

# Mme D. 38 ans

## Présentation de cas

Mercredi 27 juillet 2016

Karen Lister

Supervision: Jean Dupraz

- Patiente kosovare avec parcours de vie difficile
- Suivie au CAPPI depuis 2013 pour un trouble anxieux et dépressif sévère
- Polymédication psychotrope
- Aout 2015: oligoménorrhée puis octobre 2015: aménorrhée
- Décembre 2015: apparition galactorrhée

## Investigations

- Test grossesse: négatif
- Examen neurologique: normal, pas d' hémianopsie bitemporale
- IRM cérébrale d'octobre 2015 pour un bilan de ralentissement psychomoteur: pas de masse hypophysaire
- Anamnèse médicamenteuse: Cipralax, Temesta, Risperdal (introduit en mai 2014 à 0.5mg le soir, puis 1mg, puis 2mg depuis juin 2015)

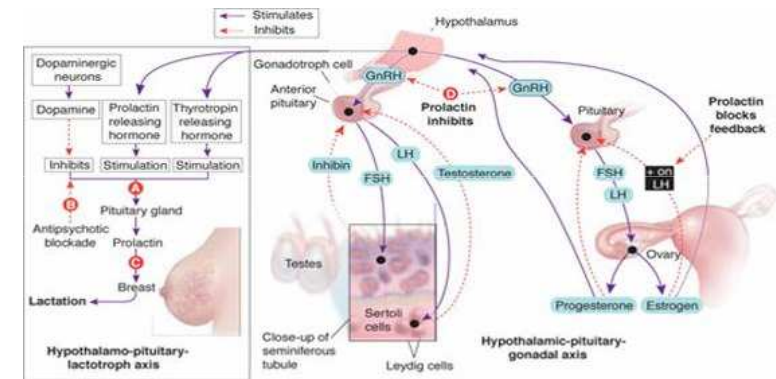
Unité	Valeurs Réf./Seuil	17/11/2016 10:40:00 MC-CSM- INF 17 1326 sgv (*)
prolactine (dil. 1/5)	µg/l	142.5
prolactine (dil. 1/10)	µg/l	139.7
prolactine (dil. 1/20)	µg/l	139.9
hémoglobine glyquée	%	3 - 6
glycémie moyenne estimée	mmol/l	
IGF-1	µg/l	69 - 227
cortisol	nmol/l	
TSH	mU/l	0.27 - 4.2 0.942 [B]
estradiol	ng/l	17 [C]
folitrophine	U/l	7.1 [C]
lutrophine	U/l	14.6 [C]
prolactine	µg/l	4.8 - 23.3 143.7

## Evolution

- Après discussion avec les psychiatres: diminution progressive du Risperdal dès décembre 2015, avec arrêt définitif mars 2016
- Arrêt galactorrhée et reprise des règles en février 2016

Unité	Valeurs Réf./Seuil	02/06/2016 11:05:00 MC-CSM- INF 02 146 sgv (*)	02/06/2016 11:05:00 MC-CSM- INF 02 1105 sgv (*)	22/02/2016 10:10:00 MC-CSM- INF 22 181 sgv (*)	22/02/2016 10:10:00 MC-CSM- INF 22 1395 sgv (*)	17/11/2015 10:40:00 MC-CSM- INF 17 1326 sgv (*)	17/11/2015 10:40:00 MC-CSM- INF 17 1325 sgv (*)
prolactine (dil. 1/5)	µg/l					142.5	
prolactine (dil. 1/10)	µg/l					139.7	
prolactine (dil. 1/20)	µg/l					139.9	
hémoglobine glyquée	%	3 - 6					6.0
glycémie moyenne estimée	mmol/l						7.0
IGF-1	µg/l	69 - 227	103	138			
cortisol	nmol/l		543 [A]		283		
TSH	mU/l	0.27 - 4.2	0.570 [B]		1.220 [B]	0.942 [B]	
estradiol	ng/l		34 [C]		24 [C]	17 [C]	
folitrophine	U/l		11.0 [C]		2.5 [C]	7.1 [C]	
lutrophine	U/l		11.5 [C]		2.6 [C]	14.6 [C]	
prolactine	µg/l	4.8 - 23.3	12.5		37.7	143.7	

