

La prolactine et son récepteur : Des modèles animaux à la physiopathologie hypophysaire

Emmanuelle Begon et Valérie Bernard*

Service de chirurgie gynécologique, gynécologie médicale et de médecine de la reproduction, Centre Aliénor d'Aquitaine, CHU et Université de Bordeaux, Place Amélie Raba-Léon, 33076 Bordeaux Cedex, France

Reçu le 1^{er} septembre 2022

Résumé – La prolactine (PRL), hormone de la lactation par excellence, est majoritairement synthétisée et sécrétée par les cellules lactotropes de l'antéhypophyse. Ses actions sont médiées par le récepteur transmembranaire de la prolactine (PRLR). Alors que plus de 300 fonctions différentes ont été attribuées à cette hormone selon les espèces, son rôle chez l'Homme reste limité au développement de la glande mammaire et à l'allaitement. Les pathologies en lien avec la PRL sont essentiellement celles rencontrées en cas d'hypersecretion de cette hormone. En effet, l'hyperprolactinémie entraîne l'altération du fonctionnement de l'axe gonadotrope chez l'homme comme chez la femme. Ainsi, l'hyperprolactinémie est une étiologie fréquente d'hypogonadisme hypogonadotrope acquis et l'une des principales causes d'anovulation et d'infertilité chez la femme. Ces dernières années, les études de modèles murins invalidés pour le PRLR, de manière globale ou conditionnelle dans l'hypophyse, ont permis d'apporter de nouveaux éléments dans la compréhension de la régulation des axes gonadotrope et lactotrope. Il est maintenant démontré que la prolactine exerce des actions autocrines ou paracrines sur les cellules lactotropes *in vivo*. Une des avancées majeures a été de mieux comprendre, à l'aide des modèles murins, l'impact de l'hyperprolactinémie sur l'axe gonadotrope. C'est ainsi qu'il a pu être établi que, comme chez les rongeurs, l'hypogonadisme hypogonadotrope chez les patientes atteintes d'hyperprolactinémie est médié par un déficit de sécrétion de kisspeptine hypothalamique, et que l'axe gonadotrope peut être restauré par l'administration intraveineuse de kisspeptine. Les mécanismes de tumorigénèse lactotrope des animaux *Prhr*^{-/-} restent cependant incomplètement compris et transposables dans l'espèce humaine, puisque, jusqu'à présent, l'unique patiente porteuse d'une mutation bi-allélique perte de fonction du *PRLR* ayant fait l'objet d'une publication présentait une imagerie hypophysaire sans anomalie.

Mots clés : prolactine, kisspeptine, hyperprolactinémie, prolactinome, hypophyse

Abstract – Prolactin and its receptor: From animal models to pituitary pathophysiology. Prolactin (PRL) is a polypeptide hormone that is mainly synthesized and secreted by lactotroph cells of the anterior pituitary gland. The actions of prolactin are mediated by its transmembrane receptor, PRLR. The principal role attributed to PRL is to stimulate the proliferation and differentiation of the mammary cells required for lactation, but studies of animal models have assigned more than 300 separate actions to this hormone in various species. Hyperprolactinaemia is the prototypical pathological state associated with this hormone. Indeed, hyperprolactinaemia is the most common cause of amenorrhoea due to hypogonadotropic anovulation and is one of the most prevalent endocrine causes of infertility in women. In recent years, the study of conditional or complete *Prhr*^{-/-} mouse models had improved the understanding concerning the regulation of gonadotroph and lactotroph axes. It is now demonstrated that prolactin exerts autocrine or paracrine actions on lactotroph cells *in vivo*. One of the major advances was to better understand, using mouse models, the impact of hyperprolactinemia on gonadotroph axis. It is now accepted that hypogonadotropic hypogonadism in patients with hyperprolactinemia is mediated by a decrease of hypothalamic kisspeptin secretion. Gonadotroph axis can be restored by intravenous administration of kisspeptin. However, the mechanisms of lactotroph tumorigenesis in *Prhr*^{-/-} animals remain incompletely understood and transposable to the human species, since the only patient with biallelic *PRLR* loss-of-function mutation leading to complete prolactin resistance that has been described so far did not have pituitary adenoma visible on MRI.

