

Prolactine et connectivites

Bassem LOUZIR

Service de Médecine Interne, Hôpital Militaire de Tunis.

La prolactine est une neuro-hormone peptidique produite par l'antéhypophyse. Elle est composée de 199 acides aminés et a un poids moléculaire de 23 kilodaltons. Sa structure est très proche de celle de l'hormone de croissance. Chez l'homme son action la mieux connue est celle exercée sur la croissance, le développement de la glande mammaire et la lactogénèse (1).

De nombreuses observations récentes suggèrent que la prolactine joue un rôle important dans le maintien des fonctions immunitaires et la régulation des lymphocytes B et T, in vitro et in vivo (2, 3, 4). En dehors de sa sécrétion hypophysaire, la prolactine est synthétisée par les cellules mononucléées et agit comme cytokine en stimulant la prolifération lymphocytaire (5). Elle induit l'expression du récepteur membranaire pour l'interleukine 2, augmente l'interféron lymphocytaire et potentialise la prolifération des cellules naturelles killer (5, 6). Elle stimule également la production d'anticorps in vivo et in vitro. Toutes ces données, suggèrent l'implication de la prolactine dans la pathogénie et l'expression clinique de certaines maladies auto-immunes particulièrement le lupus érythémateux systémique (LES), la polyarthrite rhumatoïde et les spondylarthropathies (7).

Au cours du LES, Lavalley et coll ont publié en 1987 le premier travail mettant en évidence un lien entre hyperprolactinémie et maladie lupique de l'homme (8). Depuis de nombreuses publications ont confirmé ses résultats.

Une élévation souvent modérée de la prolactine au cours du LES est une constatation commune, elle est observée dans 12 à 40% des cas selon les séries (9, 10, 11, 12, 13). Elle s'associe chez l'homme à une augmentation du rapport prolactinémie sur testostéronémie (14).

Des expériences faites avec le modèle B/W du LES ont montré que chez les femelles, la modification artificielle de la prolactinémie permet de modifier l'évolutivité de la maladie et la mortalité. Un groupe de femelles B/W a reçu de la bromocriptine. Un autre groupe a subi une greffe d'hypophyse syngénique de façon à induire une hyperprolactinémie prolongée. Chez la souris traitée par bromocriptine, l'élévation des anticorps anti ADN et des Ig G sériques a été retardée et la survie prolongée. Par contre, chez les souris qui avaient une hyperprolactinémie, l'albuminurie et l'élévation des Ig G sont apparues précocement et la survie a été plus brève (15).

Chez l'homme, la relation entre hyperprolactinémie et activité clinique et sérologique du LES reste jusqu'à ce jour un sujet à controverse. Plusieurs études ont montré que cette hyperprolactinémie est corrélée à l'activité clinique et immunologique de la maladie (9, 11, 12, 14). Miranda a constaté que l'hyperprolactinémie est corrélée à la sévérité de la néphropathie (16).

Mais plusieurs autres publications n'ont pas confirmé ces données (17, 21). Cependant l'efficacité de la bromocriptine dans le traitement des formes actives de LES rapportée par plusieurs auteurs plaide en faveur du rôle de la prolactine dans la pathogénie de cette maladie (22).

Récemment Walker a mené une étude prospective comparative entre bromocriptine et hydroxy chloroquine dans le traitement des formes actives de LES. L'étude menée sur une période de un an a montré une efficacité de la bromocriptine similaire voire meilleure que celle de l'hydroxychloroquine : le SLAM score étant passé de $14 \pm 1,1$ à l'inclusion à $7,5 \pm 0,8$ au bout de 12 mois chez les malades traités par bromocriptine alors que ce score est passé de $13,4 \pm 1,3$ à $9 \pm 1,4$ chez les patients sous hydroxychloroquine (23).

Une hypersécrétion de prolactine peut s'observer dans le syndrome de Sjögren primaire (24) la polyarthrite rhumatoïde (25, 26) et les spondylarthropathies en particulier le syndrome de Fiessinger Leroy Reiter (27).

En conclusion, les données expérimentales et cliniques sont en faveur d'un lien entre la prolactine, le système immunitaire et les maladies auto-immunes.

Il est clair que l'hypophyse exerce un effet régulateur sur les fonctions immunitaires en sécrétant des hormones immunostimulantes (prolactine) et immunosuppressives (ACTH). La prolactine influence l'évolutivité et l'expression de plusieurs maladies auto immunes particulièrement le LES. L'étiologie de ces maladies dysimmunitaires est complexe et diverse ; il est possible qu'une anomalie du système

neuro-endocrinien et de ses interactions avec le système immunitaire soit l'un des facteurs prédisposant à l'apparition d'une maladie auto immune.

