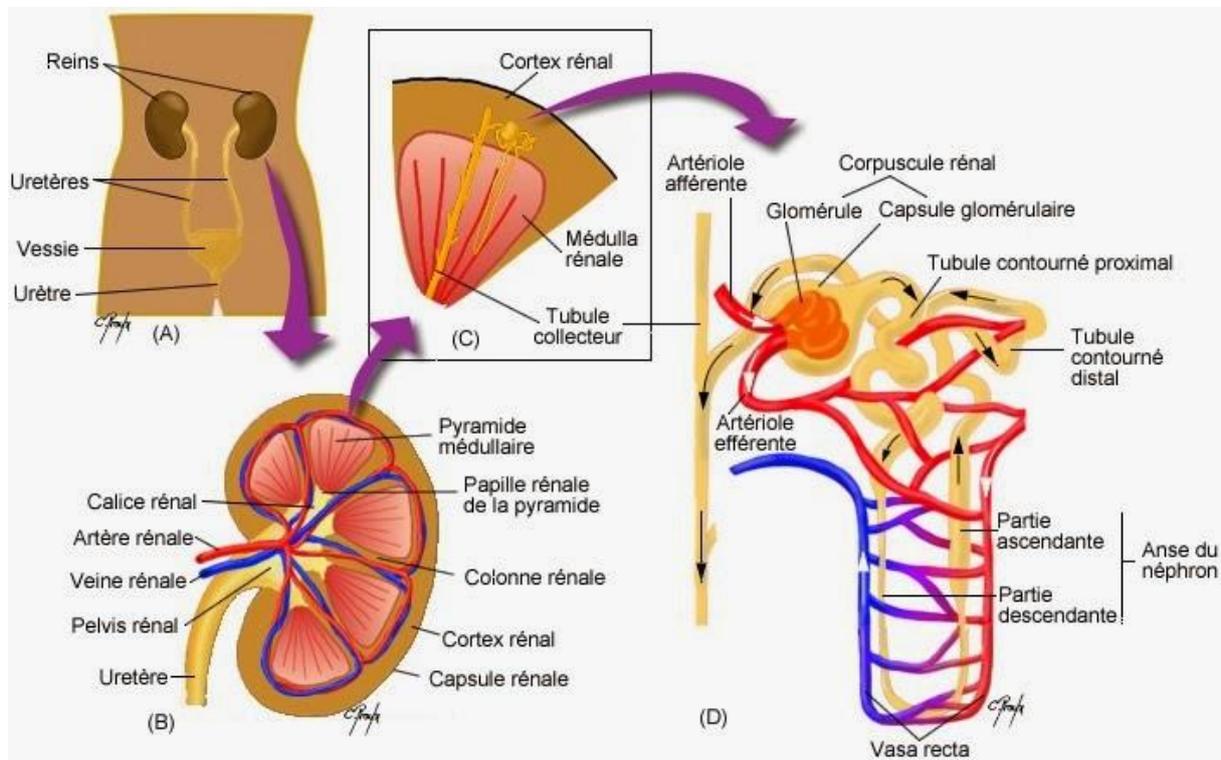


Figure 8 : Anatomie fonctionnelle du rein et du néphron (A) Position des reins dans le corps humain; (B) Coupe longitudinale d'un rein; (C) Pyramide médullaire et néphron; (D) Néphron [49]

1.2. Fonctions

Les reins normaux assurent trois grandes fonctions :

A. Une fonction d'élimination des déchets et d'excrétion des produits de dégradation du métabolisme cellulaire et des substances étrangères

La filtration du sang est effectuée dans chaque corpuscule de Malpighi ; l'urine primitive est formée par ultrafiltration du plasma. Puis transformation de l'urine primitive en urine définitive après réabsorption et sécrétion tubulaires.

B. Fonction de maintien de la composition du milieu intérieur donc du maintien de l'homéostasie de l'eau et des électrolytes

- Régulation du volume extracellulaire : le rein est l'organe ajustant l'excrétion du sodium qui est l'ion principal du volume extracellulaire retenant l'eau dans le secteur.
- Régulation acide-base : le rein et le poumon sont les deux organes principaux permettant la régulation du pH plasmatique pour le maintenir à une valeur entre 7,38 et 7,42.
- Métabolisme phosphocalcique : l'homéostasie phosphocalcique implique majoritairement les intestins, les os, les parathyroïdes et le rein. Cette régulation dépend de la parathormone (PTH) et de la vitamine D active (calcitriol) produite par le rein.

C. Fonctions endocrines

- Le rein est le seul organe capable de libérer dans la circulation sanguine de la rénine active (d'autres tissus peuvent sécréter de la pro-rénine dans la circulation).
- Le rein est également responsable de la synthèse de l'EPO. Molécule essentielle pour la production des érythrocytes donc au maintien de la masse des globules rouges.
- Le rein assure également la synthèse de calcitriol ; dérivé 1 α 25-dihydroxylé de la vitamine D[47,48].

2. Insuffisance rénale

2.1. Définition générale

L'IR est définie comme une diminution du pouvoir épurateur des reins et correspond donc à une diminution du nombre de néphrons fonctionnels.

Cependant, chaque néphron a un pouvoir d'adaptation tel qu'il peut largement modifier son débit glomérulaire selon la demande. C'est ainsi que lorsqu'un néphron n'est plus fonctionnel, son voisin peut à lui seul entièrement compenser cette déficience ; une diminution de 50% du nombre de néphrons fonctionnels n'aura donc aucune expression biologique.

Une IR ne deviendra donc biologiquement manifeste que lorsque la masse néphrotique fonctionnelle est réduite de plus de 60% [50].

On définit deux types d'IR :

2.2. Insuffisance rénale aiguë (IRA)

L'IRA se caractérise par une diminution brusque (en quelques heures à quelques jours) du DFG (débit de filtration glomérulaire) entraînant un syndrome de rétention azotée ainsi qu'un déséquilibre de l'homéostasie dont les traductions sont multi-viscérales.

2.2.1. IRA fonctionnelle (pré rénale)

Est définie par la baisse du DFG due à la survenue d'anomalies hémodynamiques intrarénales sans apparition de lésions parenchymateuses anatomiques.

Cette IRA est caractérisée par une réversibilité rapide avec la correction de la cause.

2.2.2. IRA post rénale (obstructive)

Toute obstruction de l'appareil excréteur rénal, quelque soit son niveau anatomique, peut induire une IRA post rénale.

Leur traitement repose sur la dérivation des urines.

En absence de traitement approprié, elles sont susceptibles d'engager le pronostic rénal.

Les lithiases sont les causes les plus fréquentes chez les sujets de moins de 50 ans. Au-delà de cet âge, ce sont les cancers de vessie, de prostate et utérins.

2.2.3. IRA parenchymateuses

Regroupe un grand nombre d'étiologies, le raisonnement se fait donc par compartiments anatomiques en distinguant les atteintes ; tubulaires, interstitielles, glomérulaires[51,52].

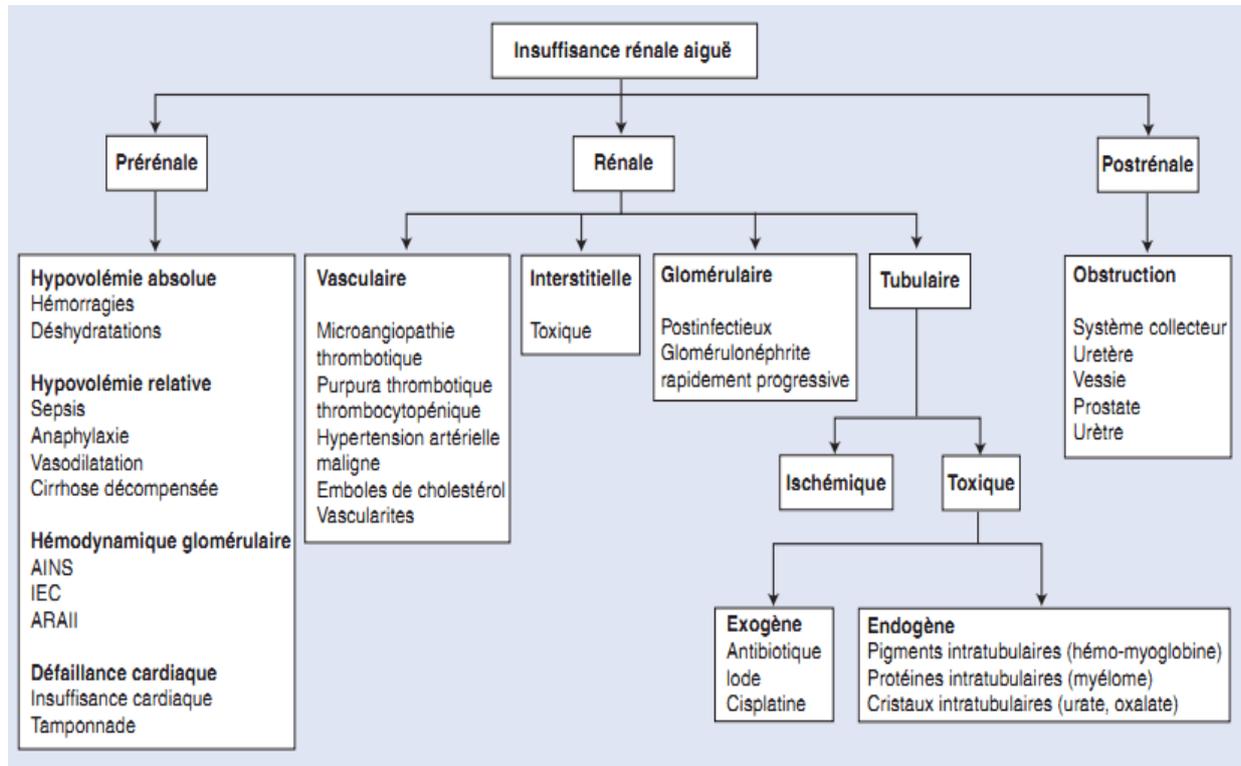


Figure 9 : Arbre décisionnel. Insuffisance rénale aiguë[52].

2.3. Insuffisance rénale chronique

Correspond à une diminution permanente du DFG ($<60\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$) depuis au moins trois mois, due à une perte progressive du nombre de néphrons fonctionnels secondaire à une maladie rénale affectant le glomérule, tube, interstitium, ou les vaisseaux[50,53,54].

2.3.1. Épidémiologie

L'IRC est un problème de santé publique, elle est deux fois plus fréquente chez l'homme que chez la femme. L'augmentation de la prévalence dans l'IRC avec DFG $<60\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ serait en partie expliquée par l'augmentation de la prévalence du diabète et de l'hypertension artérielle dans la population générale. La prévalence augmente aussi avec l'âge et chez la population à risque[55,56].

2.3.2. Les causes de l'IRC

- Infectieuses (pyélonéphrite chronique)
- Toxiques (phénacétine...)
- Immunologiques (lupus érythémateux...)
- Métaboliques (néphrocalcinose ...)
- Endocriniennes (diabète...)
- Néoplasiques (myélome...)
- Vasculaires (HTA...) [50].

2.3.3. Stades de l'IRC

Depuis 2002, la communauté médicale internationale a adopté une définition unique de la MRC et de ses stades indépendamment de la cause de la néphropathie. Cette définition implique l'estimation du DFG qui est obligatoirement rendue par les laboratoires et repose sur l'utilisation de la formule Chronic Kidney Disease-Epidemiology (CKD-EPI) [53,56–58].

La classification universellement utilisée aujourd'hui distingue 5 stades dont la MRC qui correspond aux situations caractérisées par la présence de signes biologiques de néphropathie ou par une diminution du DFG ;

Tableau IV : stades de l'IRC [57-58]

Stade	DFG(ml/min/1.73m ²)	Définition
1	>90	MRC avec DFG normale mais présence de marqueurs d'une atteinte rénale*
2	60-89	MRC avec DFG légèrement diminué
3	Stade 3A : 45-59 Stade 3B : 30-44	IRC modérée.
4	15-29	IRC sévère
5	<15	IRC terminale (IRCT)

*protéinurie, hématurie, leucocyturie, anomalies morphologiques ou histologiques ou marqueurs d'un dysfonctionnement tubulaire qui persiste plus de 3 mois.

2.3.4. Diagnostic de l'IRC

La plupart des maladies rénales sont asymptomatiques jusqu'à un stade tardif et requièrent la prescription d'explorations spécifiques.

Le diagnostic de l'IRC repose sur la mise en évidence d'anomalies morphologiques, histologiques ou biologiques :

- Les anomalies morphologiques sont détectées à l'échographie ;
- Les atteintes histologiques sont décrites par la ponction de biopsie rénale ;
- Les anomalies biologiques sont variables : une protéinurie et/ou une albuminurie exprimées en mg/j en cas de recueil sur 24 heures ou par le rapport de protéinurie et/ou albuminurie sur la créatininurie en mg/mmol ou mg/g, une hématurie, ou une leucocyturie. Pour affirmer le caractère chronique de la maladie rénale, définie par un DFG estimé à moins de 60 ml/min/1,73 m², doit être présent depuis plus de trois mois [58].

2.3.5. Eléments favorisant la chronicité

- **Maladie initiale** : une des causes de la progression de l'IR est la persistance du processus pathologique initial.
Mais, à partir d'un certain seuil de destruction néphronique, on observe une tendance à l'auto aggravation de la MRC indépendamment de la néphropathie initiale même si le processus qui a induit cette néphropathie est éteint. Cette aggravation est secondaire à la progression de lésions de sclérose glomérulaire et interstitielle correspondant souvent à la cicatrisation des lésions inflammatoires.
- **Sévérité de l'hypertension artérielle** : l'hypertension artérielle est présente chez la majorité des patients avec une IRC.
- **Protéinurie abondante** : plus la protéinurie est abondante, plus la détérioration est rapide.
- **Exposition au tabac** : facteur de progression de la MRC.
- **Exposition à des néphrotoxiques** ; médicamenteux, industriels ou environnementaux.
- **Facteurs ethniques** (progression plus rapide chez les sujets noirs que caucasiens).
- **Facteurs génétiques**, par exemple : polymorphisme des différents composants du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRA) (effet marginal et controversé)
- **Sexe** (controversé)[59–61].

2.3.6. Complications de l'IRC

- **Hématologiques** : essentiellement l'anémie secondaire à une baisse de production de l'EPO par les reins. Un déficit immunitaire par altération des fonctions leucocytaire et des troubles de l'hémostase se manifestant essentiellement par une tendance thrombotique.
- **Cardiovasculaires** : de type HTA par stimulation du système rénine angiotensine aldostérone, et une hypertrophie ventriculaire gauche favorisée par l'anémie.
- **Neuromusculaires** : elles sont d'origine centrale comme les AVC et les encéphalopathies ou périphériques telle que les crampes.
- **Hyperkaliémie** : est la complication métabolique la plus menaçante à court terme, et est à l'origine des troubles du rythme cardiaque.
- **Acidose métabolique**: une complication usuelle de l'IR elle est liée directement au défaut de tampon urinaire du à la réduction néphronique.
- **Surcharge hydro sodée** : à l'origine des œdèmes, dyspnée et HTA
- **Complications endocriniennes** : sont nombreuses, parfois latentes, témoignant du retentissement de la MRC sur de nombreuses fonctions de l'organisme.
 - **Les perturbations des fonctions sexuelles** : sont variables. La diminution de la libido chez les hommes peut être en partie psychique, ou secondaire à l'altération de l'état général, mais il peut également exister un hypogonadisme d'origine complexe. Une gynécomastie avec galactorrhée peut être observée, le rôle d'un excès de PRL a été incriminé. Des troubles de la menstruation sont fréquents chez les femmes.
 - **Hyperparathyroïdie secondaire** : Le déficit de production du calcitriol en raison d'une diminution de l'activité de la 1α -hydroxylase rénale est à l'origine des désordres phosphocalciques, puisqu'il entraîne une diminution de l'absorption intestinale du calcium, qui est à l'origine d'une hypocalcémie chronique responsable d'une hypersécrétion d'hormone parathyroïdienne.
 - Une insulino-résistance, une hypothyroïdie ainsi que des perturbations du métabolisme lipidique peuvent également être observées
 - **Troubles du métabolisme phosphocalcique et ostéodystrophie rénale** : l'ostéodystrophie rénale est constituée de deux types de lésions osseuses qui peuvent s'associer à des degrés divers, l'ostéomalacie (diminution de la formation osseuse) secondaire au déficit en métabolite actif de la vitamine D, et

l'ostéite fibreuse (destruction osseuse accélérée) secondaire à l'hyperparathyroïdie[50,56–58,62].

2.3.7. Traitement de l'IRC

2.3.7.1. Traitement conservateur

Il a comme buts :

- **Ralentir la progression de l'IRC** : l'ANAES préconise des interventions spécifiques pour chaque stade de la MRC et IRC.
- **Dépistage et traitement de complications spécifiques** : consiste en la correction de l'anémie et de l'acidose métabolique, avec traitement des troubles phosphocalciques, de l'hyperuricémie et de l'hyperkaliémie.
- **Prise en charge des facteurs cardiovasculaires** : les insuffisants rénaux sont classés parmi les patients à haut risque cardiovasculaire, de ce fait, le contrôle du diabète et de la dyslipidémie est indispensable, la prise en charge de l'obésité et l'arrêt du tabac sont fortement recommandés.
- **Préparer la prise en charge de l'IRCT** (transplantation et dialyse)[56].

2.3.7.2. Traitement de suppléance

L'objectif du suivi de patient insuffisant rénal chronique est de retarder au maximum le moment où l'épuration extrarénale (EER) doit être débutée, et au même temps de permettre au patient de débiter l'EER avec le moins de complications possibles[60].

Le traitement de suppléance est indiqué à partir d'une clairance <10ml /min et en présence de signes cliniques et biologiques.

A. Epuration extrarénale

Sont définies par l'hémodialyse et la dialyse péritonéale, dont les objectifs sont :

- Epurer des « substance endogènes toxiques pour l'organisme ».
- Assurer l'homéostasie du milieu intérieur (sodium, potassium, acide-base...)
- Contrôler la volémie.
- Permettre la nutrition.
- Traiter les sepsis.
- Epurer des substances toxiques exogènes (indications non rénales de l'EER)[63–65].

- **Dialyse péritonéale**

Consiste à utiliser la paroi endothéliale des capillaires du mésothélium péritonéal comme surface d'échange entre le sang et le dialysat infusé dans la cavité péritonéale[66-68].

- **Hémodialyse**

Les échanges ont lieu de part et d'autre de la membrane semi-perméable du rein artificiel entre le sang provenant d'un abord vasculaire et dialysat circulant de l'autre côté de la membrane.

Le circuit extra corporel nécessite une anti coagulation pendant les séances d'hémodialyse [66–68].

B. Transplantation

S'il existe un donneur compatible[56,69].

CHAPITRE III

HYPERPROLACTINEMIE ET INSUFFISANCE RENALE CHRONIQUE

L'IRC est responsable de nombreux désordres métaboliques qui peuvent avoir des conséquences sur la fonction reproductive [70].

1. Insuffisance rénale chronique et axe gonadotrope prolactinique

1.1. Chez l'homme

1.1.1. Perturbation de la fonction gonadique

Plusieurs aspects de la fonction reproductive masculine sont altérés en cas d'IRC. Ainsi l'IRC entraîne un hypogonadisme hypergonadotrope, une HPRL, des altérations spermatiques, une baisse de la libido et une DE[70].

➤ Mécanismes physiopathologiques de la dysfonction gonadique

A. Hypogonadisme hypergonadotrophique

- Un hypogonadisme primitif ; des études ont montré que les cellules de Leydig, productrices de testostérone, ont une perte de la sensibilité à l'hCG humaine et une inhibition de leurs récepteurs à la LH. L'histologie testiculaire des patients hémodialysés retrouve des calcifications et de la fibrose interstitielle avec des lésions des tubes séminifères.
- Un hypergonadisme inefficace : la concentration plasmatique de LH augmente corrélativement à la détérioration de la fonction rénale ; ceci a été expliqué par la diminution de la clairance de LH et GnRH par le rein et une diminution du rétrocontrôle négatif exercé par la testostérone sur la synthèse de LH.

En effet, Veldhuis et al. ont montré que l'IRC était associée à une diminution de la durée des sécrétions pulsatiles de LH sans modifications de leur fréquence. L'étude d'Hylander, réalisée au sein d'une cohorte de 101 patients en IRC, a montré que la sévérité de la MRC est linéairement corrélée à une diminution des concentrations sériques de testostérone totale et libre et à une augmentation significative de la LH.

La physiopathologie de cet hypogonadisme hypergonadotrope est multifactorielle imparfaitement expliquée, et principalement liée à la dérégulation de l'axe hypothalamo-hypophysaire par les perturbations métaboliques induites par la MRC.

Un déficit androgénique et un déclin de la sensibilité des cellules de Leydig à la LH sont associés à l'IRC même avec une réduction modérée de la filtration glomérulaire.

Un facteur sérique (présent dans l'urémie) inhiberait le récepteur à la LH rendant les cellules de Leydig moins sensibles à la stimulation par la LH. Cette réduction de la

production de testostérone est associée à une augmentation de sa clairance métabolique sont à l'origine de la diminution des taux sériques de testostérone.

En plus, on assiste avec la dialyse à une élimination d'une partie de la testostérone ce qui aggrave les troubles sexuels.

- Sur le plan central, il a été observé des taux de gonadotrophines (FSH et LH) significativement augmentés chez ces patients. Ces modifications sont essentiellement dues à la levée du rétrocontrôle négatif des testicules sur l'axe hypothalamo-hypophysaire et à la baisse de l'intensité des pics de GnRH.
- De nombreux traitements prescrits chez les patients en IRC sont susceptibles d'interférer avec la production de testostérone. Il s'agit notamment des inhibiteurs de l'enzyme de conversion, de la spironolactone, du kétoconazole, des glucocorticoïdes, des statines ou du cinacalcet.

B. Hyperprolactinémie

- La réduction de la clairance de la PRL, physiologiquement éliminée par le métabolisme rénal, induit une HPRL entraînant une altération de la pulsatilité de la GnRH.

