

Prolactinome: épidémiologie et diagnostic (partie 1)

Dominique Maiter¹, Philippe Chanson²

1. Service d'Endocrinologie et Nutrition, Cliniques Universitaires Saint-Luc, UCLouvain, Bruxelles

2. Service d'Endocrinologie et des Maladies de la Reproduction, Centre de Référence des Maladies Rares de l'Hypophyse, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP), Hôpital de Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre (France)



Dominique Maiter

La prévalence et l'incidence des prolactinomes sont d'environ 50 pour 100.000 et de 3 à 5 nouveaux cas/100.000 personnes par an. Typiquement, ces tumeurs bénignes de l'hypophyse entraînent un hypogonadisme, avec troubles des cycles menstruels, galactorrhée et infertilité chez les femmes pré-ménopausées et avec diminution de la libido et dysfonction érectile chez l'homme. Des symptômes de compression tumorale peuvent être aussi observés en cas de macroprolactinome. Les prolactinomes chez l'homme sont plus gros, plus invasifs et moins sensibles aux agonistes de la dopamine (AD). Le diagnostic repose habituellement sur la clinique, les dosages répétés de la prolactine sérique et la concordance entre les taux hormonaux élevés et la taille d'un adénome hypophysaire clairement mis en évidence par l'imagerie en résonance magnétique (IRM). Il faut toutefois éviter certains pièges diagnostiques comme l'interférence de macroprolactine (encore appelée «big-big prolactine»), qui est responsable d'une hyperprolactinémie artéfactuelle, ou la présence d'une des nombreuses autres causes d'hyperprolactinémie non tumorale.



Messages-clés de cet article

Le prolactinome est le type le plus fréquent d'adénome hypophysaire. Sa prévalence est d'environ 50 pour 100.000 personnes et son incidence est de 3-5 nouveaux cas/100.000 individus/an.

Les femmes ont le plus souvent un microprolactinome qui est diagnostiqué au jeune âge (entre 20 et 40 ans) suite à des troubles des cycles ou une infertilité. Par contre, chez l'homme, le prolactinome – moins fréquent – est diagnostiqué à un âge plus tardif, est le plus souvent un macroadénome, volontiers invasif et moins sensible aux AD.

Le diagnostic repose sur la concordance entre le degré d'hyperprolactinémie et la taille tumorale. La présence de formes de PRL de haut poids moléculaire (macroprolactine) peut poser problème en raison de leur interférence avec le dosage de la PRL.

Introduction

Les prolactinomes sont les adénomes hypophysaires les plus fréquents. Leur diagnostic doit toujours être exclu devant toute manifestation d'hypogonadisme tant chez la femme jeune que chez l'homme. Même si la pratique médicale dans le domaine des prolactinomes est maintenant bien établie, notre objectif dans cet article est de revoir à la lumière des données les plus récentes l'épidémiologie et le diagnostic des prolactinomes en 2021. Cet article est aussi le résumé d'un article de revue plus exhaustif publié précédemment (1).

Épidémiologie

Les prolactinomes à eux seuls représentent environ la moitié de toutes les tumeurs hypophysaires diagnostiquées (2-4). En clinique, les microprolactinomes (diamètre < 10mm) sont environ quatre à cinq fois plus fréquents que les macroprolactinomes (tumeurs mesurant 1cm ou plus). De plus, une nette prédominance des adénomes à prolactine (PRL) (et de l'hyperprolactinémie en général) est observée chez les femmes âgées de 25 à 40 ans par rapport aux hommes de même âge (rapport homme/femme de 1:10), alors que cette différence disparaît après la ménopause (2,5).

Plusieurs études épidémiologiques réalisées au cours des dernières années ont montré une prévalence élevée d'adénomes hypophysaires (1/1000 environ) avec habituellement une prédominance de prolactinomes (60%) (**Tableau 1**) (6-13). Ainsi, la fréquence des adénomes à prolactine varie entre 25 et 63/100.000, avec 4 fois plus de microadénomes.

