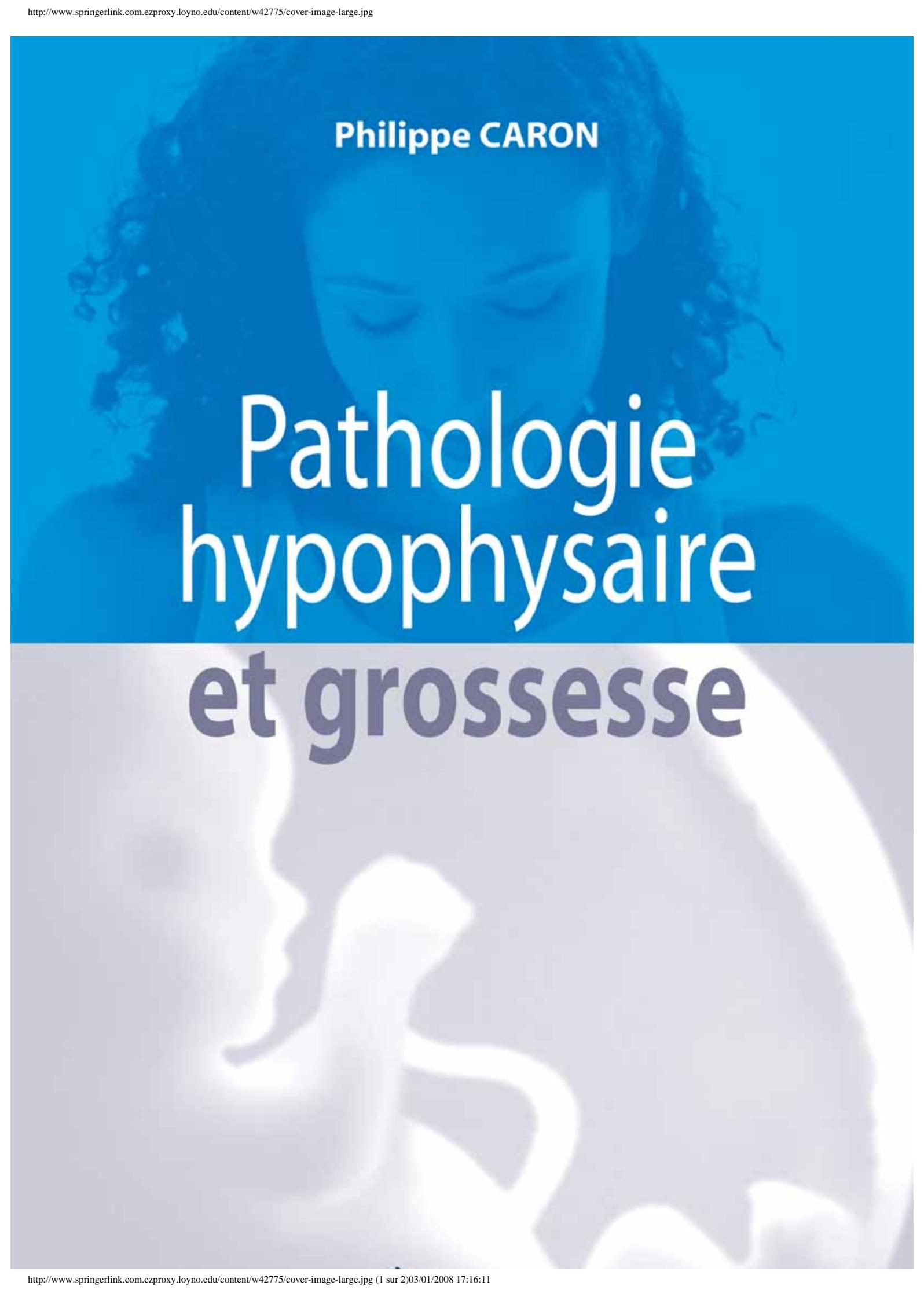


Philippe CARON



**Pathologie
hypophysaire
et grossesse**



Pathologie hypophysaire et grossesse

Springer

Paris

Berlin

Heidelberg

New York

Hong Kong

London

Milan

Tokyo

Philippe Caron

Pathologie hypophysaire et grossesse

 Springer

Philippe Caron
Service d'endocrinologie
Hôpital de Rangueil
1, avenue Jean-Poulhès
31059 Toulouse Cedex 9

ISBN-10 : 2-287-35571-5 Springer Paris Berlin Heidelberg New York

ISBN-13 : 978-2-287-35571-4 Springer Paris Berlin Heidelberg New York

© Springer-Verlag France, 2007
Imprimé en France

Springer-Verlag France est membre du groupe Springer Science + Business Media

Cet ouvrage est soumis au copyright. Tous droits réservés, notamment la reproduction et la représentation la traduction, la réimpression, l'exposé, la reproduction des illustrations et des tableaux, la transmission par voie d'enregistrement sonore ou visuel, la reproduction par microfilm ou tout autre moyen ainsi que la conservation des banques de données. La loi française sur le copyright du 9 septembre 1965 dans la version en vigueur n'autorise une reproduction intégrale ou partielle que dans certains cas, et en principe moyennant le paiement de droits. Toute représentation, reproduction, contrefaçon ou conservation dans une banque de données par quelque procédé que ce soit est sanctionnée par la loi pénale sur le copyright.

L'utilisation dans cet ouvrage de désignations, dénominations commerciales, marques de fabrique, etc. même sans spécification ne signifie pas que ces termes soient libres de la législation sur les marques de fabrique et la protection des marques et qu'ils puissent être utilisés par chacun.

La maison d'édition décline toute responsabilité quant à l'exactitude des indications de dosage et des modes d'emploi. Dans chaque cas, il incombe à l'utilisateur de vérifier les informations données par comparaison à la littérature existante.

SPIN : 11783374

Maquette de couverture : Jean-François Montmarché

Illustration de couverture : Anté- et post-hypophyse.

Images du CD-Rom Pituitary adenomas, 2003, par A. Beckers et GRAPHMED, Ltd, Liège, Belgique ©.

© Photo de couverture (femme enceinte) : photo Stockbyte.

*Réalisé avec le soutien d'IPSEN.
Cet ouvrage contient des informations hors AMM.*

Liste des auteurs

Beckers Albert

Service d'endocrinologie
CHU de Liège
Domaine universitaire Sart-Tilman
B-4000-35 Liège
Belgique

Bertherat Jérôme

Service d'endocrinologie
Hôpital Cochin
27, rue du Faubourg Saint-Jacques
75014 Paris

Bichet Daniel G.

Centre de recherche
Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal
5400, boulevard Gouin Ouest
Montréal
Québec H4J 1C5
Canada

Billon-Grand Romain

Service de neurochirurgie
CHU Jean Minjoz
3, boulevard Alexandre Fleming
25030 Besançon

Bonneville Jean-François

Service de neuroradiologie
Hôpital Jean Minjoz
3, boulevard Alexandre Fleming
25030 Besançon

Caron Philippe

Service d'endocrinologie, maladies
métaboliques
Pôle cardiovasculaire et métabolique
CHU Rangueil-Larrey, TSA 50032
31059 Toulouse Cedex 9

Cattin Françoise

Service de neuroradiologie
Hôpital Jean Minjoz
3, boulevard Alexandre Fleming
25030 Besançon

Chabre Olivier

Service d'endocrinologie
CHU de Grenoble BP 217
Hôpital A. Michallon
38043 Grenoble Cedex 9

Chanson Philippe

Service d'endocrinologie et des maladies
de la reproduction
Hôpital Bicêtre
78, rue du Général-Leclerc
94275 Le Kremlin-Bicêtre Cedex

Chayep-Billon-Grand Clelia

Service de neuroradiologie
Hôpital Jean Minjoz
3, boulevard Alexandre Fleming
25030 Besançon

Daly Adrian

Service d'endocrinologie
CHU de Liège
Domaine universitaire Sart-Tilman
B-4000-35 Liège
Belgique

Delemer Brigitte

Service d'endocrinologie
CHU de Reims
Hôpital Robert Debré
Avenue du Général Koenig
51092 Reims Cedex

Deprez Manuel

Service de neuropathologie
CHU de Liège
Domaine universitaire Sart-Tilman
B-4000-35 Liège
Belgique

Donadille Florence

Service d'endocrinologie, maladies
métaboliques
Pôle cardiovasculaire et métabolique
CHU Rangueil-Larrey, TSA 50032
31059 Toulouse Cedex 9

Evain-Brion Danièle
INSERM, U767,
Faculté de pharmacie
4, avenue de l'Observatoire
75006 Paris et
Service d'endocrinologie
et des maladies de la reproduction
Hôpital Bicêtre
78, rue du Général-Leclerc
94275 Le Kremlin-Bicêtre Cedex

François Patrick
Service de neurochirurgie
Hôpital Bretonneau
2 bis, boulevard Tonnellé
37044 Tours Cedex 1

Hansen Isabelle
Service de neurologie
CHU de Liège
Domaine universitaire Sart-Tilman
B-4000-35 Liège
Belgique

Jan Michel
Service de neurochirurgie
Hôpital Bretonneau
2 bis, boulevard Tonnellé
37044 Tours Cedex 1

Oulton Silvina
Service de neuroradiologie
CHU Jean Minjoz
3, boulevard Alexandre Fleming
25030 Besançon

Petrossians Patrick
Service d'endocrinologie
CHU de Liège
Domaine universitaire Sart-Tilman
B-4000-35 Liège
Belgique

Tichomirowa Maria H.
Service d'endocrinologie
CHU de Liège
Domaine universitaire Sart-Tilman
B-4000-35 Liège
Belgique

Vroonen Laurent
Service d'endocrinologie
CHU de Liège
Domaine universitaire Sart-Tilman
B-4000-35 Liège
Belgique

Winiszewski Patrice
Service de diabétologie
Centre hospitalier de Belfort-Montbéliard
14, rue de Mulhouse
BP 499
90016 Belfort Cedex

Young Jacques
Service d'endocrinologie
Hôpital Bicêtre
78, rue du Général-Leclerc
94275 Le Kremlin-Bicêtre Cedex

Sommaire

Préface	9
Le placenta : une glande endocrine transitoire. Conséquences sur la fonction antéhypophysaire au cours de la grossesse Danièle Evain-Brion	11
Exploration par IRM de l'hypophyse au cours de la grossesse .. Clelia Chayep-Billon-Grand, Romain Billon-Grand, Silvina Oulton, Françoise Cattin, Jean-François Bonneville	21
Traitement de l'insuffisance hypophysaire pendant la grossesse Olivier Chabre	33
Insuffisance posthypophysaire au cours de la grossesse	43
Daniel G. Bichet, Patrice Winiszewski	
Adénomes à prolactine et grossesse	49
Philippe Chanson, Brigitte Delemer	
Acromégalie et grossesse	67
Philippe Caron	
Syndrome de Cushing et grossesse	79
Jérôme Bertherat	
Adénomes non fonctionnels et thyroïdiques au cours de la grossesse	91
Florence Donadille	
Autres tumeurs hypophysaires ou sellaires au cours de la grossesse : craniopharyngiomes, méningiomes	115
Patrick François, Michel Jan	
Pathologie inflammatoire de l'hypophyse et grossesse	129
Isabelle Hansen, Laurent Vroonen, Maria H. Tichomirowa, Manuel Deprez, Adrian Daly, Patrick Petrossians, Albert Beckers	
Hypogonadisme hypogonadotrophique congénital : procréation, grossesses et descendance	147
Jacques Young	

Préface

Les grossesses chez les patientes présentant une pathologie hypophysaire tumorale ou non tumorale responsable d'un syndrome d'hypersécrétion ou d'une insuffisance anté- ou post-hypophysaire sont de plus en plus fréquentes du fait des progrès observés avec les traitements médicaux et chirurgicaux de ces pathologies hypophysaires.

Sur le plan diagnostique, les explorations hormonales au cours de la grossesse doivent tenir compte des sécrétions hormonales du placenta, glande endocrine transitoire, avec ses conséquences sur les sécrétions hypophysaires. Sur le plan radiologique, il existe des modifications physiologiques du volume et du signal de la glande hypophysaire au cours de la grossesse, qu'il faut connaître pour interpréter une IRM chez une patiente enceinte et présentant une pathologie hypophysaire.

Chez les patientes présentant un hypopituitarisme, le diagnostic d'une grossesse impose une adaptation du traitement substitutif de l'insuffisance anté-hypophysaire (corticotrope, thyrotrope) ou post-hypophysaire responsable d'un diabète insipide.

Chez les patientes ayant une pathologie adénomateuse (adénome à prolactine, acromégalie, maladie de Cushing) la survenue d'une grossesse impose d'envisager les risques pour la mère et le fœtus du syndrome d'hypersécrétion hypophysaire, une adaptation thérapeutique du fait de la grossesse, et les conséquences de la grossesse sur l'histoire naturelle de l'adénome hypophysaire.

Alors que le diagnostic d'un kyste de la poche de Rathke, d'un craniopharyngiome ou d'un méningiome est extrêmement rare au cours d'une grossesse, l'hypophysite lymphocytaire représente l'affection auto-immune la plus fréquente au cours de la grossesse et dans le post-partum.

Enfin, le traitement actuel des hypogonadismes hypogonadotrophiniques congénitaux pose le problème de la transmission de l'affection à la descendance et génère fréquemment un conseil génétique.

Quoi qu'il en soit, une grossesse est exceptionnellement contre-indiquée chez les patientes présentant une pathologie hypophysaire. Par contre sa survenue impose le plus souvent une prise en charge multidisciplinaire par les endocrinologues, les neuro-chirurgiens, les gynécologues et les obstétriciens pour en prévenir les conséquences maternelles et fœtales.

Pr Philippe Caron

Le placenta : une glande endocrine transitoire

Conséquences sur la fonction antéhypophysaire au cours de la grossesse

D. Evain-Brion

Introduction

Le placenta est un organe unique et transitoire, indispensable à l'établissement de la grossesse, à son bon déroulement, à la croissance embryonnaire et fœtale. Il est de plus impliqué dans les mécanismes du développement de l'accouchement à terme.

La placentation humaine est caractérisée par l'intensité de l'invasion trophoblastique au niveau de la cavité utérine induisant un contact direct du trophoblaste avec le sang maternel (placentation hémochoriale) et par l'intensité et la spécificité de ses fonctions hormonales.

Ces hormones sont produites par le trophoblaste et vont agir, soit localement par un mécanisme paracrine et autocrine sur le développement placentaire, soit par voie endocrine sur l'organisme maternel pour l'adapter à la grossesse et favoriser la croissance fœtale.

Trophoblaste humain

Le placenta humain est un placenta de type villositaire. Après la phase initiale de la nidation, la différenciation du trophoblaste humain se fait selon deux voies : trophoblaste villositaire et extravillositaire (1 et 2) (fig. 1).

Le trophoblaste extravillositaire pénètre profondément dans la muqueuse utérine jusqu'au tiers supérieur du myomètre. Ainsi, à la base des villosités crampons, les cytotrophoblastes extravillositaires sont prolifératifs puis groupés, en colonne à la partie proximale de la villosité, ils vont ensuite migrer et envahir l'endomètre maternel en interagissant avec les cellules déciduales et les cellules immuno-compétentes intradéciduales, tels les macrophages et les cellules NK (*Natural Killer*). Le non-rejet des cytotrophoblastes par ces cellules de l'organisme

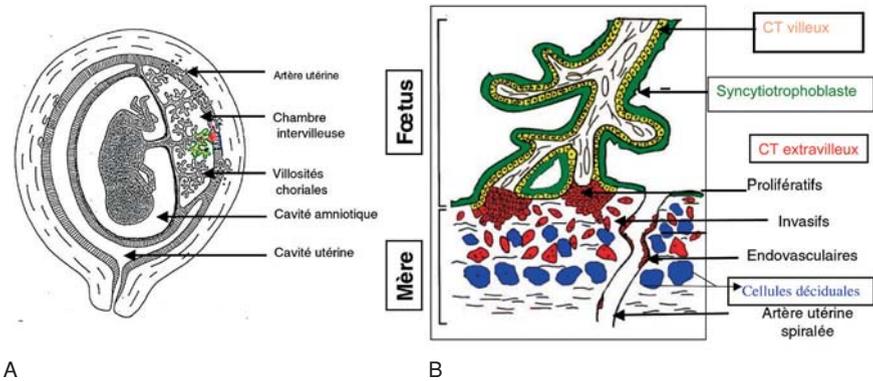


Fig. 1 – A. Schéma d'une coupe longitudinale de la cavité utérine au cours de la grossesse. B. Schéma d'une coupe longitudinale d'une villosité choriale.

maternel est lié à l'existence à leur surface d'antigènes de classe 1 particuliers (HLA-G) et à la sécrétion de nombreuses cytokines et facteurs immunomodulateurs. Les cytotrophoblastes extravillieux poursuivent leur migration dans la décidue et le premier tiers du myomètre, réalisant l'invasion interstitielle. Ils terminent leur migration interstitielle en se différenciant en cellules géantes bi-trinucléées. Mais surtout les cytotrophoblastes extravillieux migrent de façon spécifique vers les parois des artères utérines qu'ils vont envahir par voie endo- et extravasculaire dans leur tiers supérieur. Ils transforment ainsi la tunique élastique artérielle en une paroi fibreuse atone n'offrant que peu de résistance au flux sanguin maternel. Ils remplacent les cellules endothéliales maternelles dans le conduit artériel et obstruent ainsi ces artères jusqu'à 10-12 semaines de grossesse, ne laissant passer dans la chambre intervillieuse pendant le premier trimestre de la grossesse qu'un infiltrat sans élément figuré sanguin (3).

Les mécanismes qui régulent ces fonctions invasives du trophoblaste sont encore méconnus. Ils ont d'abord été essentiellement décryptés par immunohistochimie à partir de l'étude *in situ* de la zone d'implantation, appelée lit placentaire, puis plus récemment par la mise au point de techniques d'isolement et de culture *in vitro* de ces cellules trophoblastiques extravillieuses (4). Les facteurs régulant l'invasion trophoblastique sont encore mal identifiés. Cependant, récemment, l'implication directe des récepteurs nucléaires PPAR γ (5) a été mise en évidence ainsi que le rôle stimulant de l'oxygène pouvant expliquer en partie le tropisme artériel du trophoblaste (6). Si cette invasion trophoblastique est anormale, la croissance foetale sera insuffisante par défaut d'apport sanguin au niveau placentaire. De plus, en cas de terrain maternel prédisposé, une pré-éclampsie peut se développer. Cette pathologie majeure de la grossesse, spécifique à l'espèce humaine, est diagnostiquée cliniquement au second trimestre de la grossesse devant une hypertension maternelle avec protéinurie. Dans cette pathologie, l'invasion interstitielle utérine par le trophoblaste extravillieux semble relativement préservée, mais l'invasion endo- et périvasculaire des artères utérines est diminuée, voire absente.

Le trophoblaste vilieux borde la villosité choriale et baigne dans le sang maternel de la chambre intervillieuse à partir de douze semaines de grossesse. Il est le tissu des échanges fœto-maternels et le tissu endocrine du placenta humain. Le trophoblaste vilieux est formé d'une couche de cellules mononucléées, les cytotrophoblastes, bordée par le syncytiotrophoblaste. Ce syncytiotrophoblaste, cellule plurinucléée, se forme et se régénère tout au long de la grossesse par fusion des cytotrophoblastes sous-jacents. Il présente à sa surface de nombreuses microvillosités qui favorisent sa fonction d'échange. Le syncytiotrophoblaste est un tissu endocrine qui possède de nombreuses particularités. Il est le lieu privilégié d'expression de rétrovirus, intégrés dans le génome humain au cours de l'évolution. Certaines de ces séquences rétrovirales sont insérées en amont du promoteur de certains gènes à expression spécifiquement trophoblastique et humaine ; pour d'autres, tel HERV-W, leur protéine d'enveloppe est exprimée dans le trophoblaste et directement impliquée dans le processus si particulier de fusion cellule-cellule qui caractérise la formation du syncytiotrophoblaste (7). Le syncytiotrophoblaste est de plus une cellule à activité endocrine, fortement polarisée, qui sécrète plus de 99 % de ses hormones polypeptidiques dans la circulation maternelle (8). Enfin, le syncytiotrophoblaste qui possède le même caryotype que le fœtus est un tissu endocrine sexué. La masse du syncytiotrophoblaste semble plus importante dans les placentas avec un caryotype féminin, expliquant les taux légèrement plus élevés, mais de façon significative, sur de larges séries des hormones d'origine syncytiotrophoblastique en cas de fœtus féminin. Il faut cependant noter que les différences des taux sériques maternels d'hCG en fonction du sexe fœtal ne sont pas suffisantes pour interférer dans le dépistage de la trisomie 21 fœtale par les marqueurs sériques maternels. La mise au point de l'isolement, la purification et la culture de cytotrophoblastes vilieux isolés de villosités choriales de placenta à différents stades de la grossesse offrent un modèle privilégié d'étude *in vitro* de la formation et de l'activité hormonale du syncytiotrophoblaste (9).

Hormones placentaires

Hormones stéroïdiennes

Dès la sixième semaine de grossesse, le placenta humain est le siège d'une importante production d'hormones stéroïdiennes, qui sont principalement la progestérone et les œstrogènes : œstriol, œstradiol et œstrone. À terme, la production journalière de progestérone est de l'ordre de 300 mg et celle des œstrogènes de l'ordre de 40 mg. Ces stéroïdes agissent essentiellement au niveau du muscle utérin où la progestérone a notamment une action myorelaxante, indispensable au bon déroulement de la grossesse (10).

Progestérone

Durant les six premières semaines de grossesse, la production de progestérone est essentiellement effectuée par le corps jaune gravidique. Elle est alors associée à une sécrétion de 17α hydroxy progestérone, d'origine exclusivement ovarienne à ce stade de la grossesse. La production placentaire prend le relais progressivement avec la mise en place au sein du syncytiotrophoblaste des différents systèmes enzymatiques nécessaires.

Le précurseur de la progestérone est le cholestérol véhiculé par les lipoprotéines plasmatiques maternelles. La surface microvillositaire du syncytiotrophoblaste, en contact direct avec le sang maternel, possède des récepteurs spécifiques pour les lipoprotéines (11). Les lipoprotéines sont ensuite internalisées et dégradées dans les lysosomes pour libérer du cholestérol. Celui-ci sera utilisé non seulement pour la stéroïdogénèse, mais aussi pour d'autres besoins cellulaires tels que la synthèse des membranes cellulaires. Utilisé pour la stéroïdogénèse, le cholestérol doit être transporté à la membrane interne de la mitochondrie où se situe le cytochrome P450. Cette fonction est assurée par le MLN64 (*metastatic lymph node 64*). Ce dernier possède un domaine terminal analogue au StAR (*steroidogenic acute regulatory protein*), protéine exprimée dans les autres tissus stéroïdogènes (corps jaune, surrénales).

L'étape limitante pour initier la stéroïdogénèse est la conversion du cholestérol en prégnénolone (12). La réaction est catalysée dans les mitochondries du trophoblaste par le cytochrome P450_{scc} (*cholesterol side chain cleavage*). Elle nécessite les électrons fournis par la chaîne transporteuse d'électrons de la mitochondrie, consistant en l'adrénodoxine (Adx) et l'adrénodoxine réductase (AdRed). La prégnénolone est ensuite convertie en progestérone par la 3β -hydroxysteroid-déshydrogénase/isomérase (3β -HSD) localisée elle aussi dans les mitochondries. Plusieurs gènes codant pour différentes isoformes de 3β -HSD ont été décrits. Dans le placenta, seul le gène de type 1 est exprimé.