C. Vieillessement

- Le déficit androgénique lié à l'âge (DALA), qui constitue également une cause d'hypogonadisme fréquente, en égard à la moyenne d'âge des patients atteints de la MRC terminale. Une accélération du vieillissement liée au stress oxydatif induit par l'hyperuricémie chronique a été décrite chez les patients en IRC.

D. Dénutrition et inflammation chronique

- La dénutrition et l'inflammation chronique présentées par les patients en IRC ont été également incriminées dans la dysfonction testiculaire.

E. Carence en zinc

- Une carence en zinc a enfin également été directement incriminée [15,50,70–74].

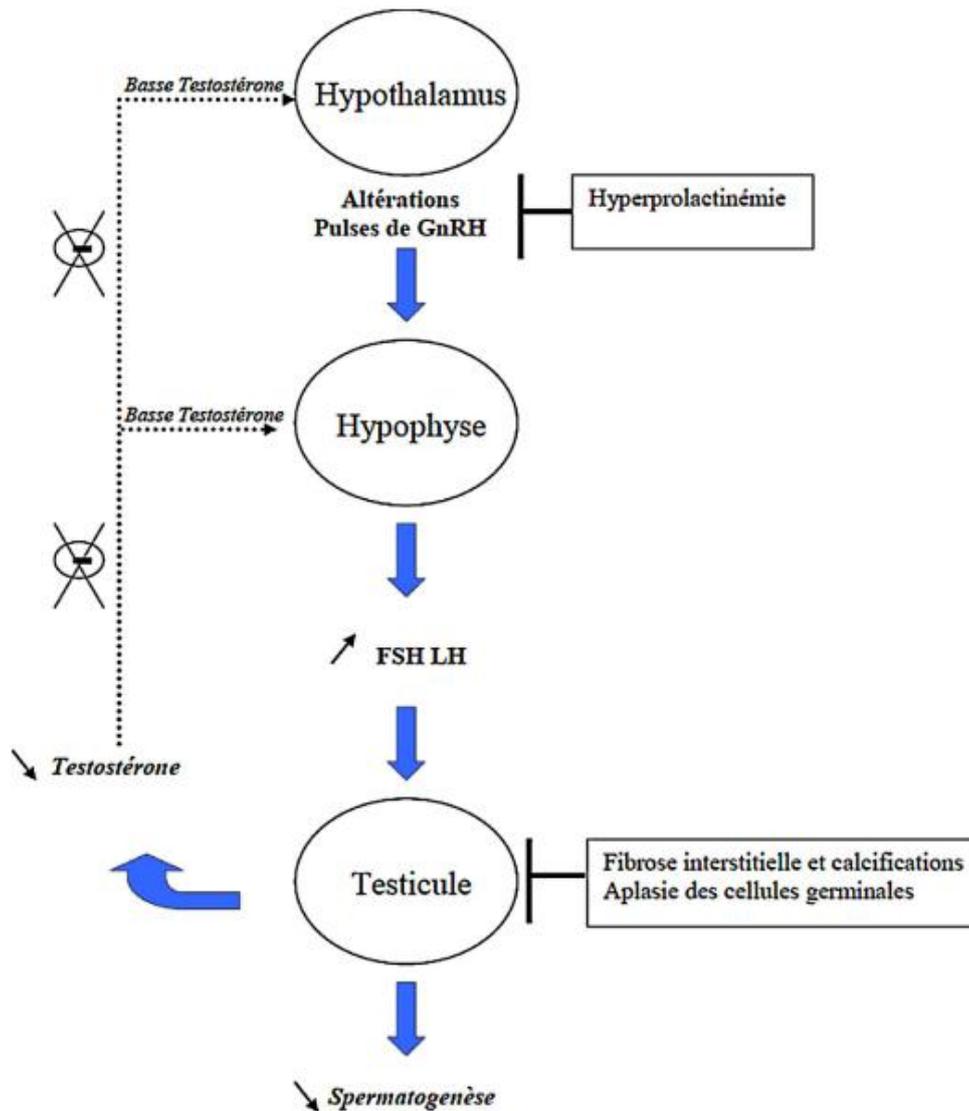


Figure 10: Axe hypothalamo-hypophysaire-gonadique de l'homme insuffisant rénal chronique. L'IR s'accompagne d'un hypogonadisme hypergonadotrope, des lésions histologiques du testicule entraînant une baisse de la testostérone plasmatique levant le rétrocontrôle négatif de celle-ci sur l'axe hypothalamo-hypophysaire. L'HPRL est un facteur qui se surajoute[70].

1.1.2. Prise en charge

➤ Chez la population générale

Les agonistes de la dopamine sont le traitement de référence et normalisent le plus souvent à eux seuls tous les aspects de la fonction sexuelle.

Ce traitement pharmacologique n'est pas obligatoirement définitif. En cas de normalisation de la PRL, s'il n'existe pas de macroadénome, il convient de l'interrompre périodiquement (tous les 1 à 2 ans) et de redoser la PRL après arrêt [75].

➤ Chez les hémodialysés

-En général, la prise en charge en hémodialyse améliore transitoirement tous ces symptômes, probablement par réduction de la résistance des cellules de Leydig à la LH qu'occasionne l'intoxication urémique.

-Le traitement du déficit androgénique passe par la prescription d'hormones mâles (ProvironE).

-L'introduction récente de l'érythropoïétine (EPO) a permis également d'améliorer les troubles sexuels, probablement par l'amélioration de l'élan vital qu'occasionne la correction de l'anémie.

-L'utilisation des drogues ayant un effet délétère sur ces symptômes sexuels doivent enfin être évitées : hormones (antiandrogènes, oestroprogestatifs, spironolactone, cimétidine) substances vasoactives (Clonidine, bêtabloqueurs, méthyldopa,...), barbituriques et autres psychotropes (benzodiazépine, phénothiazines, tricycliques, IMAO)[50,76].

1.2. Chez la femme**1.2.1. Perturbation de la fonction gonadique**

- La majorité des femmes hémodialysées en âge de procréer présentent des irrégularités menstruelles, des ménorragies, une anovulation et une infertilité. Avec l'aggravation de l'IR, les irrégularités menstruelles progressent vers l'oligoménorrhée puis vers l'aménorrhée. Le degré de sévérité de ces symptômes est lié à la durée et à la gravité de l'IRC.
- Les taux de grossesses spontanées au cours de l'IRC sont bien inférieurs aux taux observés dans la population de femmes en âge de procréer[3,70,71].

1.2.2. Mécanismes physiopathologiques de la dysfonction gonadique

- Les taux circulants d'estradiol et de progestérone sont diminués et la morphologie endométriale est anormale chez 80 % des femmes hémodialysées
- Il est observé, chez les femmes hémodialysées des modifications du profil de sécrétion de la LH avec des taux plasmatiques plus élevés associés à une absence de cyclicité et une absence de pic de sécrétion, donc une absence d'ovulation. Les taux de FSH sont également augmentés.

Ces altérations de sécrétion des gonaotrophines s'expliquent en partie par une altération de la pulsativité de la GnRH due à une possible augmentation de la leptine (protéine cytokine-like qui aurait un effet permissif sur la sécrétion hypothalamo-hypophysaire de gonadotrophines) par diminution de sa clairance métabolique.

- Une HPRL s'observe chez 60 % des femmes sous hémodialyse, cette HPRL entraîne une altération de la pulsativité de GnRH.
- Ces perturbations endocriniennes ont pour conséquence une dysovulation d'origine multifactorielle expliquant en grande partie les troubles du cycle et donc de la fertilité [70,71,77].

1.2.3. Prise en charge

L'introduction récente d'EPO ainsi que l'optimisation de l'efficacité des dialyses, ont chez certaines patientes, permis de redéclencher un cycle menstruel et quelques grossesses ont même été rapportées sans toutefois avoir pu être menées à terme[50].

1.3. Impact de la transplantation rénale

La transplantation rénale est le traitement de choix de l'IRCT. Elle permet la normalisation des désordres métaboliques et endocriniens liés à l'IRC [78] .

2. Hyperprolactinémie au cours de l'insuffisance rénale chronique**2.1. Données historiques**

Une étude publiée en 1984 dans La revue de Médecine Interne ; intitulée : « Gynécomastie et IRC en hémodialyse périodique, Mise en évidence de la diminution de la fraction libre de testostérone », a montré qu'il existe chez les patients hémodialysés périodiques un hypogonadisme de type périphérique associé à une HPRL.

Une HPRL a été retrouvée chez 50 à 70% des femmes subissant une dialyse chronique et chez 25 à 50 % des hommes subissant une dialyse chronique et a été invoquée comme l'une des nombreuses causes de l'infertilité et de la DS qui se produit chez les patients atteints de l'IRC.

Dans une étude publiée en 1985 dans American Journal of Kidney Disease, intitulée « Hyperprolactinemia in Patients With Renal Insufficiency and Chronic Renal Failure Requiring Hemodialysis or Chronic Ambulatory Peritoneal Dialysis », ils ont montré qu'en absence des médicaments hyperprolactinémisants, l'HPRL survient uniquement chez 18.3% des patients souffrant d'IRC qui ne nécessitent pas de dialyse, et lorsqu'une HPRL existe, elle est modérée c'est-à-dire inférieure à 100 ng/ml (2120 μ UI/ml).

Une étude publiée en 2002 dans « International Journal of Impotence Research » intitulée « Erectile dysfunction: prevalence and associated variables in patients with chronic renal failure » ont trouvé que l'HPRL est une anomalie retrouvée chez 25 à 55 % des patients IRC[79–81].

2.2. Mécanismes de l'hyperprolactinémie au cours de l'insuffisance rénale chronique

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[70,71,82,83].

-Une carence en zinc peut être retrouvée chez certains patients insuffisants rénaux. Les causes de cette carence sont soit un apport alimentaire diminué ; soit une malabsorption ou une capture de zinc par la dialyse. La carence en zinc liée à l'IR a été décrite comme potentiellement néfaste pour la vie sexuelle. En effet, cette carence peut entraîner une diminution de la testostérone, une augmentation de la PRL et une dégradation de la spermatogenèse. Cliniquement elle est corrélée à une baisse de la libido et à la DE[76,84].

-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[85].

2.3. Conséquences de la prise en charge thérapeutique de l'IRC et HPRL

-Les transfusions à répétitions dans le cadre du traitement de l'anémie de l'insuffisant rénal chronique engendraient des intoxications au fer avec hémochromatose et ses manifestations cutanées (porphyrine cutanée tardive).

Le fer libre « LPI ou Labile plasmatique iron », présentant la propriété de pénétrer de manière dérégulée dans les cellules et de provoquer des réactions d'oxydation responsables de la formation de radicaux libres. Le LPI est responsable des lésions tissulaires observées chez les

patients présentant une surcharge en fer. Les principaux organes cibles de la surcharge en fer sont le cœur, le foie et les glandes endocrines.

-Il a été montré que la correction de la carence en zinc chez les patients insuffisants rénaux pouvait entraîner une amélioration de la fonction sexuelle et de l'érection. Sur le plan biologique cette correction entraîne une augmentation de la testostérone, une diminution de la LH, de la FSH et de la PRL. Une amélioration du spermogramme peut aussi être observée après traitement.

-Chez le patient greffé, la transplantation améliore les troubles endocriniens avec des taux de testostérone, de LH, de FSH et de PRL qui tendent à revenir à la normale.

Ainsi, on constate souvent un retour de la libido et une amélioration de la qualité de la vie sexuelle[50,76,78,86,87].

2.4. Prise en charge de l'hyperprolactinémie en cas d'insuffisance rénale chronique

Les femmes en IRC avec augmentation des niveaux de PRL nécessitent un traitement avec la bromocriptine et l'amélioration est constatée chez les patientes avec sécrétion cyclique de GnRH[83].

PARTIE PRATIQUE

Introduction

Compte tenu de l'augmentation régulière de l'incidence et de la prévalence de l'IRC, cette pathologie est devenue une cause fréquente de morbi-mortalité et un véritable problème de santé publique.

Jadis, la première préoccupation thérapeutique chez ces patients était surtout de prolonger leur espérance de vie. Actuellement, on assiste à une amélioration de leur prise en charge qu'il est temps de songer à améliorer leur qualité de vie.

L'IRC cause d'importants dysfonctionnements de l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique avec en particulier une HPRL qui est à l'origine de nombreux troubles sexuels.

La première étude épidémiologique sur les troubles sexuels chez l'IRC était réalisée en 1972. Depuis lors, la majorité des études épidémiologiques, bien que peu nombreuses, a suggéré que l'importance des problèmes sexuels chez ces patients est bien fondée et mérite d'être approfondie.

Si les données descriptives de la DS ont été largement étudiées chez l'homme, elles restent limitées chez la femme.

A travers notre travail, nous visons à étudier l'HPRL chez la population de patients insuffisants rénaux chroniques en stade d'hémodialyse du CHU de Tizi Ouzou.

Nous avons ainsi tracé comme objectifs l'estimation de la fréquence hospitalière de l'HPRL chez les insuffisants rénaux en stade d'hémodialyse ainsi que les circonstances de sa survenue suivant les étiologies et les répercussions de l'IRC.

Nous cherchons également à évaluer l'ampleur de cette HPRL sur les fonctions reproductives et le bilan de fertilité.

Les données cliniques et biologiques récupérées seront exploitées afin de décrire la population d'insuffisants rénaux chroniques au stade d'hémodialyse du CHU de Tizi Ouzou.

1. Matériel et méthodes

1.1. Type de l'étude, période et lieu

Il s'agit d'une étude transversale à visée analytique, étalée sur une période de 5 mois, de novembre 2016 jusqu'à Mars 2017, au niveau des services de néphrologie-hémodialyse et du laboratoire de biochimie du CHU Tizi Ouzou.

1.2. Population

Notre étude a visé l'ensemble des patients souffrant d'une IRCT et bénéficiant d'une épuration extra rénale périodique au niveau des services déjà cités.

Le service compte 136 patients hémodialysés chroniques répartis sur deux centres, nous avons réalisé l'étude sur 90 patients.

1.2.1. Critères d'inclusion

Patients hémodialysés chroniques du service de néphrologie-hémodialyse du CHU Tizi Ouzou.

1.2.2. Critères d'exclusion

- Autres causes d'hyperprolactinémie (adénome à prolactine etc.)
- Malades transférés dans un autre centre ou clinique d'hémodialyse.

1.3. Matériel

- Prélèvements sanguins
- Centrifugeuse
- Micropipette et embouts
- Automate Cobas e411 et Architect i1000

1.4. Modalités de recueil des données

1.4.1. Fiche d'enquête individuelle (voir annexe I)

Cette étude a été menée à l'aide d'une fiche d'enquête individuelle préétablie à partir des objectifs fixés concernant les patients hémodialysés chroniques. 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, le poids

Partie 2 : données cliniques

- Volet 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)
 - Cause de l'hyperprolactinémie (à partir des dossiers ou de l'entretien individuel)
 - Traitements en cours notamment ceux interférant avec l'hyperprolactinémie.
- Volet concernant l'IRC
 - La néphropathie initiale
 - Les antécédents
 - Début de dialyse,
 - Fréquence de dialyse (nombre de séances par semaine).

Partie 3 : données biologiques

- Urée sanguine.
- Créatinine plasmatique.
- Hémoglobine (Hb)

1.4.2. Dosages biologiques

Le dosage de la PRL a été fait dans le cadre de notre travail concernant toute la population d'étude, suivi par un second dosage de confirmation sur un échantillon de 15 patients.

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

Une trentaine de patients ont bénéficié d'un bilan de fertilité complet :

- Femmes : FSH, LH, oestrogènes
- Hommes : FSH, LH, testostérone.

Les dosages ont été réalisés 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).
- **Urémie :** 0.1-0.5 g/l
- **Créatininémie :** 6-13 mg/l

Le débit de filtration glomérulaire (DFG) : calculé par l'équation MDRD :

$$\text{DFG} = 186 \times \text{créa}^{-1.154} (\text{mg/dl}) \times \text{âge}^{-0.203} (\text{années}) (\times 0.742 \text{ si sexe féminin})$$

1.5. Démarche analytique

1.5.1. 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.

1.5.2. 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).

1.5.3. 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.

1.5.4. 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 antiPRL spécifique biotinylé formant un premier complexe.

Dans un deuxième temps, un anticorps monoclonal antiPRL 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 12 ci après.

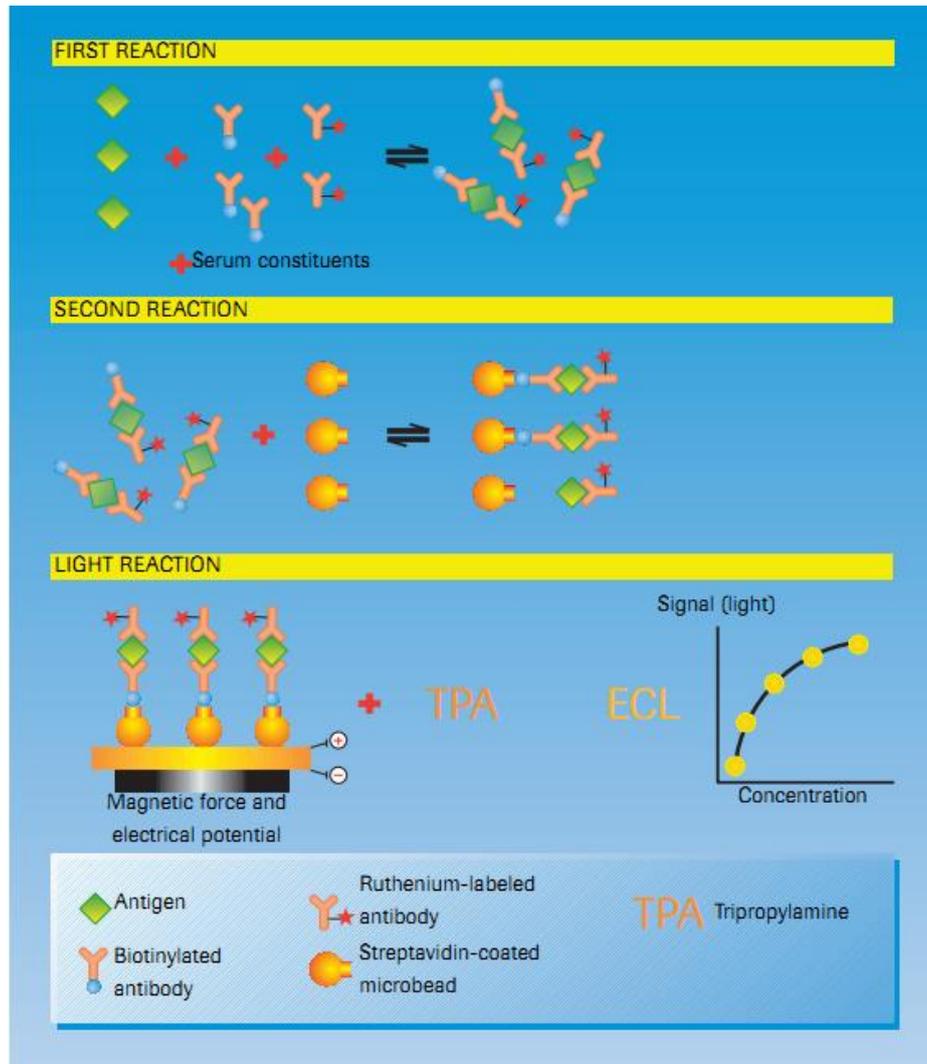


Figure 12 : Principe du dosage compétitif

➤ **Mode opératoire**

Pour garantir le bon fonctionnement du test, se conformer aux instructions relatives à l'analyseur utilisé indiquées dans la présente notice.

➤ **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 $\times 21,2 = \mu\text{UI/ml}$ (mUI/l)

Architect i1000 :

Concentration en ng/ml $\times 21 = \mu\text{UI/ml}$ (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 labiotine (<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 (Voir fiche technique en annexe III).

B. Architect i1000

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 (voir annexe III).

1.6. Méthodes statistiques

Les données recueillies ont été saisies sur WINDOWS 7 dans les logiciels WORD et EXCEL version 2007, XLSTAT version 2009 et version 2017.

L'analyse statistique a été effectuée à l'aide du logiciel Statistical Package of Social Sciences version 22 (SPSS) et du logiciel Epi Info 6.

- La valeur de p significative a été retenue pour $p < 0,05$.
- Test de Student (pour des effectifs supérieurs à 30, comparaison de moyennes)
- Test de khi deux (effectifs calculés ≥ 5)
 - Quant un ou plusieurs des effectifs calculés est (sont) compris entre 3 et 5 ; nous avons réalisé la correction de Yates.
 - Quant un ou plusieurs des effectifs calculés est (sont) < 3 ; nous avons réalisé le test exacte de Fischer.
- Test de Fischer pour échantillons appariés.

2. Résultats

Dans notre étude, nous avons inclus 90 patients hémodialysés chroniques.

2.1. Description de la population d'étude

2.1.1. Répartition des patients selon le sexe

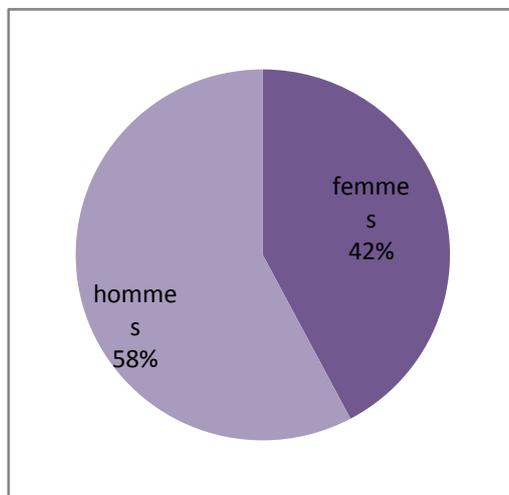


Figure 13 : Répartition des patients selon le sexe

La répartition des patients selon le sexe a montré que notre population, qui regroupe 90 patients, est répartie comme suit : 52 hommes soit 57.78 % avec un sexe-ratio (H/F) de 1.37.