RÉFÉRENCES

1. Neill JD, Nagy GM. Prolactin secretion and its control. In . Knobil E, Neill JD (eds). The Physiology of Reproduction. Raven Press : New York, 1994:1833-60.
2. Jara L. J, Lavalle C, Fraga A, Gomez-Sanchez C, Silveira L.H, Martinez-Osuna P, Germain BF, Espinoza LR. Prolactin, immunoregulation, and autoimmune disease. *Sem Arthritis Rheum* 1991;**20** :273-84.
3. Nagy E, Berczi I, Friesen HG. Regulation of immunity in rats by lactogenic and growth hormones. *Acta Endocrinol* 1983;**102** :351-7.
4. Spangelo B L, Hall N R S, Ross PC, Goldstein AL. Stimulation of in vivo antibody production and concanavalin-A-induced mouse spleen cell mitogenesis by prolactin. *Immunopharmacology* 1987;**14** :11-20.
5. Yu-Lee LY. Molecular actions of prolactin in the immune system. *Proc Soc Exp Biol Med* 1997;**215** :35-52.
6. Mukherjee P, Mastro AM, Hymer WC. Prolactin induction of interleukin-2 on rat splenic lymphocytes. *Endocrinology* 1990;**126** :88-94.
7. Gutierrez MA, Anaya JM, Cabrera CE, Vindrola O, Espinoza LR. La prolactine, un lien entre le système neuro-endocrinien et le système immunitaire. *Rev Rhum* 1994;**61(4)** :261-7.
8. Lavalle C, Loyo E, Paniagua R, Bermudez JA, Herrera J Graef A, Gonzalez-Barcena D, Fraga A. Correllation study between prolactin and androgens in male patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1987;**14** :268-72.
9. Jacobi AM, Rohde W, Ventz M, Riemelesten G, Burmester GR, Hiep F. Enhanced serum prolactin in patients with systemic lupus erythematosus : PRL levels are relate to the disease activity. *Lupus* 2001;**102** :10-554-61.
10. Pauzner R, Urowitz MB, Gladman DD, Gough JM. Prolactin in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1994;**21** :2064-7.
11. Jimmena P, Aguirre MA, Lopez A, Andreas M, Cuadrado MJ. Prolactin levels in patients with systemic lupus erythematosus : a case controlled study. *Lupus* 1998;**7** :383-6.
12. Miranda AL, Lira AP, Chavez KA, Favela FB. Anti prolactin auto antibodies in systemic lupus erythematosus : frequency and correlation with prolactinemia and disease activity. *J Rheumatol* 2001;**28** :1546-53.
13. Walker SE, Jacobson JD. Roles of prolactin and gonadotropin releasing hormone in rheumatic diseases. *Rheumatic Dis Clin NA* 2000;**26** :713-36.
14. Molk CC, Lau CS. Profile of sex hormonones in male patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2000;**(9)** :252-7.
15. Mc Murray R, Keisler D, Kanuckel K, Izui S, Walker SE. Prolactin influences autoimmune disease activity in the female B/W mouse. *J Immunol* 1991;**147** :3780-7.
16. Miranda JM, Prieto RE, Paniagua R, Garcia G, Amato D, Braile L, Jara LJ. Clinical significance of seruma and urine prolactin levels in lupus glomerulonephritis. *Lupus* 1998;**7** :387-91.
17. Pauzner R, Urowitz MB, Gladman DD, Gough JM. Prolatin in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1994;**21** :2064-7.
18. Buskila D, Lorber M, Neumann L, Flusser D, Shoenfeld Y. No correlation between prolactin levels and clinical activity in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1996;**23**:629-32.
19. Huang CM, Chou CT. Hyperprolactenimia in systemic lupus erythematosus. *Chin Med J (Taipei)* 1997;**59** :37-41.

20. **Jimena P, Aguirre Mam Lopez-Curbelo A, de Andres M, Garcia Courtay C, Cuadrado MJ.** Prolactin levels in patients with systemic lupus erythematosus : a case controlled study. *Lupus* 1998;7 :383-6.
21. **Mok CC, Lau CS, Lee KW, Sign Wong RW .** Hyperprolactinemia in males with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1998;25 :2357-63.
22. **Walker SE.** Treatment of systemic lupus erythematosus with bromocriptine. *Lupus* 2001;10 :197-202.
23. **Walker SE, Reddy GH, Miller D, Yangco D, Kalanje S, Abdou NI, Huston KA, Warner AE, Bronson WD .** Treatment of active systemic lupus erythematosus (SLE) with the prolactin (PRL) lowering drug, bromocriptine (BC) : comparison with hydroxychloroquine (HC) in a randomized, blinded one-year study. *Arthritis Rheum* 1999;42 :S282 (abstract 1267).
24. **Anaya JM, Gutierrez MA, Scopelitis E, Citera G, Silveira LH, Espinoza LR.** Hyperprolactinemia in primary Sjögren's syndrome. *Clin Research Southern Meeting*, New Orleans, Feb, 1994.
25. **Neidhart M, Gay RE, Gay S.** Prolactin and prolactin-like polypeptides in rheumatoid arthritis. *Biomed Pharmacother* 1999;53 :218-22.
26. **Mateo L, Nolla JM, Bonnin MR, Navarro MA, Roig-Escofet D.** High serum prolactin levels in men with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1998;25 :2077-82.
27. **Eurly F, Mayaudon H, Bauduceau B, Lechevalier D, Crozes P, Magnin J.** Prolactinémie sous protiréline (TRH) dans les spondylarthropathies. Tentative de traitement des arthrites réactionnelles et du rhumatisme psoriasique par la bromocriptine. *Ann Med Interne* 1996 ;147 :15-9.