Œstrogènes

Le placenta humain est un organe stéroïdogène incomplet. Étant donné l'absence du cytochrome P450 17α -hydroxylase/ $17,20$ -lyase, il ne peut convertir la prégnénolone et la progestérone en androgènes, eux-mêmes substrats pour la synthèse des œstrogènes. De ce fait, dans l'espèce humaine, la production d'œstrogènes placentaires est tributaire d'un précurseur androgène, le sulfate de dehydroépiandrostérone (S-DHEA) produit par la surrénale maternelle et par la surrénale fœtale. Le S-DHEA est hydrolysé par une stérol stéroïde sulfatase placentaire puis aromatisé en œstrogènes par le cytochrome P450 aromase (P450 arom) du syncytiotrophoblaste. Cette coopération du placenta avec le fœtus a conduit au concept d'unité fœtoplacentaire.

Hormones polypeptidiques

Le syncytiotrophoblaste sécrète de nombreuses hormones polypeptidiques. Ce sont essentiellement l'hCG (hormone chorionique gonadotrope) (13), l'hPL (hormone lactogène placentaire) ou hCS (hormone chorionique somatotrope) (14), et en quantité moindre la GH placentaire (15).

L'hCG est l'hormone de la grossesse humaine, indispensable à son établissement et à son déroulement. Cette glycoprotéine se comporte comme un super agoniste de la LH permettant la transformation du corps jaune cyclique en corps jaune gravidique, assurant le maintien de la sécrétion de progestérone ovarienne durant les six premières semaines de la grossesse. À cette date, la stéroïdogenèse de l'unité foetoplacentaire supplée aux fonctions ovariennes, illustrant ainsi l'indépendance du système endocrine placentaire vis-à-vis de l'organisme maternel. Une ovariectomie après six semaines de grossesse n'entrave plus le déroulement de celle-ci.

L'hCG est composée de deux sous-unités, une sous-unité alpha commune aux autres hormones glycoprotéiques (FSH, LH, TSH) et une sous-unité bêta. La sous-unité alpha est composée de 92 acides aminés avec deux sites de N-glycosylation. Elle est codée par un seul gène sur le chromosome 6q21.1-23. La sous-unité bêta est composée de 145 acides aminés avec deux sites de N-glycosylation et 4 sites de O-glycosylation. Elle est codée par un ensemble de gènes, six gènes bêta, un pseudogène CG bêta et un gène LH bêta, sur le chromosome 19q13.3. Ces gènes CG bêta ont évolué par duplication à partir du gène bêta LH et sont régulés différemment au niveau de leur promoteur. Comparée à la LH, les 31 acides aminés supplémentaires en position C-terminal de l'hCG, et sa très forte glycosylation permettent son routage vers la membrane apicale du syncytiotrophoblaste, sa sécrétion directement dans la circulation maternelle et sa demi-vie prolongée dans celle-ci. L'hCG joue un rôle essentiel par un mécanisme autocrine et paracrine dans la différenciation du trophoblaste et favorise *in vitro* la différenciation des cytotrophoblastes en syncytiotrophoblaste. Récemment, l'hCG a été caractérisée comme un nouveau facteur angiogénique impliqué dans l'implantation et le développement du placenta (16).

La sécrétion d'hCG par le trophoblaste est donc très précoce ; elle débute dès le septième jour après la fécondation, au moment de l'implantation. Les concentrations d'hCG maternelle augmentent progressivement, passent par un pic maximum vers la dixième semaine puis diminuent très nettement au troisième mois pour rester pratiquement stationnaires jusqu'à l'accouchement. Les raisons de ce pic plasmatique maternel d'hCG au premier trimestre de la grossesse restent controversées.

Il est connu depuis de nombreuses années que le placenta sécrète dans le compartiment maternel des quantités très élevées d'hCS ou d'hPL. Cette hormone est également retrouvée dans le sang foetal mais en beaucoup plus faible quantité que dans le sang maternel. L'augmentation de la sécrétion d'hPL au cours de la grossesse suit l'évolution de la masse placentaire, et plus particulièrement celle du syncytiotrophoblaste, lieu de sa synthèse. Son rôle physiologique reste mal élucidé.

Ces dernières années, plusieurs études ont souligné le rôle important d'une hormone de croissance, spécifiquement placentaire (17). Cette hormone, produit du gène GH-V, exprimé spécifiquement dans le syncytiotrophoblaste, diffère de l'hormone de croissance hypophysaire par treize acides aminés. Elle vient remplacer progressivement l'hormone de croissance hypophysaire maternelle qui devient indétectable au cours du deuxième trimestre de la grossesse. Sécrétée de façon continue par le placenta, elle semble réguler les taux d'IGF-1 maternels. En effet, ces derniers sont corrélés aux taux de GH placentaire. De plus, en pathologie, dans les grossesses de femmes acromégales, l'IGF-1 maternel augmente progressivement au cours de la grossesse, suivant ainsi le profil de la GH placentaire, malgré des taux stables très élevés de GH hypophysaire. La sécrétion de GH placentaire et non d'hPL ou d'hCG, est inhibée *in vitro* par le glucose dans des explants et des cellules trophoblastiques. *In vivo*, les taux de GH placentaire s'abaissent dans le sang maternel lors de la montée glycémique postprandiale en cas de diabète gestationnel. Ceci suggère un rôle métabolique de l'hormone de croissance placentaire, sécrétée spécifiquement dans le compartiment maternel et non détectée dans la circulation fœtale. En cas de chute de la glycémie maternelle, la GH placentaire sécrétée alors abondamment par le placenta maintiendra un apport énergétique au fœtus. De plus, l'implication directe de cette GH placentaire dans l'état d'insulinorésistance maternelle caractéristique de la grossesse a été révélée. La GH placentaire diminue l'activité PI3kinase au niveau du muscle et de fait la présence de transporteur du glucose Glut-4 au niveau membranaire (18). Enfin, récemment, nous avons révélé l'implication directe de la GH placentaire dans l'invasion trophoblastique (19).

La synthèse de leptine produite par le tissu adipeux a été également localisée dans le syncytiotrophoblaste et ses taux circulants sont élevés dans la circulation maternelle. Son rôle au cours de la grossesse n'est pas déterminé. Des taux élevés de leptine circulante sont observés en cas de diabète maternel ou de pré-éclampsie (20).

Le syncytiotrophoblaste sécrète également d'autres hormones peptidiques dont les taux maternels augmentent progressivement reflétant ainsi l'augmentation de la masse syncytiotrophoblastique au fur et à mesure de la grossesse. C'est le cas de l'inhibine A et de l'activine A. Ces deux hormones, membres de la superfamille du TGF β sont des hormones dimériques dont le rôle exact au cours de la grossesse reste non élucidé.

Neuroendocrinologie du placenta humain

Au cours des dernières années, la production de neuropeptides a été mise en évidence dans le placenta, organe dépourvu d'innervation, au niveau du trophoblaste villositaire et extravillositaire. Ces neuropeptides sont analogues à ceux retrouvés au niveau hypothalamo-hypophysaire ou du tractus digestif (TRH, GnRH, CRH, somatostatine, ghréline...) (tableau I). *In vitro* dans des systèmes de culture trophoblastique, ils semblent jouer un rôle régulateur sur les sécrétions hormonales placentaires par un mécanisme autocrine ou paracrine (21).

Tableau I – Principales hormones peptidiques, neuropeptides et facteurs de croissance exprimés dans le trophoblaste humain.

Hormones	Neuropeptides	Facteurs de croissance
hCG	GnRH TRH	TGF β TGF α
hPL	GHRH	EGF
GH	Somatostatine	IGF-1 II FGF PDGF
ACTH	CRF OT NPY	
Leptine	β -END	
Activine	M-ENK DYN	
Inhibine A	Ghréline Résistine	

Il est important de signaler que, durant la grossesse, le placenta et les membranes fœtales produisent de grandes quantités de CRH (*corticotropin releasing factor*). Le CRH placentaire augmente exponentiellement au fur et à mesure de la grossesse du fait d'une augmentation de son expression génique. Il a donc été proposé que le CRH en interaction avec les œstrogènes, les stéroïdes surrénaliens fœtaux et les prostaglandines établisse une boucle auto-crine stimulante qui initierait la parturition (22).

Enfin, le placenta est le siège de l'expression de nombreux facteurs de croissance, tels les IGFs et les cytokines qui jouent, par un mécanisme autocrine ou paracrine, un rôle dans son développement et le maintien de ses fonctions différenciées (23). Il faut souligner que, du fait de l'hétérogénéité du tissu placentaire très richement vascularisé, l'origine placentaire d'une hormone ou d'un neuropeptide ne peut être établie que par la présence et la localisation de l'expression du messageur et de la protéine au niveau de l'organe et/ou dans des cellules trophoblastiques en culture. La production placentaire sera confirmée par une étude des taux circulants maternels avant et après expulsion du placenta.

Hormones placentaires et antéhypophyse maternelle

Au cours de la grossesse, l'axe gonadotrope maternel est totalement au repos avec l'effondrement des taux de FSH et LH maternelles du fait de l'intense activité hormonale placentaire et possiblement du rôle de l'inhibine A trophoblastique.

L'hCG permet le maintien du corps jaune et la sécrétion de progestérone ovarienne pendant les six premières semaines de grossesse. Puis le syncytio-

trophoblaste assure la sécrétion élevée et croissante de progestérone indispensable au déroulement de la grossesse. De par sa structure, l'hCG interfère également avec l'axe thyroïdienne maternel. En effet, l'hCG est capable de se lier aux récepteurs à la TSH et est de fait thyroïdostimulante. Une corrélation positive significative est observée entre les taux d'hCG et de T4 libre maternelle. Le pic d'hCG dans la circulation maternelle est associé à une image en miroir des taux de TSH maternelle qui sont alors diminués. Cet effet thyroïdostimulant de l'hCG peut conduire à l'apparition d'un goitre, plus fréquent dans les grossesses multiples et les môles où les taux d'hCG sont plus élevés. Enfin il faut rappeler l'importance pour le fœtus d'une euthyroïdie maternelle en début de grossesse puisque la thyroïde fœtale ne devient fonctionnelle qu'au début du deuxième trimestre de grossesse. Le passage transplacentaire faible de la T4 maternelle est indispensable au bon développement, notamment neurologique et osseux, du fœtus.

La grossesse est caractérisée par un état d'hypercortisolisme maternel avec augmentation du cortisol libre et lié mais cet hypercortisolisme présente bien des particularités. Le placenta produit de grandes quantités de CRF (*corticotropin releasing factor*). Le CRF placentaire augmente exponentiellement au fur et à mesure de la grossesse du fait d'une augmentation de son expression génique. Une corrélation significative existe entre les taux de CRF et le cortisol plasmatique, salivaire ou urinaire maternel. Cependant cet effet du CRF est modulé par l'augmentation de sa protéine vectrice la CRF-BP sous l'effet de l'hyperœstrogénie. Une injection de CRF n'augmente pas les taux d'ACTH circulants. L'ACTH maternelle circulante garde un rythme circadien et n'est pas freinée par les glucocorticoïdes.

Enfin pendant la grossesse, comme nous l'avons exposé précédemment, l'axe somatotrope maternel est au repos. Le trophoblaste sécrète de façon continue une hormone de croissance placentaire qui remplace l'hormone de croissance hypophysaire (fig. 2).

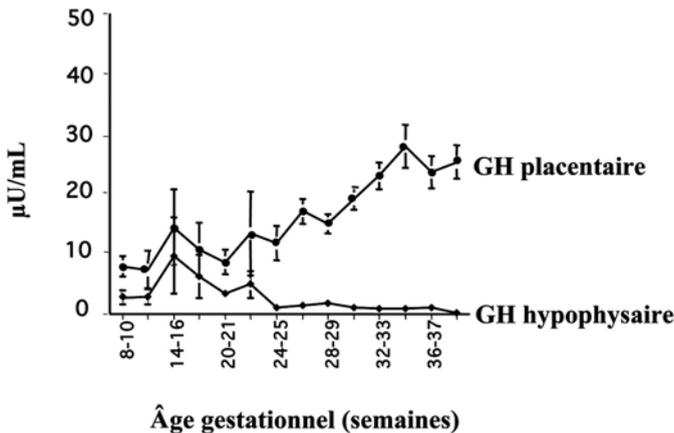


Fig. 2 – Profil des taux sériques maternels de GH hypophysaire et de GH placentaire au cours de la grossesse.

Conclusion

Le placenta est un organe transitoire complexe dont les fonctions hormonales vont évoluer au cours de la grossesse. Les hormones placentaires ont un rôle autocrine ou paracrine favorisant au premier trimestre de la grossesse l'invasion trophoblastique, la formation du syncytiotrophoblaste et la qualité de la placentation. Dès le deuxième trimestre de la grossesse le développement du syncytiotrophoblaste et la présence de sang maternel dans la chambre intervilleuse permet la mise en place d'une fonction endocrine intense qui adapte l'organisme maternel à la grossesse favorisant la croissance fœtale. L'hCG est l'hormone essentielle de la grossesse. Son rôle endocrine sur le corps jaune maternel est bien établi mais la découverte d'autres fonctions, telles ses fonctions angiogéniques, ouvre de nouveaux champs d'investigation.

Références

1. Alsat E, Malassiné A, Tarrade A *et al.* (1999) Le cytotrophoblaste humain, un casse tête pour le biologiste. *Med Sci* 15: 1236-43
2. Malassiné A, Frenco JL, Evain-Brion D (2003) A comparison of placental development and endocrine functions between the human and mouse model, *Hum Reprod Update* 9: 531-9
3. Burton G, Jauniaux E, Watson A (1999) Maternal arterial connections to the placental intervillous space during the first trimester of human pregnancy: the Boyd collection revisited. *Am J Obstet Gynecol* 181: 718-24
4. Tarrade A, Lai Kuen R, Malassiné A *et al.* (2001a) Characterization of human villous and extravillous trophoblasts isolated from first trimester placenta. *Lab Invest* 81: 1199-211
5. Tarrade A, Schoonjans K, Pavan L *et al.* (2001b) PPAR γ /RXR α heterodimers control human trophoblast invasion. *J Clin Endocrinol Metab* 86: 5017-24
6. Red-Horse K, Zhou Y, Genbacev O *et al.* (2004) Trophoblast differentiation during embryo implantation and formation of the maternal-fetal interface. *J Clin Invest* 114: 744-54
7. Frenco J-L, Olivier D, Cheynet V *et al.* (2003a) Direct involvement of HERV-W Env glycoprotein in human trophoblast cell fusion and differentiation. *Mol Cell Biol* 23: 3566-74
8. Linnemann K, Malek A, Sager R *et al.* (2000) Leptin production and release in the dually *in vitro* perfused human placenta. *J Clin Endocrinol Metab* 85: 4298-301
9. Tarrade A, Schoonjans K, Guibourdenche J *et al.* (2001) PPAR γ /RXR α heterodimers are involved in human CG beta synthesis and human trophoblast differentiation. *Endocrinology* 142: 4504-14
10. Albrecht ED, Pepe GJ (1990) Placental steroid hormone biosynthesis in primate pregnancy. *Endocr Rev* 11: 124-50
11. Wadsack C, Hammer A, Levak-Frank S *et al.* (2003) Selective cholesterol ester uptake from high density lipoprotein by human first trimester and term villous trophoblast cells. *Placenta* 24: 131-43
12. Payne AH, Hales DB (2004) Overview of steroidogenic enzymes in the pathway from cholesterol to active steroid hormones. *Endocrine Review* 25: 947-70
13. Jameson J, Hollenberg A (1993) Regulation of chorionic gonadotropin gene expression. *Endocr Rev* 14: 203-21
14. Handwerker S, Aronow B (2003) Dynamic changes in gene expression during human trophoblast differentiation. *Recent Prog Horm Res* 58: 263-81

15. Alsat E, Guibourdenche J, Luton D *et al.* (1997) Human placental growth hormone. *Am J Obstet Gynecol* 177: 1526-34
16. Zygmont M, Herr F, Keller-Schoenwetter S *et al.* (2002) Characterization of human chorionic gonadotropin as a novel angiogenic factor. *J Clin Endocrinol Metab* 87: 5290-6
17. Lacroix M-C, Guibourdenche J, Frenco J-L *et al.* (2002) Human placental growth hormone: an overview of recent data. *Placenta* 23, Suppl A: S87-94
18. Barbour LA, Shao J, Qiao L *et al.* (2004) Human placental growth hormone increases expression of the p85 regulatory unit of phosphatidylinositol 3-kinase and triggers severe insulin resistance in skeletal muscle. *Endocrinology* 145: 1144-50
19. Lacroix MC, Guibourdenche J, Fournier T *et al.* (2005) Stimulation of human trophoblast invasion by placental growth hormone. *Endocrinology* 146: 2434-44
20. Sagawa N, Yura S, Itoh H *et al.* (2002) Role of leptin in pregnancy, a review. *Placenta*, Apr23, Suppl A: S80-6
21. Debiève F, Pampfer S, Thomas K (2000) Inhibin and activin production and subunit expression in human placental cells cultured *in vitro*. *Mol Hum Reprod* 6: 743-9
22. Petraglia F, Florio P, Nappi C *et al.* (1996) Peptide signaling in human placenta and membranes: autocrine, paracrine, and endocrine mechanisms. *Endocr Rev* 17: 156-86
23. Fowden AL (2003) The insulin-like growth factors and feto-placental growth. *Placenta* 24: 803-12
24. Mc Lean WH, Smith FJ (2001) Corticotrophin-releasing hormone and human parturition. *Reproduction* 121: 493-501

Exploration par IRM de l'hypophyse au cours de la grossesse

C. Chayep-Billon-Grand, R. Billon-Grand, S. Oulton,
F. Cattin, J.-F. Bonneville

Introduction

Les modifications hormonales survenant au cours de la grossesse et en particulier l'augmentation progressive et importante de la prolactinémie sont susceptibles de modifier l'aspect radiologique de l'hypophyse aussi bien dans les conditions physiologiques que lors de processus tumoraux ou inflammatoires.

Les modifications perçues en IRM concernent le signal de la glande hypophysaire et son volume.

Technique d'examen

Le protocole d'exploration par IRM de l'hypophyse au cours de la grossesse doit comporter des coupes coronales fines avec une matrice élevée, parfois complétées par des coupes axiales et sagittales centrées sur la région hypothalamo-hypophysaire sans injection de gadolinium.

À 1,5 tesla, on réalise des séquences pondérées en spin écho T1 (TR : 500 ms - TE : 18 ms - matrice : 512×288 - épaisseur de coupe : 3 mm - FOV : 24 cm temps d'acquisition : 7'20) et fast spin écho T2 (TR : 4 300 ms - TE : 94 ms - matrice : 384×256 - épaisseur de coupe : 3 mm - FOV : 18 cm - temps d'acquisition : 7'02).

À 3 tesla, où les artefacts en particulier de susceptibilité magnétique et de déplacement chimique sont plus importants, on aura parfois recours à une séquence T1 FLAIR (TR : 500 ms - TE : 14 ms - matrice : 416×256 - épaisseur de coupe : 2 mm - FOV : 20 cm - temps d'acquisition : 4'56).

L'IRM est utilisée depuis dix-huit ans chez des patientes enceintes pour l'évaluation d'anomalies placentaires et fœtales. La possible toxicité fœtale des champs magnétiques a été longuement discutée. Aucun dommage fœtal dû aux champs magnétiques n'a jamais été démontré. En 1991, le *Safety Committee of the Society for Magnetic Resonance Imaging* a publié un document où l'on peut lire « la résonance magnétique peut être utilisée chez des patientes enceintes si d'autres techniques non ionisantes sont inadéquates ou si l'IRM fournit des informations qui ne pourront, autrement, être obtenues

que par des techniques d'imagerie irradiantes (scanner, fluoroscopie). Les patientes enceintes doivent être informées qu'à ce jour, il n'existe aucun effet délétère documenté de l'IRM sur le fœtus » (1). Ces recommandations ont été adoptées par l'*American College of Radiology*.

Bien que, selon ce document, l'IRM soit autorisée quel que soit le terme de grossesse, le principe de précaution nous pousse, dans notre pratique quotidienne, à l'éviter durant le premier trimestre; au-delà du premier trimestre, l'examen ne sera réalisé qu'avec le consentement écrit et oral de la patiente.

L'injection de gadolinium est à proscrire, en l'absence d'informations suffisantes pour écarter une potentielle foeto-toxicité de ce produit de contraste.

IRM de l'hypophyse normale et grossesse

L'hypophyse normale augmente de volume durant la grossesse, essentiellement du fait d'une hypertrophie et d'une hyperplasie des cellules lactotropes, secondaires à la stimulation œstrogénique (2). Cet état se traduit en IRM par une augmentation de hauteur de l'hypophyse évaluée à 0,08 mm par semaine, entraînant un aspect convexe vers le haut de son pôle supérieur, qui s'élève ainsi de plus de 3 mm en fin de grossesse et se rapproche du chiasma optique (3).

La hauteur maximale de l'hypophyse au cours de la grossesse ne dépasse pas classiquement 10 mm, mais elle peut atteindre 12 mm dans le post-partum immédiat (4) (fig. 1).

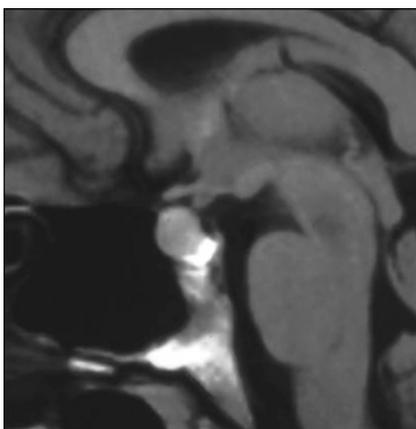


Fig. 1 – Hypophyse normale et grossesse, IRM en coupes sagittales SE T1 : augmentation de volume de l'hypophyse dont le pôle supérieur est légèrement bombant. Discrète hyperintensité du lobe antérieur. Aspect normal du lobe postérieur de l'hypophyse.

Par ailleurs, on observe fréquemment au cours de la grossesse une augmentation du signal de l'antéhypophyse en T1 identique à celui que l'on peut observer chez le fœtus, chez le nouveau-né ou dans d'autres cas d'hyperactivité cellulaire.

Il a été suggéré que le mécanisme de cet hypersignal est un changement histologique caractérisé par une augmentation du nombre des cellules lactotropes et une augmentation de l'activité du réticulum endoplasmique de ces cellules avec une plus grande activité de synthèse protéinique et donc un contenu protéinique plus important (5).

IRM et pathologie tumorale hypophysaire pendant la grossesse

Adénomes hypophysaires

Le diagnostic des *adénomes à prolactine* est porté presque toujours avant la grossesse et le plus souvent au stade de microadénome ; beaucoup plus rarement, ce diagnostic est porté pendant la grossesse (6). Le risque de compression des voies optiques dépend à la fois du volume tumoral initial et de l'instauration ou non d'un traitement médical. Pour Molitch (7), le risque de complication dans les macroadénomes hypophysaires est de 15 à 35 %, mais inférieur à 2 % dans les microadénomes hypophysaires. Le caractère symptomatique de ces modifications de volume des adénomes hypophysaires reste exceptionnel pendant la grossesse. Si l'on en croit les seize séries rapportées dans la littérature entre 1979 et 1985 (8), seul 1,4 % des microadénomes à prolactine non traités avant la grossesse sont devenus symptomatiques. En ce qui concerne les macroadénomes à prolactine, leur expansion pendant la grossesse peut devenir symptomatique dans 26,2 % des cas s'ils n'ont pas été traités avant la grossesse, mais seulement dans 3 % des cas pour les macroprolactinomes traités avant le début de la grossesse.