D'après ces résultats, nous avons noté que l'IRC est plus prédominante chez le sexe masculin.

2.1.2. Répartition des patients selon l'âge

2.1.2.1. Répartition en tranches d'âge

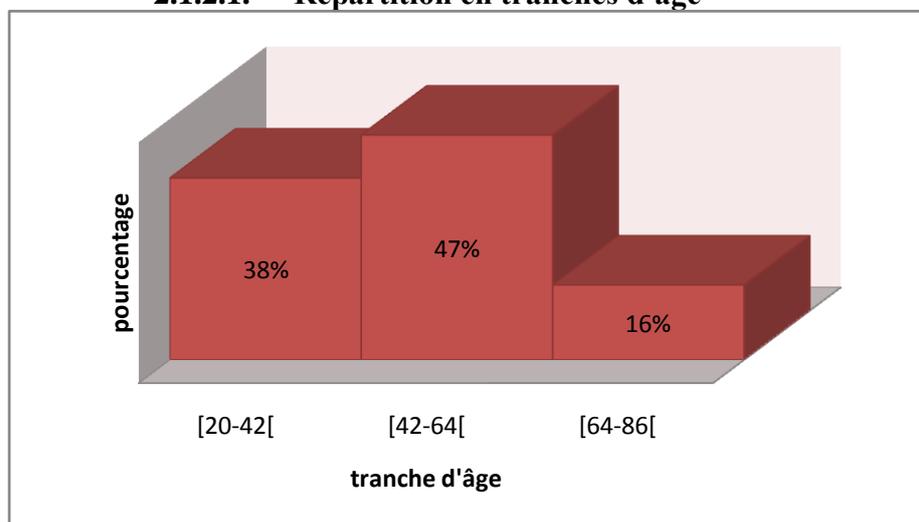


Figure 14 : Répartition des patients en tranches d'âge

Dans notre population, environ la moitié (47% des patients) avait un âge entre 42 et 64 ans, 38% entre 20 et 42 ans, et uniquement 16 % entre 64 et 86 ans.

2.1.2.2. Répartition des patients hémodialysés selon l'âge et selon l'âge au début de dialyse

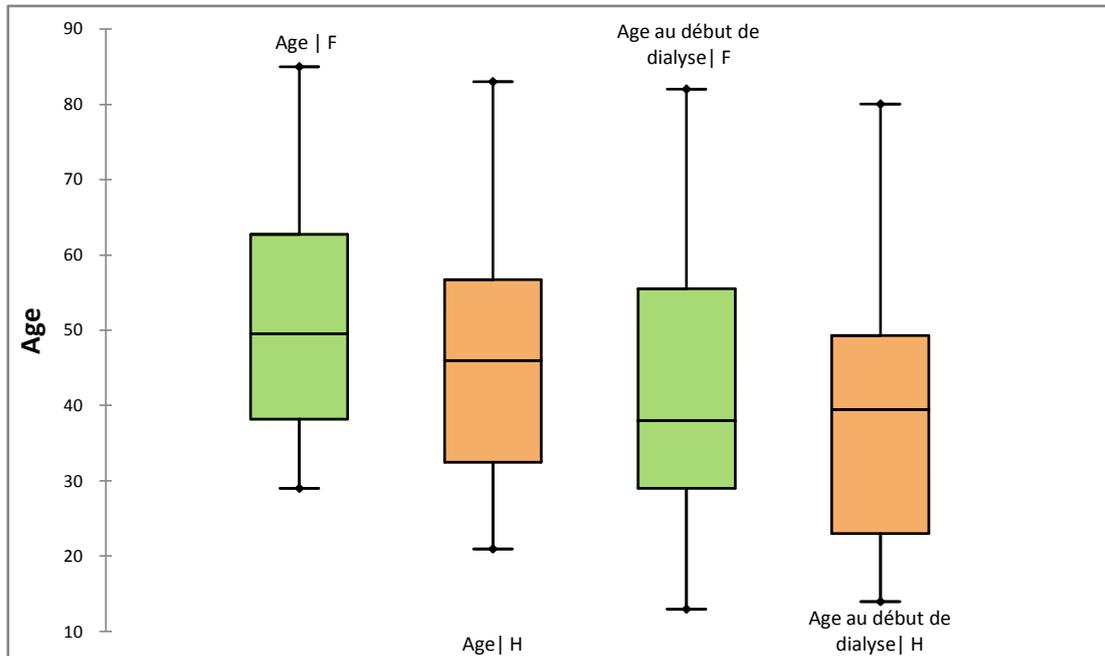


Figure 15 : Représentation des l'âge des patients et de leurs âges au début de dialyse

L'âge moyen de l'ensemble des patients était de 48.26 ± 15.74 ans [21 ; 85 ans]

La moyenne d'âge des femmes était de 52.08 ans avec des extrêmes allant de 29 à 85 ans. Pour les hommes, la moyenne était de 45.46 ans avec des extrêmes allant de 21 à 83 ans.

L'âge moyen de nos patients au début de dialyse était de 39.86 ± 17.11 ans [13 ; 78.67 ans].

La moyenne d'âge des femmes au début de dialyse était de 42.22 ans.

La moyenne d'âge des hommes était de 38.14 ans au début de dialyse.

Il y avait une prédominance des âges jeunes chez les hommes et des âges avancés chez les femmes.

2.1.3. Répartition des patients selon les paramètres cliniques

2.1.3.1. Répartition selon la néphropathie initiale

2.1.3.1.1. Prévalence hospitalière totale des néphropathies initiales

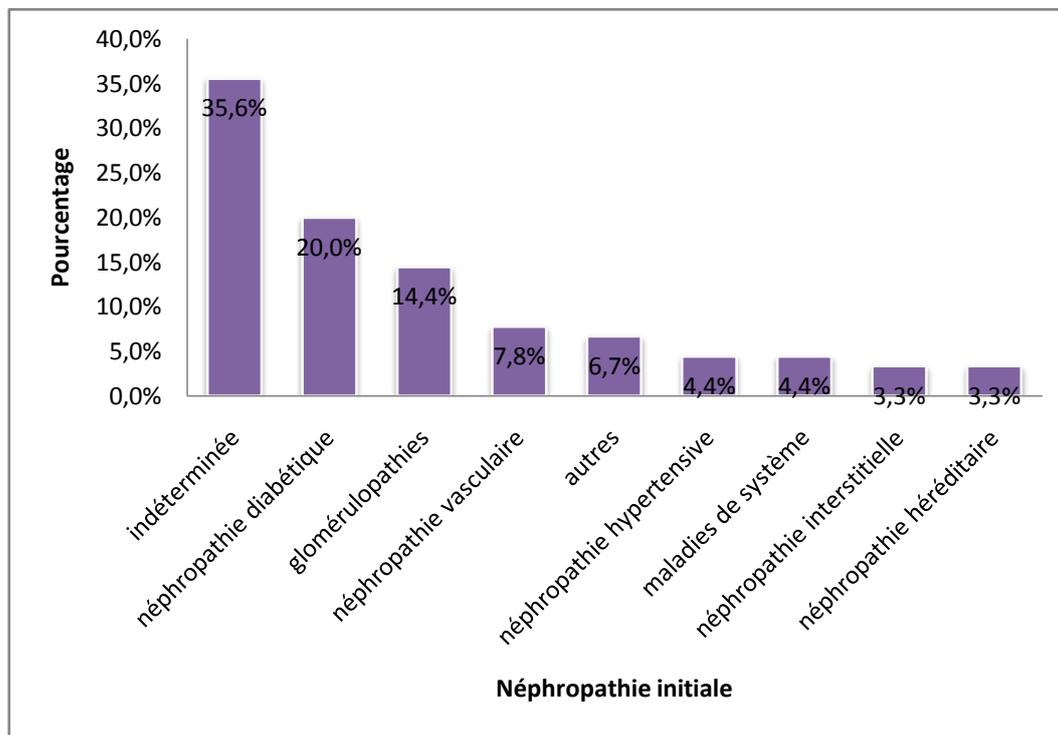


Figure 16 : Répartition des patients selon les néphropathies initiales

Dans notre étude, la répartition des patients selon l'étiologie de l'IRCT a montré que la majorité des étiologies étaient indéterminées, parmi les étiologies connues ; la néphropathie diabétique et les glomérulopathies étaient les plus fréquentes (20 % et 14% respectivement)

2.1.3.1.2. Fréquence hospitalière des néphropathies initiales chez les deux sexes

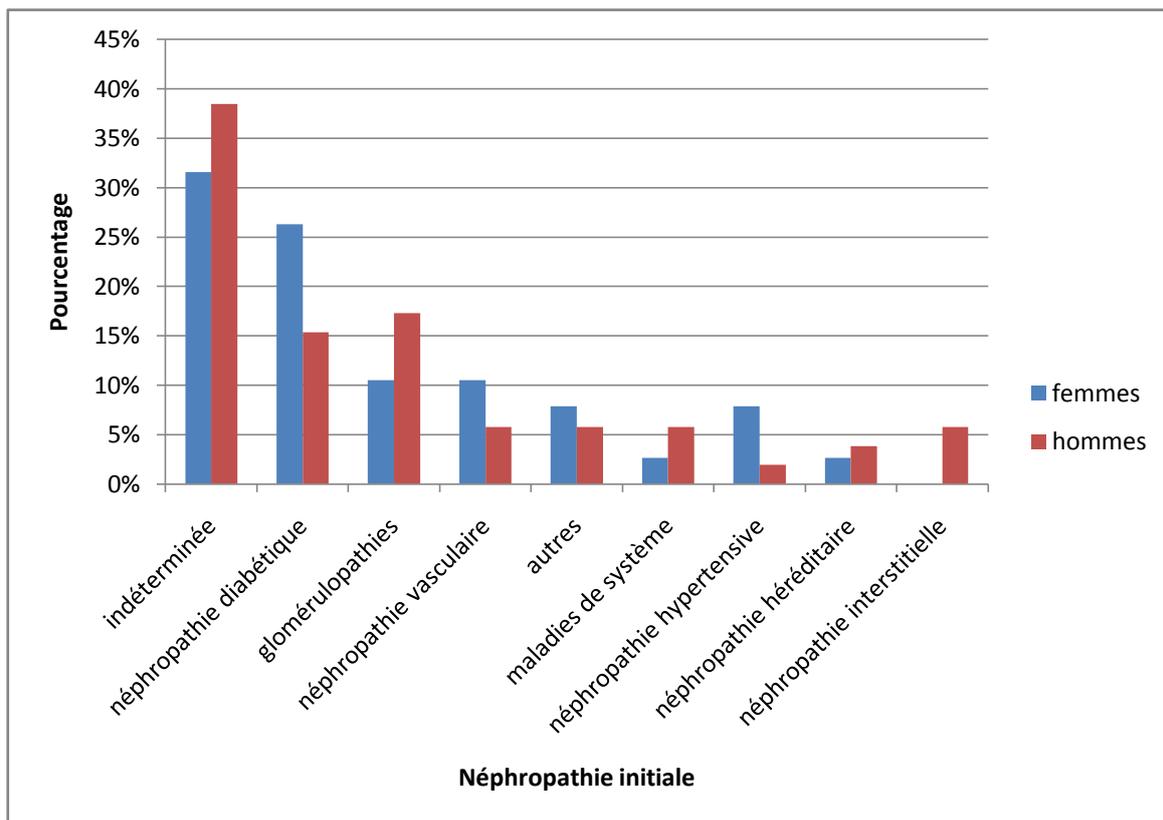


Figure 17 : Pourcentage des femmes et hommes atteints des différentes néphropathies initiales

Nous avons remarqué que la néphropathie diabétique, la néphropathie vasculaire et la néphropathie hypertensive étaient plus fréquentes chez les femmes. Tandis que les glomérulopathies, la néphropathie interstitielle et les maladies de système étaient plus fréquentes chez la population masculine.

2.1.3.1.3. Répartition des néphropathies initiales suivant l'âge au début de dialyse

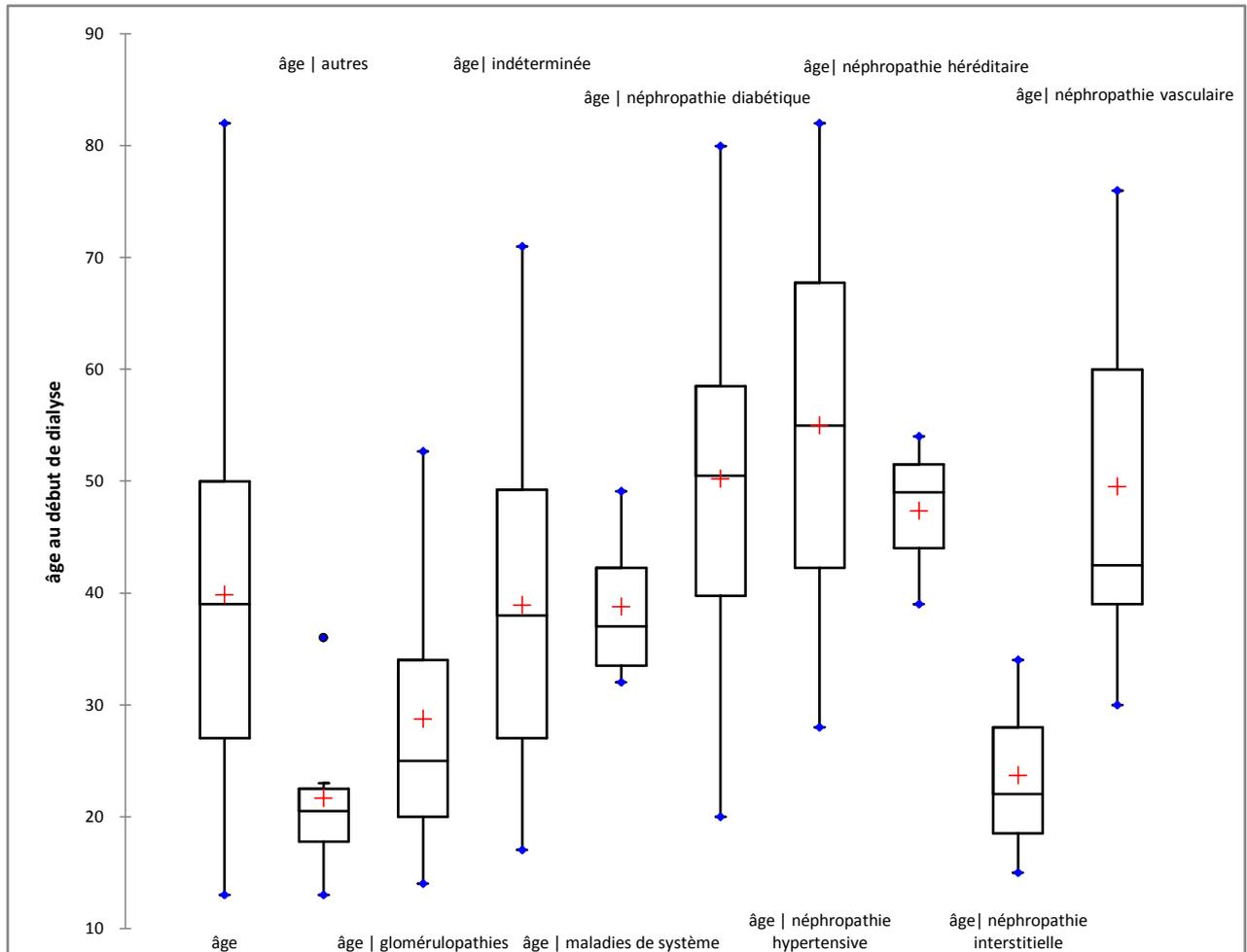


Figure 18 : Répartition des néphropathies initiales selon l'âge au début de dialyse

Le graphique a montré que les glomérulopathies, les néphropathies interstitielles et autres pathologies engendrent une IRCT, requérant une hémodialyse, à un âge jeune ; 28.74 ± 12.36 , 23.67 ± 9.6 et 21.66 ± 7.84 ans respectivement.

Tandis que la néphropathie diabétique, la néphropathie hypertensive et la néphropathie vasculaire sont des étiologies aboutissant à une IRCT à un âge avancé ; 50.20 ± 16.9 , 55.00 ± 23 et 49.50 ± 16.39 ans respectivement.

2.1.3.2. Répartition des patients suivant les antécédents de l'insuffisance rénale terminale

2.1.3.2.1. Antécédents chez l'ensemble des patients

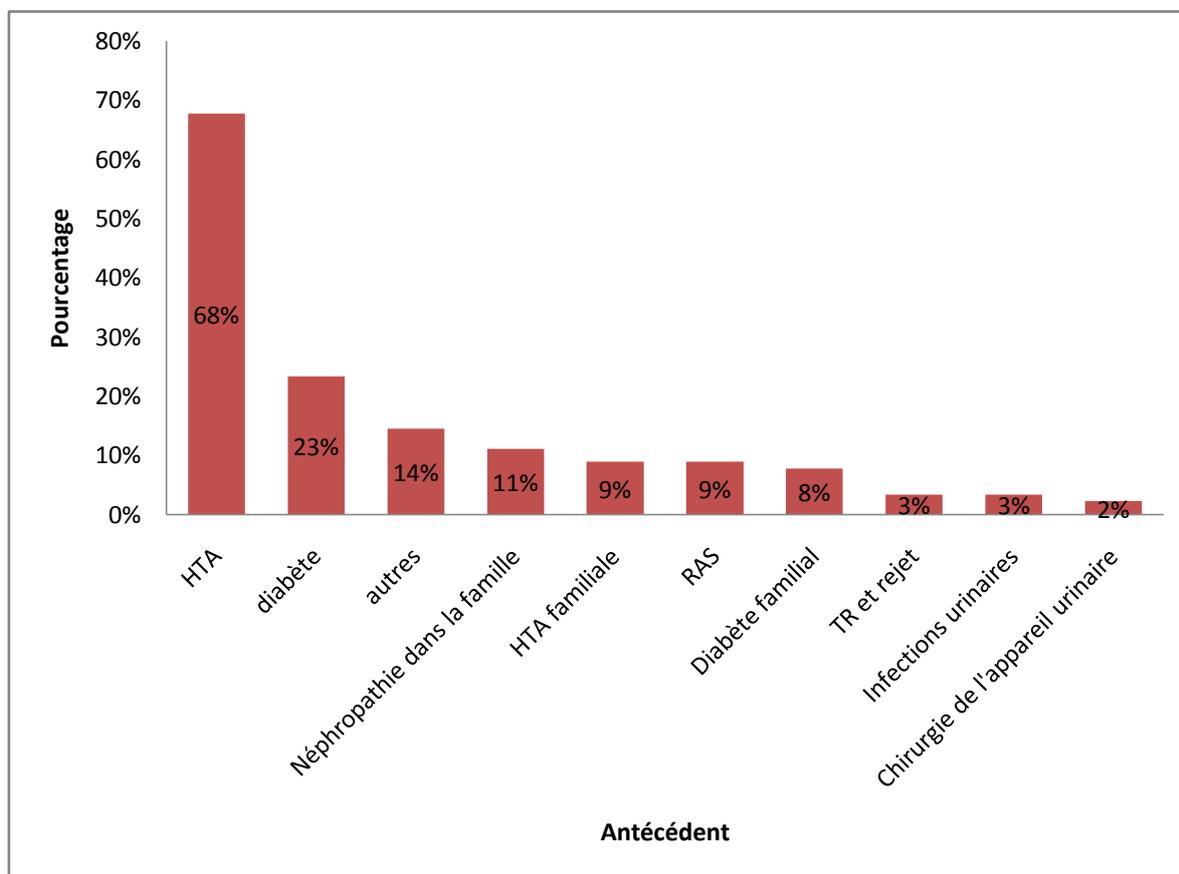


Figure 19 : Répartition des antécédents de l'insuffisance rénale

Nous avons remarqué que l'hypertension artérielle représentait l'antécédent le plus fréquent, suivie à un degré moindre par le diabète. Les autres antécédents étaient moins fréquents.

2.1.3.2. Répartition des antécédents suivant les deux sexes

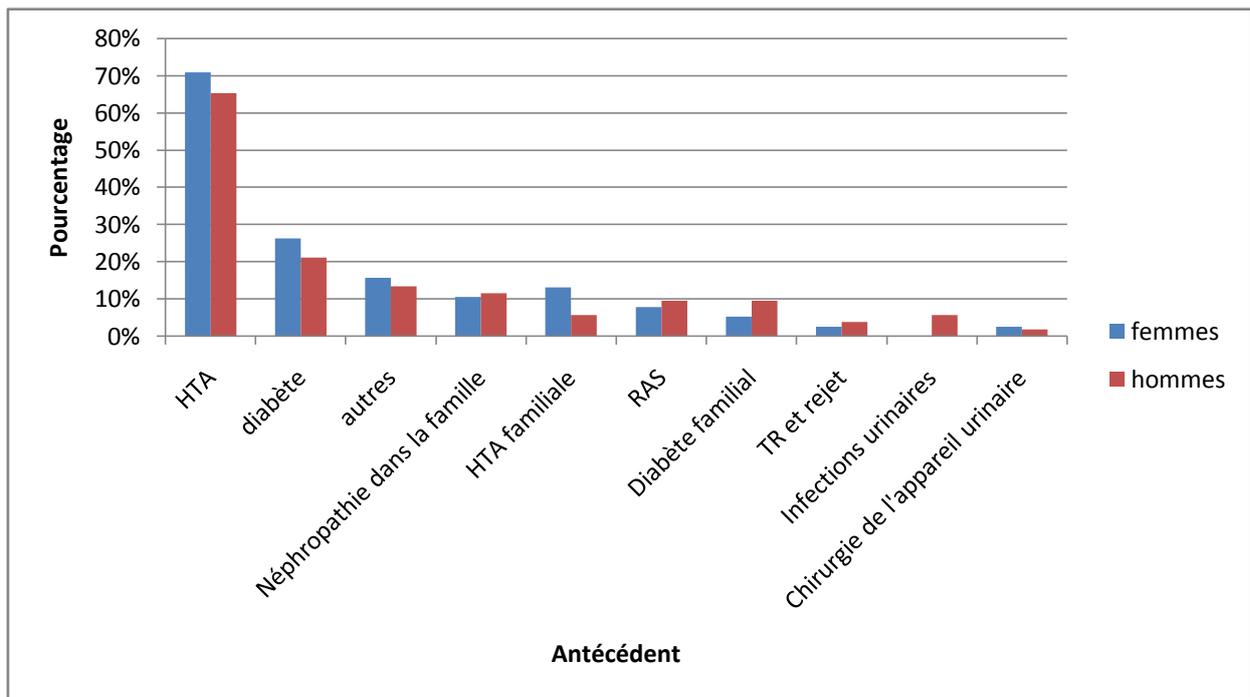


Figure 20 : Répartition des antécédents chez les deux sexes

Nous avons constaté une prédominance de l’HTA, le diabète et l’HTA familiale chez le sexe féminin.