## DIAGNOSTIC: HYPERPROLACTINÉMIE MÉDICAMENTEUSE



## Petit rappel

## Anamnèse HyperPRL: hypogonadisme

### Femme pré-ménopausée:

- Troubles du cycle:

20- 50 mcg/l: phase lutéale raccourcie, infertilité

50 à 100 mcg/l: aménorrhée ou oligoménorrhée

>100 mcg/l: franc hypogonadisme: aménorrhée, bouffées de chaleur, sécheresse vaginale

- Galactorrhée: pas systématique

### Femme post ménopausée:

- Peu symptomatique car déjà hypogonadique
- Céphalées si prolactinome

### Homme

- Baisse libido, dysfonction érectile
- Gynécomastie, galactorrhée: plus rare
- Asthénie, infertilité, perte de masse musculaire et pilosité

## DD HyperPRL

- Grossesse
- IRC (accumulation)
- Hypothyroïdie primaire (TRH et TSH↑)
- Médicamenteux (anti Dopamine)
- Hypothalamo-hypophysaire
- Concrètement: examen neurologique, creat, TSH, TG, anamnèse médicamenteuse, puis envisager IRM cérébrale

# Médicaments induisant hyperPRL

- Antagonistes dopaminergiques (métoclopramide)
- Psychotropes (neuroleptiques, antidépresseurs tricycliques, inhibiteurs de la monoamine oxydase, BZD)
- Médicaments antituberculeux (isoniazide)
- Antihypertenseurs (méthyldopa, réserpine, vérapamil)
- Oestrogènes
- Opiacés (transitoire)
- Cimétidine

Medications that cause hyperprolactinemia

Medication class	Frequency of prolactin elevation*	Mechanism
<b>Antipsychotics, first generation</b>		
Chlorpromazine	Moderate	Dopamine D <sub>2</sub> receptor blockade within hypothalamic-tuberoinfundibular system
Fluphenazine	High	
Haldolol	High	
Loxapine	Moderate	
Piperazine	Moderate	
Perazine	Moderate	
Thioridazine	Moderate	
<b>Antipsychotics, second generation</b>		
Aripiprazole	None or low	Dopamine D <sub>2</sub> receptor blockade
Asenapine	Moderate	
Clonidine	None or low	
Flupipredone	None or low	
Lurasidone	None or low	
Caripiprazole	High	
Risperidone	High	
Ziprasidone	Moderate or low	
Quetiapine	High	
Zuclopentixol	High	
<b>Antidepressants, cyclic</b>		
Imipramine	Low	Not well understood. Possibly by GABA stimulation and indirect modulation of prolactin release by serotonin.
Nortriptyline	High	
<b>Antidepressants, SSRI</b>		
Citalopram, fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, sertraline	None or low (rare reports)	Same as for cyclic antidepressants
<b>Antidepressants, other</b>		
Bupropion, venlafaxine, mirtazapine, nefazodone, trazodone	None	Not applicable
<b>Antiemetics and antiemetic</b>		
Metoclopramide	High	Dopamine D <sub>2</sub> receptor blockade
Domperidone (not available in United States)	High	
<b>Antihypertensives</b>		
Verapamil	Low	Not well understood. Specific to verapamil. May involve calcium influx inhibition within tuberoinfundibular dopaminergic neurons.
Methyldopa	Moderate	Decreased conversion of L-dopa to dopamine; suppression of dopamine synthesis
Most other antihypertensives (including other calcium channel blockers)		
None		
<b>Opioid analgesics</b>		
Methadone, morphine, others	Transient increase for several hours following dose	Potentially an indirect effect of the opiate receptor activation

- Haloperidol (Haldol)
- Paliperidone (Invega, Xeplion)
- Risperidone (Risperdal)
- Clomipramine (Anafranil)
- Metoclopramide (Paspertin, Primpéran)
- Domperidone (Motilium)