Les *microadénomes à prolactine* se traduisent avant la grossesse en IRM par une image intrahypophysaire en hyposignal T1 et hypersignal T2 dans 80 % des cas. Dans 20 % des cas, les microprolactinomes apparaissent en iso- ou en hyposignal T2 (fig. 2 et 3).

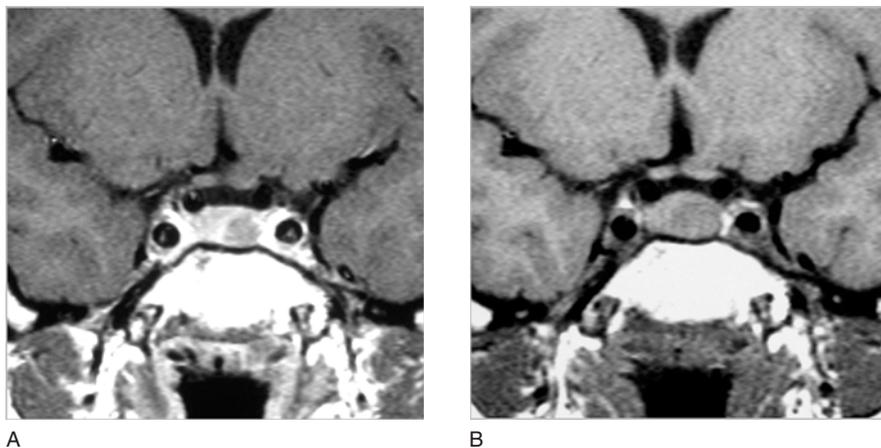


Fig. 2 – Trente-huit ans. Fausses couches à répétition. Aménorrhée galactorrhée. La prolactine est à 1 545 mUI/ml.

A. IRM en coupes coronales directes après injection de gadolinium. Visualisation d'un adénome hypophysaire intrasellaire paramédian gauche d'environ 6 mm de diamètre.

B. Au septième mois de grossesse, IRM en coupes coronales directes sans injection de gadolinium : augmentation de volume de l'antéhypophyse normale et de l'adénome hypophysaire dont le diamètre est évalué à 8 mm.

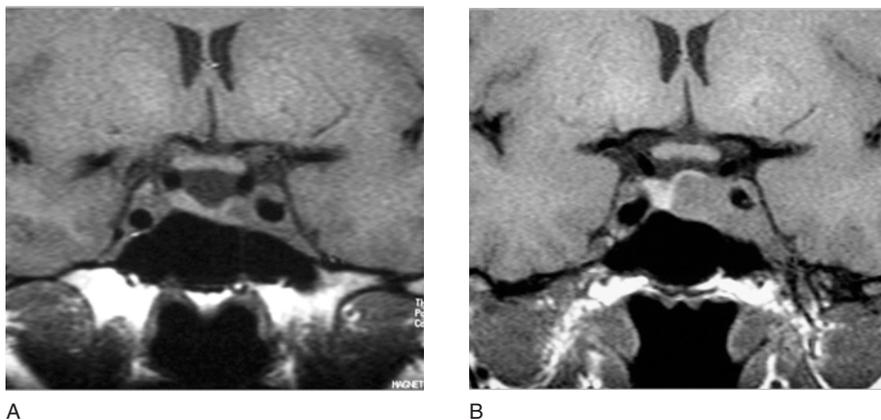


Fig. 3 – Vingt-neuf ans. Aménorrhée du post-partum avec galactorrhée et hyperprolactinémie à 66 $\mu\text{g/l}$.

A. Asymétrie sellaire et hypophysaire : lésion en hyposignal T1 intrasellaire latérale gauche de quelques millimètres de diamètre.

B. Grossesse au septième mois. Très importante augmentation de volume de la lésion qui occupe à présent les deux tiers de la loge sellaire et s'étend largement dans le sinus caverneux gauche. À noter l'hyposignal T1 de l'antéhypophyse saine déjetée du côté droit de la loge sellaire.

Au cours de la grossesse, on observe tout à la fois une augmentation de volume du tissu antéhypophysaire sain et du microprolactinome.

On estime généralement que, en l'absence de traitement médical, l'adénome à prolactine voit son volume doubler pendant la grossesse. Cette notion permet donc de prévoir grossièrement le volume du contenu sellaire en fin de grossesse : si un microprolactinome présente un diamètre de moins de 5 mm avant la grossesse, il ne fera vraisemblablement pas plus de 10 mm en fin de grossesse et il n'y aura donc théoriquement pas de risque de compression du chiasma optique.

Cette évaluation du risque au cours de la grossesse est moins prédictible lorsque le microprolactinome se présente avant la grossesse sous forme d'une lésion en *hyposignal* T2 : cet aspect correspondrait à un tissu tumoral présentant un rapport nucléocytoplasmique plus élevé ; cliniquement, ces microprolactinomes en hyposignal T2 sont d'ailleurs en général plus sécrétants que les microprolactinomes en hypersignal T2. On peut donc éventuellement recommander une surveillance par imagerie plus rapprochée pendant la grossesse pour les 10 ou 20 % de microprolactinomes apparaissant en hyposignal T2, surtout si le traitement médical de l'adénome a été interrompu dès que la grossesse a été connue (9) (fig. 4).

Les *macroprolactinomes* présentent une extension extrasellaire, le plus souvent vers le haut dans la citerne optochiasmatique, ou vers le bas dans le sinus sphénoïdal ou encore latéralement vers les sinus caverneux. Ils s'accompagnent d'une hyperprolactinémie majeure et la grossesse n'est possible dans ces cas qu'après traitement médical et/ou chirurgical permettant une réduction massive du volume tumoral. Ainsi, l'aspect des macroprolacti-

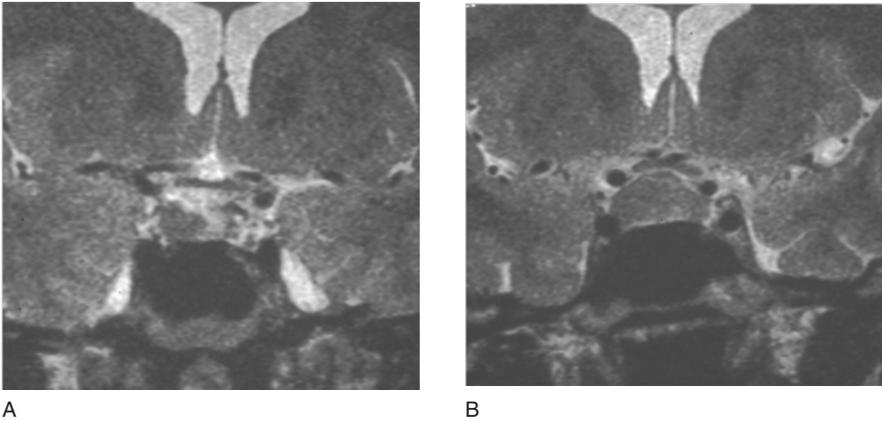


Fig. 4 – Aménorrhée galactorrhée. Prolactine à 147 $\mu\text{g/l}$.

A. IRM en coupes coronales T2. Visualisation d'un adénome hypophysaire d'environ 6×4 mm intrasellaire latéral droit hypo-intense en T2.

B. Au septième mois de grossesse, très importante augmentation de volume de la lésion qui occupe l'ensemble de la loge sellaïre et présente une expansion suprasellaïre soulevant le chiasma optique. L'antéhypophyse saine n'est pas visualisée.

nommes traités efficacement avant la mise en route d'une grossesse est fréquemment celui d'une grande selle turcique déformée, mais partiellement vide et dont les parois sont tapissées d'un tissu anormal. L'effondrement habituel sous traitement médical des macroprolactinomes entraîne ainsi une augmentation de la distance séparant le tissu antéhypophysaire du chiasma optique avec donc un risque de compression des voies optiques très faible en cours de grossesse.

Il est cependant logique de penser que les macroprolactinomes sont susceptibles de présenter un potentiel évolutif plus important que les microprolactinomes. Dans ces cas, on peut alors recommander une imagerie de sécurité, par exemple au début du troisième trimestre, surtout si le traitement médical a été interrompu.

Une transformation hémorragique de l'adénome traduite en imagerie par l'apparition d'un hypersignal T1 est fréquemment observée lors du traitement par les dopaminergiques, mais également en l'absence de tout traitement (figs 5 et 6). Au cours de la grossesse, on a pu également observer des signes de transformation hémorragique des adénomes à prolactine mais sans conséquence clinique en dehors de quelques céphalées.

La grossesse est très rare chez les patientes porteuses d'un *adénome à ACTH* et rare chez les patientes présentant un *adénome à GH*. On peut rappeler ici que plus de deux tiers des adénomes à GH présentent un hyposignal T2.

Notre expérience personnelle de l'évolution des adénomes hypophysaires au cours de la grossesse repose sur une série de 19 patientes – soit 18 adénomes à prolactine et 1 adénome à GH et prolactine (fig. 7) ; 15 patientes sur 19 avaient été traitées par la bromocriptine.

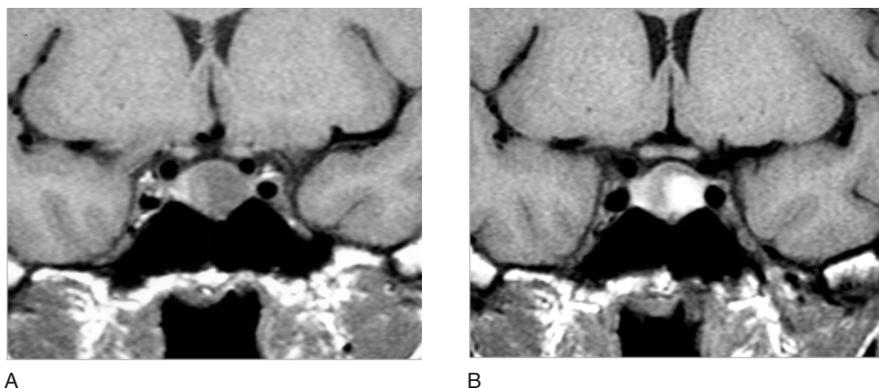


Fig. 5 – Aménorrhée galactorrhée. Prolactine à 160 µg/l.

A. IRM en coupes coronales T1 sans injection de produit de contraste. Adénome hypophysaire d'environ 10 mm de diamètre avec soulèvement du pôle supérieur de l'hypophyse et dépression du plancher sellaïre. L'adénome est hypo-intense en T1.

B. Contrôle au cinquième mois de grossesse; la bromocriptine n'a pas été arrêtée. Discrète augmentation de volume de la lésion qui reste cependant à distance de la face inférieure du chiasma optique. Apparition d'un hypersignal au sein de l'adénome représentant une transformation hémorragique (asymptomatique).

Toutes ces patientes ont bénéficié d'une ou plusieurs IRM pendant la grossesse : pour 17 des 19 patientes, on a pu observer une augmentation de volume de l'adénome hypophysaire et de l'hypophyse saine le plus souvent modérée. L'hypersignal T1 spontané de l'antéhypophyse a d'autre part été mis en évidence chez 15 patientes sur 18 (fig. 8). Enfin, une hémorragie intratumorale asymptomatique a été mise en évidence chez 2 patientes présentant un adénome à prolactine qui avaient été traitées par bromocriptine pendant toute la grossesse (10).

Pathologie non tumorale et grossesse

Syndrome de Sheehan

C'est une complication propre à la grossesse, secondaire à une nécrose ischémique de l'hypophyse qui s'observe après un accouchement hémorragique avec choc hypovolémique, conduisant à un panhypopituitarisme. À la phase aiguë, on observe une augmentation de volume de l'hypophyse, avec des zones en hypo- ou isosignal T1 et hypersignal T2 ne se réhaussant pas après injection de gadolinium. Quelques jours plus tard, l'hypophyse diminue de volume. Quelques mois plus tard, un aspect de selle turcique vide, avec expansion intrasellaire des espaces sous-arachnoïdiens apparaît.

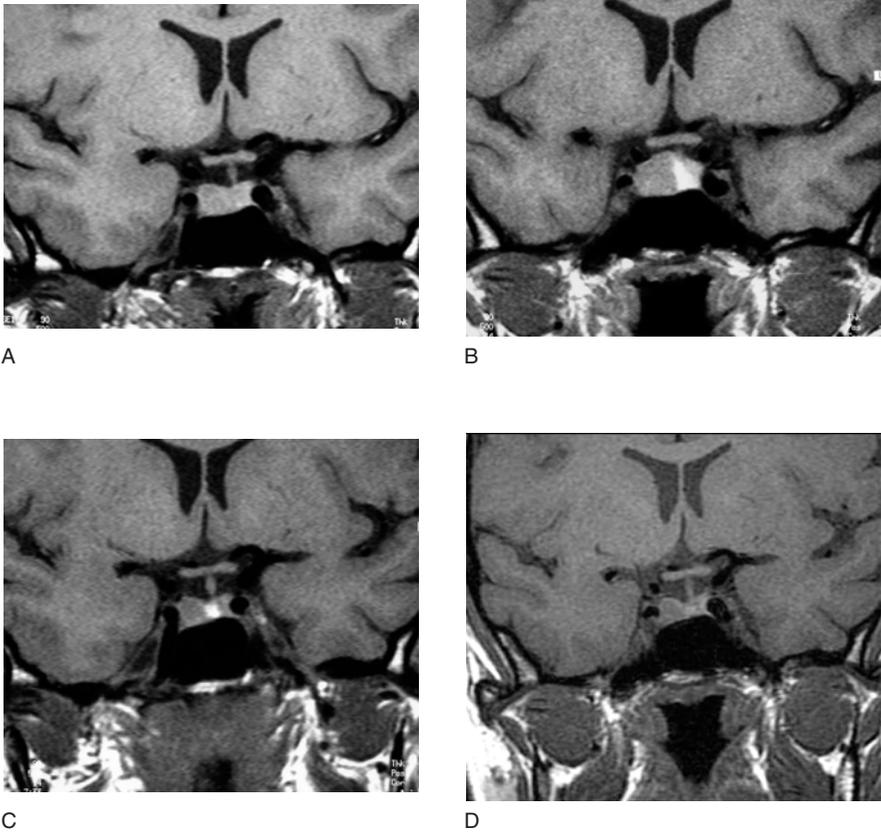


Fig. 6 – Trente ans. Aménorrhée galactorrhée. Prolactine à 250 µg/l.

A. IRM en coupes coronales T1. Lésion ovale d'environ 6 mm de diamètre intrasellaire latérale droite. Déviation vers la gauche de la tige pituitaire. Au moment de la réalisation de cette IRM, la patiente était traitée par la bromocriptine depuis cinq mois.

B. Contrôle au septième mois de grossesse : le traitement par la bromocriptine n'a pas été interrompu. Franche augmentation de volume de l'adénome qui occupe plus de la moitié de la loge sellaïre et entraîne un bombement du diaphragme sellaïre rapprochant l'adénome de la face inférieure du chiasma optique. La lésion en hypersignal paramédiane gauche correspond à une petite hémorragie intra-tumorale.

C. IRM de contrôle deux ans après l'accouchement. L'aspect est assez superposable à ce qu'il était avant la première grossesse : lésion hypo-intense intrasellaire latérale droite d'environ 5 mm de diamètre.

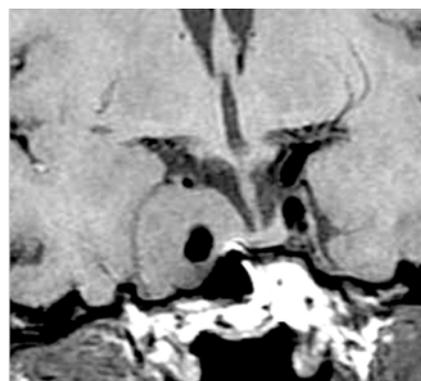
D. Contrôle systématique au septième mois d'une nouvelle grossesse sous bromocriptine. On n'observe pratiquement pas de changement de volume de l'adénome par rapport à l'examen réalisé avant la grossesse.



A



B



C



D

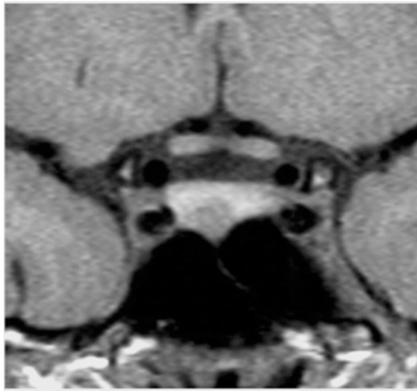
Fig. 7 – Vingt-cinq ans. Aménorrhée sans galactorrhée. Antécédent d'intervention pour canal carpien. Céphalées. Hyperprolactinémie à 1 200 mUI/ml et augmentation de l'hormone de croissance à 45 ng/ml avec une IGF-1 à 928 ng/ml.

A. IRM en coupes coronales T1 sans injection de gadolinium. Volumineux adénome hypophysaire à extension suprasellaire; envahissement du sinus caverneux droit. Important soulèvement du chiasma optique.

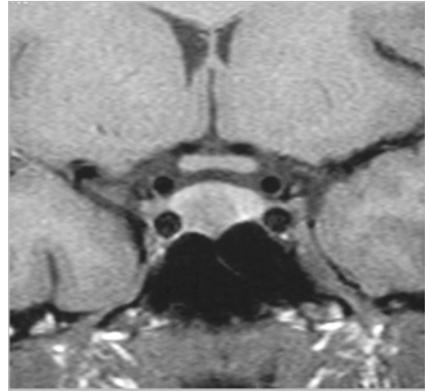
B. Six mois après chirurgie, selle turcique partiellement vidée mais persistance de l'expansion tumorale au sinus caverneux.

C. Huit mois après radiothérapie, pas de modification sensible du volume du résidu adénomateux.

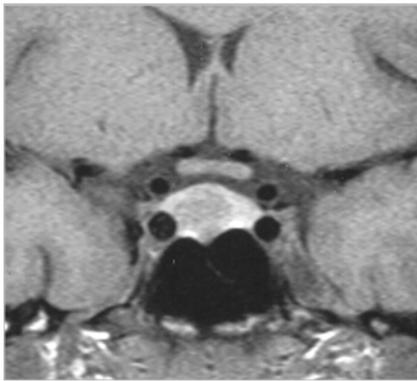
D. Grossesse au quatrième mois. Les analogues de la Sandostatine ont été arrêtés. On observe une discrète augmentation de volume du résidu intracaverneux et du résidu intrasellaire qui apparaît maintenant au contact de l'extrémité inférieure de la tige pituitaire.



A



B



C

Fig. 8 – Dix-huit ans. Oligoménorrhée, galactorrhée. Prolactine à 120 $\mu\text{g/l}$.

A. Coupes coronales T1 avant injection de gadolinium. Visualisation d'un adénome intrasellaire latéral droit d'environ de 5 mm de diamètre réalisant une dépression du plancher sellaïre.

B. Contrôle au quatrième mois de la grossesse. Doublement de volume de l'adénome qui mesure maintenant environ 8 mm de diamètre.

C. Nouveau contrôle au septième mois de grossesse. La lésion mesure à présent 9 mm et on note un franc hypersignal de l'antéhypophyse saine.

Hypophysites

Ce sont des affections inflammatoires d'origine auto-immune qui surviennent essentiellement au cours de la grossesse ou du post-partum et sont révélées par des céphalées et parfois une amputation du champ visuel.

On distingue l'*hypophysite lymphocytaire* caractérisée par une infiltration lymphocytaire et l'*hypophysite granulomateuse*, plus rare, avec présence d'histiocytes et de cellules géantes (11).

Le diagnostic doit être évoqué devant l'apparition d'une masse sellaïre à la fin de la grossesse ou dans le post-partum, en hyposignal T1, se rehaussant de façon très intense et homogène après injection de gadolinium. Il existe généralement une prise de contraste de la dure-mère adjacente à cette masse. À la période tardive, un aspect de selle turcique vide peut être observé.

Kystes de la poche de Rathke

Ce sont des lésions situées sur la ligne médiane entre l'antéhypophyse et la posthypophyse, ou en avant du pied de la tige pituitaire. Ces kystes se développent à partir des reliquats épithéliaux de la poche de Rathke (12). Le signal est variable en T1 comme en T2, d'un hyposignal franc à un hypersignal intense, toutes les combinaisons étant possibles, selon la composition en protéines. On peut toutefois regrouper ces kystes de signaux différents en deux grands groupes :

- des kystes au contenu séreux, en hyposignal T1 et hypersignal T2, c'est-à-dire d'un signal proche ou identique de celui du LCS ;
- des kystes au contenu mucoïde, présentant un hypersignal T1 et un hyposignal T2 marqués. Il n'y a pas de niveau liquide ni, classiquement, de rehaussement par le gadolinium.

Le signal du kyste de la poche de Rathke est habituellement homogène. On peut toutefois mettre en évidence en IRM un contenu hétérogène et même des nodules intrakystiques apparaissant en hyposignal T2 et plus intenses en T1, et jamais rehaussés après injection de gadolinium. Ces petits nodules correspondent à des concrétions mucineuses riches en protéines et en cholestérol.

Notre expérience repose sur une série de quatre patientes enceintes présentant un kyste de la poche de Rathke. Les kystes présentent un hypersignal T1 pendant la grossesse. Deux d'entre eux sont restés stables pendant la grossesse, un a présenté une discrète augmentation de volume et le dernier a présenté une discrète diminution de volume du kyste, un kyste a changé de signal (fig. 9).

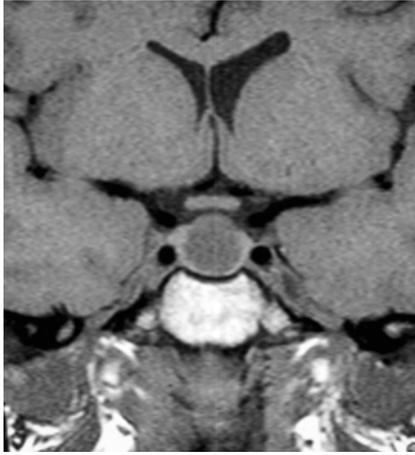
Apoplexie pituitaire

L'apoplexie pituitaire correspond à une transformation hémorragique aiguë et massive d'un adénome hypophysaire. Il n'y a pas de type histologique plus à risque de cette complication qui peut être mais rarement, la forme révélatrice d'un adénome hypophysaire au cours de la grossesse.

L'IRM met en évidence une masse intra et suprasellaire, hétérogène du fait de la présence de produits de dégradation de l'hémoglobine (13). L'hémorragie aiguë apparaît en isosignal T1 et hyposignal T2. À ce stade, on peut presque toujours observer un épaissement réactionnel de la muqueuse du sinus sphénoïdal qui ne doit pas être confondu avec une sinusite infectieuse.

L'hémorragie subaiguë apparaît en hypersignal sur toutes les séquences.

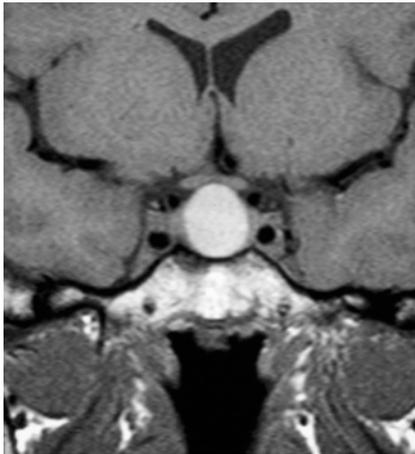
Enfin, au stade de nécrose, on observera une lésion en hyposignal T1 et hypersignal T2 ne se rehaussant pas après gadolinium.



A



B



C



D

Fig. 9 – Kyste de la poche de Rathke intrasellaire avec discret développement suprasellaire.