2.1.3.3. Répartition suivant les signes cliniques observés chez la population féminine

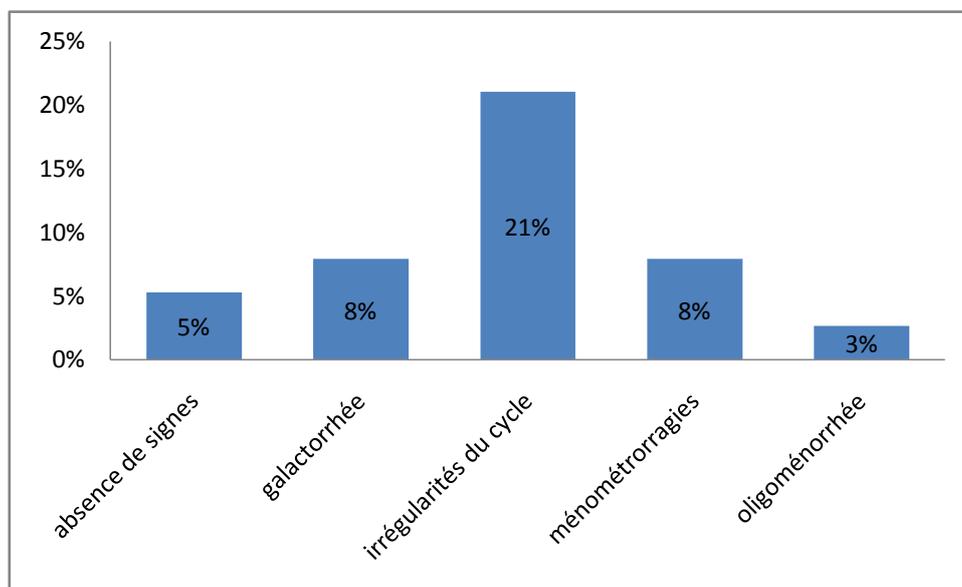


Figure 21 : Répartition des patientes selon les signes cliniques

Nous avons retrouvé que 42% des femmes étaient ménopausées. Et 21% présentait des irrégularités du cycle menstruel.

2.1.4. Description des paramètres d'hémodialyse

2.1.4.1. Répartition des patients selon la durée de dialyse

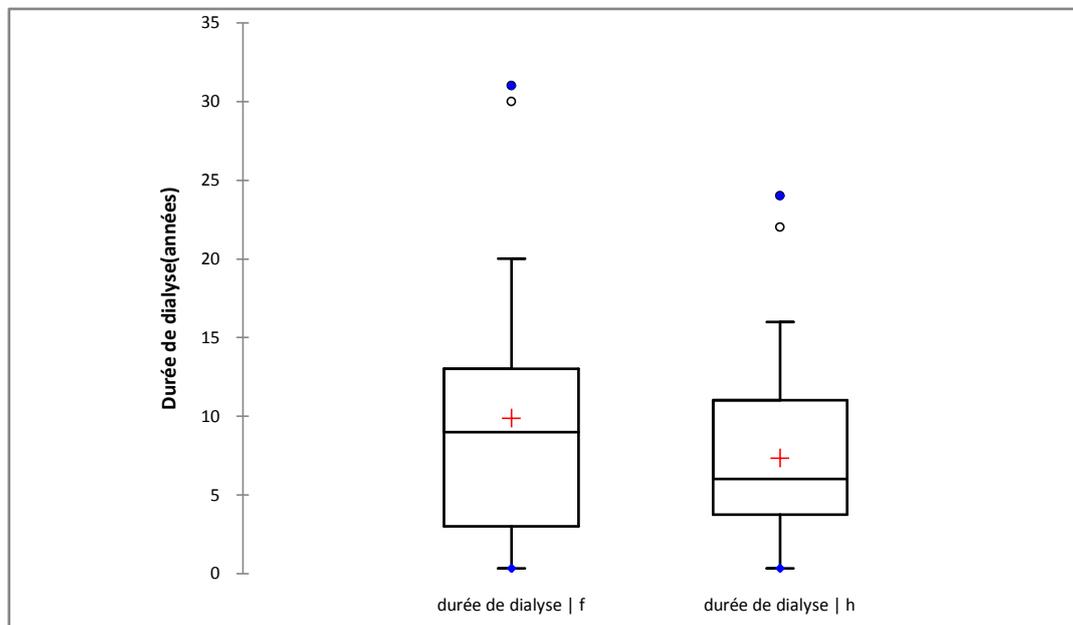


Figure 22 : Répartition des patients suivant la durée de dialyse en années

Nous avons constaté que la durée de dialyse était globalement plus prolongée chez les femmes ; moyenne de 9.86 ± 7.58 ans et médiane de 9 ans, avec des valeurs extrêmes de 4 mois et 31 ans.

Alors que la durée moyenne de dialyse chez les hommes était de 7.32 ± 5.12 ans et une médiane de 6 ans, avec des extrêmes de 4 mois et 24 ans.

2.1.4.2. Selon le nombre de séances de dialyse par semaine

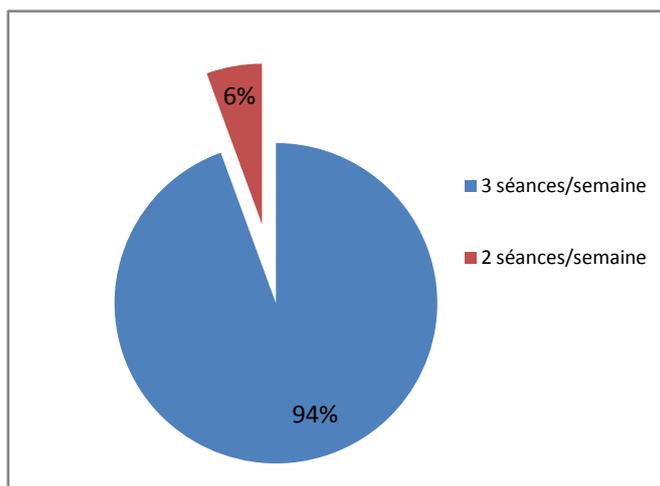


Figure 23 : Répartition des patients selon le nombre de séances de dialyse par semaine

Dans notre population, 94% (85 patients) des patients subissent une dialyse périodique de 3 séances/semaine et uniquement 6%(5 patients) subissent une dialyse à 2 séances/semaine.

2.1.5. Répartition des données biologiques des patients

2.1.5.1. Urée sanguine

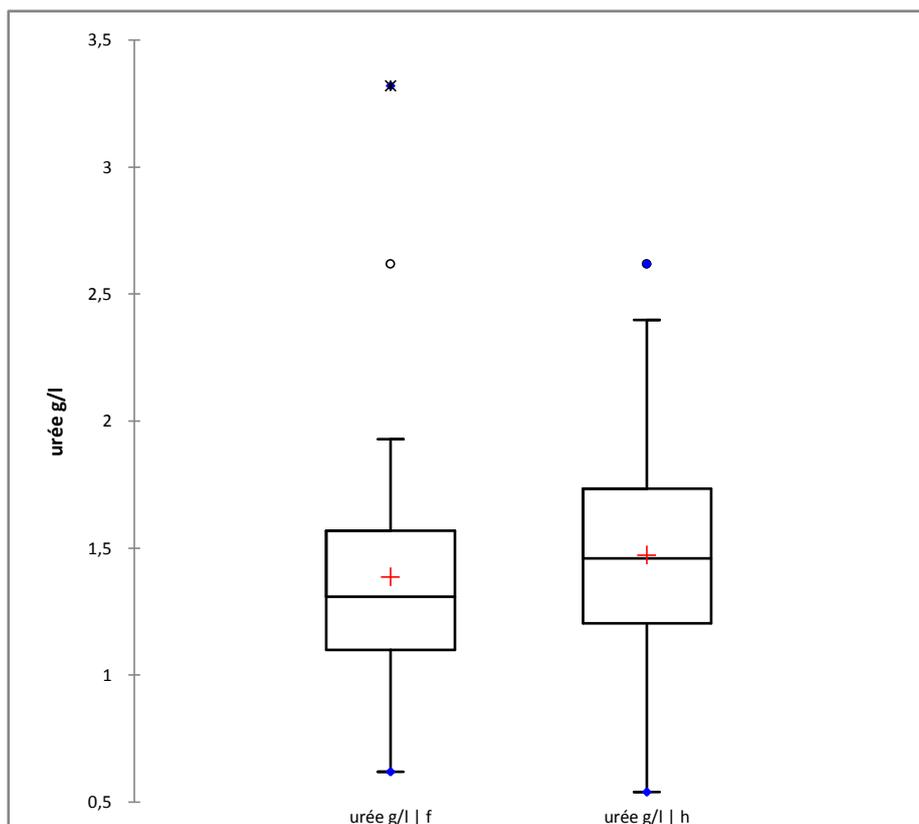


Figure 24 : Urémies des patients réparties selon les deux sexes

Remarque : sur les 90 patients, il y avait 2 données manquantes, non retrouvées dans les dossiers des patients.

Nous avons observé une urémie élevée chez les deux sexes avec une moyenne de 1.47 ± 0.44 g/l chez l'homme et 1.39 ± 0.49 g/l chez la femme, il y a une différence significative relativement aux valeurs normales [0.10-0.5]g/l.

Les valeurs de l'urée sanguine étaient toutes très élevées, confirmant le stade terminal de l'IRC, d'où l'admission en hémodialyse.

2.1.5.2. Créatininémie

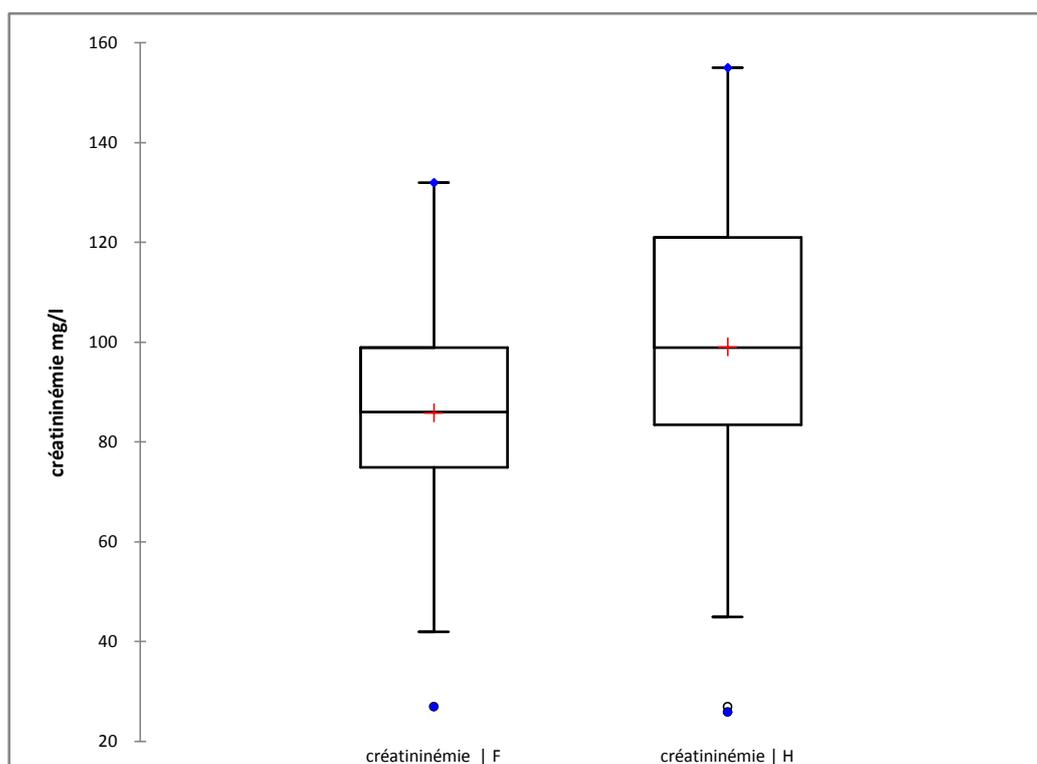


Figure 25 : Répartition des créatininémies selon les deux sexes

Remarque : sur les 90 patients, il y avait 2 données manquantes, non retrouvées dans les dossiers des patients.

La créatininémie moyenne était de 99.02 ± 30.88 mg/l chez l'homme, et de 85.79 ± 23.52 mg/l chez la femme.

2.1.5.3. Répartition des valeurs de DFG

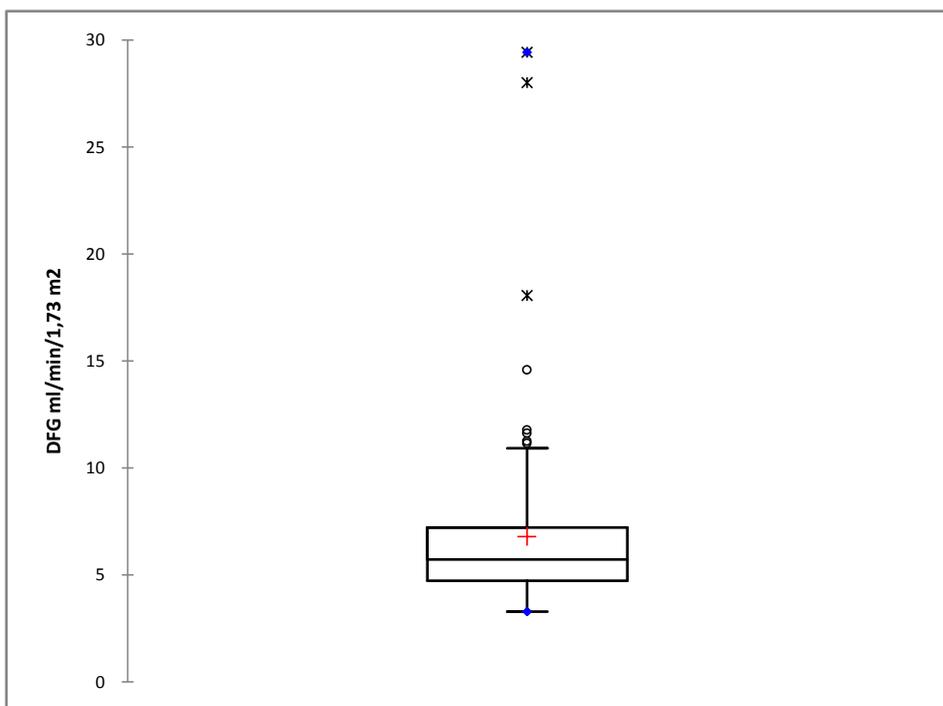


Figure 26 : Distribution des valeurs de DFG

Remarque : sur les 90 patients, il y avait 2 données manquantes vu le manque de données sur la créatininémie.

La valeur moyenne du DFG était de 6.8 ± 4.2 ml/min/1.73 m².

2.1.5.4. Hémoglobine

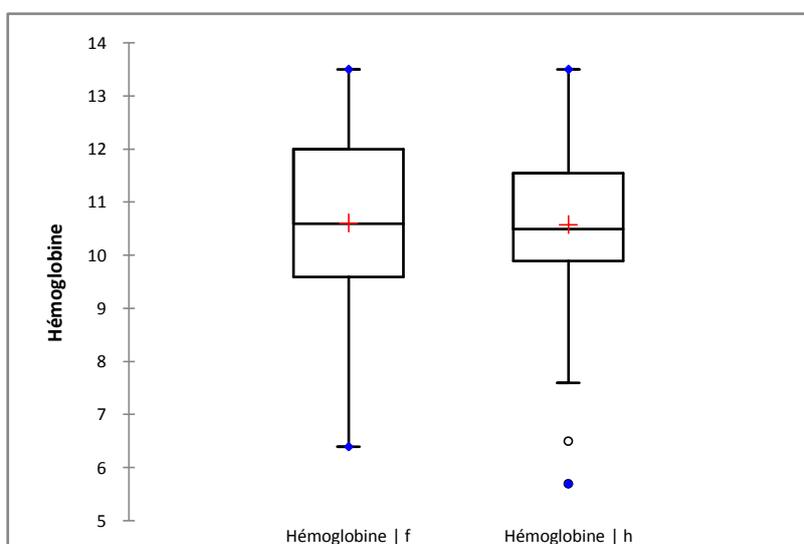


Figure 27 : Répartition des hémoglobinémies selon les deux sexes

Remarque : sur les 90 patients, il y avait 26 données manquantes, non retrouvées dans les dossiers des patients.

Dans notre population, la moyenne des valeurs d'Hb était presque identique chez les deux sexes ; 10.63 ± 1.67 g/dl chez les femmes et 10.58 ± 1.62 g/dl chez les hommes.

L'écart interquartile ($Q3-Q1=12-9.6=2.4$ pour les femmes et $Q3-Q1= 11.55-9.9=1.65$ pour les hommes) est plus étalé pour le groupe féminin que pour le groupe masculin ; la distribution est plus dissymétrique chez les femmes

2.2. Analyse de l'hyperprolactinémie chez la population d'étude

Cette analyse consiste à comparer tous les paramètres recueillis entre le groupe présentant une hyperprolactinémie et le groupe non atteint afin de déterminer les facteurs associés à l'hyperprolactinémie au cours de l'hémodialyse

2.2.1. Prévalence de l'hyperprolactinémie dans la population de patients hémodialysés

Le dosage de la PRL a été fait par deux automates différents :Cobas e411 et Architect i1000, et vu la non comparabilité de ces valeurs, nous avons effectué les analyses statistiques type qualitatif sur l'ensemble des échantillons, pour l'analyse quantitative ;nous n' avons pris en considération que les dosages effectués par Cobas e411(58/90).

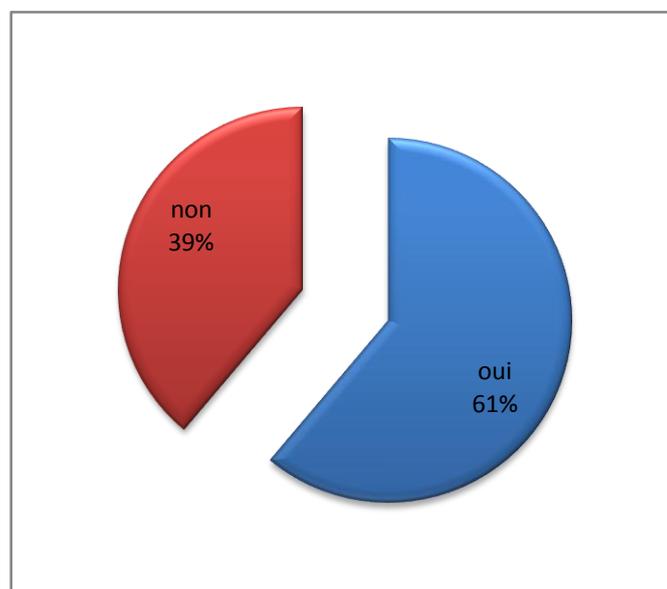


Figure 28 : Répartition des patients selon la présence ou pas d'hyperprolactinémie

Dans notre population, 55 patients présentaient une hyperprolactinémie soit 61%, et 35 patients ne présentaient pas d'hyperprolactinémie soit 39%.

Remarque : les causes de l'hyperprolactinémie sont indéterminées chez tous les patients (l'hyperprolactinémie est ignorée par la majorité des patients), nous rapportons l'exemple d'une femme pour laquelle l'hyperprolactinémie est connue et traitée par Dostinex.

Nous n'avons pas recensé de patients ayant pris de médicaments en cause de l'HPRL ; ni dans les dossiers des malades ni à partir de l'enquête individuelle faite au lit du malade.

2.2.2. Prévalence de l'hyperprolactinémie chez les deux sexes

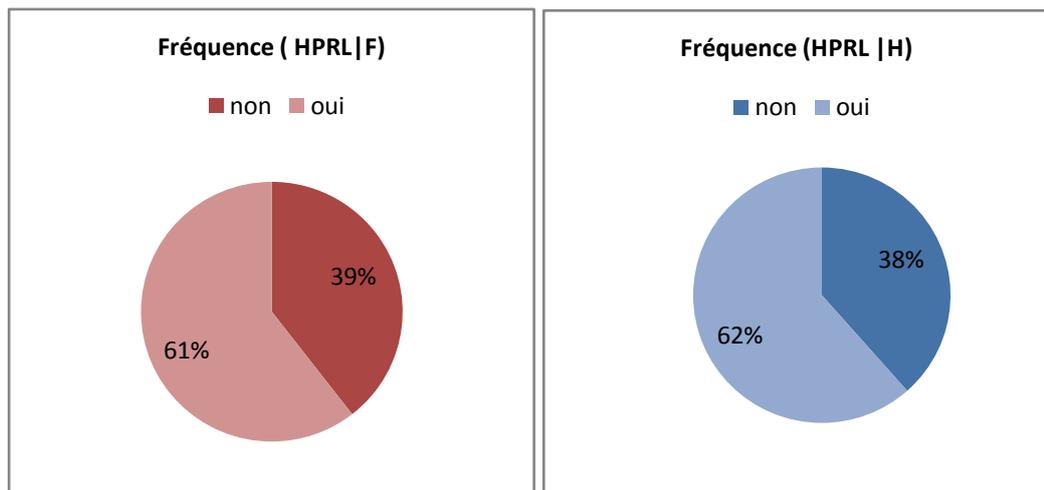


Figure 29 : Fréquence de l'hyperprolactinémie chez les deux sexes

Dans notre population, la fréquence de l'HPRL était homogène entre les deux sexes avec des taux de 61% (23 patientes) chez les femmes et de 62% (32 patients) chez les hommes.