D'autres **différences importantes sont observées en fonction du sexe, tant en ce qui concerne l'âge au moment du diagnostic que la taille des tumeurs** (14). Chez les femmes, le pic d'apparition se situe à environ 30 ans, alors que chez la plupart des hommes, le diagnostic est posé après l'âge de 40 ans. Le rapport entre les macro- et microprolactinomes est d'environ 1:8 chez la femme, alors qu'il est inversé et est de 4:1 chez l'homme. Enfin, le taux d'incidence annuel standard des prolactinomes varie de 2 à 5 nouveaux cas/100.000, et la valeur est 3 fois plus élevée chez les femmes que chez les hommes (7,10,12). La plupart des études ont également fait état d'une augmentation de ce taux d'incidence au fil du temps, ce qui pourrait simplement indiquer une meilleure reconnaissance de la maladie.

Diagnostic

Répercussions cliniques de l'hyperprolactinémie

Chez la femme

La plupart des femmes atteintes d'un prolactinome ont un microadénome, et les symptômes endocriniens sont donc beaucoup plus fréquents que les effets liés à la masse tumorale, du moins avant la ménopause. Les symptômes classiques chez la femme comprennent une oligo-aménorrhée (qui est présente chez presque toutes les patientes, 85-90%), une galactorrhée (présente dans 50-70% des cas) et une infertilité primaire ou secondaire (15,16). Plus généralement, on observe une hyperprolactinémie chez près de 15% des femmes qui présentent une oligo-aménorrhée secon-

daire et, chez plus de la moitié d'entre elles, celle-ci est due à un prolactinome (17). Bien que la prévalence d'une hyperprolactinémie dans une population non sélectionnée et asymptomatique souffrant d'infertilité soit d'environ 5%, la découverte d'un adénome hypophysaire à l'IRM est plutôt rare en l'absence de troubles des cycles et/ou de galactorrhée (18). Le mécanisme par lequel l'hyperprolactinémie induit une sidération de l'axe gonadotrope a été récemment élucidé. Il ne s'agit pas tant d'une inhibition directe des neurones hypothalamiques à gonadolibérine (GnRH) mais plutôt d'une action suppressive en amont sur des neurones à kisspeptine, un peptide qui stimule la GnRH (19).

Les femmes post-ménopausées atteintes de prolactinome ne présentent généralement pas de symptômes fonctionnels. Le diagnostic est généralement posé soit fortuitement (incidentalome hypophysaire), soit en raison de symptômes de compression liés à la présence d'une grosse tumeur (céphalées, troubles visuels, hypopituitarisme) (20).

Chez l'homme

Comme nous l'avons déjà mentionné, les hommes sont plus fréquemment porteurs d'un macroprolactinome (2,21). La taille plus importante de la tumeur et les caractéristiques plus agressives des tumeurs observées chez les hommes ne sont pas liées à un retard de diagnostic, mais plutôt à des différences de comportement intrinsèque de la tumeur en fonction du sexe, impliquant notamment la voie des récepteurs aux oestrogènes (2,21,22). Dans l'ensemble, environ **la moitié des hommes atteints de prolactinomes présentent des symptômes causés par la masse tumorale et l'autre moitié des symptômes d'hypogonadisme**, notamment une perte de libido, un dysfonctionnement érectile, une gynécomastie, une infertilité et/ou une ostéopénie (21).

Bien que les concentrations de testostérone soient souvent réduites, les valeurs peuvent être normales chez environ 30% des hommes avec un prolactinome (23). Un traitement efficace de l'hyperprolactinémie entraîne une augmentation significative des

Tableau 1:

Prévalence estimée des adénomes hypophysaires et des prolactinomes sur base d'études épidémiologiques réalisées dans divers pays (6-10, 12, 13).