“High”  
 >50% d’hyperPRL lors  
 d’utilisation chronique

Medication induced hyperprolactinemia can cause decreased libido and erectile dysfunction in men and galactorrhea and amenorrhea in women.  
 SSRI, gamma-aminobutyric acid; SSRI, selective serotonin reuptake inhibitor.  
 \* Frequency of increase to abnormal prolactin levels with chronic use: high >50 percent; moderate 25 to 50 percent; low <25 percent; none or low: case reports. Effect may be dose-dependent.  
 Data from:  
 1. Mullen NE. Drugs and prolactin. *Pharmacology* 2006; 11:208.  
 2. Mullen NE. Haloperidol induced hyperprolactinemia. *West J Clin Proc* 2005; 88:1050.  
 3. Coler F, Taylor D. Antidepressant induced hyperprolactinemia. *CNS Drugs* 2010; 24:563.  
 4. Group for psychiatric disorders. *Transl Qual Health Lett* 2012; 1:153.

# Indications à IRM cérébrale chez les patients sous NL

- Critères de gravité: céphalées, status neuro anormal, hémianopsie bitemporale
- Si patient sous médicament à haut risque: IRM si PRL >100 ng/mL (sous Risperdal si PRL>300 mcg/l)
- Pour les autres: essai de modification du traitement suspect: la PRL devrait se normaliser en 72h

# Conséquences de l’HyperPRL

- Hypogonadisme hypogonadotrope a des effets délétères sur la **sexualité**, la **fertilité**, et par conséquent la **qualité de vie**
- **Ostéoporse**
- Augmentation du risque de **cancer du sein et de l’endomètre** surtout post ménopause
- Possiblement **oncogénique** d’une façon générale
- Arguments suggérant augmentation du risque **cardiovasculaire**, et du syndrome **métabolique**

## HyperPRL et os

- Hypogonadisme hypogonadotrope est délétère pour le capital osseux
- Il existe un effet négatif direct de la PRL sur les ostéoblastes
- Effet osseux indépendant de si l'hyperPRL est symptomatique
- Particulièrement important si traitement psychotrope au long cours
- Etude cas témoin: relation entre traitement antipsychotique au long cours causant hyperPRL, est risque de fracture de col fémoral (hommes OR 2.6; IC95% 2.43-2.78, femmes OR 1.93 IC95% 1.78-2.10)

Ref: Howard L, Kirkwood G, Leese M. Risk of hip fracture in patients with a history of schizophrenia. Br J Psychiatry. 2007;190:129---34

## Recommandations de suivi des patients sous NL au long cours

- Considérer impact sur santé à court et long terme, même si paucisymptomatique
- Anamnèse!
- Considérer dosage PRL basal puis à 3 mois
- Reconsidérer à chaque changement de dosage
- Favoriser autres NL, surtout chez jeunes (fertilité, capital osseux en construction)
- Si HyperPRL découverte dans contexte de traitement NL au long cours: évaluation osseuse!!

Réf: Montejo ÁL, Arango C, Bernardo M, Carrasco JL, Crespo-Facorro B, Cruz JJ, et al. Consenso español ~ sobre los riesgos y detección de la hiperprolactinemia iatrogénica por antipsicóticos. Rev Psiquiatr Salud Ment (Barc). 2016.

## Conclusions

- Penser à et chercher l'HyperPRL médicamenteuse
- Grands coupables: Halopéridol, Risperidone, Paliperidone, Clomipramine, domperidone, Metoclopramide
- Faire l'anamnèse sexuelle chez les patients sous NL (libido, dysfonction érectile, aménorrhée, galactorrhée)
- En cas d'HyperPRL prolongée: penser à préserver et évaluer le capital osseux

## Bibliographie

- Montejo ÁL, Arango C, Bernardo M, Carrasco JL, Crespo-Facorro B, Cruz JJ, et al. Consenso español ~ sobre los riesgos y detección de la hiperprolactinemia iatrogénica por antipsicóticos. Rev Psiquiatr Salud Ment (Barc). 2016.