2.2.3. Prolactinémie chez les deux sexes

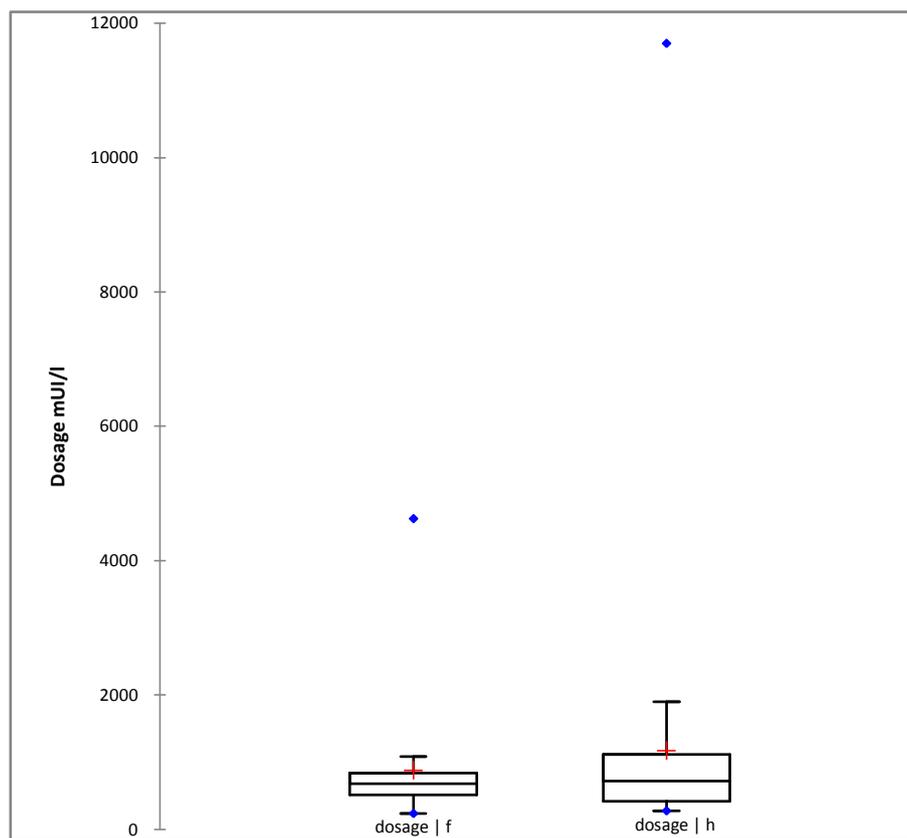


Figure 30 : Répartition des prolactinémies chez les deux sexes

La prolactinémie moyenne chez les femmes était de 879.37 ± 817.163 mUI/l avec un minimum de 244.00, cette population présentait une valeur atypique de 4628.00 mUI/l.

La prolactinémie moyenne chez les hommes était de 1171.35 ± 2050.27 mUI/l avec un minimum de 278.00, cette population présente également une valeur atypique de 11696.00 mUI/l.

La distribution est dissymétrique ; elle est allongée vers les grandes valeurs.

2.2.4. Répartition de l'hyperprolactinémie selon l'âge des patients

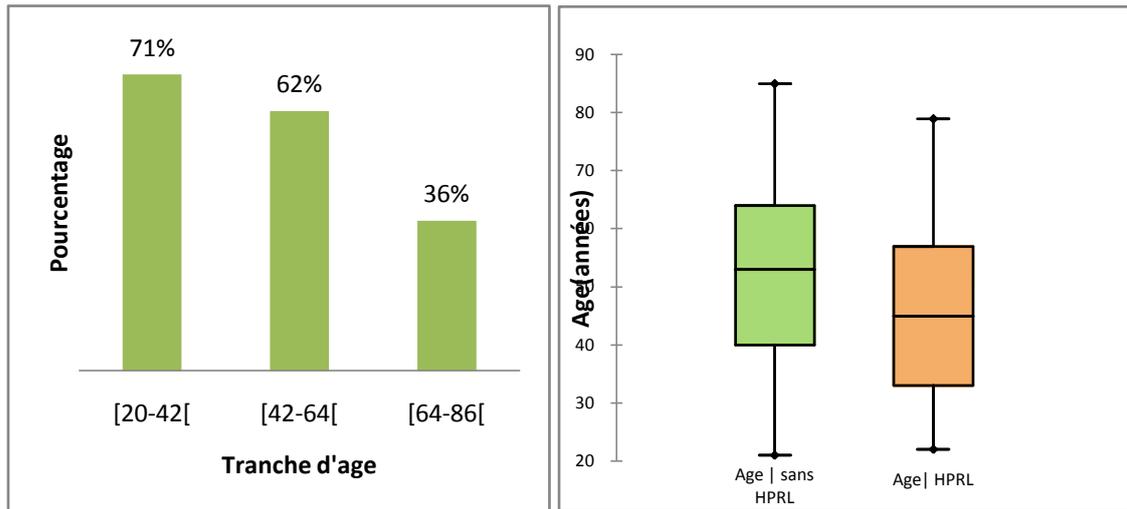


Figure 31 : Répartition de l'hyperprolactinémie selon les tranches d'âge et selon l'âge

Les patients présentant une HPRL (55 patients) avaient un âge moyen de 45.56 ± 14.66 ans et une médiane de 45 ans avec des âges extrêmes de 22 et 79 ans.

Tandis que les patients ne présentant pas d'HPRL (35 patients) étaient âgés en moyenne de 52.49 ± 16.64 ans et une médiane de 53 ans avec des extrêmes de 21 et 85 ans.

La tranche d'âge présentant le plus d'HPRL était entre 20 et 42 ans, puis le taux diminue avec l'âge.

2.2.5. Répartition de l'hyperprolactinémie selon la néphropathie initiale

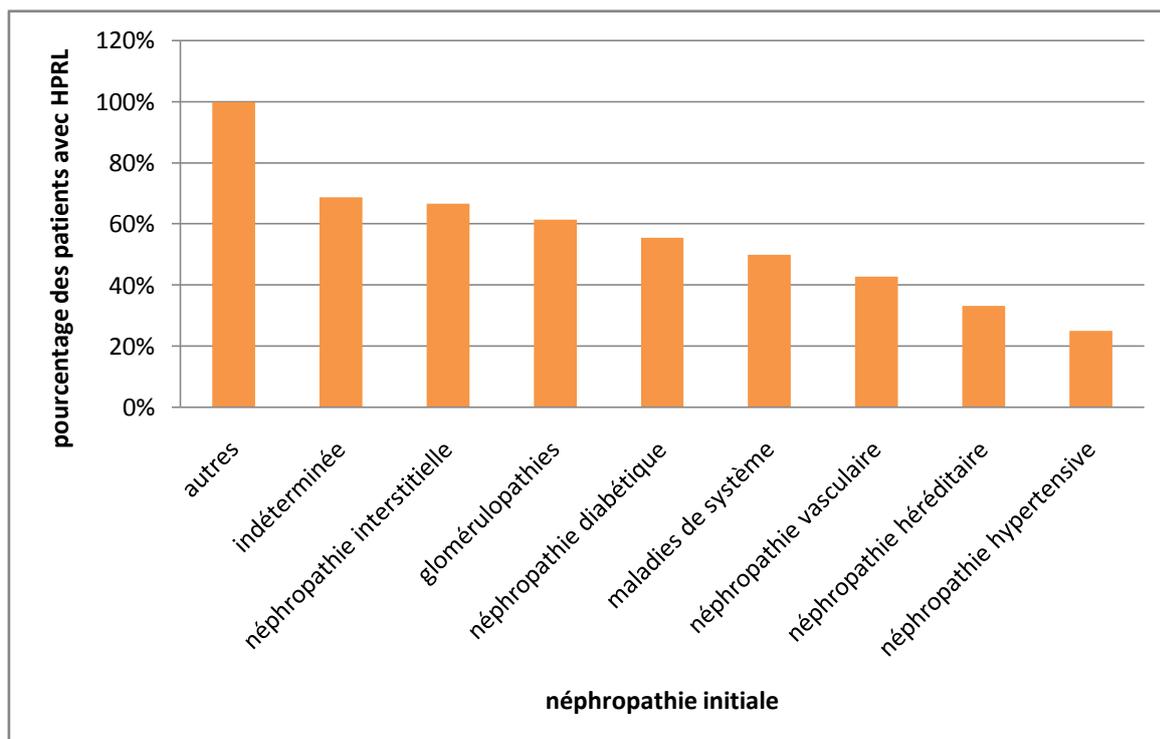


Figure 32 : Proportion de patients présentant une HPRL suivant les différentes néphropathies initiales

L'hyperprolactinémie était répartie de façon homogène suivant les différentes étiologies sans prédominances particulières.

2.2.6. Répartition des prolactinémies suivant la néphropathie initiale

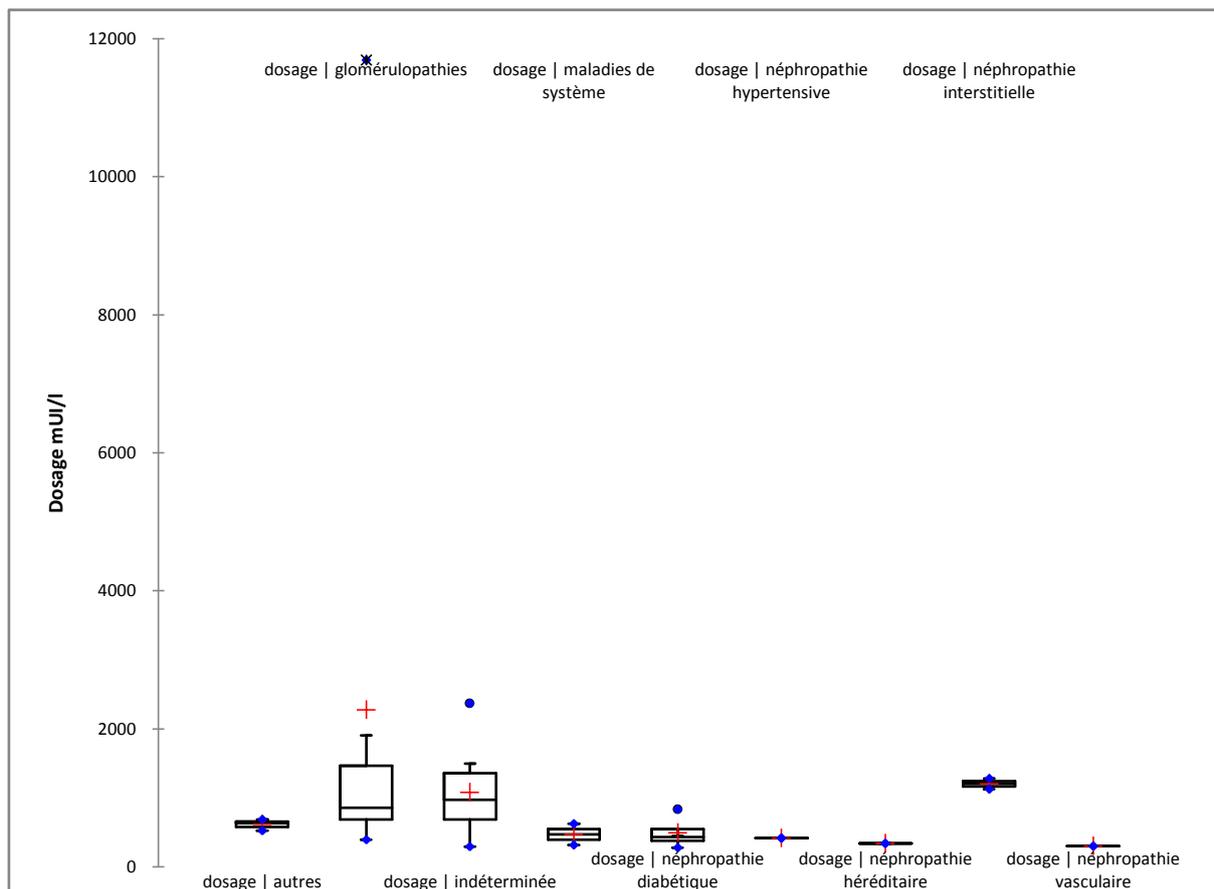


Figure 33 : Répartition des prolactinémies suivant la néphropathie initiale chez le sexe masculin

Les patients atteints de glomérulopathies et de néphropathies interstiellelles avaient les prolactinémies les plus élevées avec des moyennes de 2279.05 et 1205.5 mUI/l respectivement.

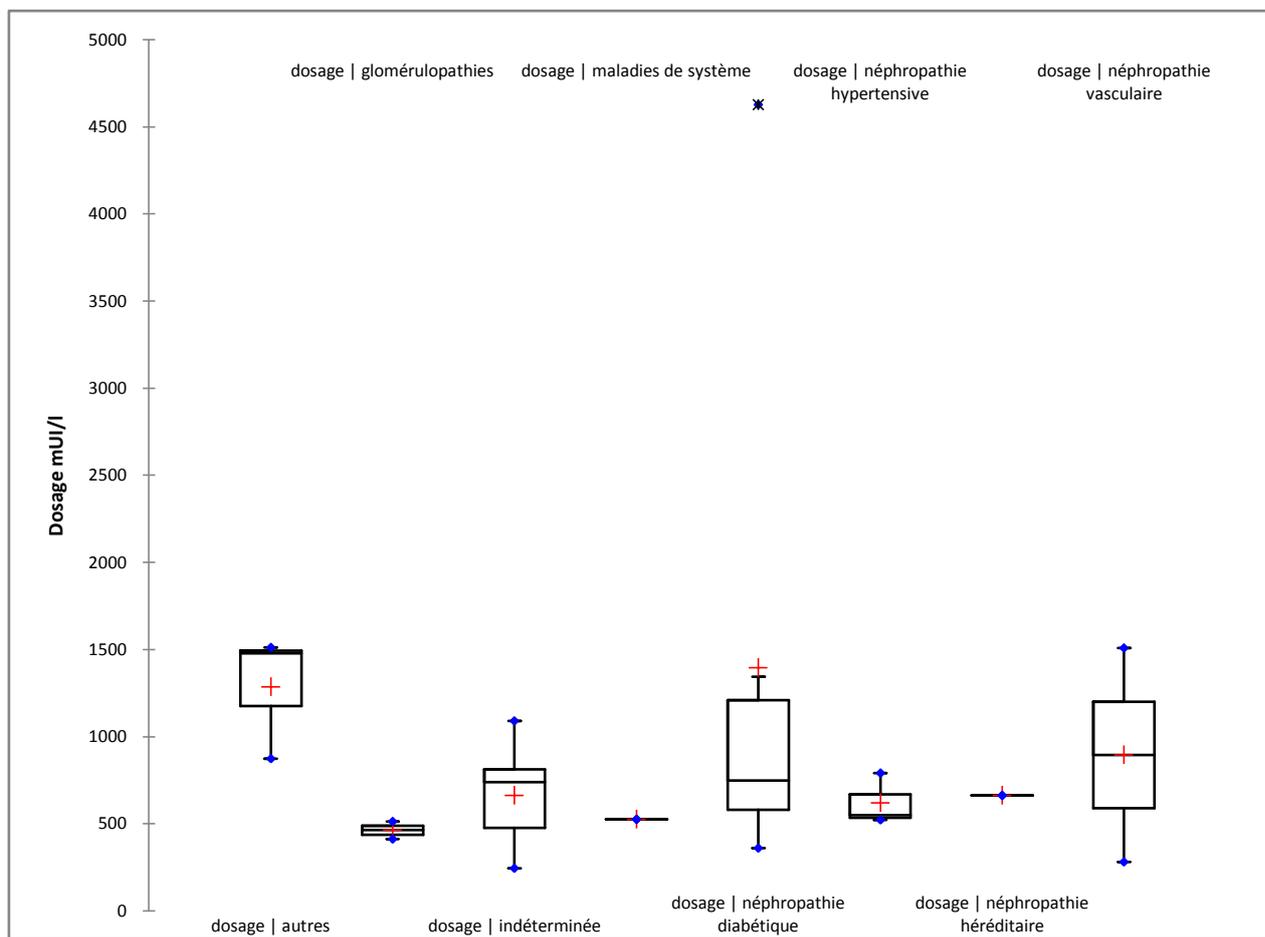


Figure 34 : Répartition des prolactinémies suivant la néphropathie initiale chez le sexe féminin

Les patientes atteintes de néphropathie diabétique et de néphropathie vasculaire avaient les taux de prolactinémie les plus élevés : 1395.63 et 894.5 mUI/l respectivement.

2.2.7. Répartition de l’hyperprolactinémie suivant les signes cliniques chez la population féminine

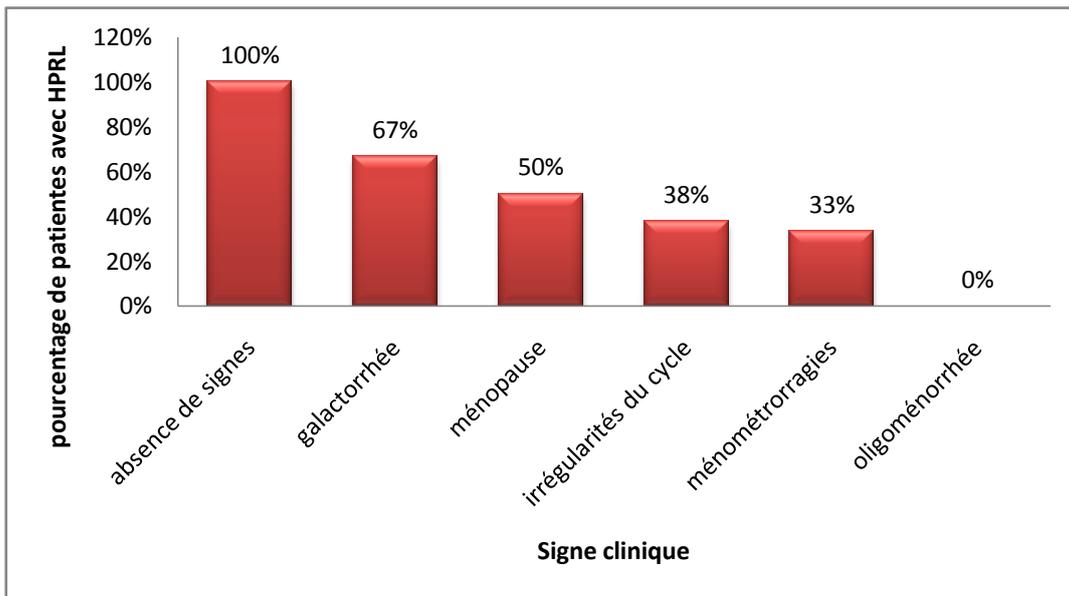


Figure 35 : Proportion d’HPRL suivant les signes cliniques

La répartition des signes cliniques chez les femmes était hétérogène entre le groupe de patientes présentant une HPRL et le groupe ne présentant pas une HPRL; pas de prédominances spécifiques à un groupe.

2.2.8. Répartition des patients présentant une hyperprolactinémie selon les paramètres d’hémodialyse : répartition selon la durée de dialyse

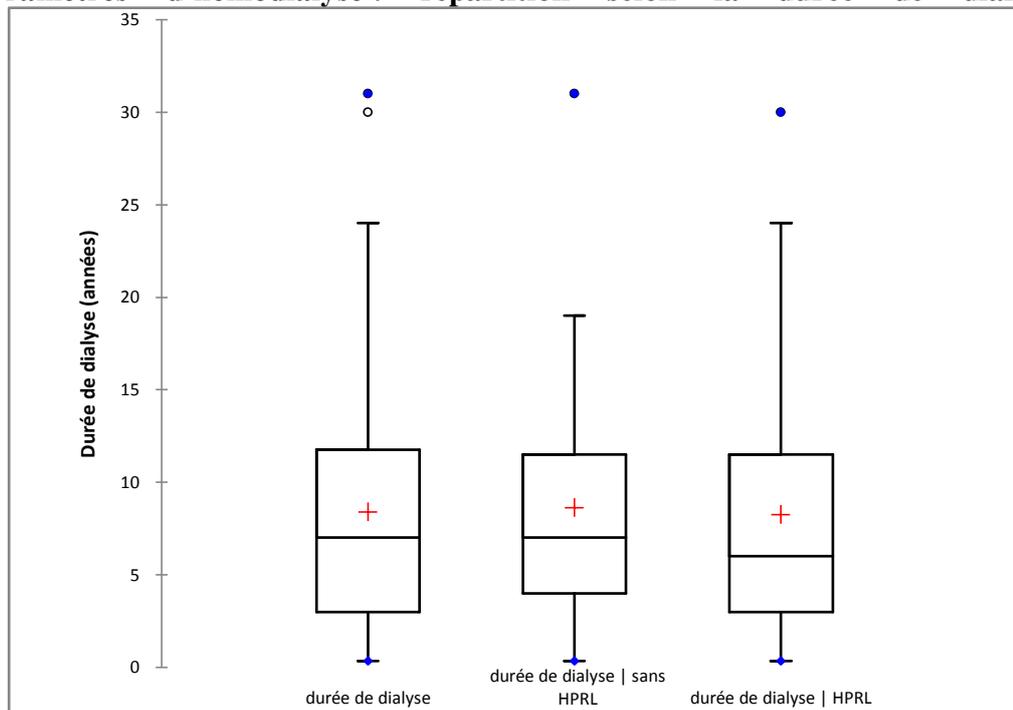


Figure 36 : Répartition de l’HPRL suivant la durée de dialyse

Nous avons constaté que la durée moyenne de dialyse était homogène chez les patients présentant ou non une HPRL ; environ 8 ans. Les distributions étaient dissymétriques avec tendance vers les grandes valeurs.