A, B. IRM en coupes coronales T1 et sagittales T1. Kyste de la poche de Rathke découvert au deuxième mois de la grossesse. Volumineuse lésion arrondie d'environ 12 mm de diamètre, hypointense en T1 dont le pôle supérieur arrive à environ 1 mm de la face inférieure du chiasma optique du fait de l'augmentation de volume du kyste entre les deuxième et sixième mois.

C, D. Contrôle au sixième mois de la grossesse. Transformation du signal de la lésion qui est à présent hyperintense en T1. À noter l'existence également sur la coupe sagittale d'un niveau liquide-liquide. Sur la coupe coronale T1, discrète déformation du chiasma optique du fait de l'augmentation de volume du kyste entre les deuxième et sixième mois.

Références

1. Shellock FG, Crues JV (2004) MR procedures: biologic effects, safety and patient care. *Radiology* 232 (3): 635-52
2. Carlson HE (2002) The pituitary gland in pregnancy and puerperium. In: Melmed S. (ed), 2nd ed, *The Pituitary*, Blackwell Publishing
3. Bonneville JF, Bonneville F, Cattin F (2003) Comment intégrer les données cliniques et biologiques pour mieux interpréter une IRM de la région hypophysaire. *Journées Françaises de Radiologie. Formation Médicale Continue*
4. Cattin F, Bonneville F, Bonneville JF (2003) Imagerie normale de la région hypothalamo hypophysaire. *Radiodiagnostic Squelette normal. Encycl Méd Chir* 30-810-A-20, 13 p
5. Miki Y, Asato R, Okumura R *et al.* (1993) Anterior pituitary gland in pregnancy: hyperintensity at MR. *Radiology* 187: 229-31
6. Soto-Ares G, Cortet-Rudelli, Delmaire C, Pruvo JP (2002) Adénomes hypophysaires et grossesse : considérations morphologiques en IRM. *J Radiol* 83: 329-35
7. Molitch ME (1998) Pituitary diseases in pregnancy. *Seminars in perinatology* 22(6): 457-70
8. Molitch ME (2003) Pituitary tumors and pregnancy. *Growth hormone and IGF Research* Vol 13, Suppl A: S38-44
9. Bonneville JF (2002) Quand l'hypophyse prend du ventre. *J Radiol* 83: 319-20
10. Chayep C, Bonneville F, Schillo F *et al.* (2005) Évaluation des adénomes hypophysaires au cours de la grossesse. *J Neuroradiol* 32 (2)-78 (CO 08)
11. Cattin F, Barrali E, Jacquet G *et al.* (1999) Imagerie par résonance magnétique de la région hypophysaire : aspects pathologiques (II). *Encycl Méd Chir* 31-630-A-11
12. Bonneville F, Cattin F, Bonneville JF *et al.* (2003) Kystes de la poche de Rathke. *J Neuroradiol* 30: 238-48
13. Bonneville JF, Bonneville F, Cattin F (2005) L'IRM hypophysaire : indications et résultats en gynécologie et en obstétrique. *Gynécologie obstétrique & Fertilité* 33: 147-53

Traitement de l'insuffisance hypophysaire pendant la grossesse

O. Chabre

Il n'est pas très fréquent de devoir traiter une insuffisance hypophysaire pendant une grossesse. En effet, les causes principales d'insuffisance hypophysaire sont les macroadénomes hypophysaires et les séquelles de leur traitement chirurgical ou radiothérapique (1). Or, l'âge moyen du diagnostic de ces macroadénomes se situe autour de cinquante ans. Cependant d'autres causes d'insuffisance hypophysaire touchent des femmes plus jeunes, voire des fillettes (craniopharyngiome, histiocytose X, radiothérapie cérébrale pour médulloblastome, gliome des voies optiques ou autres tumeurs du système nerveux central, méningiome, syndrome de Sheehan, hypophysite lymphocytaire). Ces jeunes patientes, comme toutes les jeunes femmes, envisagent toujours la possibilité d'une grossesse et la plupart d'entre elles auront le désir de réaliser ce projet. Leur grossesse impose naturellement au préalable un traitement de stimulation de l'ovulation par gonadotrophines, ou plus rarement par pompe GnRH. L'endocrinologue aura donc en principe largement le temps de se préparer à l'adaptation du traitement substitutif. Plus rarement, il pourra être pris de court par la survenue d'une insuffisance hypophysaire au cours d'une grossesse, chez une patiente qui avait au départ des fonctions hypophysaires normales. Il s'agit alors d'une pathologie hypophysaire apparue pendant la grossesse, ou précipitée par celle-ci : hypophysite lymphocytaire, méningiome du tubercule de la selle, voire nécrose hémorragique d'un macroadénome, dont la sécrétion avant la grossesse n'aurait pas empêché la survenue d'une ovulation.

La littérature internationale reste assez pauvre sur la question de l'adaptation du traitement substitutif d'une insuffisance hypophysaire pendant la grossesse, ce qui traduit la relative rareté de ce problème clinique ou un manque d'intérêt pour celui-ci. Quoi qu'il en soit, on est obligé de se référer aux travaux portant sur la substitution pendant la grossesse des déficits périphériques, thyroïdien et corticotrope notamment, et de tenir compte ensuite des particularités liées à l'origine hypophysaire de ces déficits.

Insuffisance thyroïdienne

Rappel des recommandations sur le traitement des hypothyroïdies périphériques pendant la grossesse

L'adaptation du traitement substitutif de l'hypothyroïdie périphérique pendant la grossesse est un sujet qui a beaucoup attiré l'attention, en particulier depuis l'observation en 1999 que la non-substitution, pendant la grossesse, d'une hypothyroïdie périphérique infra-clinique peut avoir des conséquences négatives sur le développement intellectuel ultérieur de l'enfant (2). Il est bien établi que, pendant la grossesse, les besoins en hormones thyroïdiennes augmentent, pour plusieurs raisons : augmentation du volume de distribution, élévation de la TBG, activité désiodase de type 3 du placenta (3). Par ailleurs, il est également établi que, physiologiquement, le pic d'hCG qui survient autour de la douzième semaine participe à la stimulation de la fonction thyroïdienne, comme en atteste la diminution fréquente de la sécrétion de TSH observée à cette période (4). En tenant compte de tous ces changements, on considère que les besoins en hormones thyroïdiennes augmentent en moyenne de 45 % et que cette augmentation est manifeste dès la huitième semaine de grossesse, pour atteindre un plateau aux alentours de la seizième semaine (5). Il est donc recommandé d'augmenter la dose de lévothyroxine de 30 %, dès le diagnostic de grossesse (en prenant 1 cp en plus de la dose habituelle deux jours par semaine) et d'adapter ensuite la dose sur des dosages mensuels de TSH (5). Dans l'hypothyroïdie périphérique, le choix de la TSH pour évaluer le traitement substitutif au cours de la grossesse se justifie non seulement par la plus grande sensibilité de ce paramètre mais aussi par le fait que l'élévation du taux de TBG et d'autres altérations modifient les paramètres de la mesure de la T4 libre et T3 libre d'une façon variable pour les différents kits de dosage. Des normes fiables pour chaque kit n'ont pas encore été déterminées, même si la méthode de référence de mesure à l'équilibre par dialyse démontre que ces valeurs sont abaissées pendant la grossesse.

Comment adapter ces recommandations au traitement de l'insuffisance thyroïdienne pendant la grossesse ?

Du fait de la rareté de la pathologie il n'existe bien sûr pas de consensus.

En ce qui concerne l'augmentation des besoins en hormones thyroïdiennes, il semblerait logique de considérer qu'elle est la même chez une patiente porteuse d'une insuffisance thyroïdienne. Cependant un facteur diffère : le pic de β HCG est sans effet chez une patiente porteuse d'une hypothyroïdie périphérique alors qu'elle devrait être efficace chez une patiente qui a une insuffisance thyroïdienne. Ainsi il est possible que l'augmentation des besoins en lévothyroxine chez une patiente porteuse d'une insuffisance thyroïdienne soit plus progressive que chez une patiente porteuse d'une hypothyroïdie périphérique.

En ce qui concerne l'évaluation du traitement, le dosage de TSH est bien sûr inutilisable chez une patiente porteuse d'une insuffisance thyroïdienne et il faudra se contenter des dosages des hormones thyroïdiennes. Comme sous traitement par lévothyroxine, toute la T3 vient de la conversion de la T4, il semble logique de viser un taux de T4 libre vers le haut de la normale. Le dosage de la T3 libre n'a sans doute pas d'intérêt.

En pratique, il semble donc logique de proposer que l'augmentation des doses de lévothyroxine soit la même que dans l'hypothyroïdie périphérique (45 %) mais de façon plus progressive, pour éviter d'éventuelles manifestations de thyrotoxicose vers la douzième semaine : on pourrait proposer une augmentation de 15 % (1 cp supplémentaire par semaine) dès le diagnostic de grossesse, une augmentation supplémentaire de 15 % après la douzième semaine, et une dernière augmentation de 15 % quatre semaines plus tard. Si des bonnes normes pendant la grossesse ont été établies pour la technique de dosage utilisée, il faut viser un taux de T4 libre vers le haut de cette norme. S'il n'y a pas de normes établies pendant la grossesse, le dosage de la T4 libre ne serait alors qu'indicatif, son élévation au-dessus de la limite supérieure des normes avant grossesse témoignant d'une posologie trop élevée, son abaissement en dessous de la limite inférieure avant grossesse une posologie trop basse.

Enfin, il faut rappeler que la prise de lévothyroxine doit être faite non seulement le matin à jeun mais également à distance de toute autre administration médicamenteuse pouvant interférer avec son absorption digestive, en particulier le fer, dont la prescription est particulièrement fréquente pendant la grossesse.

Insuffisance corticotrope glucocorticoïde

Les modifications apportées par la grossesse à la physiologie de l'axe corticotrope comprennent une élévation de la CBG, conséquence de l'élévation de l'œstradiol. Par ailleurs, la sécrétion d'hormone chorionique corticotrope (HCC) participe à la stimulation de la fonction corticosurrénalienne. Cependant, chez une patiente insuffisante hypophysaire corticotrope dont les corticosurrénales sont atrophiées du fait du déficit chronique en ACTH, il semble douteux que cette sécrétion d'HCC puisse stimuler significativement la sécrétion de cortisol. En pratique, on considère cependant qu'en dehors des situations de stress (voir plus bas), les besoins en hydrocortisone n'augmentent pas significativement pendant les deux premiers trimestres. Certains auteurs considèrent même qu'il n'est pas non plus nécessaire de l'augmenter lors du troisième trimestre (6), alors que d'autres proposent une augmentation légère, la dose habituelle d'hydrocortisone étant de 20 mg par jour en deux prises.

La grossesse est riche en possibilités de stress, et il faut donc que la patiente ait une éducation parfaite sur les situations au cours desquelles elle devra

augmenter ses doses d'hydrocortisone ou appeler un médecin pour recevoir de l'hydrocortisone par voie parentérale et éventuellement être hospitalisée.

On doit en particulier envisager les situations suivantes :

– les vomissements gravidiques du premier trimestre : ils peuvent nécessiter l'administration parentérale d'une dose légèrement supraphysiologique de glucocorticoïde, de l'ordre de 50 mg d'hémisuccinate d'hydrocortisone en deux injections par jour, ou une injection de 1 mg de dexaméthasone ;

– le travail : il nécessite une hydratation correcte et l'administration de 25 mg d'hémisuccinate d'hydrocortisone par voie parentérale toutes les 6 heures ;

– le travail prolongé et l'accouchement proprement dit : ils représentent un stress majeur : 100 mg d'hydrocortisone toutes les 6 heures ou l'équivalent en infusion continue ;

– après l'accouchement, il faut revenir aux doses habituelles en diminuant rapidement les doses sur trois jours. Si l'allaitement est possible il n'y a bien sûr pas de contre-indications à cet allaitement du fait du traitement substitutif par hydrocortisone ; en effet, on retrouve seulement 0,5 % de la dose d'hydrocortisone par litre de lait maternel (6).

Androgènes

Il est admis que le traitement substitutif par DHEA des patientes porteuses d'une insuffisance corticotrope (ou périphérique) peut avoir des effets positifs sur la qualité de vie, notamment la libido (7). Une patiente insuffisante hypophysaire substituée en DHEA et qui en tire un bénéfice appréciable doit-elle poursuivre ce traitement pendant la grossesse ? Nous n'avons pas retrouvé de données de la littérature sur ce point, mais on peut retenir deux éléments de réponse. D'une part, le placenta a une activité 17β -hydroxystéroïde déshydrogénase qui lui permettrait sans doute de transformer en œstrogènes un éventuel excès de DHEA d'origine maternel. D'autre part la surrénale fœtale synthétise une grande quantité de DHEA, ce qui rend sans doute le fœtus indifférent à une éventuelle carence en DHEA maternel. On peut enfin rajouter le fait que, chez la femme, la DHEA n'agit sans doute que par le biais de sa transformation en testostérone et que, chez une femme enceinte, les effets de la testostérone sont « tamponnés » par une augmentation considérable de la TeBg : au total il est vraisemblable que ni la carence en DHEA ni son traitement substitutif n'ont d'impact sur la grossesse. Par principe de précaution, il semble préférable d'arrêter ce traitement avant de démarrer une grossesse ou au début de celle-ci. Il n'y a pas de données sur l'utilisation de DHEA pendant l'allaitement maternel : si celui-ci est possible, il est préférable de reprendre la DHEA après son arrêt.

Insuffisance gonadotrope

Il peut sembler superflu de discuter de cet axe alors que, pendant la grossesse, la sécrétion hypophysaire de gonadotrophines ne joue pas de rôle, étant freinée par le corps jaune puis par le placenta, qui sécrètent des œstrogènes et de la progestérone sous le contrôle de l'hCG. Schématiquement, l'hCG prend le contrôle de la stéroïdogénèse en relais des gonadotrophines exogènes (ou du GnRH) utilisées pour la stimulation de l'ovulation. En fait les protocoles de stimulation de l'ovulation et de fécondation *in vitro* comprennent généralement un « soutien de phase lutéale », qui consiste en l'administration de progestérone depuis l'implantation de l'embryon jusqu'à la fin du premier trimestre (8). Ainsi, sur le plan gonadique, la prise en charge des patientes insuffisantes hypophysaires est identique à celle d'une patiente dont le secteur gonadotrope fonctionne normalement, mais qui a dû faire appel à une stimulation de l'ovulation pour mener à bien une grossesse. Après l'accouchement se pose la question de la reprise d'un traitement substitutif ovarien. Le plus souvent (voir ci-dessous), il n'y a pas de possibilité d'allaitement maternel : la question du passage éventuel dans le lait maternel des œstroprogestatifs ne se pose donc pas et ceux-ci peuvent être repris rapidement. Chez les rares patientes qui pourraient allaiter, on peut choisir de ne pas leur proposer de traitement substitutif avant l'arrêt de l'allaitement, sur l'argument que, de toutes façons, les femmes allaitantes avec des fonctions hypophysaires normales sont en hypoœstrogénie pendant leur allaitement. L'ANAES et l'AFSSAPS recommandent fortement de ne pas proposer de traitement œstroprogestatif aux femmes allaitantes, que l'allaitement soit exclusif ou non, jusqu'à six mois après l'accouchement (9). Ces recommandations, qui concernent les femmes aux fonctions hypophysaires normales, portent sur les traitements œstroprogestatifs contraceptifs. En l'absence de données spécifiques, il semble préférable de les appliquer également aux traitements œstroprogestatifs substitutifs des femmes insuffisantes hypophysaires qui pourraient allaiter. Notons cependant qu'il est probable que l'hypoœstrogénie des femmes allaitantes avec fonction gonadotrope normale ne soit que relative : on court peut-être un risque de favoriser une ostéoporose en ne donnant aucun traitement œstrogénique à une femme allaitante porteuse d'une insuffisance gonadotrope. Enfin l'*American Association of Pediatrics* juge que le traitement substitutif par œstradiol et progestérone est compatible avec l'allaitement (10, 11, 12). Il y a donc matière à débat, même si en pratique la question se posera rarement car, comme nous allons le préciser ci-après, la plupart des patientes porteuses d'une insuffisance gonadotrope ne pourront pas allaiter.

Insuffisance prolactinique

Ce déficit est fréquent chez les patientes présentant une insuffisance hypophysaire et il n'est pas possible de le substituer. Il rend en principe impossible la montée laiteuse, qui dépend de l'élévation de la prolactine et de

l'effondrement des sécrétions d'œstrogène et de progestérone dans le post-partum. La physiologie de l'allaitement fait aussi appel à des facteurs auto-crines (13), et on sait que le placenta sécrète une hormone « placentaire lactotrope ». Cependant le rôle prépondérant de la prolactine antéhypophysaire est illustré par des observations de déficit isolé en prolactine chez des femmes ne pouvant allaiter (14). Chez ces dernières le taux de prolactine reste bas durant la grossesse : ceci suggère que chez les patientes porteuses d'une insuffisance hypophysaire globale, la mesure de la prolactine pendant la grossesse devrait permettre de prédire la possibilité (ou non) de pouvoir allaiter (nous n'avons cependant pas retrouvé de références sur ce point dans la littérature). En pratique, il faut avertir les patientes porteuses d'un déficit en prolactine qu'elles ne pourront très probablement pas allaiter et qu'il faut envisager un allaitement artificiel. Sur la base d'une observation personnelle (non publiée), il nous semble cependant bon d'encourager, si la patiente le désire, la mise du nouveau-né au sein après l'accouchement, même si cette tétée devra être suivie du biberon. En effet, lors du suivi de la grossesse d'une patiente porteuse d'une insuffisance hypophysaire globale, nous avons observé que celle-ci n'a pas eu de montée laiteuse mais a cependant constaté une émission de colostrum qui lui a permis pendant quelques jours de mettre son bébé au sein. Ces tétées, jugées très satisfaisantes par la maman, étaient bien sûr complétées d'un allaitement artificiel.

Insuffisance somatotrope

Au cours de la grossesse, un variant de la GH est progressivement sécrété par le placenta, de façon indépendante de l'hypothalamus (15, 16). Cette GH placentaire n'est pas retrouvée dans la circulation fœtale, où le fœtus sécrète sa propre GH à partir de la douzième semaine. La GH placentaire entraîne par contre chez la mère une augmentation du taux d'IGF1, qui freine par rétrocontrôle la sécrétion de GH hypophysaire, laquelle devient indétectable après la vingtième semaine (17). Ceci explique que les patientes déficientes en GH retrouvent des taux normaux d'IGF1 à partir de la deuxième moitié de grossesse (18). Il est donc logique de penser qu'après la première moitié de la grossesse, il n'y a aucun intérêt à une substitution par la GH. Pour ce qui est de l'induction de l'ovulation, de l'implantation et de la première partie de la grossesse, nous avons peu d'éléments. L'adjonction de GH aux gonadotrophines a permis une ovulation et une grossesse chez une patiente dont la stimulation par gonadotrophines seules avait été un échec (19). Cependant une étude multicentrique européenne et australienne a retrouvé que l'association de la GH avec les gonadotrophines au cours de l'induction de l'ovulation était associée à un taux de grossesse... inférieur au groupe contrôle qui n'avait reçu que des gonadotrophines (20)! Lorsque la GH a été utilisée depuis le début de la grossesse et jusqu'à sa première moitié, une étude prospective sur 12 grossesses chez 8 femmes n'a pas retrouvé d'effets indésirables majeurs ni de retentissement materno-fœtal (21). Il a également été rapporté un cas

de traitement par GH tout au long de la grossesse (22). Au total il semble que l'administration de GH pendant la grossesse ne donne pas d'effets indésirables, avec cependant un nombre limité d'observations. Pourrait-il au contraire y avoir des risques pour la grossesse à ne pas substituer un déficit en GH? Une étude rétrospective de Curran *et al.* (23), portant sur 16 patientes ayant mené une grossesse alors qu'elles présentaient un déficit en GH non substitué, conclut que ni la morbidité fœtale ni la morbidité maternelle n'ont été affectées par ce déficit. En conclusion, il est donc logique d'arrêter le traitement par GH* dans un contexte de grossesse, mais il est difficile de savoir s'il vaut mieux le faire avant le déclenchement de l'ovulation, dès le diagnostic de grossesse évolutive ou seulement au milieu du deuxième trimestre, lorsque la sécrétion de GH placentaire sera devenue significative. Les endocrinologues qui voudront appliquer un principe de précaution maximum arrêteront la GH avant le déclenchement de l'ovulation, alors que ce traitement sera arrêté en fin de premier trimestre par ceux qui estiment que l'administration d'un traitement substitutif par une hormone virtuellement identique à l'hormone native ne devrait théoriquement pas avoir d'effets indésirables sur la grossesse. Ces derniers devront alors remplir les fiches de pharmacovigilance que le laboratoire pharmaceutique qui produit la GH prescrite à la patiente ne manquera pas de leur envoyer.

Insuffisance posthypophysaire

Lors de la grossesse, le placenta a une activité vasopressinase qui entraîne une augmentation de la production d'ADH. Pour cette raison, une patiente dont la fonction posthypophysaire serait discrètement insuffisante a toutes les chances de décompenser un véritable diabète insipide lors de sa grossesse. Il faut donc savoir prévenir de ce risque toute patiente qui n'est pas traitée pour diabète insipide, mais qui aurait fait un diabète insipide transitoire au décours d'une chirurgie hypophysaire; en particulier s'il s'agit de sa première grossesse, elle ne saura pas forcément faire la différence avec la polyuro-polydipsie modérée liée à la grossesse. Par contre, si la patiente est porteuse d'un diabète insipide avant la grossesse, substitué par ddAVP, les choses seront très simples : le ddAVP n'étant pas inactivé par la vasopressinase, il n'y a pas à modifier le traitement substitutif, qui est jugé sans risques maternel ou fœtal (24).

Déroulement et résultats de la grossesse

Les adaptations du traitement substitutif proposées ci-dessus apparaissent relativement simples (tableau I). Cependant les résultats des rares études (rétrospectives) sur les grossesses chez des patientes en insuffisance hypophysaire suggèrent que ces grossesses restent à haut risques : ainsi, sur 9 patientes Overton *et al.* (25) rapportent un taux de naissance d'un enfant vivant de 61 % (fausses couches précoces 28 % et avortement spontané

* Le traitement par la GH est contre-indiqué pendant la grossesse en France.

Tableau I – Proposition d'adaptation des traitements substitutifs d'une insuffisance hypophysaire avant, pendant et après la grossesse. Les adaptations proposées peuvent être débattues, elle ne sont pas le résultat d'un travail consensuel et les données de la littérature sont le plus souvent incomplètes (voir texte).

Secteur hypophysaire	Avant la grossesse	1 ^{er} trimestre	2 ^e trimestre	3 ^e trimestre	Péri-partum et allaitement
<i>Thyréotrope</i> Lévothyroxine	Dose pour T4l « normale haute »	+ 30 % en deux paliers	+ 15 % adapté sur T4 libre*	Adapté sur T4 libre*	Retour dose avant grossesse
<i>Corticotrope</i> Hydrocortisone	20 mg en deux prises	20 mg Adaptation/ stress (vomissements)	20 mg Adaptation/ stress	20 ou 30 mg Adaptation/ stress	Adaptation/ travail Puis retour dose avant grossesse
<i>DHEA</i>	Arrêt ?	Pas de substitution	Pas de substitution	Pas de substitution	Pas de substitution
<i>Somatotrope</i>	Poursuite ou arrêt ?	Pas de substitution	Pas de substitution	Pas de substitution	Retour dose avant grossesse
<i>Gonadotrope</i>	Stimulation ovarienne	Soutien de phase lutéale	Pas de substitution	Pas de substitution	Reprise si allaitement artificiel
<i>Prolactinique</i>	NA	NA	NA	NA	NA
<i>Post-hypophysaire</i>	ddAVP permettant apports hydriques 1 à 2l/24 h	Même dose**	Même dose**	Même dose**	Même dose

NA = non applicable.
* Pour beaucoup de kits de dosage de la T4 libre, il n'existe pas de normes pendant la grossesse.
** Une patiente porteuse d'un diabète insipide partiel n'imposant pas de traitement substitutif avant la grossesse peut décompenser ce diabète insipide pendant la grossesse.

du deuxième trimestre 11 %), un poids de naissance inférieur au 10 % percentile dans la moitié des cas et un taux de césarienne de 100 %. Les deux grossesses gémeillaires de cette série n'ont pas abouti ; deux fausses couches précoces et deux avortements spontanés du deuxième trimestre. L'explication de ces résultats n'est pas claire et il faut souligner la petite taille des séries, qui ne permet pas de tirer des conclusions définitives sur le risque réel de ces grossesses. Il reste cependant possible que, malgré une adaptation attentive des traitements substitutifs, le déroulement d'une grossesse chez une patiente insuffisante hypophysaire puisse poser des problèmes que nous ne connaissons pas parfaitement. Il serait donc très intéressant que le déroulement de ces grossesses soit colligé dans un répertoire national.