- UptoDate

REVIEW ARTICLE

Spanish consensus on the risks and detection of antipsychotic drug-related hyperprolactinaemia<sup>1,2</sup>

Ángel L. Montejo<sup>1,2,3</sup>, Celso Arango<sup>4</sup>, Miguel Bernardo<sup>5</sup>, José L. Carrasco<sup>6</sup>, Benedicto Crespo-Facorro<sup>7</sup>, Juan J. Cruz<sup>8</sup>, Javier del Pino<sup>9</sup>, Miguel A. García Escudero<sup>10</sup>, Clemente García Rizo<sup>11</sup>, Ana González-Pinto<sup>12</sup>, Ana I. Hernández<sup>13</sup>, Manuel Martín Carrasco<sup>14</sup>, Fermin Mayoral Cleries<sup>15</sup>, Jaqueline Mayoral van Son<sup>16</sup>, M. Teresa Mories<sup>17</sup>, Isabella Pachiarotti<sup>18</sup>, Salvador Ros<sup>19</sup>, Eduard Vieta<sup>20</sup>

<sup>1</sup> Área de Neurociencias, Instituto de Biomedicina de Salamanca (IBSAL), Universidad de Salamanca, Servicio de Psiquiatría, Hospital Universitario de Salamanca, Spain

<sup>2</sup> Departamento de Psiquiatría Infanto-Juvenil, Hospital General Universitario Gregorio Marañón (HSGM), Facultad de Medicina, Universidad Complutense, CIBERSAM, Madrid, Spain

<sup>3</sup> Unidad Esquizofrenia Clínica, Instituto Clínic de Neurociencias, Hospital Clínic, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Universidad de Barcelona, Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM), Barcelona, Spain

<sup>4</sup> Instituto de Investigación Sanitaria, Hospital Clínico San Carlos, CIBERSAM, Madrid, Spain

<sup>5</sup> Departamento de Medicina y Psiquiatría, Universidad de Cantabria, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, IDIVAL, CIBERSAM, Santander, Spain

<sup>6</sup> Servicio de Oncología Médica, Hospital Universitario de Salamanca, Universidad de Salamanca (IBSAL), Spain

<sup>7</sup> Servicio Medicina Interna, Hospital Clínico Universitario, Universidad de Salamanca, Spain

<sup>8</sup> Unidad de Hospitalización Psiquiátrica, Hospital General y Universitario de Eche, Spain

<sup>9</sup> International Mood Disorders Research Centre, CIBERSAM, Hospital Santiago Apóstol, Universidad del País Vasco, Vizcaya, Spain

<sup>10</sup> FEI Psiquiatría, Red de Salud Mental de Guipúzcoa, San Sebastián, Spain

<sup>11</sup> Instituto de Investigaciones Psiquiátricas, Fundación María Josefa Recio, Bilbao, Spain

<sup>12</sup> Clínica Psiquiátrica Padre Menni, CIBERSAM, Pamplona, Spain

<sup>13</sup> UGC Salud Mental, Hospital Regional Universitario, Instituto de Biomedicina de Málaga, Málaga, Spain

<sup>14</sup> Servicio de Psiquiatría, Hospital Sierrallana, Torrelavega (Cantabria), Spain

<sup>15</sup> Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario de Salamanca, Spain

<sup>16</sup> Programa de Trastornos Bipolares, Departamento de Psiquiatría, Hospital Clínic, Universidad de Barcelona, IDIBAPS, CIBERSAM, Barcelona, Spain

<sup>17</sup> Instituto Internacional de Neurociencias Aplicadas, Barcelona, Spain

<sup>18</sup> Instituto Internacional de Neurociencias Aplicadas, Barcelona, Spain

<sup>19</sup> Instituto Internacional de Neurociencias Aplicadas, Barcelona, Spain

<sup>20</sup> Instituto Internacional de Neurociencias Aplicadas, Barcelona, Spain

Received 15 March 2015; accepted 16 November 2015