Pays (région) Population totale	Belgique (Liege) n = 71.972	Royaume-Uni (Banbury) n = 81.149	Suisse n = 54.607	Malte n = 417.600	Islande n = 321.857	Finlande n = 722.000	Argentine n = 150.000
Référence	6	8	9	10	12	7	13
Nb d'adénomes hypophysaires (AP)	68	63	44	316	372	355	101
Prévalence des AP	0,94‰	0,78‰	0,81‰	0,76‰	1,15‰	0,49‰	0,67‰
% de PRLomes	66%	57%	56%	46%	47%	51%	58%
Prévalence des PRLomes	63/10 ⁵	44/10 ⁵	45/10 ⁵	35/10 ⁵	54/10 ⁵	25/10 ⁵	39/10 ⁵

Nb: nombre; PRLome: prolactinome

taux de testostérone chez 60 à 80% des patients [24, 25] et lorsque la testostéronémie est normale, le volume et le nombre de spermatozoïdes sont également susceptibles de se normaliser, bien que parfois après une période prolongée [2 ans] [24, 26].

Effets de masse

Les **macroadénomes** peuvent exercer des effets de masse locaux. Les **déficits du champ visuel** dus à la compression chiasmatique dépendent de l'étendue de l'extension suprasellaire. Les **céphalées** sont un symptôme fréquent qui est souvent associé à la latéralisation de la tumeur ou à une extension suprasellaire. L'hypopituitarisme peut résulter d'une compression directe de l'hypophyse ou, plus communément, d'une compression de la tige pituitaire et d'un dysfonctionnement hypothalamique. Tous les patients porteurs d'un macroadénome doivent être évalués pour détecter d'éventuels déficits de la fonction hypophysaire.

Les **macroprolactinomes** peuvent envahir un ou les deux sinus caverneux, mais le syndrome des sinus caverneux est rare et s'observe généralement dans le contexte d'une apoplexie hypophysaire [27], qui se

caractérise par une brutale hémorragie intratumorale responsable de céphalées d'apparition soudaine et sévère, généralement associées à des troubles visuels et/ou à une paralysie oculaire.

Les **prolactinomes géants** sont associés à des symptômes endocriniens (75%), visuels (70%) et à des céphalées (60%), mais ils sont également responsables de manifestations uniques liées à l'invasion extensive des structures environnantes: rhinorrhée spontanée de liquide céphalo-rachidien (LCR), exophtalmie et compression du nerf optique à l'apex orbital, obstruction nasale, hydrocéphalie, hémiparésie unilatérale, épilepsie temporale... [28].

Les **prolactinomes malins** (ou carcinomes à prolactine) sont des tumeurs très rares, définies par la présence de métastases cérébrospinales, méningées et/ou systémiques à distance [2, 29]. De manière générale, les carcinomes sont exceptionnels et ne représentent que 0,1 à 0,2% de toutes les tumeurs hypophysaires, et les prolactinomes correspondent à environ un tiers de ces tumeurs. Ces tumeurs se développent principalement chez des patients atteints d'un prolactinome

préexistant, diagnostiqué le plus souvent de nombreuses années avant la formation de métastases. Une fois les métastases diagnostiquées, la durée médiane de survie est d'environ 18 mois, mais le pronostic de ces tumeurs s'est amélioré au cours des dernières années grâce à de nouveaux traitements (notamment un agent alkylant, le temolozomide) et une survie asymptomatique prolongée a maintenant été signalée chez plusieurs patients [29,30]. La prise en charge de ces carcinomes ne sera pas discutée dans cette revue.

Le diagnostic biochimique

Les concentrations de prolactine sont généralement bien corrélées avec la taille du prolactinome [31, 32] (**Figure 1**). Pratiquement tous les patients atteints de macroprolactinome ont des taux supérieurs à 100µg/L et même le plus souvent supérieurs à 250µg/L, alors que les prolactinomes géants sont caractérisés par des concentrations de prolactine supérieures à 1.000µg/L [28]. La corrélation entre taille et taux de prolactine est moins bonne en cas de microprolactinome, bien que la plupart de ces patients ont une prolactinémie comprise entre 50 à 200µg/L [1, 2, 33].