Conclusion

La prise en charge de cette grossesse va nécessiter une bonne coordination entre l'endocrinologue, le médecin traitant, l'obstétricien, les sages femmes et bien sûr la patiente. Il semble indispensable qu'avant de démarrer la grossesse tous les traitements substitutifs soient bien équilibrés, en particulier avec un taux de T₄ libre vers le haut de la normale pour le traitement par lévothyroxine, et que certaines consignes simples soient précisées : prévenir l'endocrinologue du diagnostic de grossesse, augmentation modérée de la dose de lévothyroxine dès le début de la grossesse, ne pas prendre de traitement par fer le matin, savoir qu'il faudrait une administration parentérale d'hydrocortisone en cas de vomissements gravidiques fréquents. Par la suite il est utile d'établir un document qui regroupe toutes les adaptations qui touchent la période du partum et de l'allaitement, et que ce document soit envoyé à l'équipe obstétricale et pédiatrique et remis en mains propres à la patiente dès la fin du deuxième trimestre, avec comme consigne impérative de l'emmener avec elle en cas de travail prématuré. Les équipes obstétricales peuvent accueillir avec un peu d'anxiété ce document qui leur apparaît complexe, mais les choses restent en fait relativement simples et le déroulement de la grossesse et de l'accouchement garde de bonnes chances d'être une expérience très heureuse.

Références

1. Bates AS, Van't Hoff W, Jones PJ, Clayton RN (1996) The effect of hypopituitarism on life expectancy. *J Clin Endocrinol Metab* 3: 1169-72
2. Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC *et al.* (1999) Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med* 8: 549-55
3. Mandel SJ, Larsen PR, Seely EW, Brent GA (1990) Increased need for thyroxine during pregnancy in women with primary hypothyroidism. *N Engl J Med* 2: 91-6
4. Glinoe D, De Nayer P, Robyn C *et al.* (1993) Serum levels of intact human chorionic gonadotropin (HCG) and its free alpha and beta subunits, in relation to maternal thyroid stimulation during normal pregnancy. *J Endocrinol Invest* 11: 881-8
5. Alexander EK, Marqusee E, Lawrence J *et al.* (2004) Timing and magnitude of increases in levothyroxine requirements during pregnancy in women with hypothyroidism *N Engl J Med* 3: 241-9
6. Lindsay JR, Nieman LK (2005) The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in pregnancy: challenges in disease detection and treatment. *Endocr Rev* 6: 775-99
7. Arlt W (2006) Androgen therapy in women. *Eur J Endocrinol* 1: 1-11
8. Daya S, Gunby J (2004) Luteal phase support in assisted reproduction cycles. *Cochrane Database Syst Rev* 3 CD004830
9. Afaes, Afssaps (2004) Stratégies de choix des méthodes contraceptives chez la femme. Options contraceptives dans diverses situations particulières. *Post Partum* http://afssaps.sante.fr/pdf/5/rbp/con_reco.pdf 29
10. American Academy of Pediatrics Committee on Drugs Pediatrics (2001) Transfer of drugs and other chemicals into human milk. *108(3): 776-89*
11. Diaz S, Jackanicz TM, Herreros C *et al.* (1985) Fertility regulation in nursing women: VIII. Progesterone plasma levels and contraceptive efficacy of a progesterone-releasing vaginal ring. *Contraception* 6: 603-22

12. Nilsson S, Nygren KG, Johansson ED (1978) Transfer of estradiol to human milk. *Am J Obstet Gynecol* 6: 653-7
13. De Coopman J (1993) Breastfeeding after pituitary resection: support for a theory of auto-crine control of milk supply? *J Hum Lact* 1: 35-40
14. Kauppila A, Chatelain P, Kirkinen P *et al.* (1987) Isolated prolactin deficiency in a woman with puerperal alactogenesis. *J Clin Endocrinol Metab* 2: 309-12
15. Frankenne F, Scippo ML, Van Beeumen J (1990) Identification of placental human growth hormone as the growth hormone-V gene expression product. *J Clin Endocrinol Metab* 1: 15-8
16. de Zegher F, Vanderschueren-Lodeweyckx M, Spitz B (1990) Perinatal growth hormone (GH) physiology: effect of GH-releasing factor on maternal and fetal secretion of pituitary and placental GH. *J Clin Endocrinol Metab* 2: 520-2
17. Frankenne F, Closset J, Gomez F (1988) The physiology of growth hormones (GHs) in pregnant women and partial characterization of the placental GH variant. *J Clin Endocrinol Metab* 6: 1171-80
18. Hall K, Enberg G, Hellem E *et al.* (1984) Somatomedin levels in pregnancy: longitudinal study in healthy subjects and patients with growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 4: 587-94
19. Salle A, Klein M, Pascal-Vigneron V *et al.* (2000) Successful pregnancy and birth after sequential cotreatment with growth hormone and gonadotropins in a woman with panhypopituitarism: a new treatment protocol. *Fertil Steril* 6: 1248-50
20. European and Australian Multicenter Study (1995) Cotreatment with growth hormone and gonadotropin for ovulation induction in hypogonadotropic patients: a prospective, randomized, placebo-controlled, dose-response study. *Fertil Steril* 64(5): 917-23
21. Wiren L, Boguszewski CL, Johannsson G (2002) Growth hormone (GH) replacement therapy in GH-deficient women during pregnancy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2: 235-9
22. Muller J, Starup J, Christiansen JS *et al.* (1995) Growth hormone treatment during pregnancy in a growth hormone-deficient woman. *Eur J Endocrinol* 6: 727-9
23. Curran AJ, Peacey SR, Shalet SM (1998) Is maternal growth hormone essential for a normal pregnancy? *Eur J Endocrinol* 1: 54-8
24. Ray JG (1998) DDAVP use during pregnancy: an analysis of its safety for mother and child. *Obstet Gynecol Surv* 7: 450-5
25. Overton CE, Davis CJ, West *et al.* (2002) High risk pregnancies in hypopituitary women. *Hum Reprod* 6: 1464-7

Insuffisance posthypophysaire au cours de la grossesse

D.G. Bichet, P. Winiszewski

Les diabètes insipides sont rares au cours de la grossesse; il peut s'agir d'une patiente déjà connue pour diabète insipide chez qui une grossesse survient, d'un diabète insipide qui débute pendant la gestation et disparaît après l'accouchement ou d'un diabète insipide central comme première manifestation d'une pathologie posthypophysaire identifiée au cours de la grossesse. Ces entités sont maintenant bien décrites et les phénomènes physiopathologiques responsables des diabètes insipides survenant exclusivement pendant la grossesse sont maintenant bien connus.

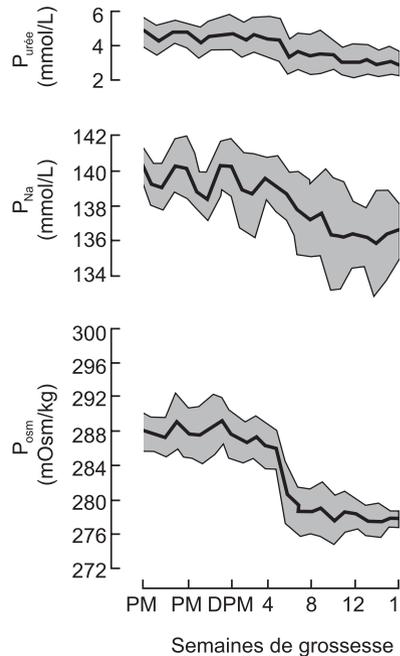
De même, l'osmorégulation spécifique qui survient au cours de la grossesse a fasciné les endocrinologues et les néphrologues voulant comprendre cette nouvelle régulation transitoire du volume et de l'osmolalité.

Osmorégulation pendant la grossesse

Très tôt, dès la sixième semaine de grossesse, l'osmolalité plasmatique diminue de 10 mOsm/kg par rapport à des femmes de même âge et non enceinte (1). Cette hypo-osmolalité est due à la diminution du sodium plasmatique (de 140 à 136 mEq/L) et des anions associés (fig. 1). Cette hypo-osmolalité devrait inhiber la sécrétion d'hormone antidiurétique

Fig. 1 – Valeurs moyennes (\pm la déviation standard) pour l'urée ($P_{urée}$), le sodium (P_{Na}) et l'osmolalité plasmatique (P_{osm}) mesurés chaque semaine avant la conception jusqu'au troisième trimestre de grossesse chez 6 femmes ayant à la suite mené une grossesse normale à terme.

PM : période menstruelle; DMP : dernière période menstruelle. (D'après Davison *et al.* (1), avec permission).



(l'arginine-vasopressine, AVP) et s'accompagner d'une diurèse aqueuse mais il n'en est rien puisque les seuils de libération de l'AVP et de la soif sont aussi diminués pendant la grossesse (fig. 2) (1, 2). Ainsi les volumes urinaires de 24 heures mesurés chez les femmes enceintes ne diffèrent pas de ceux mesurés avant ou après la grossesse. L'hormone chorionique gonatrophique (*human chorionic gonatrophin*) pourrait être responsable de ces modifications observées au cours de la grossesse puisque l'administration exogène de cette hormone diminue les seuils de l'AVP et de la soif chez les femmes qui ne sont pas enceintes (2). Le métabolisme de l'AVP endogène est aussi modifié pendant la grossesse et pourrait aussi être impliqué dans ces modifications de l'osmorégulation spécifiques de la grossesse. Ainsi la clairance métabolique de l'AVP est augmentée de 4 fois au cours des deux derniers trimestres de la grossesse (3). Cette augmentation de la clairance métabolique de l'AVP pourrait être secondaire à l'apparition dans le plasma en mi-grossesse d'une enzyme, la vasopressinase, une amino-peptidase d'origine placentaire. La vasopressinase peut inactiver de grandes quantités (mg) de vasopressine *in vitro* et une certaine activité *in vivo* pourrait donc avoir lieu. Cette hypothèse est plausible car la clairance métabolique de la 1-désamino-(8-D-arginine)-vasopressine, dDAVP (desmopressine ou Minirin) n'augmente pas pendant la gestation humaine (4). La dDAVP est insensible à la vasopressinase car elle est désaminée (fig. 3). Schrier (5) a suggéré que les modifications de l'osmorégulation observées au cours de la grossesse étaient secondaires à une diminution du volume circulant efficace secondaire à la vasodilatation périphérique

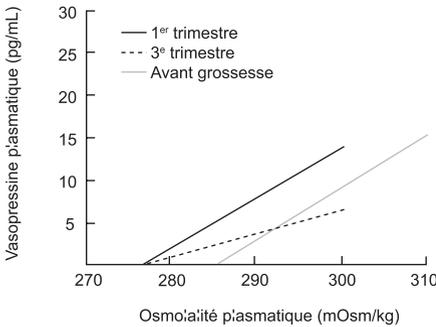


Fig. 2 – Seuil osmotique de la libération de la vasopressine obtenu par des mesures répétées de la vasopressine plasmatique et de l'osmolalité urinaire chez 8 femmes avant et pendant leur grossesse. L'augmentation de l'osmolalité plasmatique a été obtenue par infusion de salin hypertonique. Le seuil osmotique est significativement abaissé. (D'après Davison *et al.* (1, 2) avec permission).

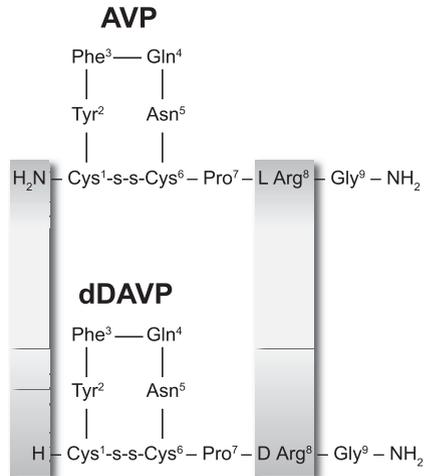


Fig. 3 – Comparaison des structures de l'hormone naturelle, l'arginine-vasopressine (AVP) et de la 1-désamino-(8-D-arginine)-vasopressine (dDAVP). Les boîtes rectangulaires indiquent les différences entre les deux molécules.

importante (« *underfilling* ») mais des mesures expérimentales chez les humains (6) ou chez les animaux (7) n'ont pas confirmé cette hypothèse. Pour une revue détaillée des modifications rénales physiologiques diverses qui surviennent pendant la grossesse, consulter la référence (8).

Grossesse chez une patiente déjà connue pour diabète insipide central

Une déficience endogène isolée en vasopressine sans altération concomitante des autres hormones anté-pituitaires n'altère pas la fertilité et le cours de la grossesse, l'accouchement et la lactation ne sont pas affectés. Les patientes déjà traitées à la dDAVP peuvent nécessiter une augmentation de la dose nécessaire au maintien d'une diurèse de 2 litres par 24 heures, mais ceci n'a pas été étudié systématiquement. La plupart des diabètes insipides centraux conservent une sécrétion minimale de vasopressine endogène seulement mise en évidence dans des conditions de déshydratation sévère. Cette sécrétion endogène minimale mais insuffisante pourrait être diminuée par l'augmentation des vasopressinases et conduire à une augmentation des doses de dDAVP requises. On peut, sans danger, augmenter la dose de dDAVP en s'assurant toutefois que la natrémie basse correspond aux valeurs attendues pendant la grossesse (fig. 1). La dDAVP est considérée comme sécuritaire à la fois pour la mère et pour l'enfant à naître (9).

Grossesse chez une patiente déjà connue pour diabète insipide néphrogénique

Les femmes homozygotes ou hétérozygotes composées pour des mutations de l'aquaporine-2 (10) présentent un diabète insipide sévère résistant à l'AVP et à la dDAVP et leur diurèse à l'âge adulte est souvent de 12 à 14 litres par 24 heures. En début de grossesse ces patientes peuvent présenter des vomissements qui restreignent leur prise d'eau et peuvent entraîner de l'hypernatrémie (une observation personnelle). Le maintien d'une hydratation suffisante au besoin parentérale est conseillé.

Diabètes insipides qui surviennent pendant la grossesse et disparaissent après l'accouchement

Deux entités sont à considérer :

Diabètes insipides avec excès de vasopressinase

Ils surviennent en général à la fin de la grossesse et/ou dans le post-partum immédiat. Ces patientes peuvent aussi présenter des manifestations de pré-éclampsie, des anomalies de la coagulation et des fonctions hépatiques, le foie

étant le site métabolique majeur de l'inactivation de la vasopressinase (7, 11, 12). La vasopressine circulante mesurée chez ces patientes est élevée mais il ne s'agit pas d'un diabète insipide néphrogénique puisque ce sont des fragments de vasopressine inactifs qui sont mesurés par le dosage radio-immunologique. De plus, la polyurie de ces patientes est bien contrôlée par la dDAVP, résistante à la vasopressinase puisqu'elle est dépourvue de radical aminé (12-14).

Diabètes insipides centraux partiels ou néphrogéniques partiels qui se manifestent exclusivement pendant la grossesse (15)

La polyurie survient en général après le quatrième mois de grossesse et coïncide ainsi avec la période de l'augmentation par 4 de la clairance métabolique de l'AVP. Les taux légèrement abaissés de vasopressine en dehors de la grossesse et sans vasopressinase seraient suffisants pour maintenir une antidiurèse normale. Les diabètes insipides partiels et transitoires peuvent être récurrents à chaque grossesse (16).

Diabète insipide central comme première manifestation d'une pathologie posthypophysaire identifiée en cours de grossesse

Des masses suprasellaires subséquentement identifiées comme craniopharyngiome peuvent être détectées en cours de grossesse (17). Il en est de même pour les premières manifestations de l'histiocytose X (18) ou d'un cancer métastatique du poumon (fig. 4).



Fig. 4 – Imagerie encéphalique en résonance magnétique (IRM) (coupe sagittale) d'une patiente de 34 ans, 3^e geste, 2^e pare avec diabète insipide apparu à la douzième semaine d'aménorrhée. La diurèse était bien contrôlée par 0,3 µg de dDAVP. Malgré l'absence d'autre symptomatologie, une IRM a été programmée au deuxième trimestre de la grossesse compte tenu du caractère atypique du diabète insipide (survenue précoce, absence de troubles analogues lors des deux grossesses précédentes). L'examen a objectivé une masse tumorale hypophysaire à extension suprasellaire avec compression chiasmatisque, et de multiples lésions cérébrales et cérébelleuses nécrotiques évoquant des métastases.

Cliniquement, ces lésions deviennent symptomatiques avec une hémianopsie bitemporale et un tableau d'hypertension intracrânienne. L'apparition et la croissance rapide d'une lésion sous-mentionnée permet le diagnostic par microbiopsie d'un carcinome anaplasique à petites cellules dont l'origine est pulmonaire. Malgré une interruption thérapeutique de grossesse, les lésions, très rapidement évolutives, s'avèreront insensibles à la chimiothérapie, conduisant au décès en quatre mois.

Prévention et traitement des hypernatrémies des syndromes polyuriques de la grossesse

Si les patientes présentant les entités polyuriques précédentes sont sous sédation, anesthésiées ou sans accès libre à l'eau pour étancher leur soif, des déshydratations hypernatrémiques symptomatiques sévères peuvent survenir (12, 19). Une natrémie de 140 mEq/L constitue déjà une hypernatrémie chez la patiente gravide et il est impératif d'administrer des liquides hypotoniques et de la dDAVP. La plupart de ces épisodes hypernatrémiques sont aigus et symptomatiques et la rapidité de leur correction ne s'accompagne pas d'effet secondaire indésirable (20).

Conclusion

En conclusion, la physiologie posthypophysaire et les modifications de l'excrétion rénale de l'eau sont maintenant bien décrites pendant la grossesse. Les diabètes insipides de la grossesse sont de diagnostic relativement aisé. Ils nécessitent cependant une vigilance accrue : ils peuvent être associés à une prééclampsie et/ou à des anomalies de la fonction hépatique. Toutes hypernatrémies et déshydratations cellulaires doivent être prévenues et surveillées de façon répétitive.

Remerciements

Les travaux du laboratoire du Dr Bichet cités dans cette revue sont subventionnés par les Instituts de recherche en santé du Canada et la Fondation canadienne du rein. Danielle Binette est responsable de l'infographie des images et de la saisie du texte.

Références

1. Davison JM, Vallotton MB, Lindheimer MD (1981) Plasma osmolality and urinary concentration and dilution during and after pregnancy: evidence that lateral recumbency inhibits maximal urinary concentrating ability. *Brit J Obstet Gynaec* 88: 472-9
2. Davison JM, Shiells EA, Philips PR, Lindheimer MD (1988) Serial evaluation of vasopressin release and thirst in human pregnancy. Role of human chorionic gonadotrophin in the osmoregulatory changes of gestation. *J Clin Invest* 81: 798-806
3. Davison JM, Shiells EA, Barron WM *et al.* (1989) Changes in the metabolic clearance of vasopressin and in plasma vasopressinase throughout human pregnancy. *J Clin Invest* 83: 1313-8
4. Davison JM, Shiells EA, Philips PR *et al.* (1993) Metabolic clearance of vasopressin and an analogue resistant to vasopressinase in human pregnancy. *Am J Physiol* 264: F348-53
5. Schrier RW (1988) Pathogenesis of sodium and water retention in high-output and low-output cardiac failure, nephrotic syndrome, cirrhosis, and pregnancy (1). *N Engl J Med* 319: 1065-72
6. Davison JM, Shiells EA, Philips PR, Lindheimer MD (1990) Influence of humoral and volume factors on altered osmoregulation of normal human pregnancy. *Am J Physiol* 258: F900-7

7. Barron WM, Cohen LH, Ulland LA *et al.* (1984) Transient vasopressin-resistant diabetes insipidus of pregnancy. *N Engl J Med* 310: 442-4
8. Baylis C, Davison M (2005) The normal renal physiological changes which occur during pregnancy. In: Davison AM, Cameron JS, Grunfeld J-P *et al.* (Eds) *Oxford Textbook of Clinical Nephrology*. Oxford University Press. New York. pp 2213-31
9. Ray JG (1998) DDAVP use during pregnancy : an analysis of its safety for mother and child *Obstet Gynecol Surv* 53: 450-5
10. Fujiwara TM, Bichet DG (2005) Molecular biology of hereditary diabetes insipidus. *J. Am. Soc. Nephrol.* 16: 2836-46
11. Yamanaka Y, Takeuchi K, Konda E *et al.* (2002) Transient postpartum diabetes insipidus in twin pregnancy associated with HELLP syndrome. *J Perinat Med* 30: 273-5
12. Brewster UC, Hayslett JP (2005) Diabetes insipidus in the third trimester of pregnancy. *Obstet Gynecol* 105: 1173-6
13. Durr JA, Hoggard JG, Hunt JM, Schrier RW (1987) Diabetes insipidus in pregnancy associated with abnormally high circulating vasopressinase activity. *N Engl J Med* 316: 1070-4
14. Hamai Y, Fujii T, Nishina H *et al.* (1997) Differential clinical courses of pregnancies complicated by diabetes insipidus which does, or does not, pre-date the pregnancy. *Hum Reprod* 12: 1816-8
15. Iwasaki Y, Oiso Y, Kondo K *et al.* (1991) Aggravation of subclinical diabetes insipidus during pregnancy. *N Engl J Med* 324: 522-6
16. Hughes JM, Barron WM, Vance, ML (1989) Recurrent diabetes insipidus associated with pregnancy: pathophysiology and therapy. *Obstet Gynecol* 73: 462-4
17. Hiett AK, Barton JR (1990) Diabetes insipidus associated with craniopharyngioma in pregnancy. *Obstet Gynecol* 76: 982-4
18. DiMaggio LA, Lippes HA, Lee RV (1995) Histiocytosis X and pregnancy *Obstet Gynecol* 85: 806-9
19. Sherer DM, Cutler J, Santoso P *et al.* (2003) Severe hypernatremia after cesarean delivery secondary to transient diabetes insipidus of pregnancy. *Obstet Gynecol* 102: 1166-8
20. Berl, T (1990) Treating hyponatremia: damned if we do and damned if we don't [clinical conference]. *Kidney Int* 37: 1006-18

Adénomes à prolactine et grossesse

Ph. Chanson, B. Delemer

L'hypophyse augmente de taille et la prolactinémie s'accroît progressivement pendant la grossesse normale. Les adénomes à prolactine (PRL) ne contre-indiquent quasiment jamais une grossesse mais imposent une surveillance variable selon que la patiente présente un micro- ou un macroprolactinome. Le risque d'évolution tumorale exposant à un trouble visuel durant la grossesse est inférieur à 5 % en cas de microadénome à PRL, même si le traitement médical par agoniste dopaminergique est interrompu, permettant généralement de se contenter d'une surveillance assez simple sans traitement et d'autoriser un allaitement. Le risque de progression tumorale est supérieur en cas de macroprolactinome : avant de pouvoir proposer une éventuelle interruption des agonistes dopaminergiques, il faut donc avoir vérifié que le macroadénome, s'il augmente effectivement de taille pendant la grossesse, ne risquera pas de comprimer les voies optiques. Si ce risque est écarté, à condition de vérifier, par un champ visuel et une IRM réguliers pendant la grossesse, l'absence d'augmentation menaçante de l'adénome, il est possible d'interrompre les agonistes dopaminergiques, quitte à les réintroduire si l'adénome augmente à nouveau de taille de façon préoccupante. En revanche, si l'adénome menace d'emblée le chiasma, il est préférable, soit de proposer une intervention chirurgicale de réduction tumorale avant la grossesse, soit, de préférence, de maintenir, tout au long de la grossesse, le traitement par agoniste dopaminergique (en préférant la bromocriptine pour laquelle on dispose de plus de données sur l'absence d'effets tératogènes). Les données maintenant rassurantes de pharmacovigilance, quant aux risques fœtaux des agonistes dopaminergiques, permettent d'envisager de façon plus sereine leur utilisation pendant la grossesse si celle-ci s'avère nécessaire.