Keywords: prolactin, kisspeptin, hyperprolactinaemia, prolactinoma, pituitary

*Auteur correspondant : valerie.bernard@chu-bordeaux.fr

Abréviations

D2R	Récepteur dopaminergique de type D2
GnRH	Gonadolibérine
PRL	Prolactine
ePRL	PRL extra-hypophysaire
pPRL	PRL hypophysaire
PRLR	Récepteur de la prolactine
TIDA	Neurone tubéro-infundibulaire dopaminergique

Introduction

La prolactine (PRL) est majoritairement synthétisée et sécrétée par les cellules lactotropes de l'antéhypophyse. Alors que plus de 300 fonctions différentes ont été attribuées à cette hormone selon les espèces, chez l'Homme son rôle reste essentiellement limité au développement de la glande mammaire et à l'allaitement. Cependant, des taux élevés de PRL circulante sont responsables d'une altération du fonctionnement de l'axe gonadotrope chez l'homme comme chez la femme. Ainsi, l'hyperprolactinémie est une étiologie fréquente d'hypogonadisme hypogonadotrope acquis et l'une des principales causes d'anovulation et d'infertilité chez la femme. Ces dernières années, l'étude de modèles murins invalidés pour le récepteur de la prolactine (PRLR) de manière globale, ou conditionnelle dans l'hypophyse, a permis d'apporter de nouveaux éléments dans la compréhension de la régulation des axes gonadotrope et lactotrope. Après quelques rappels physiologiques sur la prolactine et son récepteur, nous aborderons les nouveautés concernant le lien entre hyperprolactinémie et infertilité, puis nous décrirons le rôle de la PRL dans l'homéostasie des cellules lactotropes.

Physiologie de la prolactine

La prolactine et son récepteur

La prolactine est une hormone synthétisée majoritairement par les cellules lactotropes qui représentent environ 20 % de la population cellulaire antéhypophysaire. C'est une hormone peptidique constituée de 199 acides aminés, correspondant à un poids moléculaire de 23 kDa (Freeman *et al.*, 2000). La PRL a une grande homologie structurelle avec l'hormone de croissance et appartient à la grande famille des cytokines hématopoïétiques. Les nombreux variants protéiques de la PRL qui ont été identifiés dans le plasma et l'hypophyse résultent pour la plupart de modifications post-traductionnelles telles que la phosphorylation et la glycosylation (Walker, 2007). Bien que la PRL monomérique soit l'isoforme majoritaire dans la circulation sanguine, on retrouve également des formes oligomériques, résultant de la dimérisation non covalente de la PRL (forme appelée « *big PRL* »), et des assemblages de plus hauts poids moléculaires impliquant des immunoglobulines (formes appelées « *big big PRL* » ou « macroprolactine ») qui auraient peu d'activité biologique

(Fahie-Wilson & Smith, 2013). Bien que la synthèse et la sécrétion de PRL soient majoritairement d'origine hypophysaire, il a été démontré que celles-ci pouvaient également avoir lieu dans des tissus et organes périphériques, par des mécanismes de régulation distincts (Marano & Ben-Jonathan, 2014). Parmi les différences existant entre la PRL hypophysaire (pPRL) et la PRL extra-hypophysaire (ePRL), l'ARN messenger de l'ePRL contient 150 bases additionnelles, dues à la transcription d'un exon non codant sous le contrôle d'un promoteur distal (Gellersen *et al.*, 1994). Quant à la transcription du gène de la pPRL, elle est régulée par un promoteur proximal appelé promoteur hypophysaire (Peers *et al.*, 1990). Les structures protéiques des pPRL et ePRL sont en revanche identiques, et toutes deux lient le PRLR (Ben-Jonathan *et al.*, 1996). Cependant, le rôle de l'ePRL est peu connu. Une fois libérée dans le sang, la PRL exerce ses différentes fonctions physiologiques essentiellement de manière endocrine en stimulant ses tissus cibles mais aussi de façon autocrine, en exerçant directement son action sur la cellule épithéliale mammaire par exemple.