Tableau 2:

Causes principales d'hyperprolactinémie.

Physiologiques
Stress important, activité physique intense, crise convulsive
Stimulation des mamelons
Grossesse et allaitement
Fluctuation physiologique de cause indéterminée avec hyperprolactinémie non confirmée
Pathologiques
Prolactinomes et adénomes hypophysaires mixtes (PRL+GH, ...)
Hyperprolactinémies de déconnection/atteinte hypothalamique
Tumeurs suprasellaires (craniopharyngiome, méningiome, kyste de la poche de Rathke, germinome, métastase...)
Compression par un macroadénome hypophysaire non lactotrope ou par une autre masse sellaire (hypophysite...)
Lésions infiltratives (sarcoïdose, granulomatose, histiocytose...)
Irradiation hypothalamique
Hypopituitarisme congénital avec atteinte de la tige pituitaire
Syndrome de la selle turcique vide
Section/traumatisme de la tige pituitaire
Médicaments hyperprolactinémisants (voir tableau 3)
Hypothyroïdie primaire sévère
Insuffisance rénale chronique modérée à sévère
Insuffisance hépatique/cirrhose
Syndrome des ovaires micropolykystiques
Hyperprolactinémie idiopathique
Lésions nerveuses afférentes (paroi thoracique, moelle épinière)
Causes exceptionnelles
Sécrétion tumorale ectopique de prolactine (tumeur ovarienne, rénale, gonadoblastome...)
Mutation germinale du récepteur de la prolactine
Artéfactuelles
Macroprolactinémie
Traitement par anticorps monoclonaux anti-récepteur prolactine (cancer du sein, cancer de la prostate)

Avec certains dosages immunoradiométriques (IRMA) ou immunochimoluminométriques (ICMA), les patients présentant des niveaux de PRL très élevés peuvent sembler avoir des niveaux de PRL normaux ou seulement modérément élevés, c'est-à-dire de l'ordre de 30 à 150 µg/L, en raison de ce que l'on appelle l'«effet crochet» [34]. Dans ces circonstances,

un prolactinome peut être classé à tort comme un macroadénome cliniquement non fonctionnel avec hyperprolactinémie de déconnection. Cette confusion peut être évitée en répétant les mesures des niveaux de PRL après avoir dilué les échantillons ou en utilisant un test de dernière génération qui n'induit habituellement pas cet effet crochet.

Un autre écueil du dosage de PRL est l'interférence de la «**macroprolactine**», terme désignant la présence de formes circulantes d'agrégats de PRL à haut poids moléculaire (150 kDa, «big-big PRL») [35]. Cette macroprolactine est reconnue de manière variable par tous les immunodosages pour la PRL [36] mais n'a pas (ou peu) d'activité biologique *in vivo*. Ces formes peuvent donc entraîner un diagnostic erroné d'hyperprolactinémie qui n'est pas ou est rarement accompagnée des symptômes habituels [35-38]. La macroprolactinémie est une observation fréquente dans les échantillons hyperprolactinémiques obtenus en pratique clinique (15-30%) [38] et peut conduire à des diagnostics erronés, à une mauvaise gestion des patients, notamment à des explorations hypophysaires inutiles, à un gaspillage des ressources de soins de santé et à des préoccupations inutiles pour les patients et les cliniciens. Lorsqu'une hyperprolactinémie est détectée, il est donc conseillé aux laboratoires de sous-fractionner le sérum en utilisant une précipitation par le polyéthylène glycol (PEG) à 12,5%. Cette procédure élimine les formes de poids moléculaire plus élevé et les formes monomériques restant dans le surnageant peuvent être soumises à un deuxième dosage [39].