Introduction

L'hyperprolactinémie est fréquente dans la population générale puisque l'on considère que 1 à 1,5 % des femmes présentent une hyperprolactinémie (1). Deux types d'adénomes à prolactine (PRL) sont à l'origine d'une hyper-sécrétion de PRL : les microadénomes (diamètre < 10 mm) à PRL, ou microprolactinomes, qui représentent 90 % des tumeurs sécrétant de la PRL (fig. 1), et les macroprolactinomes (diamètre > 10 mm) (fig. 2), plus rares, puisqu'ils n'en représentent qu'environ 10 % (2, 3). Il semble bien s'agir de deux « maladies »

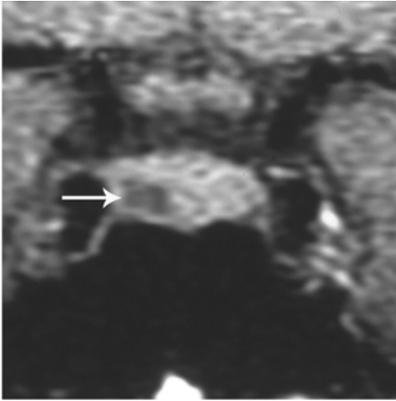


Fig. 1 – Microadénome à PRL.



Fig. 2 – Macroadénome à PRL à développement suprasellaire.

différentes. En effet, les microadénomes restent de petite taille le plus souvent : le risque de progression de leur volume est très faible puisque moins de 7 % des patients présentant un jour un microadénome verront leur adénome augmenter de taille et développeront un macroadénome. La plupart des femmes ayant un microadénome à PRL garderont donc un microadénome, de petit volume, ne posant finalement comme problèmes que ceux liés à l'hypersécrétion dont il est responsable (2, 3). L'histoire naturelle des macroadénomes est moins bien connue. Cependant leur propension à augmenter de taille est nettement supérieure à celle des microprolactinomes.

Enfin, contrairement à une idée reçue, le risque de survenue d'un micro- ou d'un macroadénome n'est pas supérieur en cas de prise de pilule (4-7).

Même si l'hyperprolactinémie est une cause d'infertilité, il n'est pas rare que survienne une grossesse chez une patiente ayant un adénome à PRL, soit parce que la femme parvient à être enceinte alors même qu'elle présente une hyperprolactinémie non traitée, soit, surtout, parce que, traitée par agoniste dopaminergique ou par chirurgie, sa prolactinémie s'étant normalisée, elle redevient capable d'ovuler, ce qui restaure une fertilité normale (c'est le cas de 90 % des femmes traitées par agoniste dopaminergique) et permet de démarrer une grossesse. La stratégie de prise en charge durant la grossesse, chez ces femmes avec adénome à PRL, mérite donc d'être analysée.

Rôle de la PRL pendant la grossesse normale (2)

L'hypophyse augmente de taille pendant la grossesse et les concentrations de PRL augmentent progressivement pendant la grossesse. Cela est lié à l'effet stimulant des œstrogènes sur les cellules lactotropes. Le nombre de

cellules lactotropes hypophysaires augmente pendant la grossesse et les concentrations de PRL sont multipliées par 10, atteignant des chiffres supérieurs à 200 µg/l. Cette hyperplasie des cellules lactotropes responsable de l'augmentation de la production de PRL permet de préparer la glande mammaire à la lactation : elle se traduit par une augmentation de la taille de l'hypophyse, bien visible sur les imageries par résonance magnétique (IRM).

La macroprolactinémie (ces agrégats de PRL liés à la présence de big-PRL ou de big-big PRL ou à des immunoglobulines anti-PRL, complexant la PRL et entraînant des artefacts de dosages de la PRL et des pseudo-hyperprolactinémies) est fréquente au cours de la grossesse (2,9 % dans une série) : les chiffres de PRL peuvent atteindre 800 à 1 300 µg/l (8).

Dans les quatre à six semaines après l'accouchement, la prolactinémie reste élevée chez la femme qui allaite. À chaque tétée, on observe un déclenchement rapide de la libération de PRL dont la concentration est multipliée par 3 à 5 par rapport aux concentrations basales, dix minutes après le début de la tétée. Dans les trois heures qui suivent la tétée, la concentration diminue progressivement pour revenir aux valeurs basales précédant la tétée. En quatre à douze semaines, on observe une diminution progressive de la prolactinémie qui revient à la normale, parallèlement à la diminution de l'alimentation maternelle. En cas d'allaitement intensif (alimentation maternelle exclusive, plus de six tétées par jour), la concentration de PRL reste supérieure à la normale.

Risques des adénomes à PRL (et de leurs traitements) pendant la grossesse

La survenue d'une grossesse chez une femme présentant un adénome à PRL pose deux types de problèmes (3, 9-12).

Le premier problème concerne la femme : quelle sera l'évolution spontanée de son adénome pendant la grossesse ? La grossesse risque-t-elle d'avoir un effet sur la taille de l'adénome et, s'il augmente de volume, quels sont les risques tumoraux durant la grossesse ? Ces risques sont-ils les mêmes en cas de microprolactinome ou en cas de macroprolactinome ?

Le second problème est plus foetal : en cas de traitement par agonistes dopaminergiques préalable à la grossesse (qui avait permis de normaliser la prolactinémie et de démarrer la grossesse et, en cas de macroprolactinome, de réduire le volume de la tumeur...), quel est le risque de poursuivre ce traitement pendant la grossesse ? Quels sont donc les risques tératogènes de ce traitement médical ? D'ailleurs, dans quelles conditions est-il indispensable de le poursuivre ?

Effet de la grossesse et de l'allaitement sur la taille des adénomes

Données rassurantes pour les microadénomes à PRL et incitant à la prudence en cas de macroprolactinome

Sur 85 patientes avec microadénome rapportées par Gemzell et Wang, seule une patiente a développé des céphalées et des troubles visuels à douze semaines d'aménorrhée, alors que trois patientes ont développé des céphalées ; dans tous les cas un traitement conservateur a été possible (13). Sur un total de 363 femmes (dix-neuf séries de la littérature, colligées par Molitch) présentant un microadénome à PRL dont l'évolution avait été suivie pendant la grossesse, seules cinq patientes (1,4 %) ont présenté une augmentation de volume symptomatique (c'est-à-dire céphalées et/ou troubles visuels) sans qu'il soit nécessaire d'avoir recours à un geste chirurgical (3, 12).

Parmi les 46 cas de macroadénome non traités, dans l'étude de Gemzell, 19 patientes ont présenté des céphalées et des troubles visuels, nécessitant, dans cinq cas, un traitement chirurgical, dans 1 cas, la mise en route d'un traitement par bromocriptine et, dans un cas, une corticothérapie (13). À l'inverse, chez les 70 femmes présentant un macroadénome qui avait été préalablement traité par chirurgie et/ou irradiation, seules deux femmes ont présenté des céphalées avec des troubles visuels et trois femmes des céphalées isolées (13). La compilation plus récente faite par Molitch donne des chiffres assez proches : chez les patientes présentant un macroadénome n'ayant été ni opéré ni traité par radiothérapie au préalable, le risque d'augmentation de volume semble supérieur : en effet, sur les 84 patientes avec macroadénome, 20 (soit 24 %) ont vu le volume de l'adénome augmenter, de façon symptomatique, justifiant le recours à un traitement par chirurgie chez 4 et par bromocriptine chez 15 d'entre elles (3, 12). Lorsque les patientes avaient été préalablement traitées (chirurgicalement ou par radiothérapie), l'augmentation symptomatique de l'adénome était observée chez 2 des 67 patientes (soit 3 %) qui étaient dans ce cas (3, 12).

Quelle que soit la taille de l'adénome, il peut survenir (mais c'est heureusement exceptionnel) une apoplexie hypophysaire, dont la grossesse a été signalée comme un possible facteur déclenchant (14). Céphalées violentes, nausées, vomissements, tableau pseudoméningé font alors pratiquer un scanner ou une IRM qui permettent le diagnostic, en montrant des images caractéristiques.

L'allaitement ne semble pas stimuler le volume tumoral des adénomes à PRL

Même si aucune donnée précise n'est disponible dans la littérature, il semble, d'après l'expérience de l'ensemble des équipes suivant des femmes avec un adénome à PRL, que l'allaitement ait moins d'effets sur l'augmentation du volume tumoral que ne l'a la grossesse elle-même. L'allaitement ne doit donc pas être contre-indiqué (2, 3).

Risques chez le fœtus des traitements par agonistes dopaminergiques

À l'heure actuelle, les principaux agonistes dopaminergiques disponibles en France sont d'une efficacité globalement équivalente pour réduire l'hyperprolactinémie (2, 3, 15-19) et diminuer le volume des macroadénomes (3, 16). Les agonistes dopaminergiques plus récents présentent, par rapport à la bromocriptine, l'avantage de pouvoir être administrés une fois par jour (quinagolide) (20-23) ou 1 à 2 fois par semaine (cabergoline) (2, 15, 19, 24, 25). De plus, dans les rares cas de résistance à la bromocriptine, une meilleure efficacité thérapeutique est parfois obtenue avec le quinagolide... mais surtout avec la cabergoline (21, 24-28), même si quelques patientes résistantes à un agoniste dopaminergique, le sont souvent aussi aux autres, quoique de façon moins marquée...

Risques liés à l'utilisation de bromocriptine pendant la grossesse

On dispose donc maintenant de beaucoup de données de pharmacovigilance sur les effets fœtaux du traitement par la bromocriptine, administrée au cours de la grossesse, soit pour réduire le volume tumoral d'un macroadénome augmentant de taille pendant la grossesse, soit parce que le traitement avait été poursuivi depuis le début de la grossesse.

Dans l'étude new-yorkaise d'évaluation du risque visuel des adénomes pendant la grossesse, parmi les femmes chez qui il a fallu réintroduire de la bromocriptine, le risque d'avortement spontané est de 27 %, chiffre comparable aux données rapportées dans la population générale (29).

L'effet tératogène semble extrêmement faible, s'il existe, puisque chez les enfants de plus de 100 femmes ayant pris de la bromocriptine entre la 20^e semaine et la 41^e semaine, seules deux malformations congénitales ont été relevées (10).

Les études de suivi au long cours effectuées auprès de 64 enfants, âgés de 6 mois à 9 ans, et dont les mères avaient pris de la bromocriptine pendant les quatre premières semaines de la grossesse n'ont pas, non plus, mis en évidence d'anomalie (30).

Risques liés à l'utilisation de quinagolide pendant la grossesse

Là encore, même si la prudence oblige à recommander, en l'absence d'expérience clinique suffisante, d'interrompre le traitement par quinagolide en cas de grossesse, sauf indication médicale précise (par exemple en cas de macroadénome dont la symptomatologie risque de s'aggraver au cours de la grossesse si le quinagolide est arrêté), l'utilisation du quinagolide pendant la grossesse ne semble pas associée à un risque tératogène net. Les données expérimentales chez l'animal ont montré l'absence de potentiel embryotoxique ou tératogène du quinagolide. Chez l'Homme, les données de 167 grossesses sous quinagolide en début de grossesse, enregistrées chez 150 patientes sont disponibles : le taux de fausses couches (24 pour 169 grossesses, soit 14 %), et celui des malformations fœtales (4,4 %) se situent dans la moyenne de la population générale (23).

Risques liés à l'utilisation de cabergoline pendant la grossesse

Les études chez l'animal ont montré que la cabergoline traversait le placenta, mais aucun effet tératogène n'a été démontré. Chez l'Homme, on ne dispose pas de données sur le passage transplacentaire de la cabergoline. Les seules données disponibles proviennent d'essais cliniques au cours desquels les femmes ont démarré une grossesse sous cabergoline. Sur une série de 226 grossesses chez 205 femmes traitées par cabergoline, 13 % se sont terminées par une fausse-couche spontanée et un taux de 3,3 % de malformations majeures (5 sur 151) a été enregistré, taux considéré là encore comme comparables à ceux de la population générale (31, 32).

Recommandations pour la prise en charge, avant et pendant la grossesse, des femmes présentant un microadénome à prolactine (2, 9, 10, 12, 15, 18)***Chez les femmes présentant une hyperprolactinémie et un microadénome et souhaitant être enceintes, quelle attitude thérapeutique recommander ? (fig. 3)***

Le diagnostic d'hyperprolactinémie est généralement fait chez une femme jeune, souvent à l'occasion d'un bilan d'infertilité. Un souhait de grossesse se manifesterait donc tôt ou tard chez la patiente. Même si, en cas de microadénome hypophysaire, deux options thérapeutiques sont possibles – traitement par agoniste dopaminergique ou adénectomie par voie trans-sphénoïdale (3, 15, 33) –, en cas de désir de grossesse, il semble licite de proposer, en première intention, un traitement par agoniste dopaminergique compte tenu de l'excellente efficacité de cette drogue dans la restauration de l'ovulation et du très faible risque d'augmentation de volume tumoral pendant la grossesse, même si, comme nous l'avons vu, on arrête l'agoniste dopaminergique dès que la grossesse a débuté. La chirurgie par voie trans-sphénoïdale, quant à elle, est capable de réduire les concentrations de PRL chez 75 % des patientes et a l'avantage d'éliminer toute arrière-pensée d'évolution tumorale, mais elle s'accompagne d'un risque, certes très faible lorsque l'on a affaire à un neurochirurgien expérimenté, d'insuffisance antéhypophysaire qui rendra plus aléatoire le déclenchement de la grossesse.

Quoi qu'il en soit, une grossesse peut être obtenue chez 80 à 87 % des patientes ayant un microprolactinome, qu'elles soient traitées par bromocriptine ou qu'elles aient été opérées (3, 15, 33).

Chez les femmes présentant un microprolactinome et déjà opérées, lorsque la grossesse démarre, quelle doit être la surveillance ?

Chez les femmes traitées préalablement par la chirurgie et enceintes, le risque tumoral est quasi nul. La surveillance de la prolactinémie est inutile (la PRL

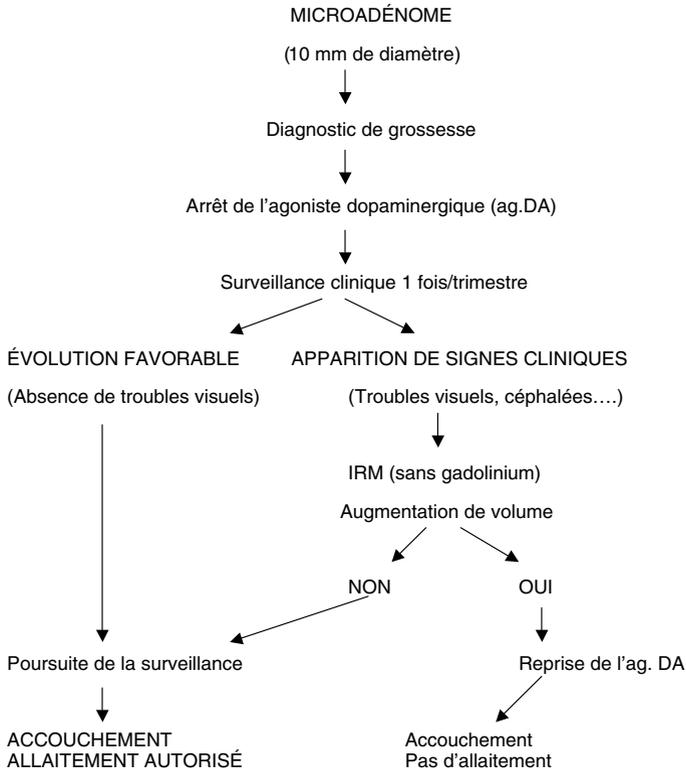


Fig. 3 – Stratégie de prise en charge des microadénomes à PRL pendant la grossesse.

va augmenter comme durant toute grossesse) et il n'y a pas de corrélation entre l'éventuelle augmentation de la taille et l'augmentation de la PRL (34). L'allaitement est bien évidemment autorisé.

Chez les femmes présentant un microprolactinome et traitées par agoniste dopaminergique, quelle attitude adopter lorsque la grossesse démarre ?

Chez les femmes traitées par agoniste dopaminergique, quel qu'il soit, dès le diagnostic de grossesse porté, le traitement doit être interrompu. Le contrôle des concentrations de PRL durant la grossesse ne présente aucun intérêt : chez certaines patientes, celles-ci augmentent dès l'arrêt du traitement, alors que chez d'autres, elles restent stables. De toute façon, il n'y a pas de corrélation entre la remontée de la prolactinémie et l'augmentation éventuelle du volume des adénomes (34). Compte tenu de la faible incidence d'augmentation de volume tumoral en cas de microprolactinome, il ne paraît pas licite de proposer une surveillance visuelle systématique. L'analyse du champ visuel sera donc réservée, de même que l'imagerie, aux patientes présentant des signes cliniques. Bien évidemment, en cas d'apparition de troubles visuels et

d'augmentation du volume tumoral, confirmée par une IRM (celle-ci peut être effectuée dès le troisième mois de la grossesse, en évitant l'administration de gadolinium), il est licite de réintroduire un traitement par bromocriptine (3, 11, 12, 15, 33).

Recommandations pour la prise en charge, avant et pendant la grossesse, des femmes présentant un macroadénome à prolactine (2, 3, 9, 10, 12, 18, 20) (fig. 4)

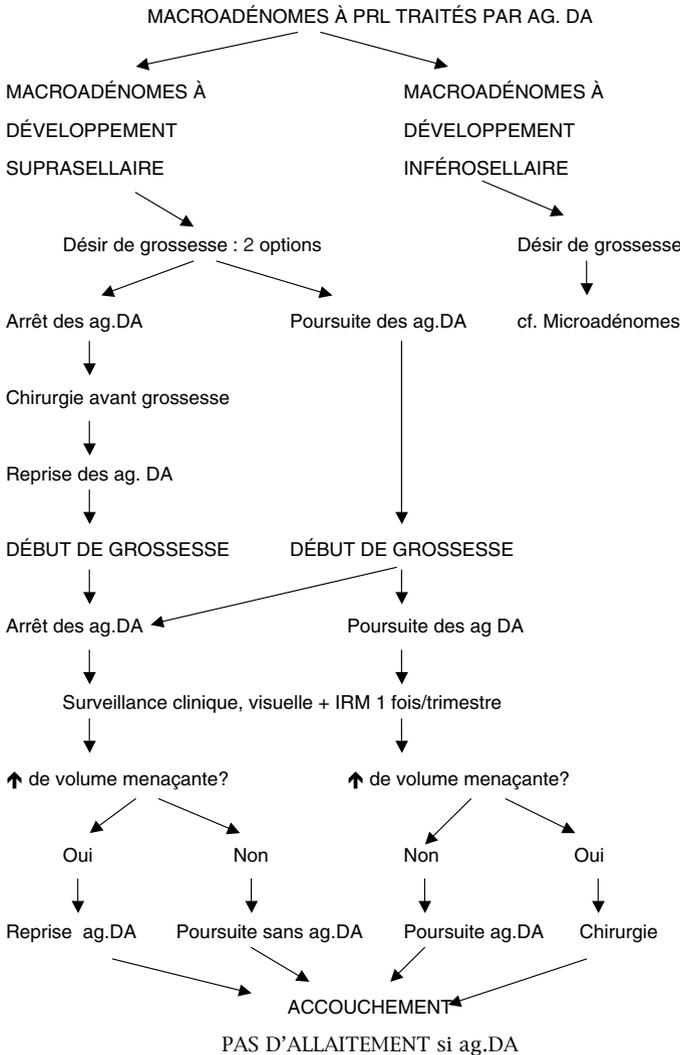


Fig. 4 – Stratégie de prise en charge des macroadénomes à PRL (> 12 mm) pendant la grossesse.

Indépendamment de la grossesse, actuellement, le traitement de première intention des macroprolactinomes repose sur le traitement médicamenteux car le traitement chirurgical, s'il permet une réduction tumorale est, dans la grande majorité des cas, incapable de normaliser la PRL et un traitement médical par les agonistes dopaminergiques sera de toute façon nécessaire après l'intervention. À l'inverse, le traitement de première intention des macroprolactinomes par les agonistes dopaminergiques permet, non seulement de normaliser la PRL, mais surtout, dans 75 % des cas, de réduire de façon substantielle (souvent mieux que ne l'aurait fait le neurochirurgien !) le volume tumoral. Beaucoup de patientes sont donc actuellement traitées par agonistes dopaminergiques seuls et n'ont pas été opérées au moment où elles souhaitent une grossesse.

En cas de macroadénome à développement intrasellaire, latérosellaire ou inférosellaire, ne risquant pas de menacer le chiasma

Si l'adénome est intrasellaire ou encore s'il s'est surtout développé vers le bas (sinus sphénoïdal) ou latéralement (sinus caverneux) et ne menace pas le chiasma optique, il est peu vraisemblable qu'une telle lésion risque d'augmenter suffisamment pour entraîner des complications sérieuses pendant la grossesse. Dans ces cas, il est vraisemblable que la même attitude que celle adoptée pour les microadénomes puisse être proposée. Une surveillance spécialisée, avec un recours, au moindre doute, à l'IRM, est indispensable (3, 10, 12). Là encore la surveillance de la PRL n'offre pas d'intérêt.

En cas de macroadénome à développement suprasellaire, risquant de menacer le chiasma si le volume tumoral augmente

Chez les femmes présentant un macroadénome de plus gros volume, avec extension suprasellaire, spontanément, sans traitement, le risque d'augmentation de volume pendant la grossesse est plus important : 15 à 35 % voire plus dans certaines séries, nous l'avons vu (3, 13, 29).

Avant la grossesse, quelle option thérapeutique (agoniste dopaminergique ou chirurgie) choisir ?

La première option consiste à faire précéder la grossesse d'une exérèse chirurgicale de l'adénome. Malheureusement, comme pour tous les macroadénomes à PRL, quelles que soient les qualités du neurochirurgien, inévitablement, cette exérèse sera incomplète et ne permettra pas de guérir la patiente (2, 3, 15, 33) : elle ne permettra que de diminuer le volume de la tumeur et donc de pouvoir envisager une grossesse : même si le volume tumoral augmente pendant la grossesse, la tumeur restera à distance des voies optiques et permettra de s'affranchir du risque de compression chiasmatic. Dans la mesure où l'exérèse chirurgicale ne normalise qu'exceptionnellement la prolactinémie, il sera néanmoins nécessaire de mettre en

route un traitement par agoniste dopaminergique après l'intervention chirurgicale afin de normaliser les concentrations de prolactine et de permettre une ovulation (2, 3, 15, 16, 33). Si le reliquat adénomateux est suffisamment à distance du chiasma, il sera alors possible d'interrompre l'agoniste dopaminergique dès le début de la grossesse et de suivre les patientes pendant la grossesse, au moyen de champs visuels voire, en cas de doute, d'IRM.