La distribution était légèrement plus étendue dans le groupe des patients présentant une HPRL.

2.2.9. Dosage de confirmation de la prolactinémie

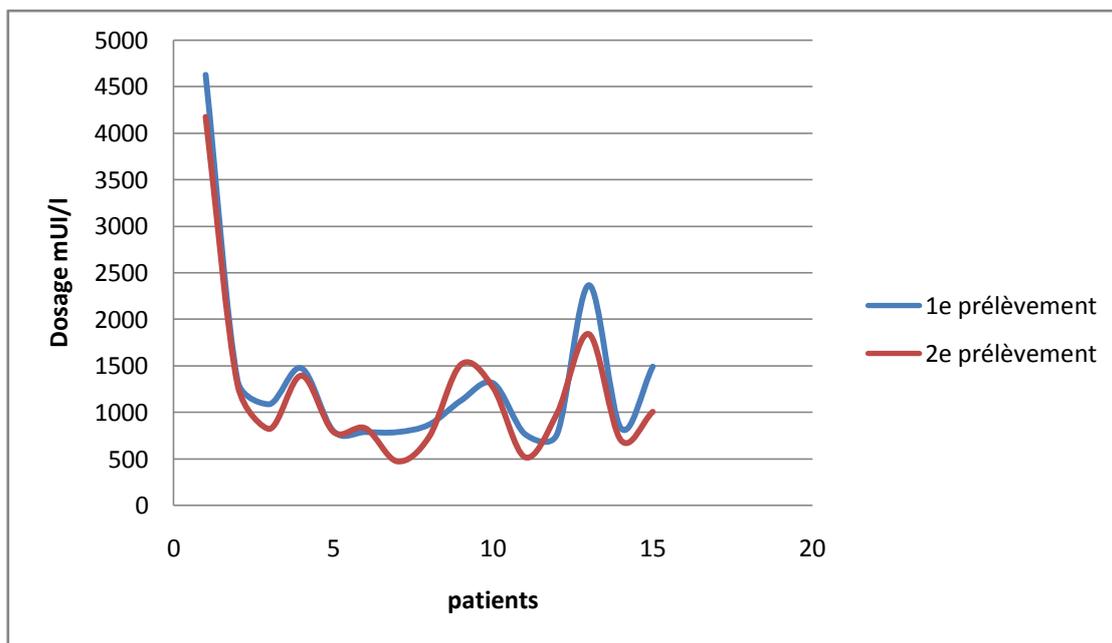


Figure 37 : Dosage du premier et deuxième prélèvement de prolactine

La courbe de dosage du 2^e prélèvement de PRL (de confirmation) a présenté un léger décalage vers le bas par rapport aux valeurs du 1^e dosage (1^e prélèvement).

Néanmoins, la réalité de l'HPRL a persisté chez ces patients.

➤ Répartition des dosages du premier et deuxième prélèvement

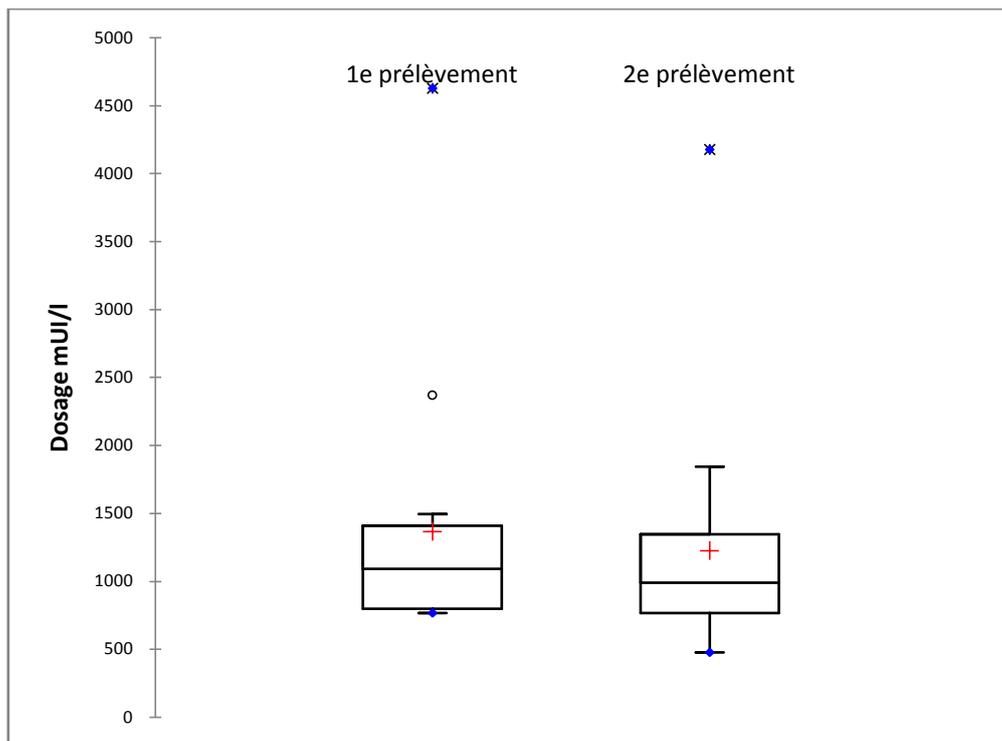


Figure 38 : Représentation des prolactinémies du 1^e et 2^e prélèvement

Les prolactinémies du 1^e et 2^e prélèvement étaient réparties de façon presque identique avec une légère diminution par rapport au 1^e dosage. Ceci a été constaté également dans la courbe précédente.

➤ Analyse de l'association entre le premier dosage et le dosage de confirmation de prolactine

Tableau V : association entre le premier dosage et le dosage de confirmation de PRL

Paramètre	Premier dosage(15)	Deuxième dosage(15)	p-value
Dosage	1365.17±1001.09	1226.97±901.7	0.054

Le test statistique n'a pas ressorti une relation statistiquement significative entre les deux dosages avec un p-value proche de 0.05, cela est dû à un défaut d'échantillonnage.

2.3. Analyse de l'association entre l'hyperprolactinémie et les paramètres sociodémographiques, cliniques, d'hémodialyse et biologiques.

2.3.1. Analyse de l'association entre les paramètres démographiques et l'hyperprolactinémie

Tableau VI : association entre les paramètres démographiques et l'HPRL

Paramètre	Patients sans HPRL(35)	Patients avec HPRL(55)	p-value
Sexe	F :15 H :20	F :23 H :32	0.92
Age	55.48±16.64	45.56±14.65	<0.004
Poids	61.16±15.55	60.84±14.55	0.25

Dans notre population, le sexe n'est pas retrouvé comme facteur associé à l'hyperprolactinémie de l'hémodialysé, $p=0.92$.

Les patients présentant une hyperprolactinémie sont plus jeunes que ceux ne présentant pas d'hyperprolactinémie, l'âge est retrouvé comme un facteur associé dans notre population ($p<0.05$).

Dans notre population, le poids n'est pas retrouvé comme facteur associé à l'hyperprolactinémie de l'hémodialysé, $p=0.25$.

➤ Tranches d'âge

Tableau VII : association entre les tranches d'âge et l'HPRL

Tranche d'âge	Patients sans HPRL(35)	Patients avec HPRL(55)	p-value
[64-86[9	5	0.078
[42-64[16	26	
[20-42[10	24	

Nous n'avons pas retrouvé une association entre les tranches d'âge et l'HPRL.

2.3.2. Analyse de l'association entre les paramètres cliniques et l'hyperprolactinémie

2.3.2.1. Association entre l'hyperprolactinémie et la néphropathie initiale chez le sexe masculin

Tableau VIII : association entre l'HPRL et la néphropathie initiale chez le sexe masculin

Paramètre	Patients sans HPRL (20)	Patients avec HPRL(32)	p-value	OR
Glomérulopathies	Atteints :5	Atteints :8	1	1[0.23-4.39]
	Non atteints :15	Non atteints :24		
Maladie de système	Atteints :2	Atteints :2	0.63	0.6[0.05-6.69]
	Non atteints :18	Non atteints :30		
Néphropathies interstitielles	Atteints :1	Atteints :2	1	1.27[0.08-38.05]
	Non atteints :19	Non atteints :30		

Nous n'avons pas retrouvé d'associations entre les néphropathies initiales les plus fréquentes chez le sexe masculin et l'HPRL.

2.3.2.2. Association entre l'hyperprolactinémie et la néphropathie initiale chez le sexe féminin

Tableau IX : association entre l'hyperprolactinémie et la néphropathie initiale chez le sexe féminin

Paramètre	Patients sans HPRL (15)	Patients avec HPRL(23)	p-value	OR
Néphropathie diabétique	Atteints :8	Atteints :10	0.55	0.67[0.15-3.01]
	Non atteints :7	Non atteints :13		
Néphropathie vasculaire	Atteints :4	Atteints :3	0.4	0.41[0.06-2.79]
	Non atteints :11	Non atteints :20		
Néphropathie hypertensive	Atteints :3	Atteints :1	0.28	0.18[0.01-2.37]
	Non atteints :12	Non atteints :22		

Nous n'avons pas retrouvé des associations entre les néphropathies initiales les plus fréquentes chez le sexe féminin et l'HPRL.

2.3.2.3. Association entre l'hyperprolactinémie et les signes cliniques chez le sexe féminin

Tableau X : association entre l'HPRL et les signes cliniques chez le sexe féminin

Paramètre	Patientes sans HPRL (15)	Patientes avec HPRL(23)	p-value	OR
Ménopause	Atteintes :8 Non atteintes :7	Atteintes :8 Non atteintes :15	0.25	0.47[0.1-2.13]
Irrégularités du cycle	Atteintes :5 Non atteintes :10	Atteintes :3 Non atteintes :20	0.22	0.3[0.04-1.9]
Galactorrhée	Atteintes :1 Non atteintes :14	Atteintes :2 Non atteintes :21	1	1.33[0.08-41.25]

Nous n'avons pas retrouvé d'associations entre les principaux signes cliniques chez les femmes et l'HPRL.

2.3.2.4. Association entre l'hyperprolactinémie et les antécédents de l'IRC

Tableau XI : association entre l'HPRL et les antécédents de l'IRC

Paramètre	Patientes sans HPRL (35)	Patientes avec HPRL(55)	p-value	OR
HTA	Atteints :24 Non atteints :11	Atteints :37 Non atteints :18	0.89	0.94[0.35-2.57]
Diabète	Atteintes : 12 Non atteints : 23	Atteints :9 Non atteints :46	0.05	0.38[0.12-1.13]

Dans notre population, le diabète est retrouvé comme antécédent associé à l'apparition de l'HPRL.

2.3.3. Analyse de l'association entre les paramètres de l'hémodialyse et l'hyperprolactinémie

Tableau XII : association entre l'HPRL et les paramètres de l'hémodialyse

Paramètre	Patientes sans HPRL (55)	Patientes HPRL(35)	avec p-value
Age au début de dialyse	43.848±18.773	37.320±15.770	0.077
Durée de dialyse	8.638±6.251	8.244±6.487	0.776
Fréquence de dialyse	2.943±0.236	2.949±0.229	0.90

Nous n'avons pas retrouvé d'associations entre les paramètres de l'hémodialyse et l'HPRL.

2.3.4. Analyse de l'association les paramètres biologiques et l'hyperprolactinémie

Tableau XIII : association entre l'HPRL et les paramètres biologiques

Paramètre	Patientes sans HPRL (55)	Patientes HPRL(35)	avec p-value
Urée	1.413±0.460	1.454±0.461	0.68
Créatinine	93.834±30.610	93.206±27.556	0.92
DFG	6.685±4.420	6.891±4.109	0.82
Hémoglobine	10.718±1.139	10.489±1.939	0.445

Dans notre population, l'urée sanguine, la créatinine sanguine et le DFG n'ont pas été retrouvés comme facteurs associés à l'hyperprolactinémie de l'hémodialysé.

2.3.5. Relation avec le reste du bilan de fertilité

2.3.5.1. Sexe masculin

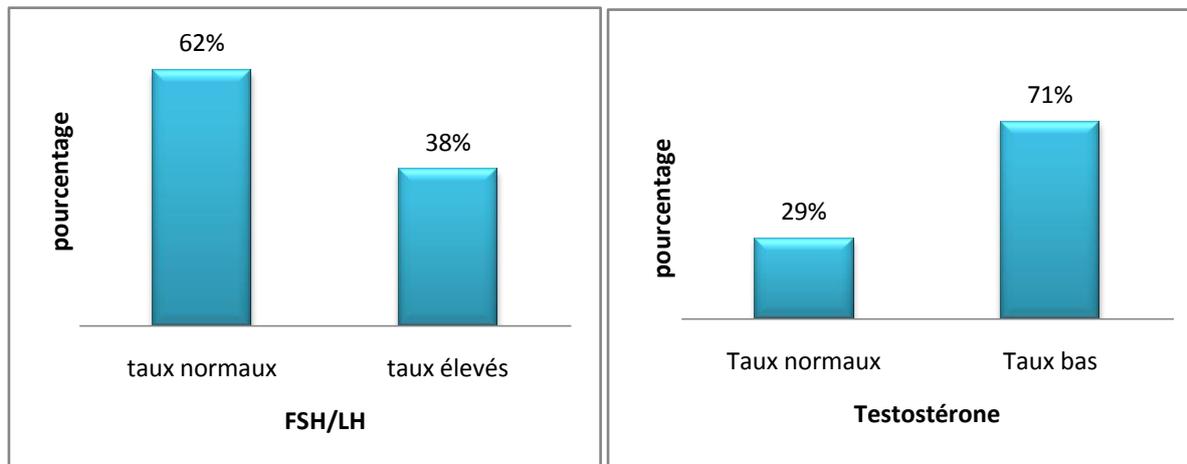


Figure 39 : Bilan de fertilité chez le sexe masculin

Nous avons remarqué que 38% des patients présentent des taux élevés en FSH et LH, et 71% présentent des taux bas de testostérone.

2.3.5.2. Sexe féminin

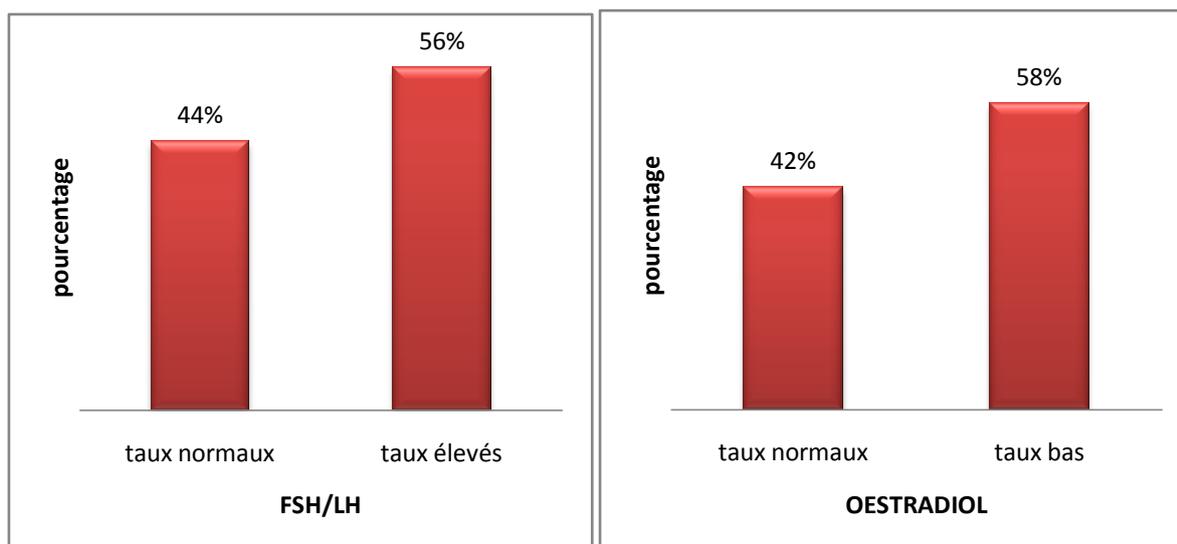


Figure 40 : Bilan de fertilité chez le sexe féminin

Nous avons remarqué que 56% des patientes présentent des taux élevés en FSH et LH, et 58% présentent des taux bas d'oestradiol

3. Discussion**3.1. Prévalence de l'hyperprolactinémie chez l'hémodialysé**

Dans notre population, nous avons retrouvé une prévalence totale de l'HPRL de 61% avec répartition homogène entre hommes et femmes dont les taux étaient de 62 % et 61% respectivement.

Dans la littérature, plusieurs auteurs ont tenté d'expliquer cette HPRL de l'hémodialysé par plusieurs mécanismes ;

- Le sujet urémique voit sa sécrétion journalière de PRL tripler par rapport au sujet sain, la fréquence et l'amplitude des pics sécrétoires sont augmentées, cette augmentation résulterait d'une diminution de la libération de dopamine par l'hypothalamus et/ou une absence de réponse des cellules lactotropes à l'effet inhibiteur de la dopamine.
- La demi-vie de la PRL subit une prolongation considérable attribuable à une diminution de l'élimination rénale, ceci a été confirmé par F. Kleinclauss et al. [74, 83,96].
- Une autre étude suggère que les taux élevés de PRL observés dans l'IRC seraient liés à l'hyperparathyroïdie secondaire. La PRL stimule la synthèse rénale de 1.25-dihydrocholécalférol. La carence en 1.25-dihydrocholécalférol chez l'urémique expliquerait les taux élevés de PRL et de parathormone[89].

On a essayé à travers notre étude de ressortir les facteurs d'association entre l'incidence de l'HPRL chez les hémodialysés et différentes données clinico-biologiques.

3.2. Association des paramètres socio-démographiques et hyperprolactinémie

Dans la littérature, des taux d'HPRL de 25 à 75 %, 25 à 55 % et 30% ont été rapportés dans les séries de F. Kleinclauss et al.,Kharbach et al. et H. Valdes respectivement [3,76,90].

Chez le sexe masculin, des études ont décrit une prolactinémie augmentée dans 25 à 75 %, 50% et 43% des cas selon Y.Neuzeit et al., V. Bonomini et al., Zbiti et al. respectivement [72,85,90].

Chez le sexe féminin, on décrit également des taux de 70 à 90 % et 42% selon N. Panaye et al. et Azouaou et al[91,92].

Dans notre étude, le sexe n'est pas retrouvé comme facteur prédisposant à l'apparition de l'HPRL. Quoiqu'une association entre le sexe et la survenue de l'IRC a été prouvée dans la littérature. En effet, d'après P. Simon et al. et G. Fitsum et al., l'IRC est une fois et demi à deux fois plus fréquente chez l'homme que chez la femme[67][56].

Dans notre étude qui inclut 90 patients en HD, on note la même prédominance masculine de l'IRC avec un sexe-ratio de 1,37(effectifs de 52 hommes et 38 femmes). Nos résultats rejoignent la littérature. En effet, en Algérie, le pourcentage des patients vivants avec le traitement d'hémodialyse est de l'ordre de 52,94% pour les hommes et 47,06% pour les femmes[2]. Dans la série d'Y. Kharbach et al., à propos de 73 patients IR incluant les malades des deux sexes, environ 56% des patients étaient de sexe masculin[3]. Et d'après l'étude de T.Cheurfa et al., la répartition des insuffisants rénaux chroniques terminaux selon le sexe, montre une prédominance masculine dans tous les pays du monde.

Ceci pourrait être expliqué par le fait que l'évolution des maladies rénales est plus grave chez l'homme que chez la femme. Cette différence pourrait être due à une influence des hormones males ; les androgènes favorisent l'apoptose des podocytes et l'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone. La testostérone jouerait un rôle favorisant dans la progression de la MRC, par des mécanismes pro inflammatoire, profibrotique et proapoptotique[72]. A l'inverse des androgènes, les oestrogènes ont un effet protecteur passant par la réduction de la glomérulosclérose et l'amélioration de la biogenèse mitochondriale[67,77].

Les patients présentant une HPRL avaient un âge moyen de 45.56 ± 14.66 ans et les patients ne présentant pas une HPRL avaient un âge moyen de 52.49 ± 16.64 ans.

L'HPRL peut survenir à tous les âges dans la population générale[15], dans notre population, les patients en IRC avec HPRL étaient plus jeunes que les patients ne présentant pas une HPRL avec une relation statistiquement significative ($p < 0.004$). Nous n'avons pas retrouvé des études qui précisent l'âge où l'HPRL est plus fréquente.

Cependant, la survenue de l'IRC est également liée à l'âge ; en effet, dans notre série, 84% des patients appartenaient à la tranche d'âge allant de 20 à 64 ans, l'âge moyen de l'ensemble de la population était de 48.26 ± 15.74 ans avec de extrêmes de 21 et 85 ans avec une moyenne de 52.08 ans pour les femmes et 45.46 ans pour les hommes.

Nos résultats rejoignent les résultats des séries de Chinar A, Cheurfa et al., Yayo et al. où on retrouve respectivement 75%, 66% [20-64] ans et 76.47% entre [30-60] ans [2,93,94].

L'âge moyen de notre population s'aligne à ce qu'on rapporte dans la littérature, on retrouve dans les séries de Kharbach et al., de Zbiti et de Njim et al. des âges variant entre 45 et 50 ans [3,85,95].

L'âge est plutôt associé à l'IRC et non à l'HPRL. Le déclin de la fonction rénale existe physiologiquement du fait du vieillissement rénal et débute vers 40 ans [58], en plus, sachant que l'IRC est une maladie qui s'installe insidieusement et à bas bruit, et dont la découverte au stade tardif s'expliquerait par plusieurs facteurs comme l'absence de bilan de santé systématique de la population et le diagnostic tardif de la maladie uniquement au stade de complications [96].

Les femmes hémodialysées ont des âges plus avancés par rapport aux hommes comme a été retrouvé par Solenne Pelletier et al. [97], cela peut être dû au fait que l'évolution de la maladie rénale est plus grave chez l'homme que chez la femme ; différence qui pourrait être due à une influence des hormones mâles [67] et au tabagisme qui est un facteur de progression de la MRC [62]. Les œstrogènes pourraient avoir un effet protecteur contre les maladies rénales en diminuant les taux plasmatiques des lipides, et par effet antioxydant [98].