L'hyperprolactinémie est la caractéristique des adénomes à prolactine, mais elle peut également être la conséquence de nombreuses autres situations physiologiques et pathologiques que nous ne reverrons pas ici mais qui doivent être soigneusement exclues avant de poser un diagnostic de prolactinome [40]. Ceci nécessite une anamnèse et un examen clinique minutieux, ainsi que des tests biochimiques de routine et une évaluation de la fonction thyroïdienne [1, 2] (**Tableau 2**). En particulier, une cause médicamenteuse doit être soigneusement exclue car de très nombreux médicaments peuvent stimuler la sécrétion de prolactine, soit par un effet anti-dopaminergique, soit par un effet sérotoninergique [41] (**Tableau 3**).

L'imagerie

Sauf contre-indication, tous les patients porteurs d'une hyperprolactinémie confirmée et chez lesquels une autre cause

Figure 1:

Corrélation observée entre les concentrations sériques de prolactine au diagnostic ($\mu\text{g/L}$; valeurs normales < 25 chez la femme et < 15 chez l'homme) et le diamètre maximal de l'adénome hypophysaire (en mm) chez 518 patients avec prolactinome (●: 388 patients avec un microprolactinome - 34 hommes et 354 femmes; ◇: 181 patients avec un macroprolactinome - 78 hommes et 103 femmes; ▲: 17 patients avec un prolactinome géant - 15 hommes et deux femmes).

À noter l'échelle logarithmique reprise sur l'axe des ordonnées.

Le coefficient de corrélation calculé selon la méthode de Spearman est de 0,889 ($p < 0,001$). L'encart reprend uniquement les 388 sujets avec microprolactinome (diamètre $< 10\text{mm}$) et montre une variabilité plus importante des taux de prolactine dans cette sous-population (D. Maiter, données personnelles).

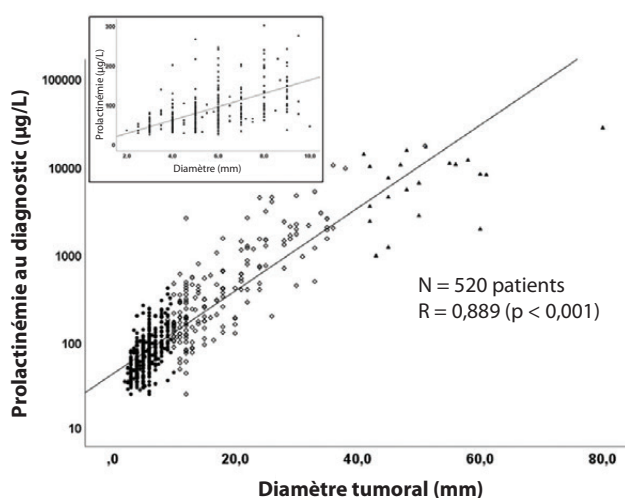
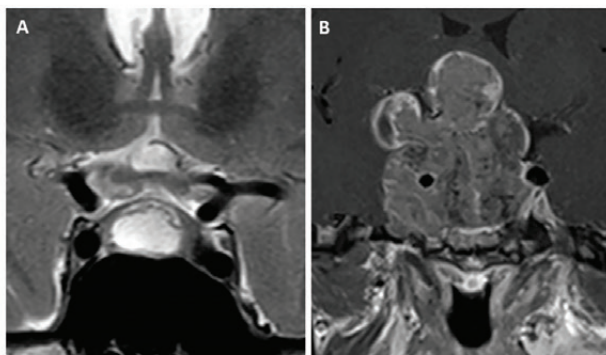


Figure 2:

A. Imagerie par résonance magnétique (IRM) de la région hypophysaire, en coupe coronale et pondération T2, montrant la présence d'un adénome centimétrique hyperintense correspondant à un prolactinome hémorragique (prolactinémie à $310\mu\text{g/L}$).

B. IRM hypophysaire, en coupe coronale et pondération T1 après injection de produit de contraste, montrant un prolactinome géant (diamètre de 51mm) avec extension suprasellaire et compression des voies visuelles, invasion des deux sinus caverneux (surtout du côté droit) et extension dans le sinus sphénoïdal après effraction du plancher sellaire chez un jeune patient de 27 ans avec taux de prolactine initial à $17.200\mu\text{g/L}$ le traitement et la réponse thérapeutique observée chez ce patient seront discutés dans la deuxième partie.



