

*COLLÈGE NATIONAL
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIENS FRANÇAIS
Président : Professeur M. Tournaire*

**Extrait des
Mises à jour
en Gynécologie
et Obstétrique**

—

**Tome XX
publié le 4.12.1996**



*VINGTIÈMES JOURNÉES NATIONALES
Paris, 1996*

HYPERPROLACTINÉMIE

P. LECOMTE*

Tours

La prolactine a été caractérisée en tant qu'hormone antéhypophysaire circulante en 1971 seulement, confondue auparavant avec l'hormone de croissance GH [64], et retrouvée dans l'antéhypophyse humaine [106]. Il s'agit d'un polypeptide de 199 acides aminés avec 3 ponts disulfures formant des boucles, sécrété sous forme d'une pré-prohormone. Le gène a été isolé [37]; il est unique, situé sur le chromosome 6 et comprend 5 exons [131]. Les 25 dernières années ont vu une augmentation considérable de nos connaissances concernant cette hormone, dans sa régulation, son expression, et dans les moyens de dépister et traiter une hyperprolactinémie.

Parmi les étiologies des hyperprolactinémies, les causes iatrogènes par prise de traitements anti-dopaminergiques et les adénomes lactotropes, les plus fréquents des adénomes hypophysaires, dominent. La connaissance du rôle joué par l'hyperprolactinémie est une avancée importante en endocrinologie gynécologique. L'hyperprolactinémie a permis d'expliquer de nombreuses aménorrhées et dysovulations. Le traitement médical efficace des hyperprolactinémies, avec de nouveaux traitements prochainement commercialisés, a été une avancée majeure dans le traitement de l'infertilité de cause hormonale. Nous voudrions rappeler les principales explorations à mettre en œuvre et le traitement à pratiquer devant une hyperprolactinémie découverte lors d'un bilan d'infertilité conjugale. Nous discuterons ensuite les modalités thérapeutiques et les problèmes posés par la grossesse dans un contexte d'hyperprolactinémie.

* Unité d'Endocrinologie, Médecine B - CHU Bretonneau - 37044 TOURS CEDEX

RAPPEL PHYSIOLOGIQUE

Sécritée par les cellules lactotropes de l'antéhypophyse, population cellulaire la plus nombreuse après celle des cellules sécrétant la GH, la prolactine est sous contrôle inhibiteur prédominant par la dopamine [66, 104] et, plus accessoirement, le GABA [69]. Le système porte hypothalamo-hypophysaire transporte ces neuromédiateurs de l'hypothalamus vers l'antéhypophyse mais peut fonctionner à contre-courant [10]. Il existe donc des récepteurs dopaminergiques D2 sur les cellules lactotropes [59], de même que des récepteurs GABA. La fixation d'un agoniste dopaminergique sur le récepteur inhibe la production d'AMPC [150].

Des facteurs stimulants sont connus, parmi lesquels TRH [19, 166, 173], VIP (*vasoactive intestinal peptide*) [1, 117], sérotonine et angiotensine II [2].

Le taux de prolactine ($N < 25$ ng/ml) sécrétée de façon pulsatile (13 à 14 pics par jour [182]) varie en fonction de l'alimentation riche en sucres ou en protéines [31, 138], du stress et de l'anesthésie [62], de l'exercice physique et surtout du sommeil [134, 146].

De plus la prolactine s'élève au cours du cycle, au moment du pic ovulatoire contemporain du pic de LH et de l'œstradiol E2 (une sécrétion synchrone de GnRH et de prolactine a été démontrée à mi-cycle [45]), mais aussi en phase lutéale [136, 143] (rôle des endorphines). La réponse au TRH est plus forte en phase lutéale [20].

Le rôle physiologique de la prolactine est de préparer le sein à la lactation avec des taux qui s'élèvent en fin de grossesse dans le plasma à 150-200 ng/ml [172], reflet de la sécrétion d'origine hypophysaire et pas d'origine déciduale [89], et stimulée là encore par E2 [51]. Il existe une hyperplasie et une hypertrophie des cellules lactotropes (et somatotropes) de l'ante hypophyse au cours de la grossesse [68, 148], bien visualisée par l'IRM : augmentation de la hauteur hypophysaire 10 mm au maximum pendant la grossesse et 12 mm dans le post-partum [52].

MANIFESTATIONS CLINIQUES DE L'HYPERPROLACTINÉMIE

Les conséquences d'une élévation de la prolactine sont pour l'essentiel la freination de la pulsatilité sécrétoire des neurones hypothalamiques sécrétant le GnRH (rôle de la dopamine et des endorphines) avec anovulation

HYPERPROLACTINÉMIE

et dysovulation entraînant une hyposécrétion des stéroïdes [50] avec aménorrhée et accessoirement, et de façon inconstante, une galactorrhée. L'hypo-œstrogénie prolongée est une source reconnue de perte de masse osseuse [91]. Le contenu minéral osseux mesuré au niveau du rachis lombaire est diminué de 25 % par rapport à des témoins de même âge [152, 154].

En dehors du classique syndrome aménorrhée-galactorrhée, il a été précisé récemment que l'hyperprolactinémie était rencontrée dans 17 à 30 % des aménorrhées secondaires [60] et 4 % seulement des aménorrhées primaires [98]. L'insuffisance du corps jaune (dysovulations) avec ses troubles du cycle (spanioménorrhée, ménorragies, métrorragies) est expliquée dans 10 à 20 % des cas par l'hyperprolactinémie [44, 86, 155, 177]. Dans tous ces cas, la pulsativité du GnRH est diminuée ou abolie [126, 147]. Toutes ces anomalies concourent à l'infertilité et aux avortements spontanés.

La découverte d'une galactorrhée est fréquente chez les femmes ayant accouché, ayant ou n'ayant pas allaité, et la prolactinémie est souvent normale. 30 % environ des galactorrhées s'accompagnent d'une hyperprolactinémie [88]. À l'inverse, l'absence de galactorrhée spontanée ou provoquée n'élimine pas l'hyperprolactinémie.

C'est souvent devant une anovulation que l'on découvre l'hyperprolactinémie dans le bilan d'infertilité (20 % des cas d'anovulation [61]). Lorsque l'hyperprolactinémie s'accompagne de cycles conservés (et donc d'une sécrétion d'œstradiol), il peut être légitime après un bilan complet de négliger cette anomalie biologique, en l'absence de symptômes d'insuffisance lutéale ou de désir de grossesse.

DOSAGES DE PROLACTINE

De ce qui précède, il découle que le prélèvement doit être effectué, en l'absence d'aménorrhée, au 5^e ou 6^e jour du cycle, le matin, après une période de repos de 15 mn, et si possible sans petit déjeuner copieux. La prolactine sérique, comme les autres hormones hypophysaires, circule sous des formes variables en poids moléculaire et en charge électrique, d'activité biologique variable [190]. Il faut donc utiliser des anticorps sélectionnés et savoir que l'on mesure une variété de prolactine parmi de nombreuses [165]. On peut préciser la forme monomérique (80 %) et les formes de haut poids moléculaire, véritables formes immatures, la *BIG prolactine* (8 à 20 % dimérique) et la *BIG BIG prolactine* (1 à 5 % polymérique), qui sont détectées par le dosage radio-immunologique ou immuno-enzymatique, alors que l'activité biologique est moindre que celle de l'hormone mature (moindre liaison au

récepteur [39]). Ceci explique que certaines patientes avec une hyperprolactinémies puissent avoir des cycles réguliers, ovulatoires et concevoir spontanément [78]. Au cours de la grossesse, la forme monomère prédomine en fin de grossesse [133] et les formes non glycosylées, biologiquement plus actives, sont augmentées [115]. Les formes de haut poids moléculaire sont hétérogènes d'une patiente à l'autre et selon les états physiologiques chez une même patiente [32].

La pratique d'un test de stimulation par TRH (200 µg = 1 ampoule de Stimu-TRH® en I.V. directe avec mesure de la prolactine aux temps 0, 15 et 30 mn) est essentiel pour l'orientation diagnostique [130]. Certes, le taux de base peut orienter et un taux > 200 ng/ml est toujours en rapport avec un adénome. Mais certaines étiologies iatrogènes (y compris l'anesthésie générale) peuvent aboutir à de tels taux. Le risque d'adénome est de 25 % pour un taux > 50 ng/ml [16]. Une élévation modérée de la prolactine peut donc être due à un petit microadénome. La non réponse de la prolactine à la stimulation par TRH (augmentation de moins de 100 %) correspond dans plus de 80 % des cas à un adénome [87]. Même si ce test n'est pas parfait, il est essentiel car permettant d'économiser l'imagerie (coût du test : 400 F ; coût d'une IRM : 3 000 F).

L'emploi d'un test couplé TRH-métoclopramide permet de mieux préciser le niveau de la lésion hypophysaire ou hypothalamique [87] :

- la TRH agit sur les cellules lactotropes de l'antéhypophyse et teste donc la capacité de réponse de ces cellules. Le métoclopramide est un neuroleptique qui agit comme un anti-dopaminergique au niveau hypothalamique. Ce test couplé permet donc un diagnostic de niveau lésionnel. Il n'est toutefois pas forcément nécessaire en pratique courante, le test avec TRH seul pouvant suffire ;

- la technique en est simple : injection IV lente au temps 0 d'une ampoule de TRH (Stimu-LH®, 250 µg) avec dosages de prolactine aux temps 0, 15, 30 et 60 mn, les précautions habituelles de prélèvement étant prises. Après le prélèvement au temps 60 mn, injection IV directe d'une ampoule de Priméran®, 10 mg, avec dosages de prolactine aux temps 75, 90 et 120 mn. Le temps 60 mn sert de base pour apprécier la réponse au métoclopramide ;

- les réponses normales sont une élévation de plus de 100 % par rapport aux taux de base sous TRH et une réponse toujours plus marquée sous métoclopramide. La réponse maximale est observée le plus souvent à 15 et parfois à 30 mn ;

- pathologiquement on peut observer :

- une absence de réponse aux deux tests : en faveur d'un prolactinome, micro ou macro-adénome ou d'un autre type d'adénome ;

HYPERPROLACTINÉMIE

- une absence de réponse à TRH avec faible réponse sous métoclopramide : en faveur d'un adénome quel qu'en soit le type histologique, lactotrope, somatotrope ou gonadotrope ;
- une réponse à TRH mais sans réponse au métoclopramide oriente vers une cause hypothalamique : tumeurs, infiltrations...
- une réponse positive aux deux tests est en faveur de la normalité ou d'une cause médicamenteuse ou secondaire (syndrome des ovaires micropolykystiques, hypothyroïdie).