La deuxième option consiste à poursuivre l'administration de la bromocriptine de façon continue tout au long de la grossesse, sans l'interrompre. Cette attitude semble acceptable car les données concernant le risque tératogène des agonistes dopaminergiques et de la bromocriptine, en particulier, sont *a priori* rassurantes, nous l'avons vu ; même s'il faudrait probablement beaucoup plus de femmes traitées pour rassurer sur la totale innocuité de la prise de ces produits durant la grossesse (10, 29-31).

La troisième option à laquelle on a recours maintenant plus facilement, du fait des conditions excellentes de surveillance qu'offre l'analyse du champ visuel et surtout l'IRM, est la surveillance très rapprochée en arrêtant l'agoniste dopaminergique (surtout s'il s'est agi d'un traitement par cabergoline car ses effets sur l'adénome, tant d'un point de vue tumoral que sécrétoire, se prolongent bien au-delà de son interruption).

Au moment du diagnostic de grossesse, puis durant la grossesse, que faut-il faire ?

Chez les patientes présentant un macroadénome et traitées par bromocriptine seule ou qui ont été traitées par chirurgie avant la grossesse, une surveillance régulière du champ visuel chaque mois est recommandée. Une imagerie (IRM) sera proposée chez les patientes présentant des symptômes d'augmentation du volume tumoral (céphalées, troubles visuels). Une surveillance dans le post-partum est également nécessaire (2, 3, 10, 12, 29).

En cas de réaugmentation du volume tumoral symptomatique pendant la grossesse chez les patientes présentant un macroadénome, la réinstitution de la bromocriptine est probablement moins risquée pour la mère et le fœtus que le traitement chirurgical (toute chirurgie pendant la grossesse multiplie le risque de perte fœtale par 1,5 dans le premier trimestre et par 5 dans le second trimestre (10) (fig. 5). Exceptionnellement, certaines femmes présentent une résistance au traitement par bromocriptine, alors qu'elles sont sensibles au quinagolide. Une reprise de la croissance tumorale (alors que celle-ci était bien contrôlée, avant grossesse par quinagolide, au moment de l'introduction pendant la grossesse, de la bromocriptine (à la place du quinagolide dont la prescription pendant la grossesse, faute d'un recul insuffisant, n'est pas formellement recommandée) a pu être observée. En substituant la bromocriptine par la quinagolide, on peut observer une réduction tumorale permettant de poursuivre la grossesse sous quinagolide jusqu'à son terme (35). Le même type d'attitude devrait pouvoir être recommandé si seul le traitement par cabergoline est efficace.

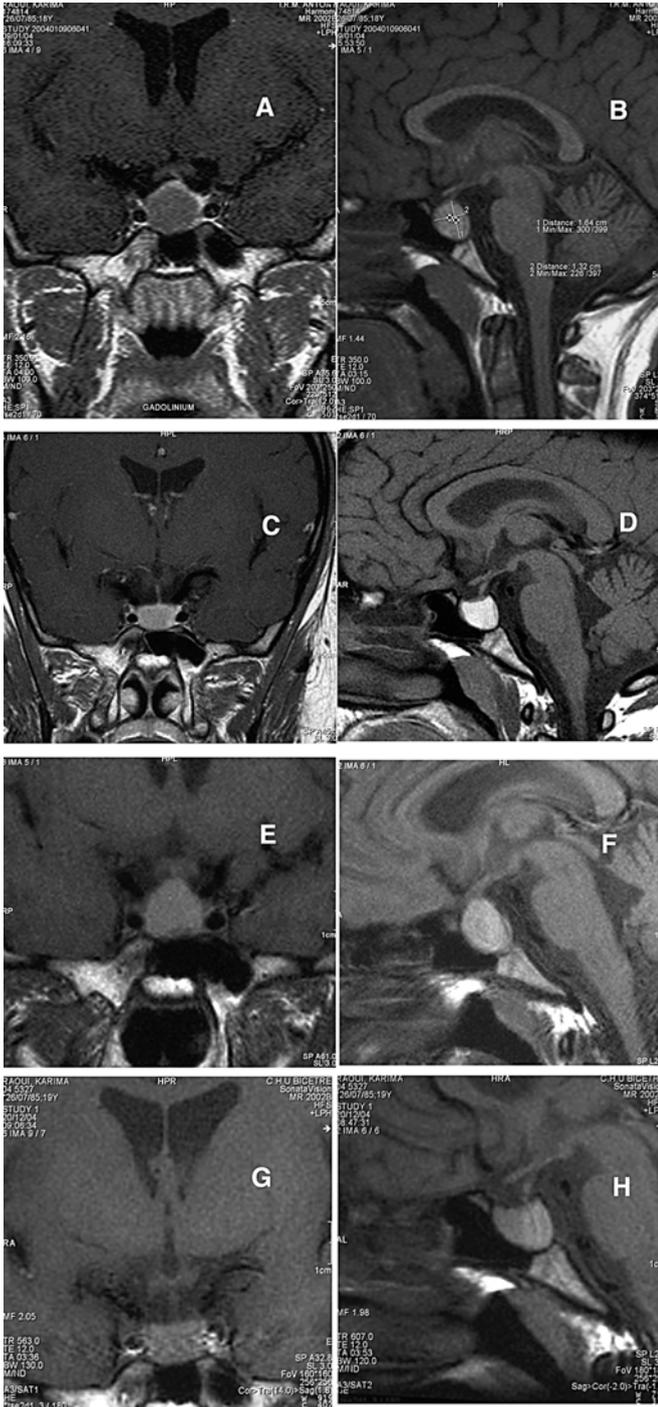


Fig. 5 – Évolution du volume tumoral chez une patiente présentant un macroadénome à PRL pendant la grossesse. IRM en coupe coronale (A) et sagittale (B) montrant le macroadénome au moment de la découverte de la maladie. Quelques mois après le début du traitement par agoniste dopaminergique, la PRL est normalisée et le volume de l'adénome a bien diminué (C : IRM, coupe coronale et D : IRM, coupe sagittale) permettant le démarrage d'une grossesse. Le traitement par agoniste dopaminergique est interrompu dès le diagnostic de grossesse, ce qui provoque en quelques semaines une réaugmentation du volume de l'adénome (E : IRM, coupe coronale et F : IRM, coupe sagittale) obligeant à reprendre le traitement par bromocriptine pour la fin de la grossesse, avec un excellent effet anti-tumoral (G : IRM, coupe coronale et H : IRM, coupe sagittale).

Bien évidemment en cas de non-réponse à la bromocriptine (et *a fortiori* au quinagolide ou à la cabergoline), un traitement chirurgical avec décompression tumorale, par voie trans-sphénoïdale, du macroadénome, pendant la grossesse est indispensable.

Effets de la grossesse sur l'histoire naturelle des adénomes à PRL

Grossesse et histoire naturelle des microprolactinomes

Chez des femmes porteuses de microadénome à PRL, des guérisons spontanées de l'hyperprolactinémie, permettant d'interrompre définitivement le traitement agoniste dopaminergique, ont été rapportées. Certains auteurs ont signalé que cette guérison de l'hyperprolactinémie était obtenue de façon plus fréquente au décours d'une grossesse (36, 37). Pour d'autres, la guérison n'est pas plus fréquente avec que sans grossesse (38, 39). Il ne faut pas non plus perdre de vue que certaines « guérisons » d'adénome à PRL... porté à tort, surtout dans les études anciennes où l'on ne disposait pas d'exams d'imagerie aussi fiables que maintenant, devant une banale hyperprolactinémie limite ou d'origine médicamenteuse – rappelons que c'est la cause la plus fréquente d'hyperprolactinémie (1) – ou encore d'une pseudo-hyperprolactinémie par macroprolactinémie (ces agrégats de PRL responsables d'artefacts de dosage) (40-42)... Si l'on prend ces précautions, seules quelques études indiscutables peuvent être conservées, mais elles semblent assez remarquablement convergentes pour considérer que 35 % environ des femmes présentant un authentique microadénome à PRL voient se normaliser leur prolactinémie après une grossesse (43-46) alors que 15 % environ des femmes qui n'ont jamais eu de grossesse normalisent leur prolactinémie spontanément et peuvent se passer d'un traitement agoniste dopaminergique (46).

Grossesse et histoire naturelle des macroprolactinomes

En revanche, il est clair qu'en cas de macroprolactinome, la grossesse ne permet jamais d'obtenir de normalisation de la prolactinémie sans recourir à un agoniste dopaminergique (25).

Conclusion

Les adénomes à PRL ne constituent quasiment jamais une contre-indication à une grossesse mais imposent une surveillance très particulière et très différente en fonction du type d'adénome (microadénome ou macroadénome) en cause. Si les microadénomes à PRL ne présentent quasiment aucun risque d'évolution tumorale exposant à un risque visuel durant la grossesse, même

si le traitement médical par agoniste dopaminergique est interrompu, permettant généralement de se contenter d'une surveillance assez simple sans traitement et d'autoriser un allaitement, il n'en est pas de même des macroprolactinomes. Leur prise en charge est très spécialisée, obligeant, avant de pouvoir proposer une éventuelle interruption des agonistes dopaminergiques, d'avoir vérifié que le macroadénome en augmentant de taille pendant la grossesse ne risque pas de comprimer les voies optiques. Si ce risque est écarté, à condition de vérifier régulièrement, par un champ visuel et une IRM, l'absence d'augmentation menaçante de l'adénome, il est possible de se passer des agonistes dopaminergiques, quitte à les réintroduire si l'adénome réaugmente de taille de façon préoccupante. En revanche, si l'adénome reste menaçant pour le chiasma, certains préfèrent maintenir, tout au long de la grossesse, l'agoniste dopaminergique (en préférant la bromocriptine pour laquelle on dispose de plus de données sur l'absence d'effets tératogènes), sans beaucoup d'arrière-pensées, tant il est vrai que les données concernant la tolérance fœtale des agonistes dopaminergiques semblent rassurantes. Une autre solution est, dans ces cas de macroadénomes potentiellement menaçants pour le chiasma, de faire précéder la grossesse d'une réduction chirurgicale du volume tumoral dont on sait que, malheureusement, elle n'évitera pas le besoin, pour démarrer la grossesse, de recourir à un traitement agoniste dopaminergique (qui pourra être ensuite arrêté, la grossesse débutée), du fait de l'hyperprolactinémie postopératoire persistante quasi obligatoire en cas de macroprolactinome.

Impact de la grossesse sur l'évolution des adénomes à prolactine : l'expérience rémoise

Nous avons repris de manière rétrospective les résultats du suivi de 40 grossesses menées chez 23 patientes, d'âge moyen 25 ans, porteuses de macroadénomes (diamètre maximal 15 mm, concentration maximale de PRL 1 000 µg/l) dans 11 cas et de microadénomes dans 12 cas.

Lors du diagnostic, les signes cliniques étaient classiques : aménorrhée-galactorrhée dans plus de 80 % des cas, céphalées dans 40 % des cas, prise de poids dans 50 % des cas. Aucune patiente n'avait de retentissement visuel.

Le traitement proposé avant la première grossesse avait été chirurgical chez 5 d'entre elles (mais sans succès 4 fois), médical (bromocriptine et cabergoline) pour toutes les patientes sauf une. La majorité des grossesses a été induite par bromocriptine, 2 par cabergoline, 2 par quinagolide, 1 par lisuride ; puis le traitement a été interrompu sauf dans 3 cas. Le délai moyen entre le souhait et l'obtention d'une grossesse après le diagnostic de l'adénome était de 6 mois.

En cours de grossesse et lors du post-partum, un taux de 7,5 % de fausses couches spontanées a été observé (identique à celui de la population générale), ainsi que des céphalées en cours de grossesse dans 15 % des cas.

L'allaitement était toujours autorisé et un tiers des femmes ont allaité (comme dans la population générale).

Le retour de couches a été « spontané » (mais un peu de bromocriptine n'est-il pas passé par là?) dans 45 % des cas et un retour de cycles spontanés réguliers a été observé dans 22 % des cas.

La mesure de la taille de l'adénome en post-partum (3 mois en moyenne) montre que, dans 60 % des cas, les patientes conservent le bénéfice du traitement préalable alors que les agonistes dopaminergiques ont été interrompus de nombreux mois.

Dans 20 % des cas, l'adénome est revenu à sa taille de prétraitement et dans 1 cas il a discrètement augmenté de volume. Dans 20 % des cas, l'évaluation n'a pas été faite mais les patientes n'étaient pas symptomatiques.

La prolactinémie dans le post-partum est inférieure aux concentrations de prolactine mesurées au moment du diagnostic dans 50 % des cas; elle a augmenté dans 30 % des cas et est restée stable dans 7,5 % des cas. Cette évolution est la même qu'il s'agisse des microadénomes ou des macroadénomes.

Globalement après la grossesse on constate :

- 4 cas d'augmentation de la taille de la tumeur, toujours modérée, sans signes cliniques, et toujours accessible à un traitement médical;
- 5 cas d'augmentation de la prolactinémie, avec, dans deux cas, apparition d'une résistance au traitement;
- 3 cas seulement de rémission clinique induits par la grossesse marqués par des cycles réguliers sans traitement dopaminergique, soit 13,6 % des femmes. Cette rémission persiste à long terme.

Ainsi, la grossesse semble avoir peu d'impact sur les adénomes à prolactine.

Le cas particulier d'une femme de 28 ans porteuse d'un macroadénome s'aggravant pendant la grossesse

Elle présentait l'adénome le plus volumineux de la série (15 mm de diamètre) et sa prolactinémie était très élevée (1 000 µg/l) au moment du diagnostic (fig. 6A).

La patiente nécessitant des doses importantes de bromocriptine, mal supportées, un traitement chirurgical fut décidé. Malheureusement, comme on pouvait s'y attendre, la prolactinémie resta élevée en postopératoire (278 µg/l) (fig. 6B) justifiant la reprise du traitement médical car la patiente souhaitait une grossesse.

Après le démarrage de la grossesse, la patiente arrêta son traitement (plutôt par inobservance). Au sixième mois de la grossesse, des céphalées font réaliser une IRM objectivant la récurrence de l'adénome à une taille identique à ce qui était observé en préopératoire (fig. 6C). La reprise de la bromocriptine à la dose de 7,5 mg/j est décidée permettant une disparition des symptômes.

Deux ans plus tard, lors de la deuxième grossesse, la patiente poursuit la bromocriptine sans interruption mais le même épisode (céphalées et augmentation de volume de l'adénome) se reproduit (fig. 6D), cédant à une augmentation de la posologie.

Plus récemment, la troisième grossesse a été encore plus difficile, l'adénome se développant dans le sinus caverneux (fig. 6E, à l'origine de céphalées



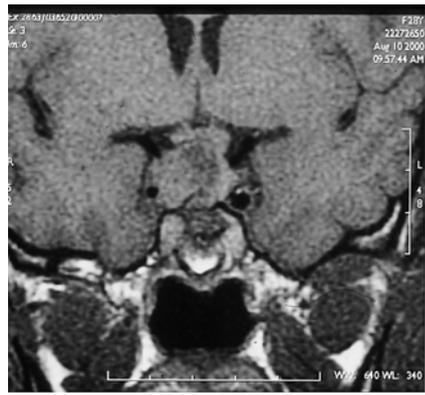
A



B



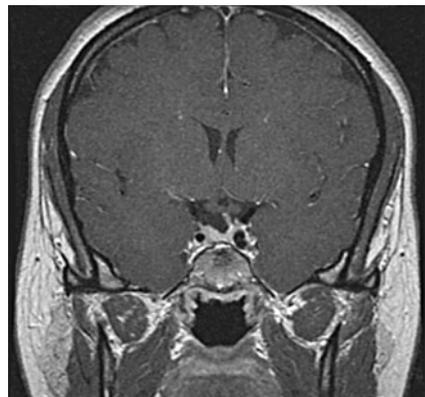
C



D



E



F

Fig. 6 – Évolution tumorale chez une patiente, à l'occasion de plusieurs grossesses. A. IRM préopératoire. Aménorrhée, galactorrhée PRL = 1 000 $\mu\text{g/l}$; B. IRM postopératoire Aménorrhée, galactorrhée, PRL = 278 $\mu\text{g/l}$; C. Première grossesse, taille maximale; D. Deuxième grossesse, taille maximale; E. Troisième grossesse; F. Retour de l'adénome dans la selle turcique après l'accouchement.

violentes, justifiant l'emploi de quinagolide à la dose 300 mg/j. L'accouchement sera provoqué dix jours plus tôt.

Chez cette patiente, chaque grossesse induit une croissance de l'adénome et une évolution sécrétoire (prolactinémie maximale de 850 µg/l malgré le traitement) et cela malgré la chirurgie première qui ne l'a ni guérie ni protégée. Son tissu adénomateux est très sensible aux œstrogènes, ce qui semble être une exception dans notre série d'adénomes (qui sont plus petits). Après l'accouchement, l'adénome reprend sa place au fond de la selle turcique sans aucune modification par rapport aux résultats antérieurs (fig. 6F).

Conclusions

La grossesse est le plus souvent sans impact sur le contrôle de l'adénome même lorsque le traitement est interrompu.

Le plus souvent, le traitement peut être interrompu sans problème pendant la grossesse.

Les poussées évolutives sont rares, mais peuvent être sévères et difficiles à prendre en charge.

La chirurgie incomplète d'un macroadénome ou d'un microadénome ne met pas à l'abri d'une poussée évolutive.

La grossesse ne guérit pas les adénomes.

Références

1. Vanderpump MP, French JM, Appleton D *et al.* (1998) The prevalence of hyperprolactinaemia and association with markers of autoimmune thyroid disease in survivors of the Wickham Survey cohort. *Clin Endocrinol (Oxf)* 48: 39-44
2. Chanson P, Schaison G (1997) Pathologie de la prolactine. In: Mauvais-Jarvis P, Schaison G, Touraine P (eds) *Médecine de la reproduction*. Flammarion Médecine-Sciences, Paris, pp 317-39
3. Molitch M (2002) Prolactinoma. In: Melmed S (ed) *The Pituitary*, 2nd ed. Blackwell Science Inc., Malden, Mas, USA, pp 455-95
4. Corenblum B, Donovan L (1993) The safety of physiological estrogen plus progestin replacement therapy and with oral contraceptive therapy in women with pathological hyperprolactinemia. *Fertil Steril* 59: 671-3
5. Fahy UM, Foster PA, Torode HW *et al.* (1992) The effect of combined estrogen/progestogen treatment in women with hyperprolactinemic amenorrhea. *Gynecol Endocrinol* 6: 183-8
6. Moulton PJ, Dacie JE, Rees LH, Besser GM (1982) Oral contraception in patients with hyperprolactinaemia. *Br Med J (Clin Res Ed)* 284: 868
7. Wingrave SJ, Kay CR, Vessey MP (1980) Oral contraceptives and pituitary adenomas. *Br Med J* 280: 685-6
8. Hattori N (1996) The frequency of macroprolactinemia in pregnant women and the heterogeneity of its etiologies. *J Clin Endocrinol Metab* 81: 586-90
9. Molitch ME (1985) Pregnancy and the hyperprolactinemic woman. *N Engl J Med* 312: 1364-70
10. Prager D, Braunstein GD (1995) Pituitary disorders during pregnancy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 24: 1-14
11. Chanson P (2000) Adénomes à prolactine et grossesse. *Méd Thérap Endocrinol* 2: 487-94

12. Molitch ME (2003) Pituitary tumors and pregnancy. *Growth Horm IGF Res* 13 Suppl A: S38-44
13. Gemzell C, Wang CF (1979) Outcome of pregnancy in women with pituitary adenoma. *Fertil Steril* 31: 363-72
14. Chanson P, Lepeintre JF, Ducreux D (2004) Management of pituitary apoplexy. *Expert Opin Pharmacother* 5: 1287-98
15. Chanson P (2000) Pituitary tumors: overview of therapeutic options. In: Becker KL (ed) *Principles and Practice of Endocrinology & Metabolism*, 3rd ed Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, pp 182-94
16. Bevan JS, Webster J, Burke CW, Scanlon MF (1992) Dopamine agonists and pituitary tumor shrinkage. *Endocr Rev* 13: 220-40
17. Vance ML, Evans WS, Thorner MO (1984) Drugs five years later. Bromocriptine. *Ann Intern Med* 100: 78-91
18. Schlechte JA (2003) Clinical practice. Prolactinoma. *N Engl J Med* 349: 2035-41
19. Rains CP, Bryson HM, Fitton A (1995) Cabergoline: a review of its pharmacological properties and therapeutic potential in the treatment of hyperprolactinemia and inhibition of lactation. *Drugs* 49: 255-79
20. Chanson P (1998) Traitement des adénomes hypophysaires. *Presse Med* 27: 2077-87
21. Vilar L, Burke CW (1994) Quinagolide efficacy and tolerability in hyperprolactinaemic patients who are resistant to or intolerant of bromocriptine. *Clin Endocrinol (Oxf)* 41: 821-6
22. van't Verlaat JW, Croughs RJ, Brownell J (1990) Treatment of macroprolactinomas with a new non-ergot, long-acting dopaminergic drug, CV 205-502. *Clin Endocrinol (Oxf)* 33: 619-24
23. Brownell J (1998) Quinagolide in hyperprolactinemia. *Rev Contemp Pharmacother* 9: 1-75
24. Biller BM, Molitch ME, Vance ML *et al.* (1996) Treatment of prolactin-secreting macroadenomas with the once-weekly dopamine agonist cabergoline. *J Clin Endocrinol Metab* 81: 2338-43
25. Webster J, Piscitelli G, Polli A *et al.* (1994) A comparison of cabergoline and bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemic amenorrhea. Cabergoline Comparative Study Group. *N Engl J Med* 331: 904-9
26. Brue T, Pellegrini I, Gunz G *et al.* (1992) Effects of the dopamine agonist CV 205-502 in human prolactinomas resistant to bromocriptine. *J Clin Endocrinol Metab* 74: 577-84
27. Colao A, Di Sarno A, Sarnacchiaro F *et al.* (1997) Prolactinomas resistant to standard dopamine agonists respond to chronic cabergoline treatment [see comments]. *J Clin Endocrinol Metab* 82: 876-83
28. Duranteau L, Chanson P, Lavoine A, Horlait S, *et al.* (1991) Effect of the new dopaminergic agonist CV 205-502 on plasma prolactin levels and tumour size in bromocriptine-resistant prolactinomas. *Clin Endocrinol (Oxf)* 34: 25-9
29. Kupersmith MJ, Rosenberg C, Kleinberg D (1994) Visual loss in pregnant women with pituitary adenomas. *Ann Intern Med* 121: 473-7
30. Raymond JB, Goldstein E, Konopka P *et al.* (1985) Follow-up of children born of bromocriptine-treated mothers. *Horm Res* 22: 239-46
31. Robert E, Musatti L, Piscitelli G, Ferrari CI (1996) Pregnancy outcome after treatment with the ergot derivative, cabergoline. *Reprod Toxicol* 10: 333-7
32. Ricci E, Parazzini F, Motta T *et al.* (2002) Pregnancy outcome after cabergoline treatment in early weeks of gestation. *Reprod Toxicol* 16: 791-3
33. Webster J (1999) Clinical management of prolactinomas. *Baillieres Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 13: 395-408
34. Divers WA Jr, Yen SS (1983) Prolactin-producing microadenomas in pregnancy. *Obstet Gynecol* 62: 425-9
35. Morange I, Barlier A, Pellegrini I *et al.* (1996) Prolactinomas resistant to bromocriptine: long-term efficacy of quinagolide and outcome of pregnancy. *Eur J Endocrinol* 135: 413-20
36. Bricaire C, Kerlan V, Kuttenn F, Mauvais-Jarvis P (1988) La grossesse : une modalité de guérison des adénomes à PRL? Dix-huit observations. *Presse Med* 17: 2117-9