évidente a été exclue, doivent bénéficier d'une **imagerie par résonance magnétique (IRM)** de l'axe hypothalamo-hypophysaire. Cet examen comprendra au minimum des coupes coronales pondérées en T2 et des coupes coronales pondérées en T1 avant et après injection de gadolinium [42]. En cas de contre-indication de l'IRM, un CT scanner pourra être réalisé. En IRM pondérée T1, les micro et macroprolactinomes sont généralement hypointenses, parfois isointenses, rarement hyperintenses en cas de transformation hémorragique (**Figure 2A**). Les macroprolactinomes présentent généralement une extension extrasellaire qui s'étend le plus souvent vers le haut en direction de la citerne optochiasmatique, mais parfois aussi vers le bas dans le sinus sphénoïdal ou latéralement vers le ou les sinus caverneux (**Figure 2b**).

Un **piège** dans l'évaluation des patients avec une hyperprolactinémie légère est la découverte fortuite d'une image IRM faussement positive (un incidentalome hypophysaire). Il peut s'agir d'un kyste banal, d'un microadénome non fonctionnel ou même d'une hétérogénéité focale normale dans l'hypophyse. La découverte d'un nodule hypophysaire chez un patient présentant une hyperprolactinémie modérée n'est donc pas toujours synonyme de prolactinome. En cas de doute, la réponse à un traitement médical d'essai peut aider au diagnostic différentiel. Si c'est une hyperprolactinémie non tumorale associée à un incidentalome hypophysaire, le traitement par agonistes dopaminergiques à faibles doses entraîne rapidement une suppression marquée du taux de prolactine mais n'a aucun impact sur l'imagerie hypophysaire.

Un examen neuro-ophtalmologique complet avec évaluation du champ visuel doit être effectué chez les patients dont les tumeurs sont adjacentes ou contiguës au chiasma optique. Si une distance de plus 2mm est observée, ce test n'est pas indispensable mais néanmoins utile à titre de référence pour le suivi ultérieur.



Tableau 3:

Principales classes médicamenteuses responsables d'hyperprolactinémie*.

Type de médicaments	Fréquence/ intensité de l'effet
Médicaments agissant sur le système nerveux central	
Antipsychotiques/neuroleptiques	
Typiques: phénothiazines, butyrophénones et thioxanthènes	+++
Benzamides: sulpiride et amisulpride	+++
Atypiques: rispéridone, palipéridone > arsénapine > olanzapine, quétiapine	+++ / ++ / +
Antidépresseurs	
Tricycliques (climipramine, amitriptyline, désipramine)	+ / ±
SSRI (fluoxétine, paroxétine > sertraline > citalopram)	+ / ±
Inhibiteurs de la monoamine oxydase	+
Autres	
Morphine, opiacés, cocaïne, méthadone	+ (transitoire)
Médicaments du système gastro-intestinal	
Anti-émétiques	
Métoclopramide, dompéridone, alizapride	+++
Anti-histaminiques H2	
Cimétidine (intraveineuse)	+
Ranitidine	+
Médicaments du système cardiovasculaire	
Vérapamil	++
Alpha-méthyl-dopa	++
Résérpine	+
Labétalol	±
Autres	
Oestrogènes	±

* Adapté des références 40 et 41. Pour les divers médicaments appartenant à ces classes, le lecteur est invité à se référer au répertoire belge des médicaments (<https://www.cbip.be/fr/start>).

Conclusions

Plusieurs avancées dans l'épidémiologie et le diagnostic des prolactinomes ont été effectuées au cours de ces deux dernières décennies. La prévalence (environ 50 pour 100.000) et l'incidence (3 à 5 nouveaux cas/100.000 par an) ont été bien précisées par des études épidémiologiques récentes. Les mécanismes par lesquels l'hyperprolactinémie induit un hypogonadisme hypogonadotrope ont été élucidés et des différences substantielles entre hommes et femmes sont maintenant bien reconnues concernant l'évolution naturelle, les conséquences et les complications des prolactinomes.