Tableau I
Étiologies des hyperprolactinémies

Maladies hypophysaires	Médicaments et apparentés
Prolactinomes	Phénothiazines (Largactil®)
Acromégalie	Butyrophénones (Haldol®) [46]
« Selle turcique vide »	IMAO [102]
Hypophysite auto-immune	Antidépresseurs tricycliques
Maladie de Cushing	Alpha-Méthyl Dopa
Section de tige	Réserpine [105]
	Métoclopramide(Primpéran®)
Maladies hypothalamiques	Domperidone (Motilium®)
	Cisapride
Craniopharyngiomes	Amoxapine(Defanyl®)
Méningiomes	Vérapamil (Isoptine®)
Dysgerminomes	Cocaïne [119]
Tumeurs non sécrétantes	
Sarcoïdose et granulomes	Idiopathiques
Radiothérapie du névraxe	
	Divers
Neurogènes [21]	Grossesse, lactation
Lésions thoraciques	Sd ovaires micropolykystiques
Lésions rachidiennes	Insuffisance rénale [77, 107]
Stimulation mammaire [95]	Hypothyroïdie [158]
	Cirrhose [124]
	Insuffisance surrénale [164]
	Stress

HYPERPROLACTINÉMIES - ÉTIOLOGIES [18, 122]

La recherche d'une étiologie fait appel à l'interrogatoire (liste des médicaments anti-dopaminergiques bloquant le récepteur D2, grossesse, insuffisance rénale) (Tableau I), mais est surtout centrée sur la recherche d'un adénome hypophysaire (recherche de signes tumoraux : céphalées d'apparition ou d'aggravation récente, troubles visuels, hypertension intracrânienne) ou d'une autre pathologie de la région hypothalamo-hypophysaire.

Le microadénome (taille < 10 mm) est la principale cause avec les causes iatrogènes. Dans le premier cas, il n'y a pas en général de réponse lors du test de stimulation par TRH; dans le second l'hyperprolactinémie fonctionnelle est réactive, de même lors du syndrome des ovaires micropolykystiques ou de l'hypothyroïdie [61]. Il faut préciser les variations individuelles importantes de réaction aux médicaments (25 % d'hyperprolactinémies seulement sous antidépresseurs tricycliques ou IMAO par exemple [160], rares élévations avec le vérapamil [57]). L'aménorrhée est un symptôme précoce qui permet le diagnostic au stade de microadénome. Le macro-adénome (> 10 mm) est plus rare (environ 20 % des prolactinomes [191]) avec, là aussi, non réponse au test par TRH, nécessitant un complément d'examen ophtalmologique par champ visuel [71] et une exploration complète des autres fonctions antéhypophysaires totalement inutiles en cas de microadénome. D'autres adénomes, sécrétants ou non, s'accompagnent d'hyperprolactinémie, en particulier les adénomes somatotropes de l'acromégalie.

Nous voudrions insister sur les causes secondaires, trop souvent méconnues :

- le fréquent syndrome des ovaires micropolykystiques (OPK), principale cause d'aménorrhée secondaire [98], lorsqu'il existe une hyperpulsatilité de GnRH s'accompagne dans 30 % des cas d'une hyperprolactinémie [110], toujours réactive sous TRH. La présence de récepteurs de GnRH sur certains prolactinomes pourraient expliquer ce fait [22]. Les succès du traitement d'induction par bromocriptine pourraient s'expliquer dans ces cas;

- l'hypothyroïdie périphérique entraîne une hypersécrétion de TRH avec hyperplasie des cellules thyrotropes et lactotropes hypophysaires [192] et réponse excessive de TSH et prolactine lors du test par TRH. La T3 est un facteur de régulation du gène de la prolactine et de la GH. Le dosage de TSH est donc essentiel devant toute hyperprolactinémie [75]. La correction de l'hypothyroïdie normalise la prolactine et fait régresser l'hyperplasie lactotrope hypophysaire;

HYPERPROLACTINÉMIE

- d'autres tumeurs et lésions hypothalamiques (post-traumatiques) s'accompagnent d'hyperprolactinémie : gliomes, craniopharyngiomes, dysgerminomes, anévrismes carotidiens...
- les causes ectopiques restent exceptionnelles : tumeurs ovarienne, rénale [74, 84, 132, 163].

QUAND PRESCRIRE UNE IRM ?

C'est le seul examen d'imagerie qui soit utile étant donné sa sensibilité [43]. La radiographie de selle turcique avec/sans tomographies ne doit plus être prescrite. Plutôt que de demander l'IRM de façon systématique, car un petit microadénome peut précéder une tumeur plus volumineuse, il nous semble nécessaire de réserver cet examen pertinent mais coûteux aux seules hyperprolactinémies non réactives sous TRH. On peut nous objecter le risque de laisser évoluer un microadénome (20 %) mais le diagnostic sera corrigé ultérieurement devant l'aggravation de l'hyperprolactinémie, sans conséquence fâcheuse (voir infra). L'absence de visualisation du microadénome par scanner est souvent corrigée par IRM même si cet examen laisse encore échapper les très petits microadénomes, augmentant artificiellement les hyperprolactinémies dites idiopathiques (2 examens IRM normaux à un an d'intervalle). Il permet, mieux que le scanner, d'apprécier l'évolution latérale de l'adénome vers le sinus caveux, le meilleur signe étant le dépassement de la ligne tangente extérieurement aux deux parois du siphon carotidien (ligne bicarotidienne latérale [94]). Il faut si-

Tableau II
Attitude pratique devant une hyperprolactinémie

1. Interroger pour rechercher médicament (Tableau I)
2. Vérifier taux de prolactine : début de cycle, au repos, à jeun
3. Effectuer test stimulation TRH sur Prl et TSH
4. Réponse Prl (taux $\times 2$ ou plus) : penser iatrogène ou Sd OPK
5. Absence réponse ou taux basal $> 150 \mu\text{g/l}$: IRM
6. Microadénome : traitement médical ou chirurgical
7. Macroadénome : traitement médical et chirurgical
8. Absence d'anomalie à 2 IRM : idiopathique : traitement médical

gnaler également que des élévations modérées de la prolactine peuvent s'accompagner d'images évoquant des microadénomes sans que ce soit le cas ; d'autres

lésions, kystes, adénomes partiellement nécrosés peuvent être en cause [12, 123]. La pratique d'un champ visuel au Goldmann n'est nécessaire qu'en cas de macro-adénome avec expansion supra sellaire chaque fois que la distance par rapport au chiasma est < 2 mm.

Quelle attitude pratique adopter en cas de découverte d'une hyperprolactinémie dans un bilan d'infertilité? Elle est résumée dans le tableau II.

LES TRAITEMENTS

L'aggravation spontanée des microprolactinomes chez des patientes refusant le traitement médical ou la chirurgie est très faible : le risque de progression du stade de microadénome à celui de macro-adénome est de 6,9 % sur un suivi de 2 à 6 ans (Tableau III) [97, 114, 116, 153, 159, 184, 189]. Chez 93 % des patients, les microprolactinomes ne vont pas augmenter et l'indication du traitement ne s'appuie donc pas sur ce risque évolutif. S'il existe une image évidente d'adénome, sa surveillance doit être initialement d'une IRM par an avec surveillance des taux de prolactine deux fois par an. Il

Tableau III
Devenir spontané des prolactinomes

AUTEURS	Nb de patients	Scanner	Nb augmentation volume tumoral	Durée suivi chronologique (années)
Von Werder [132]	10	+	1	4
March [70]	43	+	2	4
Weiss [134]	27	+	3	6
Koppelman [57]	8	+	1	5
Sisam [113]	38	+	0	4
Schlechte [108]	13	+	2	5
Total	139		9 (6,9 %)	3 à 8

est très rare que les prolactinomes augmentent de volume sans élévation concomitante de la prolactine. Au bout de 2 ou 3 imageries stables, on peut donc se contenter de mesurer la prolactine seule tous les six mois. En cas d'augmentation, il faut refaire l'IRM. Si, au contraire, l'adénome croît ou est susceptible d'augmenter de volume (grossesse), l'indication thérapeutique

médicale ou chirurgicale est formelle. Il en est de même en cas de macro-adenome, à fort potentiel évolutif, présentant souvent une expansion supra ou para-sellaire.

Le traitement médical est très efficace. Il fait appel aux drogues dopaminergiques dérivées de l'ergot de seigle : bromocriptine (Parlodel®) [7, 174], lisuride (Dopergine®) ou à de nouveaux médicaments non commercialisés en France : pergolide [90, 100], ou qui le seront prochainement : ergoline (Cabergoline® Pharmacia) [14, 33] dérivé de l'ergot et quinolide, dérivé non-ergoline (CV 205-502 Sandoz ou Norprolac®) [175]. La nécessité d'une augmentation très progressive des doses avec tous ces médicaments (un demi-comprimé de bromocriptine ou de lisuride au milieu du repas du soir pendant 10 jours avant de doubler puis tripler les doses en 2 puis 3 prises par paliers de 10 jours) est absolue si l'on ne veut pas avoir de problèmes de tolérance avec des patientes définitivement opposées au traitement médical : troubles digestifs, hypotension, malaise. Ces effets secondaires surviennent chez 3 à 5 % des patientes [174] mais ont tendance à s'atténuer avec la poursuite du traitement, mais aussi à réaugmenter en cas de reprise après arrêt thérapeutique ou lors de l'augmentation des doses. 2 à 3 prises quotidiennes pour le Parlodel® (dose efficace 5 à 10 mg/jour) [161], 3 à 4 prises pour la Dopergine® (100 à 300 µg) [17]. Des effets secondaires sont plus rares (congestion nasale, vasoconstriction capillaire, dépression) [7] ou exceptionnels (phénomènes psychotiques [171], fibrose pulmonaire). Une variabilité inter-individuelle existe dans l'absorption digestive du médicament [168]. En cas d'intolérance digestive à la bromocriptine, l'administration par voie vaginale une fois par jour est possible, avec une durée d'action de 24 heures, sans perte d'efficacité [85, 183]. L'avantage des nouveaux médicaments consistera en une plus grande efficacité (Norprolac® 75 à 300 µg en une prise vespérale [141], Cabergoline® 1 mg en une prise bihebdomadaire [187]) et/ou une meilleure tolérance (diminution de 30 % des effets secondaires, surtout digestifs avec le CV 205-502 par exemple [175]; avec cabergoline, 13 % de vertiges, 13 % de céphalées, 10 % de nausées, 10 % d'asthénie [187]). Ceci peut être intéressant en cas de résistance à la bromocriptine (absence de normalisation de la prolactine sous 15-20 mg). Elle est due à une diminution du nombre des récepteurs D2 [135]. Certains sujets résistants à la bromocriptine répondront au pergolide [3], au quinagolide [25, 67, 141, 175] ou à la cabergoline [83], mais l'inverse est aussi vrai. La réponse est souvent partielle, la normalisation de la prolactine ne dépassant pas 30 à 50 % [141]. Le Parlodel LAR® (une injection tous les 28 jours) est réservé au traitement des macro-prolactinomes et semble bien toléré [70]. Il faut signaler que la bromocriptine diminue la synthèse de prolactine et le contenu en DNA des cellules lactotropes hypophysaires mais aussi inhibe la multiplication cellulaire et, à terme, la croissance tumorale [111, 169, 170].