3.3. Néphropathie initiale, antécédents et hyperprolactinémie

L'existence d'ATCDs familiaux de néphropathie, d'ATCDs personnels de diabète, d'HTA, d'infections urinaires hautes récidivantes, d'uropathies sont des arguments en faveur du caractère chronique de l'IR [99].

Plusieurs travaux ont démontré que l'existence d'ATCDs cardiovasculaires, d'une HTA et d'un diabète sont à la fois un facteur de risque et un facteur aggravant pour la dysfonction sexuelle [76,100], entre autres la dysfonction érectile chez l'homme.

En effet, les principales modifications de l'équilibre hormonal responsables de DE touchent la synthèse et le métabolisme des androgènes, l'axe hypothalamo-hypophysaire et la synthèse de PRL [76].

Dans notre série composée de 90 patients hémodialysés, la cause de l'IRC était indéterminée chez 35.6% des patients. Parmi les causes identifiées ; on retrouve la néphropathie diabétique en tête de liste avec un taux de 20%, puis les glomérulopathies avec 14.4%.

On retrouve dans la littérature des études exprimant des résultats similaires : dans les séries de Zbiti et al., Kharbach et al., les taux de néphropathie initiale indéterminée étaient de 33.3% et 41% respectivement[3,85].

Le fait que la cause de l'IRC reste indéterminée est souvent lié à la prise en charge tardive des patients en IRCT, ceci a été confirmé par les médecins généralistes du service de néphrologie-hémodialyse du CHU de Tizi Ouzou, ainsi, devant de petits reins il est impossible d'identifier les néphropathies parenchymateuses en cause. La biopsie rénale (dangereuse et inutile) ne montrant que de la fibrose non spécifique [58,62].

Dans notre étude les antécédents les plus retrouvés chez les patients hémodialysés, étaient l'HTA et le diabète dans 68% et 23% des cas respectivement. Le diabète a été ressorti comme facteur associé à la survenue de l'HPRL avec un $p=0.05$.

Dans la série de, L.Aribi et al., d'A.Toukara et al., T.Avakoudjo et al., les ATCDs les plus retrouvés étaient l'HTA et le diabète avec des taux de 30%, 39.13% et 87% d'HTA et des taux de diabète de 24%, 13.4% et 12.1% respectivement [100–102].

La fréquence de la néphropathie diabétique rejoint une étude réalisée en Algérie par T.Cheurfa et al. où on retrouve un taux de 22.23% [2], et une étude réalisée par Friendly et al. où on retrouve également 20.6% [103] et c'étaient la première cause identifiée.

On rapporte dans plusieurs références que les principales causes de l'IRC sont l'HTA et le diabète[36,58], cela peut être expliqué par le vieillissement de la population qui engendre l'augmentation des pathologies métaboliques qui endommagent les reins, ceci a été mis en évidence en Algérie par une étude basée sur l'approche STEPS de l'OMS en 2003 dans l'est et l'Ouest du pays sur un échantillon de 4050 sujets, où on a montré que la prévalence du diabète et de l'HTA chez les personnes âgées entre 25 et 64 ans était de 7.1% et 26% respectivement[2]. Dans notre population, l'HTA n'a été retrouvée comme néphropathie initiale que dans 4.4% des cas.

Néanmoins, une légère prédominance de l'HTA et du diabète chez la population féminine a été constatée, cette prédominance a été aussi signalée par Foucan et al. avec un sexe-ratio H/F égal à 0.79[104] quoique dans la littérature le sexe masculin est un facteur de risque cardiovasculaire chez les patients ayant une MRC[62]. Cette observation est en accord avec les âges au début de dialyse qui étaient avancés chez la population féminine étant donné que ce sont des pathologies métaboliques dont les complications se manifestent tardivement.

Les glomérulopathies sont des causes d'IRC chez le sujet jeune [36,67], ce qui explique l'âge jeune au début de dialyse des hommes atteints de glomérulopathies dans notre population.

3.4. Signes cliniques femmes et hyperprolactinémie

Le pourcentage de femmes présentant une galactorrhée était de 8% dans notre population. Ce résultat rejoint celui d'Arikan et al., où malgré le taux élevé de prolactinémie chez 73% des hémodialysés, la galactorrhée n'a été retrouvée que chez 13% des patients. Dans la littérature, les taux observés (0 à 40%) correspondent à ces résultats [88].

58% de notre population féminine étaient menstruées, et 36% d'entre elles présentent des irrégularités du cycle. Selon M. Panaye ; une étude américaine regroupant 76 femmes dialysées, seules 42% étaient menstruées et 41% d'entre elles avaient des cycles irréguliers[91]. Alors que des cycles menstruels normaux et ovulation normale peuvent être constatés au début de dialyse. Ainsi, on n'a pas retrouvé de lien entre l'apparition des signes cliniques spécifiques à une hyperprolactinémie et la présence ou pas d'une HPRL. En effet, ces données ont été recueillies suite à un questionnaire posé aux patientes dont les réponses peuvent être biaisées par leur subjectivité.

Dans notre population féminine, 42% des femmes étaient ménopausées, l'âge moyen de ces patientes était de 60.44 ans, il a été rapporté dans la littérature que l'âge moyen de la ménopause tend à diminuer chez les femmes en hémodialyse[89]. Cette différence peut être due à la non représentativité de notre population qui était composée de 38 patientes dont 16 femmes ménopausées, et sachant que l'âge à la ménopause n'est pas connu.

3.5. Paramètres de l'hémodialyse et hyperprolactinémie

Dans notre étude, la durée moyenne d'hémodialyse des patients était de 8.4 ± 6.36 ans. Ces résultats s'alignent à ceux retrouvés dans la littérature ; dans les séries de Jamoussi et al., de

Kharbach et al., de N. Zbiti et al. les durées de dialyse des patients étaient respectivement : 8.14 ± 4 ans, 8.5 ± 0.5 ans et 10.8 ± 4 ans[3,105].

Il a été retrouvé dans la littérature que la durée prolongée en HD constitue un facteur de risque lié à la perturbation des hormones de l'axe hypothalamo-hypophysio-gonadique[106]. Selon Kharbach et al., les patients avec une DE avaient une durée de dialyse supérieure aux malades sans troubles[2]. Dans une autre étude, F. Kleinclauss et al., avancent que la durée de prise en charge en dialyse semble être un facteur de risque de DE. En effet, il a été montré une augmentation de la fréquence de DE avec l'augmentation du temps de dialyse. Une des explications est la survenue de l'arthériopathie des patients dialysés qui s'aggrave progressivement avec le temps [76].

Dans notre série, les durées de dialyse étaient réparties de façon presque homogène entre le groupe de patients présentant une HPRL et le groupe de patients ne présentant pas l'HPRL.

La majorité de nos patients (94%) effectuaient une hémodialyse périodique de 3 séances par semaine, ce qui rejoint les recommandations ; la norme médicale hebdomadaire est de 3 séances itératives d'une durée de 4 heures chacune[2,100].

Nous n'avons pas retrouvé de lien entre la fréquence de dialyse et l'HPRL, ce qui peut être expliqué par la non représentativité de la population de patients dialysant deux fois par semaine, étant donné qu'on a recours à cette fréquence par manque de moyens d'après les médecins exerçant au service.

3.6. Paramètres biologiques et hyperprolactinémie

Nous avons retrouvé des urémies et des créatininémies élevées chez les deux sexes avec des valeurs dépassant largement les valeurs normales, ces résultats confirment le caractère terminal de l'IRC.

Selon Cowden et al., il y avait une tendance significative vers l'augmentation des taux de PRL avec une augmentation des niveaux de créatinine, mais une HPRL a été observée à tous les niveaux élevés de la créatinine[79].

Dans la littérature, plusieurs études évoquent la présence d'anémie chez les patients hémodialysés[55,107].

Dans notre population, les valeurs d'Hb retrouvées étaient de 10.63 ± 1.67 g/dl chez la femme et de 10.58 ± 1.62 g/dl chez l'homme, ces taux restent bas par rapport à la valeur cible d'Hb proposée par un ensemble d'experts, après revue de plusieurs études, qui est entre 11 et 12 g/dl avec un taux maximum de 13 g/dl à ne pas dépasser[108]. Sachant que la majorité des patients sont supplémentés par injection d'EPO vu qu'ils présentaient des taux d'Hb plus bas (nous avons retrouvé dans leurs dossiers des taux d'Hb inférieurs à 10 g/dl, avec quelques fois recours à la transfusion sanguine. Ces taux s'étaient améliorés après administration d'EPO).

Selon Z.Elati et al., l'anémie était un facteur de risque lié à la perturbation des hormones de l'axe hypophyso-gonadique chez l'HD chronique[106]. Selon kharbacht al. l'anémie était un facteur significatif d'apparition des troubles sexuels ($p=0.031$)[3]. Ceci n'a pas été retrouvé dans notre travail.

Il s'agit d'une anémie normochrome normocytaire arégénérative, avec des taux de réticulocytes bas. Elle apparaît habituellement lorsque le DFG avoisine 30 ml/min et évolue de façon parallèle à la réduction néphronique. Elle est essentiellement liée à la baisse de sécrétion d'EPO, mais également à l'inhibition de l'érythropoïèse par des toxines urémiques telles que les polyamines et certaines cytokines pro inflammatoires, l'hyperparathyroïdie secondaire, la carence martiale et les carences en vitamines B 12 et folates[65,109].

Il s'avère qu'un traitement de l'anémie par l'EPO améliore la sexualité et la fertilité des patients dialysés. Cet effet est probablement secondaire à la réduction des taux plasmatiques des gonadotrophines et à l'augmentation de la testostéronémie avec rétablissement du feed-back négatif[110].

Selon M. panaye et al., l'HPRL augmente le nombre de précurseur hématopoïétiques répondant à l'EPO et peut être considérée comme un mécanisme compensatoire de l'anémie en situation d'IR[91].

3.7. Bilan de fertilité et hyperprolactinémie

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) et en hormone folliculostimulante (FSH) dans la population masculine.

Parallèlement, dans la population féminine, on a retrouvé des taux élevés de LH et FSH et des taux bas d'oestradiol.

Plusieurs études confirment ces perturbations hormonales chez les patients hémodialysés.

Il a été montré chez les patients insuffisants rénaux une augmentation relative de la concentration plasmatique de LH, qui apparaît au stade précoce de l'IR et s'accroît avec l'aggravation de l'IR. Plusieurs mécanismes sont en causes. La testostérone exerce un rétrocontrôle négatif sur la synthèse de LH. Une diminution de testostérone synthétisée par les cellules de Leydig par diminution de leur sensibilité à l'hCG, une élimination accrue et une action délétère des toxines urémiques sur les testicules entraînent donc une hypersécrétion de LH. De plus, le rein contribue en grande partie au métabolisme de la LH et de la GnRH. L'IR entraîne donc une diminution de la clairance de LH et de GnRH expliquant ainsi l'augmentation des concentrations plasmatiques[76,85].

L'absence de réponse, c'est-à-dire l'absence de sécrétion de testostérone, des cellules de Leydig à cette augmentation de LH confirme l'atteinte de ces cellules par l'IR. En effet, en cas d'IR les cellules de Leydig présente une diminution de la sensibilité à la LH[76].

La concentration sérique de FSH est aussi augmentée en cas d'IR.

Cette augmentation de FSH est en rapport avec une perturbation de la régulation des gonadotrophines au niveau hypothalamique. En effet, selon Palmer et al. L'IRC entraîne une perte de la pulsativité de synthèse de GnRH, fondamentale pour la régulation de la synthèse de LH et FSH. Par ailleurs, selon Biff, l'inhibine sérique abaissée suite à la détérioration des cellules de sertoli justifierait aussi cette augmentation de FSH[76,94].

Gomez et al., avaient trouvé des taux bas d'oestradiol circulant, ce qui conduit à des cycles menstruels anovulatoires[3].

Conclusion et perspectives

L'IRC est une maladie grave qui entraîne une détérioration graduelle et irréversible de la capacité des reins à exécuter ses fonctions de filtration et d'excrétion endocrine. C'est une maladie silencieuse et progressive nécessitant au stade terminal un traitement de suppléance par dialyse ou TR.

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

En Algérie, la prévalence de l'IRC est en constante augmentation en raison du vieillissement de la population et de l'augmentation des pathologies métaboliques qui endommagent les reins.

L'IRC provoque fréquemment des désordres endocriniens essentiellement un dysfonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique se traduisant fréquemment par une HPRL.

Dans notre travail, la prévalence totale de l'HPRL était de 61% avec une répartition homogène entre les hommes et les femmes dont les taux étaient respectivement 62 et 61%.

Une association statistiquement significative a été objectivée entre la survenue de l'HPRL et l'âge de nos patients. En effet, elle est plus présente chez le sujet jeune âgé en moyenne de 45 ans, il s'agit d'un âge où les patients sont sexuellement actifs, de ce fait, les troubles de la fonction reproductive sont vécus comme un drame.

Nous avons également retrouvé une relation statistiquement significative entre la survenue de l'HPRL et le diabète.

Parallèlement à l'HPRL, une élévation des hormones FSH et LH chez les deux sexes, ainsi qu'une diminution de la testostérone et oestrogènes chez les hommes et les femmes respectivement.

Nous avons conclu à travers cette étude que la survenue de l'HPRL n'est pas liée aux étiologies de l'IRC mais plutôt à ses complications ; ceci dit à l'impact global de l'intoxication urémique engendrant des perturbations complexes et croisées à savoir l'anémie, les troubles du métabolisme phosphocalciques, l'hyperparathyroïdie secondaire qui s'y associe etc.

Notre étude concorde plus au moins avec la littérature, néanmoins, certaines limites méritent d'être mentionnées :

Conclusion et perspectives

- La période d'étude était relativement courte (5 mois), et n'a concerné qu'un petit échantillon (90 patients) et dans un seul centre hospitalier (CHU Tizi Ouzou)
- Nos données représentent un groupe de patients traités exclusivement par HD, par conséquent, les autres moyens thérapeutiques à savoir la dialyse péritonéale et la TR n'ont pas pu être évalués.
- L'implication probable des formes lourdes de la PRL n'a pas été mise en évidence qui sont à l'origine d'HPRL faussement positives.
- Il faut souligner que nos patients n'ont pas bénéficié d'une imagerie médicale permettant de reconnaître un adénome hypophysaire, cause fréquente d'HPRL.

Afin de pallier aux biais d'échantillonnage, l'étude doit continuer dans plusieurs centres d'HD et sur une large population pour obtenir des résultats beaucoup plus représentatifs et plus significatifs.

Il faut optimiser le dosage de la forme active de PRL afin d'éviter les problèmes de pseudo-hyperprolactinémie.

Une IRM devrait être pratiquée devant toute HPRL très importante.

L'HPRL et les DS qu'elle engendre doivent être considérées comme des facteurs majeurs agissant sur la qualité de vie des patients hémodialysés, dont la prise en charge doit être incluse dans les stratégies thérapeutiques de ces malades, ceci grâce à une étroite collaboration entre les néphrologues, les endocrinologues et les biologistes.

Bibliographie

1. Ramilitiana B, Ranivoharisoa EM, Dodo M, Razafimandimby E, Randriamarotia WF. Une étude rétrospective sur l'incidence de l'insuffisance rénale chronique dans le service de Médecine Interne et Néphrologie du Centre Hospitalier Universitaire d'Antananarivo. *Pan Afr. Med. J.* [Internet]. 2016 [cité 2 juill 2017];23. Disponible sur: <http://www.panafrican-med-journal.com/content/article/23/141/full/>
2. Cheurfa T, Kaid Tlilane N. L'insuffisance rénale chronique terminale en Algérie: aspects épidémiologiques et économiques. 2015 [cité 2 juin 2017]; Disponible sur: <http://dspace.cread.dz:8080/handle/CREAD/304>
3. Kharbach Y, Bourouhou H, Tenkorang S, Mellas S, EL Ammari J, Tazi MF, et al. Corrélations entre la dysfonction sexuelle et le profil clinicobiologique de l'insuffisant rénal en hémodialyse. *Afr. J. Urol.* 2016;22:310-4.
4. Clément F. Multiscale modelling of endocrine systems: new insight on the gonadotrope axis. *ESAIM Proc.* 2009;27:209-26.
5. Léger J, Czernichow P. Hypophyse. *EMC - Pédiatrie.* 2004;1:232-57.
6. Touraine P, Goffin V. Physiologie de la prolactine. *EMC-Endocrinol.* 2005;2:50-76.
7. Paepegaey AC, Veron L, Wimmer MC, Christin-Maitre S. [Misleading diagnosis of hyperprolactinemia in women]. *Gynecol. Obstet. Fertil.* 2016;44:181-186.
8. Goffin V, Touraine P, Binart N, Kelly PA. Vers une nouvelle perception de la prolactine en physiopathologie humaine. [cité 10 déc 2016]; Disponible sur: <http://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/2993.pdf>
9. Sapin R. La prolactine. *Immuno-Anal. Biol. Spéc.* 2011;26:76-81.
10. Coussieu C. Prolactine. *EMC - Biol. Médicale.* 2006;1:1-6.
11. Serfaty D. Contraception [Internet]. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2011 [cité 16 déc 2016]. Disponible sur: http://www.123library.org/book_details/?id=32732
12. Lansac J. physiologie de la lactation. *Lact. Sa Pathol.* Masson. Paris; 2008. p. 397-412.
13. Rui H, Nevalainen MT. Prolactin. *Oppenheim JJ Feldman M Cytokine Ref. -Line Lond. UK Acad. Press Harcourt.* 2000;267-283.
14. Grattan DR. 60 YEARS OF NEUROENDOCRINOLOGY: The hypothalamo-prolactin axis. *J. Endocrinol.* 2015;226:T101-22.
15. Chanson P, Young J. Hyperprolactinémie. *EMC - Endocrinol.-Nutr.* 2015;12.
16. 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.

Bibliographie

17. Didier Dewailly, Christine Cortet-Rudelli, Christine Lemaire, Christine Gillot-Longelin. Hyperprolactinémies.pdf. EMC - Endocrinol.-Nutr. 1997;
18. Freeman ME, Kanyicska B, Lerant A, Nagy G. Prolactin: structure, function, and regulation of secretion. *Physiol. Rev.* 2000;80:1523–1631.
19. Lkhider M, Seddiki T, Ollivier-Bousquet M. La prolactine et son fragment 16 kDa dans les tissus de mammifères. *médecine/sciences.* 2010;26:1049-55.
20. Elaine N, Marieb. Anatomie et physiologie humaines_1.pdf. 4^e éd. éditions du Renouveau pédagogique Inc; 1999.
21. Grino M, Olivier C. Contrôle hypothalamique des sécrétions hormonales antéhypophysaires 2015. EMC - Endocrinol.-Nutr. 2015;12.
22. J. Trouillas, M. Catala, C. Girod. Anatomie et histologie de l'hypophyse humaine.pdf. EMC - Endocrinol.-Nutr. 2007;
23. M. Catala, J. Trouillas. Embryologie de l'hypophyse humaine.pdf. EMC - Endocrinol.-Nutr. 2006;
24. Assié G, Rosenberg D, Clauser E, Bertherat J. Biochimie des hormones et leurs mécanismes d'action : récepteurs membranaires. EMC - Endocrinol. 2004;1:169-99.
25. Ducornet B, Abiven G, Raffin-Sanson M-L. Contrôle hypothalamique des sécrétions hormonales antéhypophysaires. EMC - Endocrinol. 2005;2:209-30.
26. Coussieu C. Prolactine: pièges et difficultés pour le laboratoire. *Rev. Francoph. Lab.* 2009;2009:41–49.
27. Letombe B, Jonard S, Robin G. Endocrinologie en gynécologie et obstétrique. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2012.
28. Sapin R, Aberer P, Agin A, Gasser F, Fischbach E, Jusy C. Dosages de prolactine Elecsys® et Kryptor® et macroprolactine. *Immuno-Anal. Biol. Spéc.* 2005;20:191-5.
29. Sapin R, Schlienger JL. Macroprolactinémie. *Immuno-Anal. Biol. Spéc.* 2005;20:280-5.
30. Emile C. Hyperprolactinémie. *Option/Bio.* 2015;26:18-20.
31. Sapin R. Interférences dans les immunodosages : mécanismes et conséquences en endocrinologie. *Ann. Endocrinol.* 2008;69:415-25.
32. Thierry Brue, Brigitte Delemer, et les membres du groupe de travail de la SFE pour le consensus sur les hyperprolactinémies. Strasbourg; 2005.
33. Anne Bachelot, Carine Courtilot, Philippe Touraine. Quand et comment traiter une hyperprolactinémie ? *Presse Med.* 2005;34:731-7.
34. WHO International Standard Prolactin, Human NIBSC code: 83/573 Instructions for use. UK; 2016.