Les effets biologiques de la PRL s'exercent par l'interaction de l'hormone avec son récepteur transmembranaire (PRLR), membre de la superfamille des récepteurs de cytokines hématopoïétiques de type 1. Il existe plusieurs isoformes de PRLR qui se caractérisent par des domaines extracellulaires identiques mais se différencient par la longueur de leur domaine cytoplasmique (Bole-Feysot *et al.*, 1998). En plus de ces différentes isoformes membranaires, un PRLR soluble a été identifié, ne contenant que la partie extracellulaire du récepteur (Postel-Vinay *et al.*, 1991). La principale isoforme de PRLR chez l'Homme est la forme longue de 598 acides aminés, quasi-ubiquitaire. L'activation du PRLR, tout comme celle des autres récepteurs de cytokines hématopoïétiques, a lieu par homodimérisation. On pensait que celle-ci était dépendante du ligand, mais il est maintenant établi que le PRLR est constitutivement exprimé sous forme d'homodimère à la surface des cellules (Gadd & Clevenger, 2006). La PRL vient ainsi se fixer à un homodimère de récepteurs préformé. La formation du complexe hormone/récepteur provoque un changement de conformation du dimère de PRLR, permettant la transduction du signal en aval (Waters *et al.*, 2014), notamment via la voie canonique JAK2 (*Janus Kinase 2*)/Stat5 (*Signal transducer and activator of transcription 5*).

La régulation de la sécrétion de prolactine

La biosynthèse et la sécrétion de la PRL hypophysaire sont contrôlées essentiellement par des facteurs centraux hypothalamiques. Le contrôle hypothalamique de l'axe lactotrope est principalement inhibiteur, *via* la dopamine. Cette dernière est synthétisée par les neurones tubéro-infundibulaires dopaminergiques (TIDA) dont les corps cellulaires sont localisés dans les noyaux arqués hypothalamiques et dont les axones se projettent dans l'éminence médiane. La dopamine libérée dans le système porte hypothalamo-hypophysaire vient se lier aux récep-

teurs dopaminergiques de type D2 (D2R) présents à la surface des cellules lactotropes, inhibant ainsi la synthèse de PRL (Grattan, 2015). La PRL elle-même est capable d'exercer un rétrocontrôle sur sa propre sécrétion en stimulant la sécrétion de dopamine.

Les effets biologiques de la prolactine

La PRL est l'hormone de la lactation. Elle permet la différenciation lobulo-alvéolaire terminale des cellules épithéliales de la glande mammaire et la synthèse des protéines du lait. Cependant, son activité biologique est loin de se limiter à la seule stimulation de la glande mammaire. Selon les espèces, elle pourrait exercer ses fonctions dans des domaines très divers tels que le métabolisme, la croissance et le développement de certains organes (glande mammaire, prostate, squelette), le comportement maternel, l'immunomodulation et l'osmorégulation (Bole-Feysot *et al.*, 1998). Ainsi, dans l'espèce humaine, l'action physiologique de la PRL reste, à notre connaissance, limitée au développement mammaire et à la lactation, tandis que les pathologies sont essentiellement celles rencontrées dans le cadre d'une production excessive de l'hormone que l'on appelle hyperprolactinémie.

Des modèles animaux à la physiopathologie hypophysaire humaine

Lien entre hyperprolactinémie et anovulation

L'hyperprolactinémie est définie par une élévation de la concentration sérique de la PRL au-delà de la limite supérieure du dosage, le plus souvent de 20 à 25 ng/ml (Brue *et al.*, 2007). Il s'agit d'un motif très fréquent de consultation en endocrinologie, gynécologie ou médecine de la reproduction. En effet, l'hyperprolactinémie est l'une des principales causes d'anovulation, d'aménorrhée et de déficit gonadotrope chez la femme. Dans environ 50 % des cas, l'hypersécrétion de PRL est la conséquence d'une tumeur hypophysaire appelée prolactinome (Vilar *et al.*, 2008). Les principales autres étiologies sont iatrogènes (comme la prise de neuroleptiques ayant un effet antidopaminergique) ou des lésions tumorales ou infiltratives hypothalamo-hypophysaires qui peuvent être à l'origine d'une hyperprolactinémie dite de déconnexion, par compression de la tige pituitaire et perte du tonus inhibiteur dopaminergique. Des données récentes ont permis de préciser l'impact neuroendocrinien de l'hyperprolactinémie ; ainsi, le mécanisme du déficit gonadotrope induit par l'excès de prolactine a été récemment élucidé. Il est admis depuis longtemps que l'hypersécrétion de prolactine induit la suppression de la libération de GnRH hypothalamique (Bouchard *et al.*, 1985 ; Lecomte *et al.*, 1997). En accord avec cette idée, l'administration pulsatile de GnRH permet de stimuler la sécrétion de gonadotrophines chez les patientes atteintes d'hyperprolactinémie et est suffisante pour restaurer la fonction endocrinienne ovarienne et la fertilité (Sauder *et al.*, 1984 ; Bouchard