Les résultats du traitement médical par agonistes dopaminergiques sont bien établis : avec bromocriptine 50 à 90 % de normoprolactinémie et d'ovulation [6, 42] et reprise du cycle menstruel en 6 à 8 semaines [38]; parfois, on observe un retour du cycle menstruel ou de la fertilité malgré une valeur de prolactine supra-normale; avec pergolide, non commercialisé, une prise par jour a entraîné des résultats comparables versus 2 à 4 prises de bromocriptine, et des effets secondaires identiques [100]; avec cabergoline, non commercialisée, les résultats sont encore meilleurs : dans la seule étude comparative, cabergoline 0,5 à 1 mg 2 fois par semaine versus bromocriptine 2,5 à 5 mg 2 fois par jour, l'avantage est à la cabergoline : 72 % de cycles ovulatoires et 83 % de normalisation de prolactine contre 52 et 58 % avec bromocriptine [188]; avec quinagolide, 81 % des patients ont normalisé leur prolactinémie versus 70 % sous bromocriptine [178]. La reprise d'une sécrétion œstrogénique secondaire à la maturation folliculaire permet le retour vers la norme de la densité osseuse [92].

Un intérêt du traitement médical est la possibilité de nécroses des adénomes avec régression du volume tumoral (diminution du volume > 50 %) dans 20 à 40 % des cas sous bromocriptine [121], pergolide [76], ou quinagolide [176] (revue dans [13]). Sous Parlodel LAR® [180], la diminution du volume tumoral des macro-adénomes à 6 mois atteint 50 % [26]. L'amélioration du champ visuel précède le plus souvent cette diminution du volume tumoral [137]. La décompression lente et progressive des nerfs et bandelettes optiques par le traitement médical donne un bon résultat fonctionnel. L'amélioration des autres fonctions endocrines de l'antéhypophyse s'ensuit [186]. Cette nécrose peut être précoce en quelques jours [170] ou plus lente, en quelques mois ou années [121]. Il n'y a pas nécessairement de parallélisme entre la baisse du taux de prolactine et l'effet anti-tumoral [121] : certains ont une normalisation du taux de prolactine mais aucune diminution de la tumeur, d'autres ont une hyperprolactinémie persistante mais une quasi-disparition de l'adénome.

Le principal inconvénient du traitement médical réside dans le caractère temporaire habituel de son efficacité (tant que la patiente prend l'agoniste), sauf lorsqu'une nécrose survient. Un souci s'était fait jour concernant le devenir fibreux de l'adénome sous traitement, en rendant l'exérèse difficile [12, 54, 101]. Récemment, il a été précisé que ce phénomène était rare [55], atteignait toujours des macro-adénomes, et correspondait à la disparition progressive du composant épithélial de ces adénomes [53].

Pour les patientes symptomatiques qui refusent l'intervention, le prolongement du traitement médical est bien toléré [38, 80, 185], et la dose efficace permettant la normoprolactinémie peut être considérablement réduite [109]. L'attitude habituelle est de diminuer progressivement la dose

pour obtenir la dose minimale efficace et d'arrêter lorsque le plancher de 2,5 mg de bromocriptine est atteint. Environ 10 à 20 % des patientes vont maintenir leur taux de prolactine à la normale à l'arrêt du traitement et 70 à 80 % des sujets ayant eu une réduction significative du volume de leur adénome ne vont pas le voir réaugmenter [81].

Il faut rappeler que le traitement par agoniste dopaminergique n'a pas fait la preuve de son efficacité dans des essais randomisés de traitement d'infertilité normo-prolactinique ou transitoirement hyperprolactinique [118].

Le traitement chirurgical est le seul qui obtienne la guérison définitive, au moins des microadénomes. La voie trans-sphénoïdale popularisée par Hardy [156] est exclusivement employée sauf pour les gros macro-prolactinomes. C'est la plus facile des exérèses d'adénomes hypophysaires du fait de la latéralisation habituelle des microprolactinomes dans l'antéhypophyse et leur caractère superficiel [93]. Dans les mains d'un neurochirurgien entraîné, les succès (prolactinémie postopératoire < 5 ng/ml) sont de l'ordre de 80 à 85 % sur plus de 400 femmes opérées d'hyperprolactinémie [58], sans séquelle endocrinienne à type d'insuffisance antéhypophysaire en l'absence de radiothérapie complémentaire et avec un résultat à long terme de 67 % de guérison définitive avec un recul minimum de 4 ans [58, 167].

En cas de macro-adénome, contrairement aux publications plus anciennes [56, 151, 156], les résultats sont voisins avec, là encore, 80 % de guérison (normalisation des taux de prolactine) au prix parfois de séquelles compensées par une hormonothérapie hypophysaire substitutive corticotrope, thyrotrope et gonadotrope finalement rare, 5 % [58] à opposer à des données plus anciennes, 25 à 50 % [15, 128, 156]. De façon identique, les diabètes insipides définitifs sont rares, contrairement à d'autres séries plus anciennes [49]. Ces résultats sont identiques pour les prolactinomes purs ou les adénomes mixtes.

Il faut signaler le pronostic plus sévère des hyperprolactinémies révélées par une aménorrhée primaire (macro-adénomes plus fréquents, taux de prolactine plus élevés, expansion extra-sellaire [58]).

En cas de non guérison, c'est le traitement médical postopératoire qui sera employé, avec la bromocriptine diminuant l'évolutivité ultérieure des adénomes [30], la radiothérapie étant peu efficace sauf sur les très petits reliquats (radiothérapie multi-faisceaux) [72] ou en cas d'exceptionnels adénomes malins. Les récurrences ont été observées dans 16 % des cas initialement normalisés (prolactine < 5 ng/ml) [58, 157], de façon identique pour les micro et macro-adénomes et surviennent dans les 2,5 ans pour les macro-adénomes et 4 ans en moyenne pour les microadénomes [27, 34]. Les critères de mauvais pronostic, taux de prolactine préopératoire, âge, durée d'aménorrhée, degré d'invasion [11, 128] n'ont pas été retrouvés dans l'étude la plus récente [58]. Les réinterventions ont lieu dans 5 % des cas [58]. L'amélioration du

champ visuel est observée dans 74 % des macro-adénomes [35], mais parfois, dû à l'altération de la vascularisation ou à l'atteinte des fibres nerveuses [8], le champ visuel reste réduit.

La morbidité de ces interventions est faible : fuite de liquide cérébro-spinal (5 %) sinusite chronique (3 %), sécheresse et irritation chronique des choanes (2 %), céphalées postopératoires (1,5 %), infection postopératoire, algie faciale, anosmie partielle exceptionnelle. La mortalité a été nulle [58].

C'est évidemment sur le retour de la fécondité que nous voudrions insister : à 2, 6, et 12 mois, 37, 82 et 88 % des femmes désirant se reproduire ont débuté une grossesse. La survenue d'avortements spontanés n'est pas différente d'une population témoin, 14 %. Certaines patientes (7/8 avec un macro-adénome avec expansion dans le sinus caverneux ou osseux) ont été traitées par bromocriptine tout au long de la grossesse [58]. Ces résultats satisfaisants confirment des séries plus anciennes [103, 142]. Il ne semble pas que la grossesse soit un facteur d'aggravation ou de récurrence de l'hyperprolactinémie et la grossesse n'est donc pas contre-indiquée chez les femmes opérées [73, 157].

La radiothérapie est peu employée car peu efficace dans le prolactinome. Comme seul traitement, sans médicament associé, elle normalise la prolactine dans 38 % des cas en 2 à 14 ans. Employée seule après échec de la chirurgie, elle ne normalise la prolactine que dans 11 % à 20 % [58, 82, 108]. Quand, dans cette situation, elle est associée à la bromocriptine, 28 % des sujets voient leur prolactine normalisée en 5 à 9 ans. La principale complication est l'insuffisance antéhypophysaire. Comme ni la chirurgie, ni a fortiori le traitement médical n'entraînent cette complication et étant donné leurs résultats très supérieurs, la radiothérapie n'est employée qu'en dernier recours dans les tumeurs échappant au contrôle ou très envahissantes. En cas d'échec de la chirurgie, on complète en général par un traitement médical [30]. La place d'une radiothérapie multi-faisceaux en cas de résidu tumoral de petite taille, a priori intéressante car limitant l'irradiation des autres structures nerveuses voisines, reste à évaluer [72].

L'efficacité des différentes modalités thérapeutiques est résumée dans le tableau IV.

CONDUITE PRATIQUE FACE À UN ADÉNOME

Lorsqu'il s'agit d'un **microadénome** (la majorité des cas), l'attitude thérapeutique reste discutée [132]. Il nous semble préférable de conseiller l'exérèse chirurgicale chaque fois que l'image en IRM ne prête pas à

HYPERPROLACTINÉMIE

Tableau IV
Efficacité des différents traitements

Bromocriptine	
Réponse de la Prl	
Normalisation de Prl	80 - 90 %
Résistance au tt	5 - 10 %
Diminution volume macroadénome	
> 50 %	40 %
25 - 50 %	28 %
< 25 %	12 %
Pas de modification	20 %
Intolérance, effets II	5 - 10 %
Chirurgie	
Microadénomes	
Prl post-op N	80 %
Rechutes	16 %
Prl N (long terme)	60 %
Mortalité	0,2 %
Morbidity	0,4 %
Macroadénomes	
Prl post-op N	80 %
Rechutes	16 %
Prl N (long terme)	40 %
Mortalité	0,9 %
Morbidity	7 %
Radiothérapie	
Normalisation de Prl	25 %
Durée d'obtention Prl N	5 - 15 ans
Insuffisance antéhypophysaire	40 - 60 %

discussion. En effet, la guérison est obtenue dans 80 % des cas sans aucune séquelle endocrinienne (absence de déficit antéhypophysaire postopératoire). Certaines patientes préfèrent toutefois un traitement médical qui donne aussi des résultats intéressants... tant que l'agoniste dopaminergique est utilisé — 90 % de retours d'un cycle ovulatoire, 60 % de grossesses — ou toléré (rôle fondamental d'un traitement à doses progressives). La réélévation de la prolactine à l'arrêt du traitement est très fréquente [194]. La nécrose hémorragique obtenue avec les agonistes dopaminergiques intéresse surtout les adénomes volumineux et est évaluée à 20 %. L'IRM révèle une image en hypersignal en T1 très caractéristique d'une hémorragie récente. Une résistance aux dopaminergiques (dose > 20 mg de Parlodel®) est observée dans 10 % des cas.

