

# Hyperprolactinémie transitoire secondaire aux benzodiazépines : à propos d'un cas

## *Transient hyperprolactinemia secondary to benzodiazepines: a case report*

Lucie Blandin<sup>1</sup>

Marc Siffert<sup>2</sup>

Marina Brailova<sup>1</sup>

Vincent Sapin<sup>1</sup>

Salwan Maqdasy<sup>3</sup>

Charlotte Oris<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Service de biochimie et génétique moléculaire, CHU Hôpital G Montpied, Clermont-Ferrand, France

<sup>2</sup> Service de gynécologie-obstétrique, CHU Hôpital Estaing, Clermont-Ferrand, France

<sup>3</sup> Service d'endocrinologie diabétologie et maladies métaboliques, CHU Hôpital G Montpied, Clermont-Ferrand, France

**Résumé.** L'hyperprolactinémie est fréquente et représente 20 à 25 % des causes d'aménorrhée secondaire. Nous rapportons ici un cas d'hyperprolactinémie modérée observé chez une patiente de 40 ans consultant pour spanioménorrhées et douleurs inguinales dans un contexte de bartholinite. Après élimination des causes connues d'hyperprolactinémie, la prise médicamenteuse d'alprazolam est finalement incriminée. Cette notion d'hyperprolactinémie est retrouvée dans quelques études bibliographiques et figure aussi dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP). Cependant, les benzodiazépines ne sont pas connues comme hyperprolactinémiantes dans la pratique des endocrinologues et ne figurent pas dans la liste des médicaments établie par le consensus d'experts de la Société française d'endocrinologie. Cet article a pour objectif de sensibiliser les cliniciens prescripteurs et les biologistes médicaux à la survenue possible d'une hyperprolactinémie chez les patients traités par benzodiazépines, d'autant plus que la prise de cette molécule est particulièrement fréquente en France qu'il s'agisse d'une prescription médicale ou d'une automédication.

**Mots clés :** hyperprolactinémie, benzodiazépines, alprazolam

**Abstract.** Hyperprolactinemia is common and accounts for 20 to 25% of secondary amenorrhea causes. Here, we report a case of moderate hyperprolactinemia observed in a 40-year-old patient consulting for spanioménorrhea and inguinal pain during a bartholinitis episode. After eliminating all known causes of hyperprolactinemia, alprazolam intake is finally assumed. This hyperprolactinemia is found in a few bibliographic studies and is also noted in the summary of product characteristics. However, benzodiazepines are not known as hyperprolactinemia-inducing drugs by the endocrinologists and do not appear in the list of drugs established by a consensus of experts from the French Society of Endocrinology. This article aims to increase awareness of prescribing physicians and biologists of the possible occurrence of hyperprolactinemia in patients treated by benzodiazepines, especially since the intake of this molecule is particularly common in France, whether it is a medical prescription or self-medication.

**Key words:** hyperprolactinemia, benzodiazepines, alprazolam

Article reçu le 05 mars 2020,  
accepté le 23 avril 2020

## L'observation

Il s'agit d'une patiente de 40 ans, consultant dans le service des Urgences gynéco-obstétriques pour douleurs

inguinales. Dans ses antécédents, on retrouve une kystectomie intra-péritonéale, une cholécystectomie, ainsi qu'une bartholinite traitée chirurgicalement en 2007. Lors de la consultation, la patiente présente une bartholinite droite (infiltrée, non collectée) et évoque des spanioménorrhées avec des règles irrégulières tous les 3 à 4 mois. Elle n'a pas de traitement particulier hormis une prise occasionnelle

**Correspondance :** C. Oris  
<coris@chu-clermontferrand.fr>

d'alprazolam (0,50 mg) en cas de crise d'angoisse et une antibiothérapie (Augmentin® 1 g : 1 comprimé 3 fois par jour pendant 10 jours) en rapport avec sa bartholinite.