Bibliographie

35. William J., Stephen K. Biochimie Médicale physiopathologie et diagnostic. 5^e éd. Masson; 2005.
36. Caquet R. Analyses de laboratoire en odontostomatologie. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2012.
37. Christiane Coussieu. Prolactine. EMC - Biol. Médicale. 2005;
38. Cortet-Rudelli C, Sapin R, Bonneville J-F, Brue T. Etiological diagnosis of hyperprolactinemia. *Ann. Endocrinol.* 2007;68:98-105.
39. LABORATOIRE BIOSMOSE. liste des analyses. 2015.
40. Chafik A, El Mghari G, El Ansari N. Aménorrhée secondaire : une cause peut en cacher une autre. *Ann. Endocrinol.* 2015;76:399-400.
41. Chanson P. Hyperprolactinémie. EMC Elsevier Masson SAS Paris Traité Médecine Akos. 2009;
42. V Recchi, S Hieronimus, G Creisson, P Freychet, I Morange, B Canivet. Macroprolactinémie, une variété d'hyperprolactinémie. A propos de cinq observations. *Rev Méd Interne.* 1997;18:320-3.
43. Decanter C, Wainer R. Vraies et fausses hyperprolactinémies: comment les distinguer, dans le cadre du bilan d'infertilité? *Gynécologie Obstétrique Fertil.* 2002;30:276–281.
44. G.Raverot, A.Vasiljevic, V.Raverot, V.Lapras, V.Favrel, J. Trouillas, et al. Adénomes hypophysaires gonadotropes. EMC - Endocrinol.-Nutr. 2014;11:1-11.
45. Chanson P, Borson-Chazot F, Chabre O, Estour B. Drug treatment of hyperprolactinemia. *Ann. Endocrinol.* 2007;68:113-7.
46. Silbernagl S, Despopoulos A, Laurent D. Atlas de poche de physiologie. Paris: Flammarion médecine sciences; 2001.
47. Lacour B. Physiologie du rein et bases physiopathologiques des maladies rénales. *Rev. Francoph. Lab.* 2013;2013:25–37.
48. Gueutin V, Deray G, Isnard-Bagnis C. Physiologie rénale. *Bull. Cancer (Paris).* 2012;99:237–249.
49. Anatomie urinaire [Internet]. [cité 18 avr 2017]. Disponible sur: <http://recapide.blogspot.com/2013/12/anatomie-urinaire.html>
50. Fichier PDF guide_hemodialyse complet.pdf [Internet]. Fich. PDF. [cité 18 janv 2017]. Disponible sur: <https://www.fichier-pdf.fr/2013/10/13/guide-hemodialyse-complet/>
51. Peraldi M-N. Insuffisance rénale aiguë. *Néphrologie Troubl. Hydro-Électr.* [Internet]. Elsevier; 2014 [cité 7 janv 2017]. p. 229-77. Disponible sur: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9782294737596000134>

Bibliographie

52. A.loupy, E.thervet, F.Martinez, C.Legendre, M.-F.Mamzer-Bruneel. Insuffisance rénale aiguë.pdf. EMC Elsevier Masson SAS Paris Traité Médecine Akos. 2007;5.
53. Dussol B. Différents stades de l'insuffisance rénale chronique : recommandations. *Immuno-Anal. Biol. Spéc.* 2011;26:55-9.
54. Daugas É, Dussol B, Henri P, Joly D, Juillard L, Michaut P, et al. PREPARE—étude transversale observationnelle sur la prise en charge de l'insuffisance rénale chronique en néphrologie avant le stade d'épuration extrarénale en France. *Néphrologie Thérapeutique.* 2012;8:439–450.
55. C.Couchoud, O. Moranne. Épidémiologie de la maladie rénale chronique en France. EMC-Traité Médecine Akos. 2015;10:1-7.
56. G.Fitsum. Insuffisance rénale chronique. *Néphrologie.* 2005;
57. Lacour B, Massy Z. Diagnostic, suivi biologique de l'insuffisance rénale chronique et prise en charge de l'insuffisance rénale chronique terminale. *Rev. Francoph. Lab.* 2013;2013:59–73.
58. J.-J. Boffa, C. Cartery. Insuffisance rénale chronique ou maladie rénale chronique. EMC-Traité Médecine Akos. 2015;10:1-8.
59. DE SOINS GDP. Maladie Rénale Chronique de l'adulte. 2012 [cité 28 mars 2017]; Disponible sur: http://www.spina-bifida.org/IMG/pdf/HAS_guide_parours_de_soins_MRC.pdf
60. T.Krummel, D.Bazin, A-L.Faller, T.Hannedouche. Diagnostic, facteurs de risque et traitement de l'insuffisance rénale chronique de l'adulte. EMC Elsevier Masson SAS Paris Néphrologie. 2011
61. Baumelou A. Insuffisance rénale chronique. *Encycl Med Chir (Elsevier SAS, Paris). Akos Encyclopedie Pratique de Médecine.* 2003;5-0550:8p.
62. Combe C, Kourilsky O. Maladie rénale chronique. *Néphrologie Troubl. Hydro-Électr.* [Internet]. Elsevier; 2014 [cité 4 févr 2017]. p. 279-334. Disponible sur: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9782294737596000146>
63. René Robert, Mehran Monchi, Frédérique Schortgen, Christophe Vinsonneau, Karine Clabault, Julien Bohé, et al. Manuel d'épuration extrarénale en réanimation. Elsevier Masson SAS. 62, rue Camille-Desmoulins, 92442 Issy-les-Moulineaux cedex: Muriel Chabert; 2008.
64. Kleinclauss F, Timsit M-O, Thuret R. Sexualité, fertilité et grossesse après transplantation rénale. *Prog. En Urol.* 2016;26:1122-31.
65. Pillebout É, Nochy D, Thervet É. Purpura rhumatoïde. *Néphrologie Thérapeutique.* 2009;5:663–675.
66. L.Mercadal, T.Petitlerc. Rôle du généraliste dans le suivi d'un patient dialysé. *Encycl Méd Chir Elsevier Paris.* 1998;5:6.
67. Pierre Simon. L'Insuffisance Rénale Abrégé. Elsevier Masson. 2007.

Bibliographie

68. Canaud B. Principes et modalités d'application de l'hémodialyse au traitement de l'insuffisance rénale chronique. *Néphrologie Thérapeutique*. 2009;5:218-38.
69. Belenfant X, Tabbi Anani W, Roland M, Mavel M-C, Laederich J. Traitement de l'insuffisance rénale chronique : stratégie thérapeutique. *Presse Médicale*. 2012;41:304-10.
70. Delesalle AS, Robin G, Provôt F, Dewailly D, Leroy-Billiard M, Peigné M. Impact of end-stage renal disease and kidney transplantation on the reproductive system. *Gynecol. Obstet. Fertil*. 2015;43:33-40.
71. ATALLAH D, SALAMEH C, EL KASSIS N, SAFI J, LUTFALLAH F, BEJJANI L, et al. INFERTILITÉ ET GREFFE RÉNALE. *J. Méd. Liban*. [Internet]. 2015 [cité 28 janv 2017];63. Disponible sur: <http://www.lebanesemedicaljournal.org/articles/63-3/review3.pdf>
72. Neuzillet Y, Thuret R, Kleinclauss F, Timsit M-O. Conséquences andrologiques de l'insuffisance rénale chronique : état de l'art pour le rapport annuel de l'Association française d'urologie. *Prog. En Urol*. 2016;26:1088-93.
73. Kalyani RR, Gavini S, Dobs AS. Male Hypogonadism in Systemic Disease. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am*. 2007;36:333-48.
74. Colledge WH, d'Anglemont de Tassigny X. The role of kisspeptin signalling in the regulation of the GnRH-gonadotrophin ovarian axis in mice. *Ann. Endocrinol*. 2010;71:198-200.
75. Buvat J, Bou-Jaoude G. Hyperprolactinémie et fonction sexuelle chez l'homme. *Andrologie*. 2005;15:366.
76. Kleinclauss F, Kleinclauss C, Bittard H. Dysfonction érectile chez les patients insuffisants rénaux et transplantés rénaux. *Prog Urol*. 2005;15:447-456.
77. Thébaut A, Amouyal M, Besançon A, Collet M, Selbonne E, Valentin C, et al. Puberté, fertilité et maladies chroniques. *Arch. Pédiatrie*. 2013;20:673-684.
78. Phé V, Roupret M, Ferhi K, Barrou B, Cussenot O, Traxer O, et al. Étiologie et prise en charge de la dysfonction érectile chez l'insuffisant rénal chronique. *Prog. En Urol*. 2009;19:1-7.
79. Hou SH, Grossman S, Molitch ME. Hyperprolactinemia in patients with renal insufficiency and chronic renal failure requiring hemodialysis or chronic ambulatory peritoneal dialysis. *Am. J. Kidney Dis*. 1985;6:245-249.
80. Cerqueira J, Moraes M, Glina S. Erectile dysfunction: prevalence and associated variables in patients with chronic renal failure. *Int. J. Impot. Res*. 2002;14:65.
81. Caron P, Dueymes J-M, Pourrat J, Conte J-J, Louvet J-P. Gynécomastie et insuffisance rénale chronique en hémodialyse périodique. Mise en évidence d'une diminution de la fraction libre de testostérone. *Rev. Médecine Interne*. 1984;5:110-113.
82. Meuwese CL, Carrero JJ. Chronic Kidney Disease and Hypothalamic-Pituitary Axis Dysfunction: The Chicken or the Egg? *Arch. Med. Res*. 2013;44:591-600.

Bibliographie

83. Rathi M, Ramachandran R. Sexual and gonadal dysfunction in chronic kidney disease: Pathophysiology. *Indian J. Endocrinol. Metab.* 2012;16:214.
84. Paniagua R, Arreola F, Herrera J, Pérez A, Diaz S, Mondragón L, et al. Zinc, prolactin, gonadotropins, and androgen levels in uremic men. *Arch. Androl.* 1982;8:271–275.
85. 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.
86. Kessler M, Hannedouche T, Fitte H, Cayotte J-L, Urena P, Réglie J-C, et al. Traitement par la darbepoétin alfa de l'anémie liée à l'insuffisance rénale chronique chez les patients dialysés: résultats d'une étude multicentrique française. *Néphrologie Thérapeutique.* 2006;2:191–199.
87. La surcharge en fer et ses complications. *J. Pédiatrie Puériculture.* 2007;20:45-51.
88. Arikan DC, Bozkurt S, Arikan I, Turgut E. Hormone profiles and their relation with menstrual cycles in patients undergoing hemodialysis. *J. Turk. Soc. Obstet. Gynecol.* 2011;8:32-9.
89. 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.
90. Vittorio Bonomini, G. Orsoni, M.Adele, P.Todeschini. Hormonal changes in Hemodialysis. 1990;8:54-68.
91. Panaye M, Jolivot A, Lemoine S, Guebre-Egziabher F, Doret M, Morelon E, et al. Grossesse en insuffisance rénale terminale: épidémiologie, prise en charge et pronostic. *Néphrologie Thérapeutique.* 2014;10:485–491.
92. Gauchard G, Lion A, Peultier L, Chanliau J, Frimat L, Perrin P. Influence de la pathologie rénale sur le contrôle postural chez le patient dialysé. *Néphrologie Thérapeutique.* 2016;12:330.
93. Safari J. Prévalence et facteurs associés à la dysfonction érectile chez les patients diabétiques, insuffisants rénaux. *Néphrologie Thérapeutique.* 2015;11:434-5.
94. Yayo SE, Diafouka F, Hauhouot-Attoungbre ML, Ake-Edjeme A, Ahibo H, Yapi-Houphouet F, et al. Altération de l'axe hypophyso-gonadique chez l'insuffisant rénal chronique africain de sexe masculin. *Immuno-Anal. Biol. Spéc.* 2008;23:54-7.
95. Njim SB, Miniaoui I, Toumi S, Achour A. Gynécomastie et insuffisance rénale chronique en hémodialyse périodique. *Ann. Endocrinol.* 2016;77:464.
96. Mondé AA, Kouamé-Koutouan A, Lagou DA, Camara-Cissé M, Achy BO, Tchimou L, et al. Variations du calcium, du phosphore et de la parathormone au cours de l'insuffisance rénale chronique (IRC) en Côte d'Ivoire. *Médecine Nucl.* 2013;37:451-4.

Bibliographie

97. Evolution de la prise en charge des troubles minéraux et osseux des patients hémodialysés en France entre 2008 et 2012: Observatoire national du métabolisme minéral et osseux.
98. Schmidt A, Luger A, Hörl WH. Sexual hormone abnormalities in male patients with renal failure. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2002;17:368–371.
99. ACQUAVIVA J-L et al. Diagnostic de l'insuffisance rénale chronique chez l'adulte. *Diabetes Metab.* 2003;29:315-24.
100. Aribi L, Masmoudi R, Houidi AB, Charfeddine F, Jarraya F, Hachicha J, et al. troubles sexuels chez le patient Hémodialysé. [cité 14 juin 2017]; Disponible sur: https://www.researchgate.net/profile/Othman_Amami/publication/281513714_Sexual_disorder_in_hemodialysis_patients/links/55f87c5a08ae07629dd6f579.pdf
101. Avakoudjo J, Paré A, Vigan J, Gandaho I, Hounasso P, Hodonou R, et al. La dysfonction érectile chez les patients hémodialysés au CNHU-HKM de Cotonou: profil épidémiologique. *Basic Clin. Androl.* 2012;22:246-51.
102. TOUNKARA A, COULIBALY AM, DIAKITE M. PREVALENCE DE LA DYS-FONCTION ERECTILE PARMIS LES HEMODIALYSES CHRONIQUES DU SERVICE DE NEPHROLOGIE ET D'HEMODIALYSE DU CHU DU POINT G. *Rev. Afr. Urol. Androl.* [Internet]. 2016 [cité 15 juin 2017];1. Disponible sur: <http://revue-uroandro.org/index.php/uro-andro/article/view/91>
103. Damouche I, Boumansour N, Boukhari H, Reguieg K, Tedjani R, Midoun N. Aspects épidémiologiques de la maladie de Crohn dans la région de l'Oranie, Algérie. *Rev. DÉpidémiologie Santé Publique.* 2016;64:S228-9.
104. Foucan L, Mérault H, Deloumeaux J, Ekouévi DK, Kangambéga P, Messerschmitt C, et al. Survie des patients diabétiques dialysés en Guadeloupe. 2008 [cité 6 juin 2017]; Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/en/article/79895>
105. Jamoussi K, Ayedi F, Abida N, Kamoun K, Féki H, Chaabouni MN, et al. Profil lipidique dans l'insuffisance rénale chronique au stade d'hémodialyse. *Pathol. Biol.* 2005;53:217-20.
106. Abdelkafi W, Khayreddine BK, Errachid A, Salma D. Évaluation du profil phosphocalcique chez les dialysés chroniques : étude comparative entre hémodialyse au bicarbonate (HDB) et biofiltration sans acétate à 84‰ (BSA 84‰). *Néphrologie Thérapeutique.* 2016;12:305-6.
107. Hadj-Abdelkader M, Mackaya L, Guéret C, Deteix P. Dialyse. *Néphrologie Thérapeutique.* 2009;5:436–471.
108. Drüeke TB. Quelle cible d'hémoglobine pour les malades atteints d'insuffisance rénale chronique? *Néphrologie Thérapeutique.* 2007;3:369-71.
109. Guebre-Egziabher F, Fouque D. Altérations métaboliques au cours de l'insuffisance rénale chronique. *Nutr. Clin. Métabolisme.* 2004;18:3-6.

Bibliographie

110. Ajina M, Zaouali M, Loussaief W, Benjamaa N, Boughizane S, Frih A, et al. Analyse du statut spermatique, érectile et hormonal chez des patients hémodialysés. *Basic Clin. Androl.* 2011;21:186.

Fiche d'enquête individuelle

I- Données sociodémographiques

Nom :Prénom : Sexe :

F	H
---	---

Poids :Age :

II- Données cliniques :

1. Hyperprolactinémie

-Présence

Oui	Non
-----	-----

Si oui ; Existence de signes cliniques :

*Femmes ; date des dernières règles

*Hommes : gynécomastie

Irrégularités du cycle

impuissance

Existence de galactorrhée

diminution de pilosité

-la cause de l'hyperprolactinémie :

-Traitement(s) en cours :
.....

2. IRC :

Néphropathie initiale :

Antécédents (familiaux, médicaux, chirurgicaux) :
.....

Début de dialyse :

Fréquence de dialyse (nombre de séances par semaine) :

III- Données biologiques : Hb.....

Urée/créa.....
.....

1964020001V9

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 génèse stéroïdienne des ovaires, la production de gonadotrophine 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'hyperfertilité. 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 ruthénium⁴ réagit probablement avec la partie médiane de la molécule.⁴

a) $Ru(bpy)_3^{2+}$: 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



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.



1964020001V9

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

b) Sérum humain

c) PreciControl

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

E170	Précision intra-série					Précision inter-série				
	x̄		s		CV	x̄		s		CV
Echant.	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

τ = 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

Conserver le PEG 6000 selon les instructions du fabricant. Conserver 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.



1964020001V9

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			CV (récup.)	
			Médiane		% récup.		
	μUI/ml	ng/ml	μUI/ml	ng/ml		%	
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			CV (récup.)	
			Médiane		% récup.		
	μUI/ml	ng/ml	μUI/ml	ng/ml		%	
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			CV (récup.)	
			Médiane		% récup.		
	μUI/ml	ng/ml	μUI/ml	ng/ml		%	
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			CV (récup.)	
			Médiane		% récup.		
	μUI/ml	ng/ml	μUI/ml	ng/ml		%	
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 Fractions de prolactine				
	avant PEG	Après préc. au PEG	Fractions monomères	Fractions lourdes			
	μUI/ml	ng/ml	Récup. %	Prolactine normale %	Macroprolact.	Oligo-mères	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

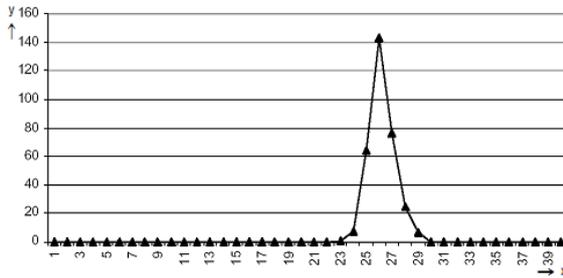


Prolactine

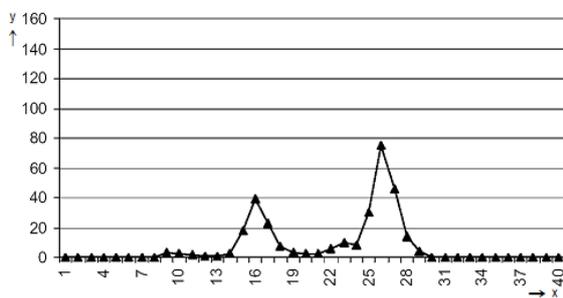
Prolactine

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 (µUI/ml)

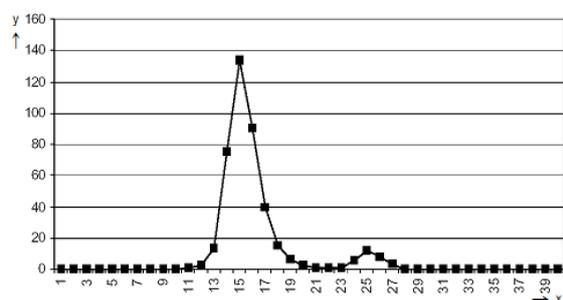
**Sérum 1 contenant de la prolactine monomère
(90% de prolactine dans le surnageant après précipitation au PEG)**



**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.
- Pontirolli 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



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)
	Conserver 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'oestrogènes, 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 boeuf). Concentration minimale : 0,05 µg/ml. Conservateur : agent antimicrobien.

Diluant manuelARCHITECT *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 réactifsARCHITECT *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 :	Contient des méthylisothiazolones.
	H317	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 "Unité 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.

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.

- 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.

PROCÉDURES 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, mUI/l, le facteur de conversion utilisé par le système est de 21.
- Formule de conversion : (Concentration en ng/ml) x (21) = mUI/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.

- 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

- Frantz AG, Kleinberg DL, Noel GL. Studies on Prolactin in Man. *Recent Prog. Horm Res.* 1972; 28:527-90.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Kaupilla 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.
- 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.
- Franks S, Nabarro JDN, Jacobs HS. Prevalence and Presentation of Hyperprolactinaemia in Patients with "Functionless" Pituitary Tumours. *Lancet* 1977; i:788-80.
- 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, Hoepfner 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

Résumé

L'insuffisance rénale chronique entraîne de nombreux troubles endocriniens, l'axe hypothalamo-hypophysogonadique est souvent touché, avec une hyperprolactinémie fréquente.

Notre objectif était de déterminer la prévalence de l'HPRL chez une population d'hémodialysés du CHU de Tizi ouzou, et d'évaluer les circonstances de sa survenue et son association avec l'insuffisance rénale chronique.

Nous avons réalisé une étude transversale à visée analytique sur 90 patients, incluant des malades des deux sexes âgés entre 21 et 85 ans et suivis pour insuffisance rénale chronique en stade d'hémodialyse.

Un dosage de prolactine ainsi que l'étude des paramètres sociodémographiques et cliniques ont été réalisés.

L'âge moyen de nos malades était de 48.26 ± 15.74 ans, 58% étaient de sexe masculin.

L'hyperprolactinémie était présente chez 61% des patients, elle était statistiquement associée à l'âge.

Cette hyperprolactinémie associée à l'insuffisance rénale chronique terminale serait due à un défaut de filtration rénale, un blocage du PIF et une hypersécrétion de prolactine.

A travers ce travail nous avons conclu que l'hyperprolactinémie de hémodialysés est due principalement aux complications de l'IRC plutôt qu'à ses étiologies.

Mots clés: hyperprolactinémie, insuffisance rénale chronique, hémodialyse, axe hypothalamo-hypophysaire, prolactine

Abstract

Chronic renal failure causes many endocrine disorders; the hypothalamo-pituitary-gonadal axis is often affected, with a frequent hyperprolactinemia.

Our objective was to determine the prevalence of hyperprolactinemia in an hemodialysis population of Tizi Ouzou University Hospital and to evaluate the circumstances of its occurrence and its association with chronic renal failure.

We carried a cross-sectional, analytical study of 90 patients, including patients of both sexes aged between 21 and 85 years, suffering from chronic renal failure on hemodialysis-stage.

A prolactin dosage and the study of socio-demographic and clinical parameters were performed.

The average age of our patients was 48.26 ± 15.74 years, 58% were male.

Hyperprolactinemia was present in 61% of patients, statistically associated with age.

This hyperprolactinemia associated with the chronic renal failure is due to a defect of renal filtration, blocking of the prolactin inhibiting factor and hypersecretion of prolactin.

Through this work, we concluded that the hyperprolactinemia of hemodialysis is mainly due to the multiple complications of the chronic renal failure rather than to its etiologies.

Keywords: hyperprolactinemia, chronic renal failure, hemodialysis, hypothalamic pituitary axis, prolactin.