En cas de **macro-adénome**, il existe un accord sur l'intérêt d'un traitement médical initial [55] pour réduire le volume tumoral et faciliter une

chirurgie ultérieure (nous rappelons que le Parlodel LAR® a reçu récemment l'AMM pour cette indication : une injection IM une fois par mois). L'emploi pendant au moins un an d'agonistes dopaminergiques limite la croissance tumorale ultérieure des macro-adénomes [181]. Le champ visuel doit être systématique et la surveillance étroite. La seule exception concerne les macro-adénomes directement menaçants pour les voies optiques où la chirurgie d'urgence doit être discutée. La chirurgie de ces macro-adénomes avec expansion supra ou latéro-sellaire est moins brillante : 30 à 40 % de guérisons (mais ceci a été récemment discuté [58]) au prix le plus souvent d'une insuffisance antéhypophysaire partielle ou totale qu'il faudra compenser [129]. Très souvent également, il faudra utiliser les drogues hypoprolactinémiantes pour obtenir, mais pas toujours, la normoprolactinémie. Il est actuellement admis qu'un traitement médical d'un an au moins est nécessaire avant d'autoriser une grossesse.

GROSSESSE ET HYPERPROLACTINÉMIE

En cas de **microadénome**, de macro-adénome enclos ou d'absence d'anomalie visible à l'IRM, elle est permise et survient même rapidement après chirurgie ou sous agonistes dopaminergiques [145]. Dans ce dernier cas, il est recommandé d'arrêter le médicament dès la positivité de l'hCG [79]. De rares grossesses spontanées sont possibles, même en cas de microadénome visible [41]. Il n'y a jamais de complication au cours de la grossesse [48] : pas d'augmentation des avortements spontanés, du nombre de grossesses extra-utérines, de maladie trophoblastique, de grossesses multiples ou de malformations congénitales [5, 144], pas d'évolution du volume de l'adénome [65]. L'étude à long terme d'enfants nés après traitement par bromocriptine n'a pas révélé d'anomalies de leur développement [140]. En cas de prise prolongée de bromocriptine du fait d'une grossesse ignorée, il n'y a pas à envisager d'avortement thérapeutique puisque le traitement a été donné tout au long de la grossesse sans inconvénient particulier [96]. Il semble en être de même pour le pergolide et la cabergoline, mais les données publiées manquent. Au cours de la grossesse, aucune surveillance particulière n'est nécessaire, la croissance tumorale étant exceptionnelle : le risque théorique d'augmentation de volume des microadénomes du fait de l'inondation de l'organisme maternel par les œstrogènes est en réalité très faible : 1,6 [120] à 5,5 % [65] et l'allaitement est toujours possible. Habituellement, pendant la grossesse, la prolactinémie s'élève 6 à 10 semaines après l'arrêt de la

bromocriptine et n'augmente plus après [127]. La prolactine peut ne pas augmenter malgré l'augmentation de volume de l'adénome [48] et, dès lors, la surveillance du taux de prolactine n'est sans doute pas d'une parfaite fiabilité. Néanmoins, il nous semble utile de faire effectuer un contrôle de prolactine systématiquement à 4-5 mois de grossesse et en cas de signes cliniques d'appel. Il sera bon de refaire entre 3 et 6 mois après l'accouchement une évaluation hormonale (exceptionnelles guérisons liées aux modifications vasculaires de la grossesse) et une IRM pour préciser le volume de l'adénome (rappelons que le volume de l'hypophyse normale double environ au cours de la grossesse).

Les **macro-adénomes** avec expansion extra-sellaire traités médicalement sont susceptibles de se compliquer au cours de la grossesse dans 10 à 15 % des cas [120] au lieu de 35 % d'après des études plus anciennes [4, 65, 99]. Un déroulement normal de la grossesse sans complication hypophysaire est toutefois possible [125]. À l'opposé, après chirurgie, le risque d'augmentation de volume de l'adénome pendant la grossesse s'établit entre 4,3 [120] et 7,1 % [65] mais, si cette éventualité est possible [9], ces chiffres sont probablement excessifs [58, 142]. En cas d'augmentation de volume du macro-adénome pendant la grossesse, parfois symptomatique (céphalées, troubles visuels [65, 120]), il est donc conseillé :

1. soit de prévenir la survenue de cette complication en maintenant pendant toute la grossesse le traitement médical qui a permis la grossesse (et qui est déjà administré depuis plus d'un an, voir supra) [96, 120, 144], l'innocuité de ce traitement pour l'enfant à naître ayant été démontrée pour le Parlodel® [29];

2. soit de ne reprendre le traitement qu'en cas de complication [47], permettant souvent un bon contrôle de la croissance adénomateuse [112, 179]. Dans tous les cas, il faut pratiquer une IRM sans injection. Il faut alors surveiller l'hyperprolactinémie, en sachant qu'il n'y a pas de parallélisme entre le volume tumoral et le taux circulant; en d'autres termes, seule une valeur élevée a valeur d'alarme. On fera pratiquer systématiquement une IRM sans injection et un examen du champ visuel à 5 mois de grossesse. Ces mêmes examens doivent évidemment être envisagés en cas de signes cliniques d'appel (céphalées, troubles visuels, vomissements). En cas de situation critique, on peut reprendre un traitement médical. L'attitude plus ancienne d'une intervention chirurgicale [24] peut être conservée en cas de non réponse au traitement médical [179], ce qui est rare. L'allaitement est possible lorsque la grossesse s'est déroulée sans complication, du fait de l'hypo-œstrogénie initiale du post-partum. Aucune complication de micro ou macroprolactinome n'a été décrite durant l'allaitement [42]

Du fait des remaniements vasculaires intra-adénomateux induits par la grossesse (et le traitement médical préalable éventuel), on observe parfois

une normalisation de l'hyperprolactinémie dans le post-partum et une disparition de l'adénome [63]; la grossesse peut donc « guérir » l'adénome mais il s'agit d'une éventualité rare (5 %) [5, 23, 36, 139].

La contraception est, dans l'idéal, assurée par un dispositif intra-utérin, mais l'emploi d'un œstro-progestatif est possible en surveillant deux fois par an la prolactinémie puisque l'impact d'une contraception prolongée sur la survenue d'une hyperprolactinémie est discuté [40, 113, 193] malgré l'effet potentiel théorique de la composante œstrogénique sur les cellules lactotropes [149]. L'induction par la grossesse de prolactinomes est, elle aussi, peu probable puisque l'autopsie de femmes enceintes décédées accidentellement révèle la présence d'un microprolactinome dans 12 % des cas [28], pourcentage non différent de séries autopsiques de femmes non sélectionnées.

Il semble donc nécessaire dans tous les cas, y compris dans les hyperprolactinémies idiopathiques de vérifier l'IRM 3 à 6 mois après l'accouchement.

Les stratégies thérapeutiques lors de la grossesse sont résumées sur la figure 1 (arbres décisionnels).

EN CONCLUSION

L'attitude thérapeutique vis-à-vis des hyperprolactinémies a été précisée ces dernières années. L'imagerie de meilleure qualité (IRM) a permis de réduire les hyperprolactinémies idiopathiques. Il nous semble important d'insister sur l'utilité d'un test dynamique (TRH) avant d'« essayer » un traitement par agoniste dopaminergique. Il faut aussi rappeler les causes souvent négligées d'hyperprolactinémie secondaire et particulièrement le syndrome des ovaires micropolykystiques. Enfin la surveillance lors de la grossesse a été simplifiée et l'allaitement autorisé dans la majorité des cas s'il est désiré.

L'avenir devrait nous fournir des renseignements sur les facteurs de régulation du gène de la prolactine avec de possibles retombées thérapeutiques et une meilleure compréhension de la genèse des adénomes pouvant aboutir à terme à une possible thérapeutique préventive des adénomes chez des sujets prédisposés.

HYPERPROLACTINÉMIE

Figure 1a
Stratégie thérapeutique de l'hyperprolactinémie au cours de la grossesse