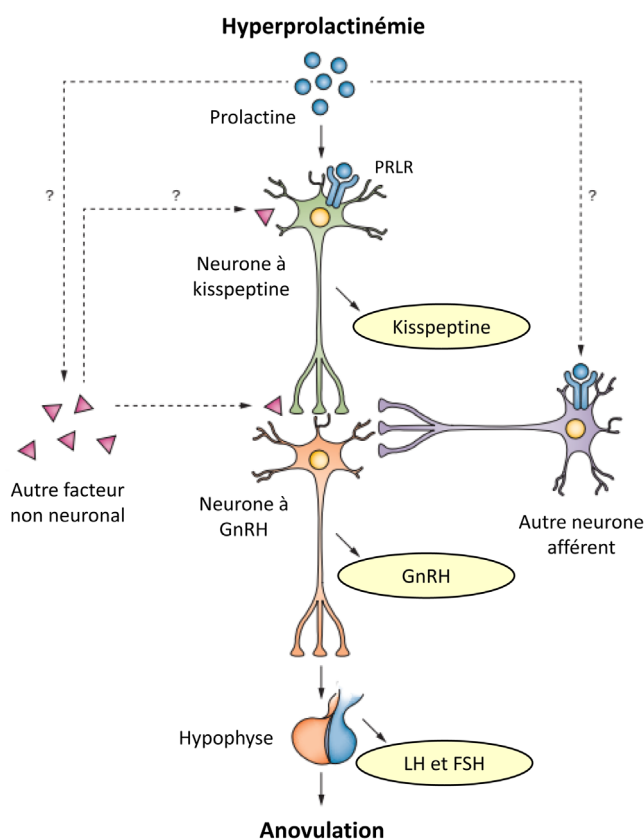


Figure 1. Mécanismes de l'anovulation induite par l'hyperprolactinémie. Le schéma montre que le PRLR est exprimé par les neurones à kisspeptine, mais pas par les neurones à GnRH. En situation d'hyperprolactinémie, il existe une diminution de la sécrétion de kisspeptine, ce qui induit en aval une baisse de la sécrétion de GnRH, la réduction de la sécrétion de LH et FSH par l'hypophyse, et donc l'anovulation. La prolactine pourrait également avoir des effets directs sur d'autres neurones afférents aux neurones à GnRH. De plus, l'implication d'autres facteurs non neuronaux affectant la sécrétion de kisspeptine ou de GnRH ne peut être exclue. (D'après Bernard *et al.*, 2015).

et al., 1985 ; Lecomte *et al.*, 1997). Jusqu'à une date récente, la question se posait de savoir si l'hyperprolactinémie affectait directement ou indirectement la sécrétion des neurones à GnRH. En effet, des analyses immuno-histochimiques ont révélé que le PRLR n'était que très peu exprimé à la surface des neurones à GnRH (Grattan *et al.*, 2007). En revanche ces neurones expriment le récepteur Kiss1R de la kisspeptine ; la sécrétion de GnRH est ainsi stimulée par les neurones à kisspeptine, qui, eux, expriment le PRLR (Li *et al.*, 2011 ; Smith *et al.*, 2011) (Figure 1). En 2012, une équipe française a démontré que l'expression de kisspeptine hypothalamique était abaissée dans un modèle de souris femelle hyperprolactinémique (Sonigo *et al.*, 2012). L'administration de kisspeptine par injections intrapéritonéales permettait de restaurer la sécrétion de GnRH et des gonadotrophines hypophysaires ainsi que la cyclicité ovarienne des animaux, suggérant que les neurones à kisspeptine jouaient un rôle majeur dans l'anovulation hyperprolactinémique (Sonigo *et al.*,