Le bilan biologique sanguin retrouve un léger syndrome inflammatoire (CRP à 8,6 mg/L), une TSH normale et une  $\beta$ hCG inférieure à 1 UI/L. Il est cependant observé une hyperprolactinémie à 3 291,1 mUI/L soit 154,7 ng/mL (valeurs de référence : 46,4 à 642,4 mUI/L soit 2,2 à 30,2 ng/mL; technique LOCI Dimension Vista, Siemens). Un prélèvement de contrôle, réalisé 3 jours plus tard dans le même laboratoire et avec la même technique, retrouve une prolactinémie normalisée à 137 mUI/L soit 6,4 ng/mL. Une erreur d'identité lors du prélèvement ou du traitement des échantillons au laboratoire a d'abord été éliminée. Les dosages de prolactine (prélèvement initial et contrôle) ont ensuite été vérifiés par une deuxième technique afin d'éliminer une interférence analytique. L'hypothèse d'un adénome à prolactine ou d'une macroprolactinémie ont été écartées devant la normalisation rapide de la prolactinémie. Par ailleurs, la FSH et la LH sériques étaient augmentées à deux reprises (prélèvement initial : FSH à 58 UI/L et LH à 33 UI/L, prélèvement de contrôle : FSH à 57 UI/L et LH à 29 UI/L ; technique LOCI Dimension Vista, Siemens), évoquant une insuffisance ovarienne prématurée pouvant expliquer les spanioménorrhées. Dans ce contexte d'hyperprolactinémie transitoire, la prise isolée d'alprazolam 3 heures avant le premier prélèvement est finalement mise en cause. La preuve définitive aurait pu être établie à partir d'un contrôle de la prolactinémie avant et après nouvelle prise d'alprazolam, mais cela n'a pas été éthiquement souhaité.

## Discussion

Hormis les causes tumorales, une hyperprolactinémie peut être secondaire à une prise médicamenteuse, une hypothyroïdie, un syndrome des ovaires polykystiques ou une macroprolactinémie. Néanmoins, une hyperprolactinémie transitoire chez une patiente est souvent due à un stress ou un médicament. Plusieurs auteurs ont évoqué la part négligeable du stress dû au prélèvement dans l'hyperprolactinémie [1-4]. Par ailleurs, un prélèvement effectué sans période de repos préalable pourrait augmenter la concentration de prolactine de plus de 50 % dans 15 % des cas [5], tandis qu'une autre étude décrit une augmentation moyenne de 85 % [6]. En pratique, la concentration de prolactine peut doubler sous l'effet du stress. Chez notre patiente, le taux de prolactine initial est environ 24 fois plus élevé que son taux basal (prélèvement de contrôle). Ainsi, l'hyperprolactinémie découverte lors du premier prélèvement ne peut être expliquée uniquement par le stress. Les traitements hyperprolactinémisants (estrogénostatifs,

**Tableau 1.** Liste des principaux médicaments hyperprolactinémisants d'après le consensus d'experts de la Société française d'endocrinologie [2].

Neuroleptiques
Phénothiazines Butyrophénones Thioxanthènes Benzamides Risperidone Véralipride Loxapine Olanzapine Pimozide
Antidépresseurs
Tricycliques Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine – Fluoxétine – Paroxétine – Citaprolam – Fluvoxamine – Sertraline Inhibiteurs recapture sérotonine et noradrénaline – Venlafaxine
Traitements des nausées et vomissements
Benzamides Dérivés des phénothiazines Antihistaminiques H2 – Cimetidine (Tagamet®) – Ranitidine (Azantac®) – Famotidine (Pepcidac®)
Antihypertenseurs
Vérapamil (Isoptine®, Tarka LP®) Méthildopa (Aldomet®) Résérpine (Tensionorme®)
Autres
Morphine Méthadone Estrogènes

neuroleptiques, antidépresseurs, anti-émétiques...) reconnus par le consensus d'experts de la Société française d'endocrinologie figurent dans le *tableau 1* [7]. Hormis l'antibiothérapie, la patiente a signalé le recours aux benzodiazépines en cas de crise d'angoisse et a révélé la prise isolée d'alprazolam (0,50 mg) trois heures avant le premier prélèvement. Les benzodiazépines ne sont pourtant pas connues comme médicaments hyperprolactinémisants dans la pratique des endocrinologues et ne figurent pas dans la liste des médicaments établie par le consensus d'experts de la Société française d'endocrinologie [7]. Cependant, Zemishlany *et al.* [8] ont étudié l'effet de la prise d'alprazolam sur la prolactinémie chez 10 hommes sains. Ils ont constaté une augmentation de la prolactinémie 2 heures après la prise d'alprazolam et ce jusqu'à 8 heures, la concentration maximale étant retrouvée à 6 heures au moment du pic pharmacologique. Une hyperprolactinémie associée à la prise d'alprazolam a aussi été décrite, par