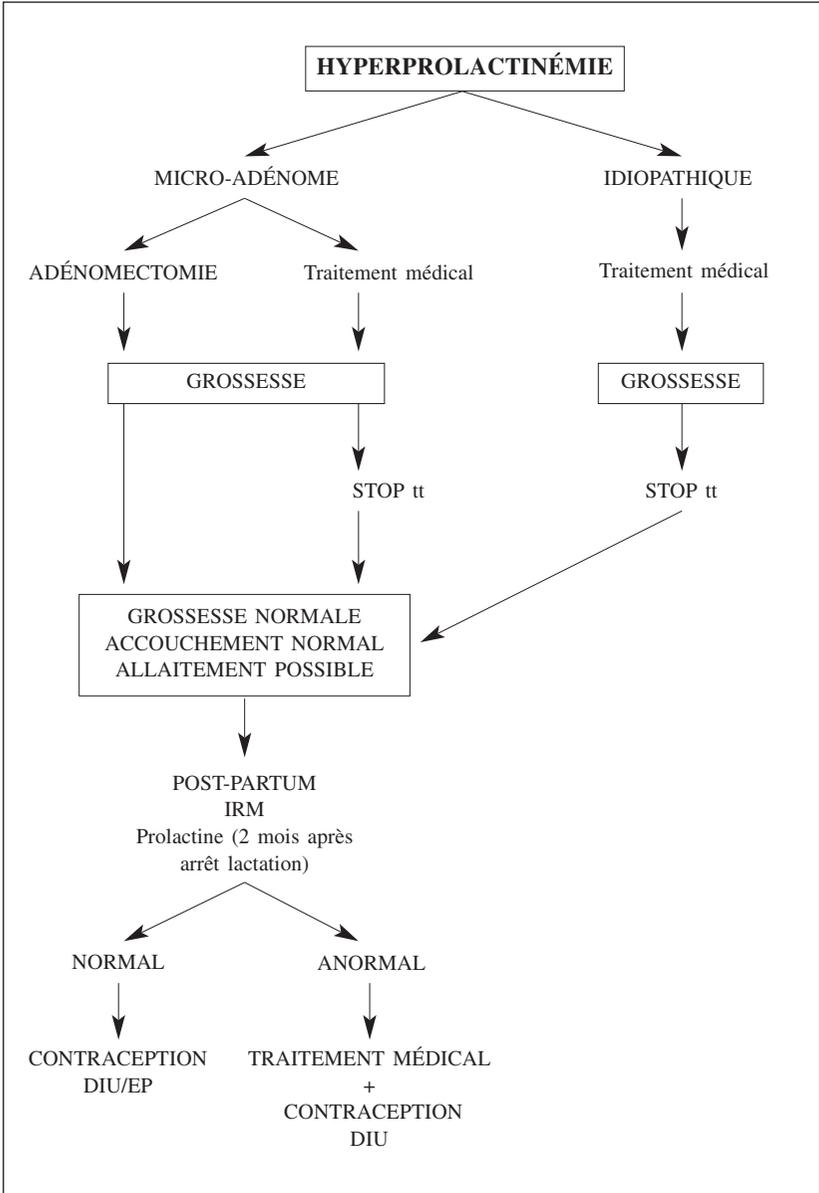
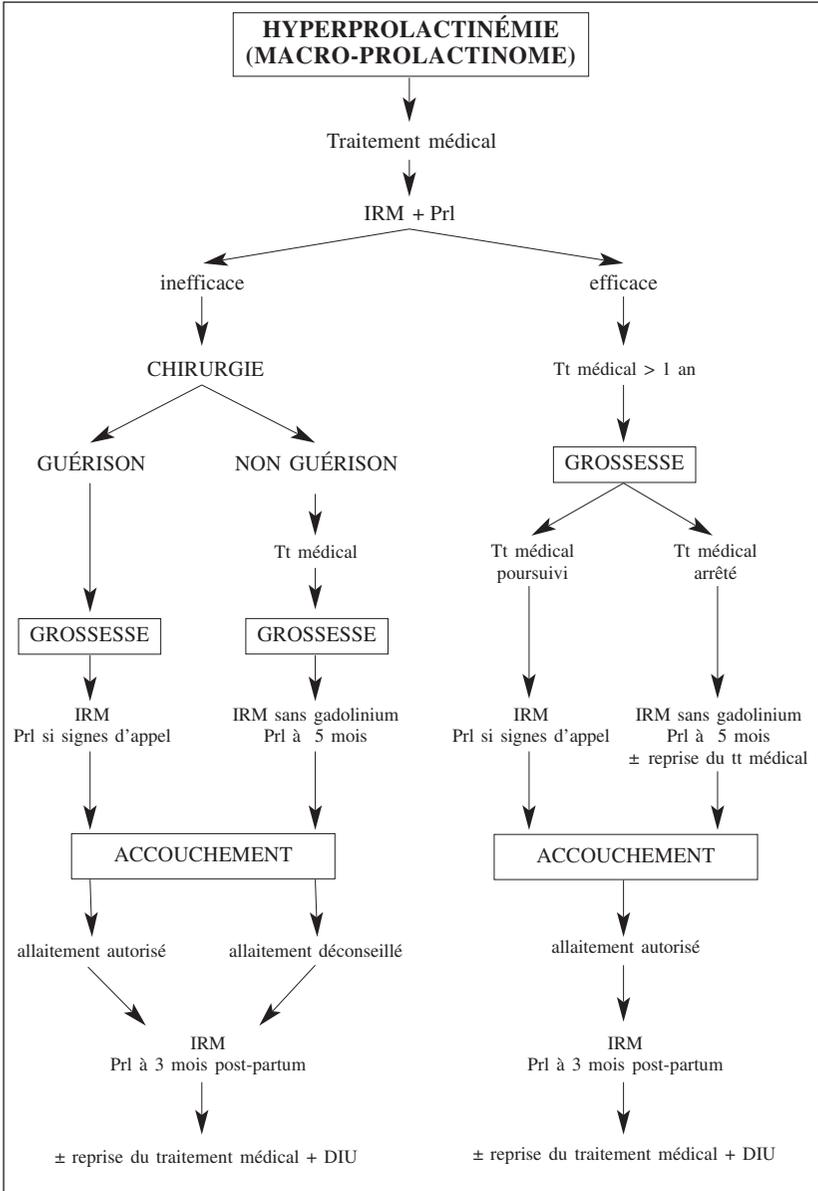


Figure 1b
Stratégie thérapeutique de l'hyperprolactinémie au cours de la grossesse



Bibliographie

1. Abe H., Engler D., Molitch M.E. et coll. Vasoactive intestinal peptide is a physiological mediator of prolactin release in the rat. *Endocrinology* 1985, 116, 1383-8.
2. Aguilera G., Hyde C.L., Catt K.J. Angiotensin II receptors and prolactin release by pituitary lactotrophs. *Endocrinology* 1987, 111, 1045-52.
3. Ahmed S.R., Shalet S.M. Discordant responses of prolactinoma to two different dopamine agonists. *Clin. Endocrinol. (Oxf)* 1986, 24, 421-5.
4. Ahmed M., Dossary E., Woodhouse N.Y.J. Macroprolactinomas with suprasellar extension : Effect of bromocriptine withdrawal during one or more pregnancies. *Fertil. Steril.* 1992, 58, 492-7.
5. Ampudia X., Puig-Domingo M., Scharzstein D. et coll. Outcome and long-term effects of pregnancy in women with hyperprolactinemia. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 1992, 46, 101-7.
6. Archer D.F., Lattanzi D.R., Moore E.E. et coll. Bromocriptine treatment of women with suspected pituitary prolactin-secreting microadenomas. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1982, 143, 620-5.
7. Barbieri R.L., Ryan K.J. Bromocriptine endocrine pharmacology and therapeutic applications. *Fertil. Steril.* 1983, 39, 727-31.
8. Barrow D.L., Tindall G.T. Loss of vision after transsphenoidal surgery. *Neurosurgery* 1990, 27, 60-3.
9. Belchetz P.E., Carty A., Clearkin L.G. et coll. Failure of prophylactic surgery to avert massive pituitary expansion in pregnancy. *Clin. Endocrinol. (Oxf)* 1986, 25, 325-30.
10. Bergland R. Page R. Can the pituitary secrete directly to the brain ? (Affirmative anatomical evidence). *Endocrinology* 1978, 102, 1325-34.
11. Bevan J.S., Adams C.B.T., Burke C.W. et coll. Factors in the outcome of transsphenoidal surgery for prolactinoma and non-functioning pituitary tumour, including preoperative bromocriptine therapy. *Clin. Endocrinol. (Oxf)* 1987, 26, 541-7 .
12. Bevan J.S., Burke C.W., Esiri M.M. et coll. Misinterpretation of prolactin levels leading to management errors in patients with sellar enlargement. *Am. J. Med.* 1987, 82, 29-34.
13. Bevan J.S., Webster J., Burke C.W., Scanlon M.F. Dopamine agonists and pituitary tumour shrinkage. *Endoc. Rev.* 1992, 13, 220-40.
14. Bevan J.S., Davis J.R. Cabergoline : an advance in dopaminergic therapy. *Clin. Endocrinol. (Oxf)* 1994, 41, 709-12.
15. Black P., Zervas N., Candia G. Incidence and management of complications of transsphenoidal operation for pituitary adenomas. *Neurosurgery* 1987, 20, 920-4.
16. Blackwell R.E., Boots L.R., Goldenberg R.L. et coll. Assessment of pituitary function in patients with serum prolactin levels greater than 100 ng/ml. *Fertil. Steril.* 1970, 32, 177-83.
17. Blackwell R.E., Bradley E.L. Jr, Kline L.B. et coll. Comparison of dopamine agonists in the treatment of hyperprolactinemic syndromes : A multicenter study. *Fertil. Steril.* 1983, 39, 744-8 .
18. Blackwell R.E. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemic syndromes. *Fertil. Steril.* 1985, 43, 5-11.
19. Bowers C.Y., Friesen H.G., Hwang P. et coll. Prolactin and thyrotropin release in man by synthetic pyroglutamyl-histidylprolinamide. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1971, 45, 1033-38 .
20. Boyd A.E. III, Sanchez-Franco F. Changes in the prolactin response to thyrotropin-releasing hormone (TRH) during the menstrual cycle. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1977, 44, 985-8.
21. Boyd A.E. III, Spare S., Bower B. et coll. Neurogenic galactorrhea-amenorrhea. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1978, 47, 1374-9.
22. Brandi A.M., Barrande G., Lahlou N., Crumeyrolle M., Berthet M., Leblanc P. Peillon F., Li J.Y. Stimulatory effect of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) on in vitro prolactin secretion and pre-