2012). Ces données ont ensuite été validées dans l'espèce humaine. En effet, chez deux patientes présentant une anovulation causée par un microadénome à PRL, l'administration de kisspeptine par perfusion intraveineuse a réactivé la sécrétion de gonadotrophines hypophysaires et de stéroïdes ovariens (Millar *et al.*, 2017). Ce résultat a été reproduit par la suite chez 12 patientes après administration de kisspeptine par bolus intraveineux répétés (Hoskova *et al.*, 2022). Ainsi, comme chez les rongeurs, l'hypogonadisme hypogonadotrope chez les femmes atteintes d'hyperprolactinémie apparaît comme la conséquence d'un déficit de sécrétion de kisspeptine hypothalamique. Cependant, la PRL pourrait également avoir des effets directs sur d'autres neurones afférents aux neurones à GnRH, et, par ailleurs, la possibilité que d'autres facteurs non neuronaux puissent agir sur les sécrétions neuronales de kisspeptine et de GnRH ne peut être exclue (Bernard *et al.*, 2015) (Figure 1). Quoi qu'il en soit, ces études suggèrent que l'administration de kisspeptine pourrait être une approche thérapeutique viable pour restaurer la fertilité chez les patientes présentant une hyperprolactinémie résistante aux traitements usuels.

Rôle de la prolactine dans l'homéostasie des cellules lactotropes

Comme indiqué ci-dessus, la sécrétion de PRL et la prolifération des cellules lactotropes sont sous le contrôle de la dopamine *via* les récepteurs D2R exprimés à leur surface. Inversement, la PRL stimule la sécrétion de dopamine hypothalamique *via* le PRLR exprimé sur les neurones TIDA, exerçant ainsi un rétrocontrôle négatif sur sa propre sécrétion. Les deux modèles de souris *D2r*^{-/-} et *Prlr*^{-/-} développent une hyperprolactinémie et des prolactinomes, confirmant l'importance du tonus dopaminergique hypothalamique dans la régulation de l'homéostasie des cellules lactotropes (Kelly *et al.*, 1997; Asa *et al.*, 1999; Schuff *et al.*, 2002; Bernard *et al.*, 2018a). Néanmoins, chez les animaux *Prlr*^{-/-}, il y a des raisons de suspecter également un mécanisme de régulation indépendant de la dopamine pour favoriser la tumorigenèse. En effet, les souris *Prlr*^{-/-} et doubles mutantes *D2r*^{-/-}-*Prlr*^{-/-} ont des taux de PRL plus élevés et développent des adénomes plus volumineux que les souris *D2r*^{-/-}. Un tel mécanisme pourrait résulter d'une action directe de la prolactine sur la cellule lactotrope. En effet, le PRLR quasi ubiquitaire s'exprime dans les cellules lactotropes (Morel *et al.*, 1994). Des études *ex vivo* ont montré que le traitement par PRL de cultures primaires d'hypophyses sauvages entraînait une diminution de 75 % de la prolifération cellulaire lactotrope (Schuff *et al.*, 2002). D'autres études *in vitro* ont révélé que l'utilisation d'un antagoniste du PRLR était capable d'induire une augmentation de la prolifération et une inhibition de l'apoptose des cellules de la lignée lactosomatotrope GH3 (Ferraris *et al.*, 2012). La PRL agirait donc comme facteur anti-prolifératif et pro-apoptotique

dans l'antéhypophyse. Pour évaluer l'effet direct de la PRL sur les cellules lactotropes *in vivo*, un modèle de souris invalidé spécifiquement pour le *Prlr* dans les cellules lactotropes a été développé et caractérisé (Bernard *et al.*, 2018b). Les femelles présentaient des taux de PRL normaux et n'ont pas développé d'adénomes lactotropes hypophysaires, même à l'âge de 20 mois. Néanmoins, ces animaux avaient une augmentation du tonus inhibiteur dopaminergique par rapport aux souris témoins. Ces données ont confirmé la présence d'un rétrocontrôle autocrine ou paracrine de la PRL dans les cellules lactotropes *in vivo*, qui est néanmoins plus faible que le tonus inhibiteur dopaminergique (Bernard *et al.*, 2018b, 2019). On peut émettre l'hypothèse selon laquelle, dans des situations physiologiques où la production de dopamine est altérée, comme pendant l'allaitement ou le vieillissement (MohanKumar *et al.*, 2001; Hodson *et al.*, 2012; Le Tissier *et al.*, 2017), ce rétrocontrôle hypophysaire pourrait être augmenté au point de contribuer à prévenir la survenue d'adénomes lactotropes.