Les progrès technologiques réalisés tant dans les méthodes de dosage de la prolactine que de l'imagerie des tumeurs hypophysaires permettent désormais aux cliniciens de diagnostiquer les prolactinomes avec une plus grande rigueur (même si la certitude diagnostique n'est pas toujours possible) et d'éviter les pièges et interférences tels que la présence de macroprolactine ou l'effet crochet.

Références

- Chanson P, Maiter D. The epidemiology, diagnosis and treatment of Prolactinomas: The old and the new. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2019;33:101290.
- Chanson P, Maiter D. Prolactinoma. In: Melmed S, editor. *The Pituitary*. 4th ed. London, UK: Elsevier; 2017. p. 467-514.
- Daly AF, Tichomirowa MA, Beckers A. The epidemiology and genetics of pituitary adenomas. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009;23:543-254.
- Molitch ME. Pituitary tumours: pituitary incidentalomas. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2009;23:667-675.
- Soto-Pedre E, Newey PJ, Bevan JS, et al. The epidemiology of hyperprolactinaemia over 20 years in the Tayside region of Scotland: the Prolactin Epidemiology, Audit and Research Study (PROLEARS). *Clinical Endocrinology* 2017;86:60-67.
- Daly AF, Rixhon M, Adam C, et al. High prevalence of pituitary adenomas: a cross-sectional study in the province of Liege, Belgium. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:4769-4775.
- Raappana A, Koivukangas J, Ebeling T, Pirila T. Incidence of pituitary adenomas in Northern Finland in 1992-2007. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:4268-4275.
- Fernandez A, Karavitaki N, Wass JA. Prevalence of pituitary adenomas: a community-based, cross-sectional study in Banbury (Oxfordshire, UK). *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010;72:377-382.
- Fontana E, Gaillard R. Epidemiology of pituitary adenoma: results of the first Swiss study. *Rev Med Suisse* 2009;5:2172-2174.
- Gruppette M, Mercieca C, Vassallo J. Prevalence and incidence of pituitary adenomas: a population based study in Malta. *Pituitary* 2013;16:545-553.
- Tjornstrand A, Gunnarsson K, Evert M, et al. The incidence rate of pituitary adenomas in western Sweden for the period 2001-2011. *Eur J Endocrinol* 2014;171:519-526.
- Agustsson TT, Baldvinsdottir T, Jonasson JG, et al. The epidemiology of pituitary adenomas in Iceland, 1955-2012: a nationwide population-based study. *Eur J Endocrinol* 2015;173:655-664.
- Day PF, Loto MG, Gleason M, et al. Incidence and prevalence of clinically relevant pituitary adenomas: retrospective cohort study in a Health Management Organization in Buenos Aires, Argentina. *Arch Endocrinol Metab* 2016;60:554-561.
- Maiter D. Prolactinomas in men. In: Tritos NA, Klibanski A, editors. *Prolactin disorders From basic science to clinical management*. Springer Nature Switzerland AG: Humana Press; 2019. p. 189-204.
- Lamba N, Noormohamed N, Simjian T, et al. Fertility after transphenoidal surgery in patients with prolactinomas: A meta-analysis. *Clin Neurol Neurosurg* 2019;176:53-60.
- Wong A, Eloy JA, Couldwell WT, Liu JK. Update on prolactinomas. Part 1: Clinical manifestations and diagnostic challenges. *J Clin Neurosci* 2015;22:1562-1567.
- Lee DY, Oh YK, Yoon BK, Choi D. Prevalence of hyperprolactinemia in adolescents and young women with menstruation-related problems. *Am J Obstet Gynecol*. 2012;206:213 e1-e5.
- Souter I, Baltagi LM, Toth TL, Petrozza JC. Prevalence of hyperprolactinemia and abnormal magnetic resonance imaging findings in a population with infertility. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2010;94:1159-1162.
- Sonigo C, Bouilly J, Carré N, et al. Hyperprolactinemia-induced ovarian acyclicity is reversed by kisspeptin administration. *J Clin Invest* 2012;122:3791-3795.
- Santharam S, Tampourlou M, Artl W, et al. Prolactinomas diagnosed in the postmenopausal period: Clinical phenotype and outcomes. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2017;87:508-514.