Petric *et al.* [9] en 2011 et par Shioiri *et al.* [10] en 1996, chez des patientes présentant une aménorrhée associée à une galactorrhée. Cet effet indésirable, également décrit dans le Vidal, a été identifié après la commercialisation de la molécule avec une fréquence encore indéterminée à ce jour. L'hyperprolactinémie induite par la prise de benzodiazépines a également été décrite pour le témazépam [11]. Cependant, d'autres études ont montré que le bromazépam et le diazépam n'avaient pas d'effet sur la sécrétion de prolactine [12]. Les mécanismes physiopathologiques expliquant cette hyperprolactinémie ne sont pas très bien établis. Un des mécanismes évoqués est l'effet agoniste GABA de l'alprazolam. D'une part, le GABA agirait sur les neurones dopaminergiques tubéro-infundibulaires de l'hypothalamus en les inhibant, ce qui stimulerait la sécrétion de prolactine [13]. D'autre part, le GABA pourrait aussi stimuler directement les cellules lactotropes de l'antéhypophyse via différents récepteurs GABA [14, 15].

### Conclusion

Une prise occasionnelle d'alprazolam peut induire une hyperprolactinémie transitoire et modérée. Un deuxième dosage à distance de la prise des benzodiazépines est indispensable avant toute exploration hormonale et morphologique.

**Liens d'intérêts :** les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêts en rapport avec cet article.

### Références

1. Briet C, Saraval M, Loric S, Topolinski-Duyne H, Fendri S, Desailoud R. The use of intravenous catheterisation with a rest period is useful for determination of plasma cortisol levels but not plasma prolactin levels. *Ann Endocrinol* 2007 ; 68(1) : 34-8.
2. Delemer B. Adénomes à prolactine : diagnostic et prise en charge. *La Presse Médicale* 2009 ; 38 : 117-24.
3. Armario A, Marti O, Molina T, de Pablo J, Valdes M. Acute stress markers in humans: response of plasma glucose, cortisol and prolactin to two examinations differing in the anxiety they provoke. *Psychoneuroendocrinology* 1996 ; 21 : 17-24.
4. Levine S, Muneyirci-Delale O. Stress-induced hyperprolactinemia: pathophysiology and clinical approach. *Obstet Gynecol Int* 2018 ; 2018 : e9253083.
5. Coussieu C. Prolactine : pièges et difficultés pour le laboratoire. *Revue Francophone des Laboratoires* 2009 ; 2009 : 41-9.
6. Lennartsson A-K, Jonsdottir IH. Prolactin in response to acute psychosocial stress in healthy men and women. *Psychoneuroendocrinology* 2011 ; 36 : 1530-9.
7. Brue T, Delemer B. Diagnostic et prise en charge des hyperprolactinémies – Consensus d'experts de la Société française d'endocrinologie (SFE). *Ann Endocrinol* 2007 ; 68 : e8-14.
8. Zemishlany Z, McQueeney R, Gabriel SM, Davidson M. Neuroendocrine and monoaminergic responses to acute administration of alprazolam in normal subjects. *Neuropsychobiology* 1990 ; 23 : 124-8.
9. Petric D, Peitl MV, Peitl V. High doses alprazolam induced amenorrhoea and galactorrhoea. *Psychiatr Danub* 2011 ; 23(1) : 123-4.
10. Shioiri T, Kita N, Takahashi S. Two cases of alprazolam-induced hyperprolactinemia in patients with panic disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 1996 ; 11 : 149-52.
11. Beary MD, Lacey JH, Bhat AV. The neuro-endocrine impact of 3-hydroxy-diazepam (temazepam) in women. *Psychopharmacology* 1983 ; 79 : 295-7.
12. D'Armiento M, Bisignani G, Reda G. Effect of bromazepam on growth hormone and prolactin secretion in normal subjects. *Horm Res* 1981 ; 15 : 224-7.
13. Te Beek ET, Chen X, Jacobs GE, Nahon KJ, de Kam ML, Lappalainen J, *et al.* The effects of the nonselective benzodiazepine lorazepam and the  $\alpha_2/\alpha_3$  subunit-selective GABA<sub>A</sub> receptor modulators AZD7325 and AZD6280 on plasma prolactin levels: clinical pharmacology in drug development. *Clin Pharmacol Drug Dev* 2015 ; 4 : 149-54.
14. Racagni G, Apud JA, Cocchi D, Locatelli V, Muller EE. GABAergic control of anterior pituitary hormone secretion. *Life Sci* 1982 ; 31 : 823-38.
15. Nakayama Y, Hattori N, Otani H, Inagaki C.  $\gamma$ -Aminobutyric acid (GABA)-C receptor stimulation increases prolactin (PRL) secretion in cultured rat anterior pituitary cells. *Biochem Pharmacol* 2006 ; 71 : 1705-10.