Les mécanismes de tumorigenèse lactotrope des animaux *Prlr*^{-/-} restent cependant incomplètement compris et transposables à l'espèce humaine. En effet, en 2018, le premier cas de mutation bi-allélique perte de fonction du PRLR a été décrit chez l'Homme (Kobayashi *et al.*, 2018). Il s'agissait d'une patiente de 35 ans ayant présenté une hyperprolactinémie idiopathique associée à une absence totale de lactation après chacun de ses deux accouchements, une description clinique en cohérence avec l'observation expérimentale de la perte de la lactation chez des souris déficientes en PRLR fonctionnel (Ormandy *et al.*, 1997; Gallego *et al.*, 2001). Cependant, en opposition au modèle murin, la patiente avait alors une IRM hypophysaire normale (Kobayashi *et al.*, 2018). Il aurait été intéressant de la suivre cliniquement et de répéter les imageries hypophysaires afin de voir si, comme chez la souris, elle développait ultérieurement un prolactinome.

Conclusion

Au cours des 10 dernières années, des progrès majeurs dans nos connaissances des mécanismes d'action de la PRL et de ses rôles dans la santé humaine ont été réalisés. Il est maintenant démontré que la PRL exerce des actions autocrines ou paracrines sur les cellules lactotropes *in vivo*. Cependant, ce rétrocontrôle hormonal est moins puissant que le tonus inhibiteur exercé par la dopamine hypothalamique. Une des avancées majeures a été de mieux comprendre, à l'aide des modèles murins, l'impact de l'hyperprolactinémie sur l'axe gonadotrope. Il est maintenant admis que, comme chez les rongeurs, l'hypogonadisme hypogonadotrope chez les patientes atteintes d'hyperprolactinémie est médié par un déficit de sécrétion de kisspeptine hypothalamique, et que l'axe gonadotrope peut être restauré par l'administration intraveineuse de kisspeptine.