- sence of specific receptors in a subset of human prolactinomas. *Eur. J. Endocrinol.* 1995, 132, 163-70.
23. Bricaire C., Kerlan V., Kuttan F., Mauvais-Jarvis P. La grossesse : une modalité de guérison des adénomes à prolactine ? *Presse Med.* 1988, 17, 2117-9.
 24. Brodsky J.B., Cohen E.N., Brown B.W. Jr et coll. Surgery during pregnancy and fetal outcome. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1980, 138, 1165-71.
 25. Brue T., Pellegrini I., Gunz G. et coll. Effects of the dopamine agonist CV 205-502 in human prolactinomas resistant to bromocriptine. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1992, 74, 577-84.
 26. Brue T., Lan cranjan I., Louvet J.P. et coll. A long-acting repeatable form of bromocriptine as long-term treatment of prolactin-secreting macroadenomas : a multicenter study. *Fertil. Steril.* 1992, 57, 74-80.
 27. Buchfelder M., Falbusch R., Schott W., Honneger J. Long-term follow-up results in hormonally active pituitary adenomas after primary successful transsphenoidal surgery. *Acta Neurochir.* 1991, 53(suppl), 72-6.
 28. Burrow G.N., Wortzman G., Newcastle N.B. et coll. Microadenomas of the pituitary and abnormal sellar tomograms in an unselected autopsy series. *N. Engl. J. Med.* 1981, 304, 156-8.
 29. Canales E.S., Garcia I.C., Ruiz J.E., Zarate A. Bromocriptine as prophylactic therapy in prolactinoma during pregnancy. *Fertil. Steril.* 1981, 36, 524-6.
 30. Candrina R., Galli G., Bollati A. et coll. Results of combined surgical and medical therapy in patients with prolactin-secreting pituitary macroadenomas. *Neurosurg.* 1987, 21, 894-7.
 31. Carlson H.E., Wasser H.L., Levin S.R. Prolactin stimulation by meals is related to protein content. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1983, 57, 334-9.
 32. Carlson H.E., Markoff E., Lee D.W. On the nature of serum prolactin in two patients with macroprolactinemia. *Fertil. Steril.* 1992, 58, 78-87.
 33. Ciccarelli E., Giusti M., Miola C. et coll. Effectiveness and tolerability of long-term treatment with cabergoline, a new long-lasting ergoline derivative, in hyperprolactinemic patients. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1989, 69, 725-33.
 34. Ciccarelli E., Ghigo E., Miola C. et coll. Long-term follow-up of cured prolactinoma patients after successful adenectomy. *Clin. Endocrinol. (Oxf)* 1990, 32, 583-92.
 35. Cohen A.R., Cooper P.R., Kupersmith M.G. et coll. Visual recovery after transsphenoidal removal of pituitary adenomas. *Neurosurgery* 1985, 17, 446-51.
 36. Comtois R., Bertrand S., Beauregard H. et coll. Spontaneous regression of a prolactin-producing pituitary adenoma during pregnancy. *Am. J. Med.* 1987, 83, 1005-6.
 37. Cooke N.E., Coit D., Shine J., Baxter J.D., Martial J.A. Human prolactin. cDNA structural analysis and evolutionary comparisons. *J. Biol. Chem.* 1981, 256, 4007-16.
 38. Corenblum B., Taylor P.J. Long-term follow-up of hyperprolactinemic women treated with bromocriptine. *Fertil. Steril.* 1983, 40, 596-9.
 39. Corenblum B. Asymptomatic hyperprolactinemia resulting from macroprolactinemia. *Fertil. Steril.* 1990, 53, 165-9.
 40. Corenblum B., Donovan L. The safety of physiological estrogen plus progestin replacement therapy and of oral contraceptive therapy in women with pathological hyperprolactinemia. *Fertil. Steril.* 1993, 59, 671-3.
 41. Crosignani P.G., Scarduelli C., Brambilla G. et coll. Spontaneous pregnancies in hyperprolactinemic women. *Gynecol. Obstet. Invest.* 1985, 19, 17-20.
 42. Crosignani P.G., Mattei A.M., Severini V. et coll. Long-term effects of time, medical treatment and pregnancy in 176 hyperprolactinemic women. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 1992, 44, 175-80.
 43. Davis P.C. et coll. M.R.I. imaging of pituitary adenoma; C.T., clinical and surgical correlation. *A.J.R.* 1987, 148, 797-809.
 44. Del Pozo E., Wyss H., Tolis G., et al. Prolactin and luteal deficient function. *Obstet. Gynecol.* 1979, 53, 282-87.
 45. Deneff C., Andries M. Evidence for paracrine interaction between gonadotrophs and lactotrophs in pituitary cell aggregates. *Endocrinology* 1983, 112, 813-20.

46. De Rivera J.L., Lal S., Ettigi P. et coll. Effect of acute and chronic neuroleptic therapy on serum prolactin levels in men and women of different age groups. *Clin. Endocrinol.(Oxf)* 1976, 5, 273-7.
47. De Wit W., Coelingh-Bennink H.J.T., Gerards J.J. Prophylactic bromocriptine treatment during pregnancy in women with macroprolactinomas. Report of 13 pregnancies. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 1984, 91, 1059-69.
48. Divers W.A. Jr, Yen S.S.C. Prolactin-producing microadenomas in pregnancy. *Obstet. Gynecol.* 1983, 62, 425-9.
49. Domingue J.N., Richmond I.L., Wilson C.B. Results of surgery in 114 patients with prolactin-secreting pituitary adenomas. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1980, 137, 102-8.
50. Dorrington J., Gore-Langton R.E. Prolactin inhibits oestrogen synthesis in the ovary. *Nature* 1981, 290, 600-2.
51. Ehara Y., Siler T.M., Yen S.S.C. Effects of large doses of estrogen on prolactin and growth hormone release. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1976, 125, 455-61 .
52. Elster A.D., Sanders T.G., Vines F.S., Chen M.Y.M. Size and shape of the pituitary gland during pregnancy and post-partum : measurement with MR Imaging. *Radiology* 1991, 181, 531-5.
53. Esiri M.M., Bevan J.S., Burke C.W., Adams C.B.T. Effect of bromocriptine treatment on the fibrous tissue content of prolactin-secreting and nonfunctioning macroadenomas of the pituitary gland. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1986, 63, 383-8.
54. Faglia G., Moriondo P., Travaglini P. et coll. Influence of previous bromocriptine therapy on surgery for microprolactinoma. *Lancet* 1983, 1, 133-5.
55. Fahlbusch R., Buchfelder M., Schrell U. Short-term preoperative treatment of macroprolactinomas by dopamine agonists. *J. Neurosurg.* 1987, 67, 807-12.
56. Faria M.A., Tindall G.T. Transsphenoidal microsurgery for prolactin- secreting pituitary adenomas : Results in 100 women with the amenorrhoea-galactorrhea syndrome. *J. Neurosurg.* 1982, 56, 38-42.
57. Fearington E.L., Rand C.H., Rose J.D. Hyperprolactinemia-galactorrhea induced by verapamil. *Am. J. Cardiol.* 1983, 51, 1446-51.
58. Feigenbaum S.L., Downey D.E., Wilson C.B., Jaffe R.B. Transsphenoidal pituitary resection for preoperative diagnosis of prolactin-secreting pituitary adenoma in women : long term follow-up. *J. Clin. Endocrinol. Metab*; 1996, 81, 1711-9.
59. Foord S.M., Peters J.R., Dieguez C. et coll. Dopamine receptors on intact anterior pituitary cells in culture : functional association with the inhibition of prolactin and thyrotropin. *Endocrinology* 1983, 112, 1567-75.
60. Franks S., Murray M.A.F., Jequier A.M. et coll. Incidence and significance of hyperprolactinemia in women with amenorrhea. *Clin. Endocrinol. (Oxf)* 1975, 4, 597-607.
61. Franks S., Jacobs H.S. Hyperprolactinaemia. *Clin. Endocrinol. (Oxf)* 1983, 3, 641-53.
62. Frantz A.G., Kleinberg D.L., Noel G.L. Studies on prolactin in man. *Rec. Prog. Horm. Res.* 1972, 28, 527-64 .
63. Freeman R. Wesenter B., Silverstein M. et coll. Pregnancy-associated subacute hemorrhage into a prolactinoma resulting in diabetes insipidus. *Fertil. Steril.* 1992, 58, 427-9 .
64. Friesen H., Guyda H., Hardy J. Biosynthesis of human growth hormone and prolactin. *J. Clin Endocrinol. Metab.* 1970, 31, 611-8.
65. Gemzell C., Wang C.F. Outcome of pregnancy in women with pituitary adenoma. *Fertil. Steril.* 1979, 31, 363-9.
66. Gibbs D.M., Neill J.D. Dopamine levels in hypophysial stalk blood in the rat are sufficient to inhibit prolactin secretion in vivo. *Endocrinology* 1978, 102, 1895-902.
67. Glaser B., Neshyer Y., Barzilai S. Long-term treatment of bromocriptine-intolerant prolactinoma patients with CV 205-502. *J. Reprod. Med.* 1993, 39, 449-54 .
68. Goluboff L.G., Ezrin C. Effects of pregnancy on the somatotroph and the prolactin cells of the human adenohypophysis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1969, 29, 1533-48.
69. Grossman A., Delitala G., Yeo T. et coll. GABA and muscimol inhibit the release of prolactin from dispersed rat anterior pituitary cells. *Neuroendocrinology* 1981,

- 32,145-51.
70. Haase R., Jaspers C., Schulte H.M. et coll. Control of prolactin-secreting macroadenomas with parenteral, long-acting bromocriptine in 30 patients treated for up to 3 years. *Clin. Endocrinol (Oxf)* 1993, 38, 165-76.
 71. Halle A.A., Drewry R.D., Robertson J. Ocular manifestation of pituitary adenomas. *South Med. J.* 1983, 76, 732-41.
 72. Hamilton R.J., Kuchnir F.T., Sweeney P. et coll. Comparison of static conformal field with multiple noncoplanar arc techniques for stereotactic radiosurgery or stereotactic radiotherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1995, 33, 1221-8.
 73. Hirohata T., Uozumi T., Mukada K., Arita K. et coll. Influence of pregnancy on the serum prolactin levels following prolactinoma surgery. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1991, 125, 259-67.
 74. Hoffman W.H., Gala R., Kovacs K., et al Ectopic prolactin secretion from a gonadoblastoma. *Cancer* 1987, 60, 2690-3.
 75. Honbo K.S., VanHerle A.J., Kellelt K.A. Serum prolactin levels in untreated primary hypothyroidism. *Am. J. Med.* 1978, 64, 782-7.
 76. Horowitz B.L., Hamilton D.J., Sommers C. et coll. Effect of bromocriptine and pergolide on pituitary tumor size and serum prolactin. *A.J.N.R.* 1983, 4, 415-23.
 77. Hou S.H., Grossman S., Molitch M.E. Hyperprolactinemia in patients with renal insufficiency and chronic renal failure requiring hemodialysis or chronic ambulatory peritoneal dialysis. *Am. J. Kidney Dis.* 1985, 6, 245-9.
 78. Jackson R.D., Wortsman J., Malarkey W.B. Characterization of a large molecular weight PRL in women with idiopathic hyperprolactinemia and normal menses. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1985, 61, 258-64.
 79. Jewelewicz R., Van de Wiele R. L. Clinical course and outcome of pregnancy in twenty-five patients with pituitary microadenomas. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1980, 136, 339-43.
 80. Johnston D.G., Prescott R.W.G., Kendall-Taylor P. et coll. Hyperprolactinemia : Long-term effects of bromocriptine. *Am. J. Med.* 1983, 75, 868-71.
 81. Johnston D.G., Hall K., Kendall-Taylor P. et coll. Effect of dopamine agonist withdrawal after long-term therapy in prolactinomas. *Lancet* 1984, 2, 187-90.
 82. Johnston D.G., Hall K., Kendall-Taylor P. et coll. The long-term effects of megavoltage radiotherapy as sole or combined therapy for large prolactinomas : studies with high definition computerized tomography. *Clin. Endocrinol. (Oxf)* 1986, 24, 675-85.
 83. Jones T.H., Fraser R.B. Cabergoline-treated hyperprolactinaemia results in pregnancy in a bromocriptine intolerant patient after seventeen years of infertility. *Brit. J. Obstet. Gynaecol.* 1994, 101, 349-50.
 84. Kallenberg G. A., Pesce C. M., Norman B., et al Ectopic hyperprolactinemia resulting from an ovarian teratoma. *J.A.M.A.* 1990, 263, 2472-4.
 85. Katz E., Schran H.F., Adashi E. Successful treatment of a prolactin-producing pituitary macroadenoma with intravaginal bromocriptine mesylate : A novel approach to intolerance of oral therapy. *Obstet Gynecol* 1989, 73, 517-9.
 86. Kauppila A., Leinonen P., Vikho R. et coll. Metoclopramide-induced hyperprolactinemia impairs ovarian follicle maturation and corpus luteum function in women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1982, 54, 955-63.
 87. Kauppila A., Heikkinen J., Viinikla L. Dynamic evaluation of prolactin secretion by successive TRH and metoclopramide stimulation. *Acta Endocrinol.* 1986, 111, 10-16.
 88. Kleinberg D.S. et coll. Galactorrhoea : 235 consecutive cases including 48 with pituitary tumor. *N. Engl. J. Med.* 1977, 296, 589-96.
 89. Kletzky O.A., Rossman F., Bertolli S.I. et coll. Dynamics of human chorionic gonadotrophin, prolactin and growth hormone in serum and amniotic fluid throughout normal pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1985, 151, 578-84.
 90. Kletzky O.A., Borenstein R., Mileikowsky G.N. Pergolide and bromocriptine for the treatment of patients with hyperprolactinemia. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1986, 154, 431-8.