- Delgrange E, Trouillas J, Maiter D, et al. Sex-related difference in the growth of prolactinomas: a clinical and proliferation marker study. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:2102-2107.
- Wierincx A, Delgrange E, Bertolino P, et al. Sex-Related Differences in Lactotroph Tumor Aggressiveness Are Associated With a Specific Gene-Expression Signature and Genome Instability. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2018;9:706.
- Shimon I, Benbassat C. Male prolactinomas presenting with normal testosterone levels. *Pituitary* 2014;17:246-250.
- Colao A, Vitale G, Cappabianca P, et al. Outcome of cabergoline treatment in men with prolactinoma: effects of a 24-month treatment on prolactin levels, tumor mass, recovery of pituitary function, and semen analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:1704-1711.
- Pinzone JJ, Katznelson L, Danila DC, et al. Primary medical therapy of micro- and macroprolactinomas in men. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3053-3057.
- De Rosa M, Zarrilli S, Vitale G, et al. Six months of treatment with cabergoline restores sexual potency in hyperprolactinemic males: an open longitudinal study monitoring nocturnal penile tumescence. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:621-625.
- Briet C, Salenave S, Bonneville JF, et al. Pituitary apoplexy. *Endocr Rev* 2015;36:622-645.
- Maiter D, Delgrange E. Therapy of endocrine disease: the challenges in managing giant prolactinomas. *Eur J Endocrinol* 2014;170:R213-227.
- Heaney AP. Clinical review: Pituitary carcinoma: difficult diagnosis and treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:3649-3660.
- Raverot G, Burman P, McCormack A, et al. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the management of aggressive pituitary tumours and carcinomas. *Eur J Endocrinol* 2018;178:G1-G24.
- Casanueva FF, Molitch ME, Schlechte JA, et al. Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006;65:265-273.
- Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, et al. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:273-288.
- Gillam MP, Molitch ME, Lombardi G, Colao A. Advances in the treatment of prolactinomas. *Endocr Rev* 2006;27:485-534.
- Binart N, Young J, Chanson P. Prolactin assays and regulation of secretion: animal and human data. In: Tritos NA, Klibanski A, editors. *Prolactin disorders From basic science to clinical management*. Springer Nature Switzerland AG: Humana Press; 2019. p. 55-78.
- Fahie-Wilson M, Smith TP. Determination of prolactin: the macroprolactin problem. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2013;27:725-742.
- Smith TP, Suliman AM, Fahie-Wilson MN, McKenna TJ. Gross variability in the detection of prolactin in sera containing big big prolactin (macroprolactin) by commercial immunoassays. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:5410-5415.
- Vallette-Kasic S, Morange-Ramos I, Selim A, et al. Macroprolactinemia revisited: a study on 106 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:581-588.
- Gibney J, Smith TP, McKenna TJ. Clinical relevance of macroprolactin. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005;62:633-643.
- Smith TP, Kavanagh L, Healy ML, McKenna TJ. Technology insight: measuring prolactin in clinical samples. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2007;3:279-289.
- Maiter D. Hyperprolactinémie en pratique courante: ce n'est pas si souvent un prolactinome ! Mises au point Cliniques d'Endocrinologie, Nutrition et Métabolisme 2015 (Paris), pp 61-72.
- Madhusoodanan S, Parida S, Jimenez C. Hyperprolactinemia associated with psychotropics—a review. *Hum Psychopharmacol* 2010;25:281-297.
- Bonneville JF, Bonneville F, Cattin F. Magnetic resonance imaging of pituitary adenomas. *Eur Radiol* 2005;15:543-548.