Références

- Asa, S.L., Kelly, M.A., Grandy, D.K., Low, M.J. (1999). Pituitary lactotroph adenomas develop after prolonged lactotroph hyperplasia in dopamine D2 receptor-deficient mice. *Endocrinology*, 140, 5348-5355.
- Ben-Jonathan, N., Mershon, J.L., Allen, D.L., Steinmetz, R.W. (1996). Extrapituitary prolactin: Distribution, regulation, functions, and clinical aspects. *Endocr Rev*, 17, 639-669.
- Bernard, V., Young, J., Chanson, P., Binart, N. (2015). New insights in prolactin: Pathological implications. *Nat Rev Endocrinol*, 11, 265-275.
- Bernard, V., Villa, C., Auguste, A., Lamothe, S., Guillou, A., Martin, A., Caburet, S., Young, J., Veitia, R.A., Binart, N. (2018a). Natural and molecular history of prolactinoma: Insights from a *Prlr*^{-/-} mouse model. *Oncotarget*, 9, 6144-6155.
- Bernard, V., Lamothe, S., Beau, I., Guillou, A., Martin, A., Le Tissier, P., Grattan, D., Young, J., Binart, N. (2018b). Autocrine actions of prolactin contribute to the regulation of lactotroph function *in vivo*. *FASEB J*, 32, 4791-4797.
- Bernard, V., Young, J., Binart, N. (2019). Prolactin – A pleiotropic factor in health and disease. *Nat Rev Endocrinol*, 15, 356-365.
- Bole-Feysot, C., Goffin, V., Edery, M., Binart, N., Kelly, P.A. (1998). Prolactin (PRL) and its receptor: Actions, signal transduction pathways and phenotypes observed in PRL receptor knockout mice. *Endocr Rev*, 19, 225-268.
- Bouchard, P., Lagoguey, M., Brailly, S., Schaison, G. (1985). Gonadotropin-releasing hormone pulsatile administration restores luteinizing hormone pulsatility and normal testosterone levels in males with hyperprolactinemia. *J Clin Endocrinol Metab*, 60, 258-262.
- Brue, T., Delemer, B., and French Society of Endocrinology (SFE) work group on the consensus on hyperprolactinemia. (2007). Diagnosis and management of hyperprolactinemia: Expert consensus – French Society of Endocrinology. *Ann Endocrinol*, 68, 58-64.
- Fahie-Wilson, M., Smith, T.P. (2013). Determination of prolactin: The macroprolactin problem. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 27, 725-742.
- Ferraris, J., Boutillon, F., Bernadet, M., Seilicovich, A., Goffin, V., Pisera, D. (2012). Prolactin receptor antagonism in mouse anterior pituitary: Effects on cell turnover and prolactin receptor expression. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 302, E356-E364.
- Freeman, M.E., Kanyicska, B., Lerant, A., Nagy, G. (2000). Prolactin: structure, function, and regulation of secretion. *Physiol Rev*, 80, 1523-1631.
- Gadd, S.L., Clevenger, C.V. (2006). Ligand-independent dimerization of the human prolactin receptor isoforms: Functional implications. *Mol Endocrinol*, 20, 2734-2746.
- Gallego, M. I., Binart, N., Robinson, G.W., Okagaki, R., Coschigano, K.T., Perry, J., Kopchick, J.J., Oka, T., Kelly, P.A., Hennighausen, L. (2001). Prolactin, growth hormone, and epidermal growth factor activate Stat5 in different compartments of mammary tissue and exert different and overlapping developmental effects. *Dev Biol*, 229, 163-175.
- Gellersen, B., Kempf, R., Telgmann, R., DiMattia, G.E. (1994). Nonpituitary human prolactin gene transcription is independent of Pit-1 and differentially controlled in lymphocytes and in endometrial stroma. *Mol Endocrinol*, 8, 356-373.
- Grattan, D.R., Jasoni, C.L., Liu, X., Anderson, G.M., Herbison, A.E. (2007). Prolactin regulation of gonadotropin-releasing hormone neurons to suppress luteinizing hormone secretion in mice. *Endocrinology*, 148, 4344-4351.
- Grattan, D.R. (2015). 60 years of neuroendocrinology: The Hypothalamo-prolactin axis. *J Endocrinol*, 226, T101– T122.
- Hodson, D.J., Schaeffer, M., Romanò, N., Fontanaud, P., Lafont, C., Birkenstock, J., Molino F., Christian, H., Lockey, J., Carmignac, D., Fernandez-Fuente, M., Le Tissier, P., Mollard, P. (2012). Existence of long-lasting experience-dependent plasticity in endocrine cell networks. *Nat Commun*, 3, 605.
- Hoskova, K., Bryant, N.K., Chen, M.E., Nachtigall, L.B., Lippincott, M.F., Balasubramanian, R., Seminara, S.B. (2022). Kisspeptin overcomes GnRH neuronal suppression secondary to hyperprolactinemia in humans. *J Clin Endocrinol Metab*, 107, e3515–e3525.
- Kelly, M.A., Rubinstein, M., Asa S.L., Zhang, G., Saez, C., Bunzow, J.R., Allen, R.G., Hnasko, R., Ben-Jonathan, N., Grandy, D.K., Low, M.J. (1997). Pituitary lactotroph hyperplasia and chronic hyperprolactinemia in dopamine D2 receptor-deficient mice. *Neuron*, 19, 103-113.
- Kobayashi, T., Usui, H., Tanaka, H., Shozu, M. (2018). Variant prolactin receptor in agalactia and hyperprolactinemia. *New Engl J Med*, 379, 2230-2236.
- Le Tissier, P., Campos, P., Lafont, C., Romanò, N., Hodson, D. J., Mollard, P. (2017). An updated view of hypothalamic-vascular-pituitary unit function and plasticity. *Nat Rev Endocrinol*, 13, 257-267.
- Lecomte, P., Lecomte, C., Lansac, J., Gallier, J., Sonier, C.B., Simonetta C. (1997). Pregnancy after intravenous pulsatile gonadotropin-releasing hormone in a hyperprolactinaemic woman resistant to treatment with dopamine agonists. *Eur J Obst Gynecol Reprod Biol*, 74, 219-221.
- Li, Q., Rao, A., Pereira, A., Clarke, L.J., Smith, J.T. (2011). Kisspeptin cells in the ovine arcuate nucleus express prolactin receptor but not melatonin receptor. *J Neuroendocrinol*, 23, 871-882.
- Marano, R.J., Ben-Jonathan, N. (2014). Minireview: Extrapituitary prolactin: An update on the distribution, regulation, and functions. *Mol Endocrinol*, 28, 622-633.
- Millar, R.P., Sonigo, C., Anderson, R.A., George, J., Maione, L., Brailly-Tabard, S., Chanson, P., Binart, N., Young, J. (2017). Hypothalamic-pituitary-ovarian axis reactivation by kisspeptin-10 in hyperprolactinemic women with chronic amenorrhea. *J Endocr Soc*, 1, 1362-1371.
- MohanKumar, P.S., MohanKumar, S.M., Quadri, S.K., Voogt J. L. (2001). Effects of chronic bromocriptine treatment on tyrosine hydroxylase (TH) mRNA expression, TH activity and median eminence dopamine concentrations in ageing rats. *J Neuroendocrinol*, 13, 261-269.
- Morel, G., Ouhtit, A., Kelly P.A. (1994). Prolactin receptor immunoreactivity in rat anterior pituitary. *Neuroendocrinology*, 59, 78-84.
- Ormandy, C.J., Camus, A., Barra, J., Damotte, D., Lucas, B., Buteau, H., Edery, M., Brousse, N., Babinet, C., Binart, N., Kelly P.A. (1997). Null mutation of the prolactin receptor gene produces multiple reproductive defects in the mouse. *Genes Dev*, 11, 167-178.
- Peers, B., Voz, M.L., Monget, P., Mathy-Hartert, M., Berwaer, M., Belayew, A., Martial, J.A. (1990). Regulatory elements controlling pituitary-specific expression of the human prolactin gene. *Mol Cell Biol*, 10, 4690-4700.
- Postel-Vinay, M.C., Belair, L., Kayser, C., Kelly, P.A., Djiane, J. (1991). Identification of prolactin and growth hormone binding proteins in rabbit milk. *Proc Natl Acad Sci USA*, 88, 6687-6690.
- Sauder, S.E., Frager, M., Case, G.D., Kelch, R.P., Marshall, J.C. (1984). Abnormal patterns of pulsatile luteinizing hormone secretion in women with hyperprolactinemia and amenorrhea: Responses to bromocriptine. *J Clin Endocrinol Metab*, 59, 941-948.