HYPERPROLACTINÉMIE

91. Klibanski A., Neer R.M., Beitins I.Z. et coll. Decreased bone density in hyperprolactinemic women. *N. Engl. J. Med.* 1980, 303, 1511-4.
92. Klibanski A., Greenspan S.L. Increase in bone mass after treatment of hyperprolactinemic amenorrhea. *N. Engl. J. Med.* 1986, 315, 542-6.
93. Klibanski A., Zervas N.T. Diagnosis and management of hormone-secreting pituitary adenomas. *N. Engl. J. Med.* 1991, 324, 811-9.
94. Knosp E., Steiner E., Kitz K., Matula C. Pituitary adenomas with invasion of the cavernous sinus space : a magnetic resonance imaging classification compared with surgical findings. *Neurosurgery* 1993, 33, 610-8.
95. Kolodny R.C., Jacobs L.S., Daughaday W. Mammary stimulation causes prolactin secretion in non-lactating women. *Nature* 1972, 238, 284-6.
96. Konopka P., Raymond J.P., Merceron R.E., Seneze J. Continuous administration of bromocriptine in the prevention of neurological complications in pregnant women with prolactinomas. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1983, 146, 935-8.
97. Koppelman M.C.S., Jaffe M.J., Rieth K.G. et coll. Hyperprolactinemia, amenorrhea, and galactorrhea. *Ann. Intern. Med.* 1984, 100, 115-22.
98. Kyei-Mensah A.A., Jacobs H.W. The investigation of female infertility. *Clin. Endocrinol. (Oxf)* 1995, 43, 251-255.
99. Lamberts S.W.J., Klijn J., De Lange S. et coll. The incidence of complications during pregnancy after treatment of hyperprolactinemia with bromocriptine in patients with radiologically evident pituitary tumours. *Fertil. Steril.* 1979, 31, 614-9.
100. Lamberts, S.W.J., Quik R.F.P. A comparison of the efficacy of pergolide and bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemia. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1991, 72, 635-41.
101. Landolt A.M., Keller P.J., Froesch E.R. et coll. Bromocriptine : Does it jeopardize the result of later surgery for prolactinomas? *Lancet* 1982, 2, 657-8.
102. Langer G., Sachar E.J. Dopaminergic factors in human prolactin regulation : Effects of neuroleptics and dopamine. *Psychoneuroendocrinol.* 1977, 2, 373-9.
103. Laws E.R.J., Fode N.C., Randall R.V., Abboud C.F., Coulam C.B. Pregnancy following transsphenoidal resection of prolactin-secreting pituitary tumors. *J. Neurosurg.* 1983, 58, 685-8.
104. Leblanc H., Lachelin C.L., Abu-Fadil S. et coll. Effects of dopamine infusion on pituitary hormone secretion in humans. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1976, 43 : 668-74 .
105. Lee P.A., Kelly M.R., Wallin J.D. Increased prolactin levels during reserpine treatment of hypertensive patients. *J.A.M.A.* 1976, 235, 2316-8.
106. Lewis U.J., Singh R.N.P., Seavey B.K. Human prolactin : isolation and some properties. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1971, 44, 1169-75.
107. Lim V.S., Kathpalia S.C., Frohman L.A. Hyperprolactinemia and impaired pituitary response to suppression and stimulation in chronic renal failure : Reversal after transplantation. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1979, 48, 101-11.
108. Littlely M., Shalet M., Reid H., Beardwell C., Sutton L. The effect of external pituitary irradiation on elevated serum prolactin levels in patients with pituitary macroadenomas. *Q.J. Med.* 1991, 81, 985-98.
109. Liuzzi A., Dallabonzana D., Giuseppe M.D. et coll. Low doses of dopamine agonists in the long-term treatment of macroprolactinomas. *N. Engl. J. Med.* 1985, 313, 656-61.
110. Luciano A.A., Chapler F.K., Sherman B.M. Hyperprolactinemia in polycystic ovary syndrome. *Fertil. Steril.* 1984, 41, 719-25.
111. MacLeod R.M., Lehmeier J.E. Suppression of pituitary tumor growth and function by ergot alkaloids. *Cancer Res.* 1973, 33, 849-52.
112. Maeda T., Ushiroyama T., Okuda K. et coll. Effective bromocriptine treatment of a pituitary macroadenoma during pregnancy. *Obstet. Gynecol.* 1983, 61, 1117-20.
113. Maheux R., Jenicek M., Cleroux R. et coll. Oral contraceptives and prolactinomas : A case-control study. *Am. J. Obstet.*

- Gynecol. 1982, 143, 134-9.
114. March C.M., Kletzky O.A., Davajan V. et coll. Longitudinal evaluation of patients with untreated prolactin-secreting pituitary adenomas. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1981, 139, 835-41.
 115. Markoff E., Lee D.W., Hollingsworth D.R. Glycosylated and non glycosylated prolactin in serum during pregnancy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1988, 67, 519-23.
 116. Martin T.L., Kim M., Malarkey W.B. The natural history of idiopathic hyperprolactinemia. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1985, 60, 855-9.
 117. Matsushita N., Kato Y., Shimatsu A. et coll. Effects of VIP, TRH, GABA and dopamine on prolactin release from superfused rat anterior pituitary cells. *Life Sci* 1983, 32, 1263-9.
 118. McBain J.C., Pepperell R.J. Use of bromocriptine in unexplained infertility. *Clin. Reprod. Fertil.* 1982, 1, 145-58.
 119. Mendelson J.H., Mello N.K., Teoh S.K. Cocaine effects on pulsatile secretion of anterior pituitary, gonadal, and adrenal hormones. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1989, 69, 1256-61.
 120. Molitch M.E. Pregnancy and the hyperprolactinemic woman. *N. Engl. J. Med.* 1985, 312, 1364-70.
 121. Molitch M.E., Elton R.L., Blackwell R.E. et coll. Bromocriptine as primary therapy for prolactin-secreting macroadenomas: Results of a prospective multicenter study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1985, 60, 698-705.
 122. Molitch M.E. Management of hyperprolactinemia. *Ann. Rev. Med.* 1989, 40, 225-33.
 123. Molitch M.E., Russel E.J. The pituitary "incidentaloma". *Ann. Intern. Med.* 1990, 112, 925-31.
 124. Morgan M.Y., Jakobovits A.W., Gore M.B. et coll. Serum prolactin in liver disease and its relationship to gynecomasia. *Gut* 1978, 19, 170-5.
 125. Mornex R., Orgiazzi J., Hughes B. et coll. Normal pregnancies after treatment of hyperprolactinemia with bromoergocryptine, despite suspected pituitary tumours. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1978, 47, 290-5.
 126. Moulton P.J.A., Rees L.H., Besser G.M. Pulsatile gonadotrophin secretion in hyperprolactinaemic amenorrhoea and the response to bromocriptine therapy. *Clin. Endocrinol.* 1982, 16, 153-62.
 127. Narita O., Kimura T., Suganuma N. et coll. Relationship between maternal prolactin levels during pregnancy and lactation in women with pituitary adenoma. *Acta Obstet. Gynecol. Jpn.* 1985, 37, 758-65.
 128. Nelson P.B., Goodman M., Maroon J.C. et coll. Factors in predicting outcome from operation in patients with prolactin-secreting pituitary adenomas. *Neurosurgery* 1983, 13, 634-41.
 129. Nelson A.T. Jr, Tucker H.S.G. Jr, Becker D.P. Residual anterior pituitary function following transphenoidal resection of pituitary macroadenomas. *J. Neurosurg.* 1984, 61, 577-80.
 130. Noel G.L., Dimond R.C., Wartofsky L. et coll. Studies of prolactin and TSH secretion by continuous infusion of small amounts of thyrotropin-releasing hormone (TRH). *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1974, 39, 6-14.
 131. Owerbach D., Rutter W.J., Cooke N.E., Martial J.A., Shows T.B. The prolactin gene is located on chromosome 6 in humans. *Science* 1981, 212, 815-6.
 132. Palmer P.E., Bogojavlensky S., Bhan A.K. et coll. Prolactinoma in wall of ovarian dermoid cyst with hyperprolactinemia. *Obstet. Gynecol.* 1990, 75, 540-1.
 133. Pansini F., Bergamini C.M., Malfaccini G. et coll. Multiple molecular forms of prolactin during pregnancy in women. *J. Endocrinol.* 1985, 106, 81-5.
 134. Parker D.C., Rossman L.G., Vanderlaan E.F. Relation of sleep-entrained human prolactin release to REM-nonREM cycles. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1973, 38, 646-51.
 135. Pellegrini I., Rasolonjanahary R., Gunz G. et coll. Resistance to bromocriptine in prolactinomas. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1989, 69, 500-9.
 136. Pepperell R.J. Prolactin and reproduction. *Fertil. Steril.* 1971, 35, 267-76.
 137. Pullan P.T., Carroll W.M., Chakera T.M.H. et coll. Management of extra-sellar pituitary tumours with bromocriptine: Comparison of prolactin secreting and

- non-functioning tumours using half-field visual evoked potentials and computerised tomography. *Aust. N.Z. J. Med.* 1985, 15, 203-13.
138. Quigley M.E., Ishizuke B., Robert J.F. et coll. The food-entrained prolactin and cortisol release in late pregnancy and prolactinoma patients. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1982, 54, 1109-15.
 139. Rasmussen C., Bergh T., Nillius S.J., Wilde L. Return of menstruation and normalization of prolactin in hyperprolactinemic women with bromocriptine-induced pregnancy. *Fertil. Steril.* 1985, 44, 31-4.
 140. Raymond J.P., Goldstein E., Konopka P. et coll. Follow-up of children born of bromocriptine-treated mothers. *Horm. Res.* 1985, 22, 239-46.
 141. Razaq R., O'Halloran D.J., Beardwell C.G., Shalet S.M. The effects of CV 205-502 in patients with hyperprolactinaemia intolerant and/or resistant to bromocriptine. *Horm. Res.* 1993, 39, 218-22.
 142. Richards A.M., Bullock M.R.R., Teasdale G.M. et coll. Fertility and pregnancy after operation for a prolactinoma. *Brit. J. Obstet. Gynaecol.* 1986, 93, 495-502.
 143. Robyn C., L'Hermite M. Prolactin levels during the menstrual cycle. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1977, 44, 989-94.
 144. Ruiz-Velasco V., Tolis G. Pregnancy in hyperprolactinemic women. *Fertil. Steril.* 1984, 41, 793-805.
 145. Samaan N.A., Schultz P., Leavens T. et coll. Pregnancy after treatment in patients with prolactinoma : operation versus bromocriptine. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1986, 55, 1300-5.
 146. Sassin J.F., Frantz A.G., Weitzman E.D. et coll. Human prolactin : 24 hour pattern with increased release during sleep. *Science* 1972, 177, 1205-7.
 147. Sauder S.E., Frager M., Case G.D. et coll. Abnormal patterns of pulsatile luteinizing hormone secretion in women with hyperprolactinemia and amenorrhea. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1984, 59, 941-8.
 148. Scheithauer B.W., Kovacs K.T., Randall R.V., Ryan N. Effects of estrogen on the human pituitary : a clinicopathologic study. *Mayo Clin. Proc.* 1989, 64, 1077-84.
 149. Scheithauer B.W., Sano T., Kovacs K.T. et coll. The pituitary gland in pregnancy : A clinicopathologic and immunohisto-chemical study of 69 Cases. *Mayo Clin. Proc.* 1990, 65, 461-74.
 150. Schettini G., Cronin M.J., MacLeod R.M. Adenosine 3'5'-monophosphate (cAMP) and calcium-calmodulin interrelation in the control of prolactin secretion : evidence for dopamine inhibition of cAMP accumulation and prolactin release after calcium mobilization. *Endocrinology* 1982, 112, 1801-7.
 151. Schlechte J.A., Sherman B.M., Chapler F.K., van Gilder J. Long term follow-up of women with surgically treated prolactin-secreting pituitary tumors. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1986, 62, 1296-301.
 152. Schlechte J., El-Khoury G., Kathol M., Walkner L. Forearm and vertebral bone mineral density in treated and untreated hyperprolactinemic amenorrhea. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1987, 64, 1021-6.
 153. Schlechte J., Dolan K., Sherman B.M. et coll. The natural history of untreated hyperprolactinemia : A prospective analysis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1989, 68, 412-8.
 154. Schlechte J., Walkner L., Kathol M. A longitudinal analysis of premenopausal bone loss in healthy women and women with hyperprolactinemia. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1992, 75, 698-703.
 155. Seppala M., Hirvonen E., Ranta T. Hyperprolactinemia and luteal insufficiency. *Lancet* 1976, 1, 229-31.
 156. Serri O., Rasio E., Beauregard H., Hardy J., Somma M. Recurrence of hyperprolactinemia after selective transsphenoidal adenectomy in women with prolactinoma. *N. Engl. J. Med.* 1983, 309, 280-3.
 157. Serri O., Hardy J., Massoud F. Relapse of hyperprolactinemia revisited. *N. Engl. J. Med.* 1993, 329, 1357-9.
 158. Sievertsen G.D., Lim V.S., Nakawatase C. et coll. Metabolic clearance and secretion rates of human prolactin in normal subjects and in patients with chronic renal failure. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1980, 50, 846-53.

159. Sisam D.A., Sheehan J.P., Sheeler L.R. The natural history of untreated microprolactinomas. *Fertil. Steril.* 1987, 48, 67-72.
160. Slater S.L., Lipper S., Shiling D.J., et coll. Elevation of plasma-prolactin by monoamine-oxidase inhibitors. *Lancet* 1977, 2, 275-6.
161. Soto-Albors C.E., Walters C.A., Riddick D.H. et coll. Titrating the dose of bromocriptine when treating hyperprolactinemic women. *Fertil. Steril.* 1983, 39, 711-6.
162. Soule S.G., Jacobs H.S. Prolactinomas : present day management. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 1995, 102, 178-81.
163. Stanisis T.H., Donova J. Prolactin secreting renal cell carcinoma. *J. Urol.* 1986, 136, 85-8.
164. Stryker T.D., Molitch M.E. Reversible hyperthyrotropinemia, hyperthyroxinemia and hyperprolactinemia due to adrenal insufficiency. *Am. J. Med.* 1985, 79, 271-6.
165. Suh H.K., Frantz A.G. Size heterogeneity of human prolactin in plasma and pituitary extract. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1974, 39, 928-34.
166. Tashjian Jr A.H., Barowsky N.J., Jensen D.K. Thyrotropin releasing hormone : Direct evidence for stimulation of prolactin production by pituitary cells in culture. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1971, 43, 516-9.
167. Thomson J.A., Davies D.L., McLaren E.H., Teasdale G.M. Ten year follow-up of microprolactinoma treated by transphenoidal surgery. *B. Med. J.* 1994, 309, 1409-10.
168. Thorner M.O., Schran H.F., Evans W.S. et coll. A broad spectrum of prolactin suppression by bromocriptine in hyperprolactinemic women : A study of serum prolactin and bromocriptine levels after acute and chronic administration of bromocriptine. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1980, 50, 1026-33.
169. Thorner M.O., Martin W.H., Rogol A.D. et coll. Rapid regression of pituitary prolactinomas during bromocriptine treatment. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1980, 51, 438-46.
170. Thorner M.O., Perryman R.L., Rogol A.D. et coll. Rapid changes of prolactinoma volume after withdrawal and reinstitution of bromocriptine. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1981, 53, 480-7.
171. Turner T., Cookson J.C., Wass J.A.H. et coll. Psychotic reactions during treatment of pituitary tumours with dopamine agonists. *Br.Med.J.* 1984, 289, 1101-3.
172. Tyson J.E., Hwang P., Guyda H., Friesen H.G. Studies of prolactin secretion in human pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1972, 113, 14-21 .
173. Vale W., Blackwell R.E., Grant G. et coll. TRF and thyroid hormones acts on prolactin secretion by rat pituitary cells in vitro. *Endocrinology* 1973, 93, 26-34.
174. Vance M.L., Evans W.S., Thorner M.O. Bromocriptine. *Ann. Intern. Med.* 1984, 100, 78-91.
175. Vance M.L., Cragun J.R., Reimnitz C. et coll. CV 205-502 treatment of hyperprolactinemia. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1989, 68, 336-43.
176. Vance M.L., Lipper M., Klibanski A. et coll. Treatment of prolactin-secreting pituitary macroadenomas with the long-acting non-ergot dopamine agonist CV 205-502. *Ann. Intern. Med.* 1990, 112, 668-73.
177. Vanrell J.A., Balasch J. Prolactin in the evaluation of luteal phase in infertility. *Fertil. Steril.* 1983, 39, 711-6.
178. Van der Heijden P.F., de Wit W., Brownell J. et coll. CV 205-502, a new dopamine agonist, versus bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemia. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 1991, 40, 111-8.
179. Van Roon E., Vijver J., Gerretsen G. et coll. Rapid regression of a suprasellar extending prolactinoma after bromocriptine treatment during pregnancy. *Fertil. Steril.* 1981, 36, 173-7 .
180. Van't Verlaat J.W., Lancranjan I., Hendricks M.J., Croughs R.J.M. Primary treatment of macroprolactinomas with Parlodel LAR. *Acta Endocrinol.* 1988, 119, 51-6.
181. Van't Verlaat J.W., Croughs R.J.M. Withdrawal of bromocriptine after long-term therapy for macroadenomas : effect on plasma prolactin and tumour size. *Clin. Endocrinol. (Oxf)* 1991, 34, 175-8.
182. Veldhuis J.D., Johnson L. Operating

HYPERPROLACTINÉMIE

- characteristics of the hypothalamo-pituitary-gonadal axis in men : Circadian, ultradian, and pulsatile release of prolactin and its temporal coupling with luteinizing hormone. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1988, 67, 116-23.
183. Vermesh M., Fossum G.T., Kletzky O.A. Vaginal bromocriptine. Pharmacology and effect on serum prolactin in normal women. *Obstet. Gynecol.* 1988, 72, 693-7.
184. Von Werder K., Eversmann T., Fahlbusch R. et coll. Development of hyperprolactinemia in patients with adenomas with and without prior operative treatment. *Excerpta Med. Int. Congr. Ser.* 1982, 584, 175-87.
185. Wang C., Lam K.S.L., Ma J.T.C. et coll. Long-term treatment of hyperprolactinemia with bromocriptine : effect of drug withdrawal. *Clin. Endocrinol. (Oxf)* 1987, 27, 363-371.
186. Warfield A., Finkel D.M., Schatz N.J. et coll. Bromocriptine treatment of prolactin-secreting pituitary adenomas may restore pituitary function. *Ann. Intern. Med.* 1984, 101, 783-7 .
187. Webster J., Piscitelli G., Polli A. et coll. The efficacy and tolerability of long-term cabergoline therapy in hyperprolactinaemic disorders : an open, uncontrolled, multi-centre study. *European Multicentre Cabergoline Study Group. Clin. Endocrinol (Oxf)* 1993, 39, 323-9.
188. Webster J., Piscitelli G., Polli A. et coll. A comparison of cabergoline and bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemic amenorrhea. *Cabergoline comparative study group. N. Engl. J. Med.* 1994, 331, 904-9.
189. Weiss M.H., Teal J., Gott P. et coll. Natural history of microprolactinomas : Six-year follow-up. *Neurosurgery* 1983, 12, 180-5.
190. Whitaker M.D., Klee G.G., Kao P.C. et coll. Demonstration of biological activity of prolactin molecular weight variants in human sera. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1983, 58, 826-33.
191. Wilson C, Dempsey L. Transsphenoidal microsurgical removal of 250 pituitary adenomas. *J. Neurosurg.* 1978, 58, 13-19 .
192. Yamamoto K., Saito K., Takai T. et coll. Visual fields defects and pituitary enlargement in primary hypothyroidism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1983, 67, 283-8.
193. Zacur H.A. Oral contraceptives pill and prolactin. *Seminars Reprod. Endocrinol.* 1989, 7, 239-45.
194. Zarate A., Canales E.S., Cano C., Pilonieta C.J. Follow-up of patients with prolactinomas after discontinuation of long-term therapy with bromocriptine. *Acta Endocrinol.* 1983, 104, 139-45.