- Schuff, K.G., Hentges S.T., Kelly, M.A., Binart, N., Kelly, P.A., Iuvone, P.M., Asa, S.L., Low, M.J. (2002). Lack of prolactin receptor signaling in mice results in lactotroph proliferation and prolactinomas by dopamine-dependent and -independent mechanisms. *J Clin Invest*, 11, 973-981.
- Smith, J.T., Li, Q., Yap, K.S., Shahab, M., Roseweir, A.K., Millar, R.P., Clarke, I.J. (2011). Kisspeptin is essential for the full preovulatory LH surge and stimulates GnRH release from the isolated ovine median eminence. *Endocrinology*, 152, 1001-1012.
- Sonigo, C., Bouilly, J., Carré, N., Tolle, V., Caraty, A., Tello, J., Simony-Conesa, F.-J., Millar, R., Young, J., Binart, N. (2012). Hyperprolactinemia-induced ovarian acyclicity is reversed by kisspeptin administration. *J Clin Invest*, 122, 3791-3795.
- Vilar, L., Freitas, M.C., Naves, L.A., Casulari, L.A, Azevedo, M., Montenegro, R., Barros, A. I., Faria, M., Nascimento, G.C., Lima, J.G., Nóbrega, L.H., Cruz, T.P., Mota, A., Ramos, A., Violante, A., Lamounier Filho, A., Gadelha, M.R., Czepielewski, M.A., Glezer, A., Bronstein, M.D. (2008). Diagnosis and management of hyperprolactinemia: Results of a Brazilian multicenter study with 1234 patients. *J Endocrinol Invest*, 31, 436-444.
- Walker, A.M. (2007). S179D Prolactin: antagonistic agony! *Mol Cell Endocrinol*, 276, 1-9.
- Waters, M.J., Brooks, A.J., Chhabra, Y. (2014). A new mechanism for growth hormone receptor activation of Jak2, and implications for related cytokine receptors. *JAK-STAT*, 3, e29569.

Citation de l'article : Begon, E. et Bernard, V. (2022). La prolactine et son récepteur : Des modèles animaux à la physiopathologie hypophysaire. *Biologie Aujourd'hui*, **216**, 105-110