37. Mornex R, Hugues B (1991) Remission of hyperprolactinemia after pregnancy [letter]. *N Engl J Med* 324: 60
38. Passos VQ, Souza JJ, Musolino NR, Bronstein MD (2002) Long-term follow-up of prolactinomas: normoprolactinemia after bromocriptine withdrawal. *J Clin Endocrinol Metab* 87: 3578-82
39. Colao A, Di Sarno A, Cappabianca P *et al.* (2003) Withdrawal of long-term cabergoline therapy for tumoral and nontumoral hyperprolactinemia. *N Engl J Med* 349: 2023-33
40. Leslie H, Courtney CH, Bell PM *et al.* (2001) Laboratory and clinical experience in 55 patients with macroprolactinemia identified by a simple polyethylene glycol precipitation method. *J Clin Endocrinol Metab* 86: 2743-6
41. Vallette-Kasic S, Morange-Ramos I, Selim A *et al.* (2002) Macroprolactinemia revisited: a study on 106 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 87: 581-8
42. Gibney J, Smith TP, McKenna TJ (2005) The impact on clinical practice of routine screening for macroprolactin. *J Clin Endocrinol Metab* 90: 3927-32
43. Moriondo P, Travaglini P, Nissim M *et al.* (1985) Bromocriptine treatment of microprolactinomas: evidence of stable prolactin decrease after drug withdrawal. *J Clin Endocrinol Metab* 60: 764-72
44. Omodei U, Falsetti L, Zanagnolo V *et al.* (1987) Pituitary microprolactinoma, bromocriptine, and pregnancy: follow-up of 74 cases. *Curr Ther Res* 42: 63-69
45. Crosignani PG, Mattei AM, Severini V *et al.* (1992) Long-term effects of time, medical treatment and pregnancy in 176 hyperprolactinemic women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 44: 175-80
46. Jeffcoate WJ, Pound N, Sturrock ND, Lambourne J (1996) Long-term follow-up of patients with hyperprolactinaemia. *Clin Endocrinol (Oxf)* 45: 299-303

Acromégalie et grossesse

Ph. Caron

Introduction

L'acromégalie représente l'ensemble des signes cliniques et biologiques liés à une hypersécrétion autonome d'hormone de croissance (GH) responsable d'une augmentation de la concentration de l'*insuline-like growth factor* (IGF-1), le plus souvent par un adénome hypophysaire. Affection rare dont la prévalence est de 40 à 70 cas par million d'habitants, l'acromégalie est diagnostiquée chez la femme le plus souvent au cours de la quatrième ou cinquième décennie de vie. L'hypersécrétion de GH et d'IGF-1 est responsable d'un syndrome clinique avec une modification des extrémités, des complications métaboliques (intolérance aux hydrates de carbone, diabète), cardiovasculaires (hypertension artérielle, cardiomyopathie, insuffisance coronarienne) et néoplasiques qui font le pronostic de l'affection. Le retentissement de l'hypersécrétion somatotrope et du syndrome tumoral hypophysaire sur l'axe gonadotrope explique la fréquence des troubles ovariens (aménorrhée, galactorrhée) et les problèmes d'infertilité observés chez les patientes présentant une acromégalie.

En 2005, moins de cent observations de grossesses avaient été rapportées chez des femmes présentant un adénome somatotrope. Le traitement d'une hypersécrétion de GH et d'IGF-1 secondaire à un adénome hypophysaire peut reposer sur une adénomectomie par voie rhinoseptale, une radiothérapie hypophysaire ou un traitement médical par les agonistes dopaminergiques, les analogues de la somatostatine ou par l'antagoniste du récepteur de la GH. Le contrôle de l'hypersécrétion de GH et d'IGF-1 peut augmenter la fertilité des patientes présentant un adénome somatotrope. Il est donc nécessaire de faire le point sur ce sujet en envisageant en particulier les points suivants :

- la physiologie de l'axe somatotrope au cours de la grossesse afin de rappeler les critères du diagnostic de l'acromégalie chez la femme enceinte ;
- les conséquences de la grossesse sur les paramètres hormonaux et sur l'adénome somatotrope ;
- le retentissement de l'hypersécrétion somatotrope (GH, IGF-1) au cours de la grossesse avec ses éventuelles conséquences maternelles et fœtales ;
- les conséquences du traitement chirurgical, radiothérapique et médicamenteux (agonistes dopaminergiques, analogues de la somatostatine) au cours des grossesses chez les patientes présentant une acromégalie.

Physiologie de l'axe somatotrope au cours de la grossesse

Chez la femme normale, la sécrétion hypophysaire de GH persiste pendant le premier trimestre de la grossesse. Cette sécrétion hypophysaire de GH est pulsatile et est sous la dépendance du gène GH-N présent sur le chromosome 17. À partir de la 15^e-17^e semaine de gestation, les cellules syncytiotrophoblastiques du placenta synthétisent la GH placentaire (GHp) sous la dépendance du gène GH-V (fig. 1) (11). Cette sécrétion de la GH placentaire est constante (18) et est responsable d'une augmentation de la concentration de l'IGF-1. Au cours de la deuxième moitié de la grossesse, par un mécanisme de rétrocontrôle négatif, l'augmentation de la concentration de l'IGF-1 va entraîner une diminution de la sécrétion hypophysaire de GH. Ainsi, au cours d'une grossesse normale, l'augmentation de l'IGF-1 après le premier trimestre de grossesse est indépendante de la GH hypophysaire; en effet, elle est observée chez les patientes présentant un déficit hypophysaire en GH, et est donc secondaire à la sécrétion de GH placentaire. Enfin, il existe une sécrétion placentaire de GHRH dont le rôle physiologique est inconnu.

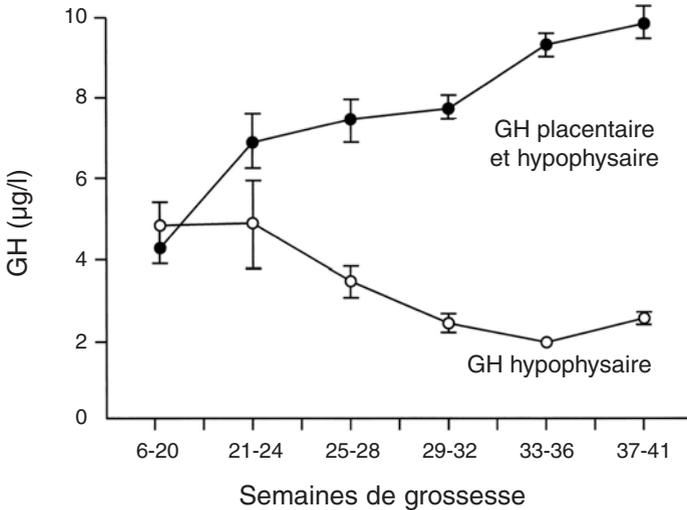


Fig. 1 – Évolution des concentrations plasmatiques de la GH hypophysaire et de la GH placentaire au cours d'une grossesse normale (d'après 11).

Chez une patiente présentant un adénome hypophysaire somatotrope, la sécrétion pulsatile (13-19 pics/jour) de GH persiste pendant toute la grossesse (4) malgré l'augmentation de la concentration de l'IGF-1 en deuxième partie de gestation secondaire à la sécrétion placentaire de GH (fig. 2) (5). Ainsi, au cours de la grossesse, la valeur de l'IGF-1 a peu d'intérêt pour faire le diagnostic d'acromégalie. En fait le diagnostic d'acromégalie pourra reposer

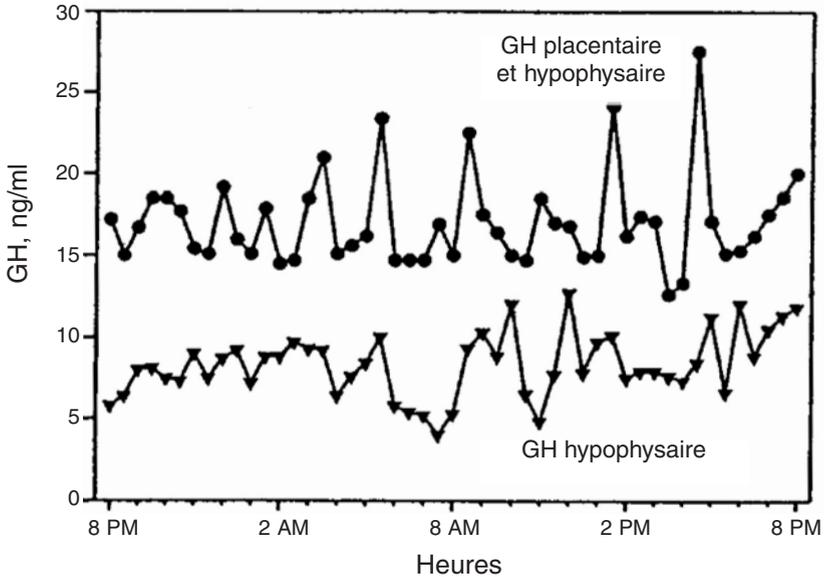


Fig. 2 – Profil des concentrations plasmatiques de la GH hypophysaire et de la GH placentaire au cours du huitième mois de grossesse chez une patiente acromégale (d'après 5).

sur la mise en évidence d'une sécrétion pulsatile de GH, sur une réponse de la GH au cours du test à la TRH présente chez 70 % des patientes (12), ou sur des dosages radio-immunologiques spécifiques qui peuvent faire la distinction entre la GH hypophysaire et la GH placentaire (21).

Épidémiologie

La survenue d'une grossesse chez une femme présentant une acromégalie est rare du fait du retentissement du volume adénomateux, de l'hyperprolactinémie fréquente et de l'hypersecrétion de GH et d'IGF-1 sur l'axe gonadotrope (33). Depuis la série de 34 grossesses rapportée par Abelove dans les années 1950 (2), 24 nouvelles grossesses étaient colligées en 1998 (25, 26), ce qui fait que dans la littérature, moins de 100 grossesses ont été rapportées chez des femmes présentant une acromégalie.

Le développement des moyens thérapeutiques chirurgicaux et médicamenteux des adénomes hypophysaires responsables d'une hypersecrétion de GH et d'IGF-1 fait qu'un nombre croissant de patientes acromégales en période d'activité génitale désirent une grossesse. Une étude rétrospective nationale réalisée sous l'égide du Club Français de l'Hypophyse est en cours et permettra d'enrichir les connaissances par l'étude de 59 nouvelles grossesses chez 43 femmes acromégales.

Une grossesse peut être diagnostiquée chez une patiente présentant des signes cliniques d'hypersecrétion somatotrope liés à un adénome hypophysaire

non diagnostiqué et donc non traité (2, 16, 26, 28, 39, 44, 46), après une adénomectomie hypophysaire (14, 26, 31), une radiothérapie hypophysaire (27), un traitement médicamenteux par les agonistes dopaminergiques essentiellement la bromocriptine (3, 16), ou les analogues de la somatostatine tels que l'octréotide et le lanréotide (14, 26, 31, 36). À ce jour et à notre connaissance, aucune grossesse n'a été rapportée chez une patiente traitée par l'antagoniste du récepteur de la GH. En cas d'insuffisance gonadotrope persistante, la grossesse peut survenir après un traitement d'induction d'ovulation (gonadotrophines, acétate de clomiphène) (19).

Conséquences de la grossesse sur l'acromégalie

Fonction somatotrope

Chez les patientes acromégales présentant une sécrétion autonome de GH hypophysaire, l'apparition de la sécrétion placentaire de GH entraîne une augmentation de la concentration de l'IGF-1 au cours de la deuxième partie de la gestation, pouvant expliquer l'aggravation des signes cliniques rapportée par certaines patientes (26). En fait, les changements des concentrations de la GH hypophysaire sont variables au cours de la grossesse, pouvant diminuer de plus de 50 % (15) ou augmenter au cours de la deuxième moitié de la gestation pour diminuer après l'accouchement, faisant alors envisager un rôle direct de stimulation des œstrogènes sur la sécrétion adénomateuse de GH (29). Par contre, une amélioration des signes cliniques et des symptômes d'acromégalie a été aussi rapportée au cours de la grossesse (14), parfois concomitante à une normalisation de la concentration de l'IGF-1 (15, 39, 43) pouvant être secondaire à l'efficacité d'une radiothérapie hypophysaire antérieure (27), à un traitement par les analogues de la somatostatine (32) ou rattachée à un état de résistance à la GH secondaire à l'hyperœstrogénie de la deuxième partie de la grossesse (13, 40).

Adénome somatotrope

Au cours d'une grossesse normale, le volume hypophysaire augmente de 45 % en moyenne (24, 42). En effet, l'hyperœstrogénie entraîne une hyperplasie des cellules lactotropes responsable d'une hyperprolactinémie, et une augmentation de la vascularisation et un œdème au sein de la glande hypophyse exposant classiquement au risque d'hémorragie, d'infarctus et d'apoplexie.

Chez les patientes présentant un adénome somatotrope, l'hyperœstrogénie entraîne, d'une part, l'hyperplasie lactotrope physiologique et, d'autre part, une augmentation du volume adénomateux pouvant être responsable d'un syndrome tumoral clinique avec céphalées et troubles du champ visuel. En fait une grossesse n'entraîne pas de complications tumorales chez les

patientes ayant un microadénome ou un résidu postchirurgical inférieur à 12 mm (23, 25, 26). Dans la littérature, une complication tumorale est observée le plus souvent chez les patientes présentant un macroadénome non opéré (26, 30) ou non diagnostiqué avant la grossesse (16, 44, 46). Ce syndrome tumoral peut être responsable d'une compression chiasmatique ou exceptionnellement d'une hypertension intracrânienne faisant envisager rarement un avortement thérapeutique en début de grossesse, la prescription d'agoniste dopaminergique (bromocriptine) (37, 41), une césarienne en cas de souffrance fœtale en fin de grossesse, ou une adénomectomie en post-partum (36).

Conséquences de l'acromégalie sur la grossesse

Complications maternelles

L'hypersécrétion chronique de GH et d'IGF-1 est responsable de complications métaboliques et cardiovasculaires classiques chez les patientes acromégales : l'effet hyperglycémiant de la GH est responsable d'une intolérance aux hydrates de carbone chez 50 à 60 % des patients et d'un diabète chez 15 à 30 % des sujets, la rétention hydrosodée est responsable d'une hypertension artérielle chez 25 à 35 % des acromégales et l'hypertrophie myocardique est responsable de troubles cardiaques chez 30 % des sujets acromégales.

Au cours de la grossesse, l'insulinorésistance secondaire à l'hypersécrétion somatotrope représente un risque potentiel de diabète gestationnel. De même, la rétention sodée et les modifications hémodynamiques pendant la grossesse pourraient entraîner un risque d'HTA gravidique et de complications cardiovasculaires. En fait, les données rapportées dans la littérature montrent l'absence d'augmentation significative de la fréquence de l'intolérance aux hydrates de carbone, de diabète, d'HTA et des complications cardiaques maternelles au cours de la grossesse (25, 26).

Complications fœtales

L'hypersécrétion somatotrope entraînant des modifications métaboliques (diabète) et cardiovasculaires (HTA, insuffisance coronarienne) pourrait être responsable de troubles de la vascularisation placentaire entraînant une diminution de la croissance et du développement fœtal. En fait, l'hypersécrétion somatotrope n'a pas d'effet néfaste chez le fœtus (23) ; il n'existe pas de complications obstétricales, de malformations congénitales chez les enfants nés de mères présentant une acromégalie. Les nouveau-nés ont une taille normale (25, 26) et une augmentation du poids de naissance a été rapportée chez les enfants nés de femmes dont le diagnostic d'acromégalie a été fait au cours de la grossesse (14), sans que cela soit corrélé à un déséquilibre métabolique.

Conséquences des traitements de l'acromégalie

Traitement chirurgical

Une adénomectomie chirurgicale a rarement été pratiquée au cours de la grossesse chez une patiente ayant une acromégalie (37). Une augmentation des avortements spontanés a été rapportée lorsque une intervention chirurgicale est pratiquée au cours du premier trimestre de la grossesse (5), et ils seraient alors secondaires aux produits utilisés pour l'anesthésie (7).

Traitement radiothérapique

Un adénome hypophysaire somatotrope diagnostiqué au cours d'une grossesse ne doit pas être traité par une radiothérapie hypophysaire du fait du délai nécessaire à son efficacité. Par contre de rares observations de grossesse survenant au cours de la radiothérapie d'un adénome somatotrope ont été rapportées (27). Ces grossesses ont été normales, sans survenue de complications maternelles ou fœtales.

Traitement par les agonistes dopaminergiques

Les agonistes dopaminergiques représentent le traitement médical des adénomes hypophysaires à prolactine (34). Les études publiées démontrent que la survenue d'une grossesse chez une patiente traitée par la bromocriptine n'est pas compliquée (pas de grossesse multiple, pas de malformation congénitale, pas d'effet tératogène et pas de problèmes de développement chez les enfants) (45). Les données, moins nombreuses pour le quinagolide ou la cabergoline, sont tout aussi rassurantes.

Le traitement par les agonistes dopaminergiques contrôle une hypersécrétion somatotrope chez 10 à 15 % des patients, surtout si elle est modérée et est liée à un adénome hypophysaire mixte (GH et prolactine) (1). D'autre part, les agonistes dopaminergiques diminuent l'hyperplasie lactotrope physiologique de la grossesse, qui peut participer au syndrome tumoral chez une patiente ayant un adénome somatotrope. En pratique, le traitement par les agonistes dopaminergiques devra être le plus souvent arrêté au moment du diagnostic de la grossesse. Certains auteurs continuent le traitement par la bromocriptine pendant toute la grossesse, et une diminution du poids de naissance du nouveau-né a été rapporté (23). Devant un syndrome tumoral hypophysaire apparaissant au cours de la deuxième moitié de la grossesse, un traitement par la bromocriptine est parfois indiqué afin de diminuer l'hyperplasie lactotrope associée à l'adénome somatotrope (28, 46).

Traitement par les analogues de la somatostatine

Les analogues de la somatostatine représentent le traitement médical de première intention chez les patients présentant une acromégalie. Ils entraînent un contrôle de l'hypersécrétion somatotrope chez 50 à 60 % des patients (22)

et une diminution du volume adénomateux dans 60 à 70 % des patients (6). Ainsi ils peuvent corriger les troubles ovariens (aménorrhée, spanioménorrhée) observés chez les femmes présentant une acromégalie et augmenter aussi leur fécondité par leurs propriétés d'antagonistes des opiacés (17). Sur le plan pratique, chez les femmes en période d'activité génitale bénéficiant d'un traitement par les analogues de la somatostatine pour un adénome somatotrope, une contraception efficace doit être discutée en l'absence de désir de grossesse.

À ce jour, une vingtaine d'observations de grossesse ont été rapportées au cours d'un traitement par les analogues de la somatostatine*, le plus souvent chez des patientes ayant un adénome somatotrope. Le traitement par les analogues de la somatostatine a été le plus souvent arrêté dès le diagnostic de la grossesse (8, 31, 32, 37, 38, 41, 43, 44). En cas de cosécrétion de prolactine, un traitement par la bromocriptine peut alors être instauré (35). Au décours d'un traitement par les analogues de la somatostatine, une fausse-couche précoce au troisième mois de grossesse a été rapportée (26). Il n'existe pas d'augmentation de la fréquence de malformation congénitale ou fœtale que ce soit avec l'octréotide ou le lanréotide. Parfois le traitement par les analogues de la somatostatine est continué pendant toute ou partie de la grossesse. Les céphalées rebelles présentées par la patiente peuvent s'amenuiser (14). Le plus souvent, il n'existe pas de trouble du développement fœtal, mais un retard de croissance intra-utérin réversible avec une diminution de la posologie de l'analogue a été rapporté (20). Le traitement par les analogues de la somatostatine (octréotide sous-cutané) au cours de la deuxième moitié de la grossesse n'altère pas la sécrétion physiologique de la GH placentaire (10) et n'entraîne pas de modification des concentrations de GH, IGF-1, prolactine et de TSH chez le fœtus malgré son passage transplacentaire (9). Enfin, il n'existe pas d'altération du développement postnatal chez les enfants nés de femmes ayant été traitées par les analogues de la somatostatine au cours de la grossesse (expérience personnelle). Malgré ces données rassurantes rapportées au cours des grossesses chez les patientes traitées par les analogues de la somatostatine, ce traitement doit être arrêté dès le diagnostic de la grossesse. En effet, chez les patientes présentant une hypersécrétion somatotrope chronique, l'arrêt du traitement par les analogues de la somatostatine pendant neuf à douze mois ne semble pas pouvoir influencer le pronostic à long terme de cette affection. Pour certains auteurs, les analogues de la somatostatine pourraient être poursuivis pendant la grossesse. Chez quelques patients, les céphalées rebelles diminuent (14).

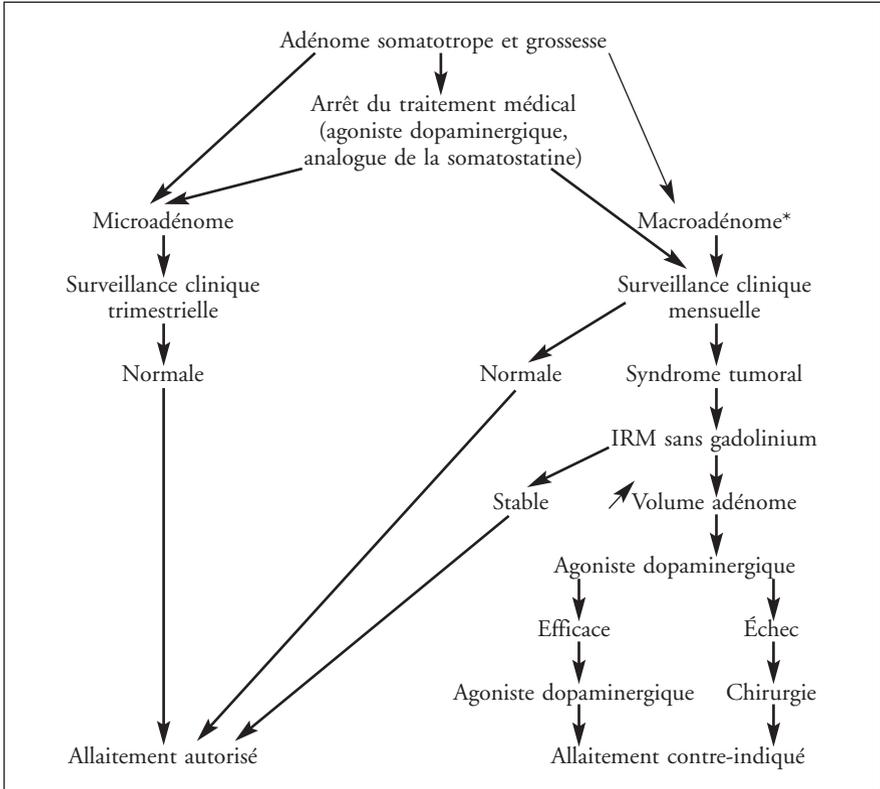
Traitement d'induction d'ovulation

Un article récent rapporte la naissance de triplets chez une patiente présentant une acromégalie et ayant bénéficié d'un traitement pour une infertilité (19). Du fait d'une augmentation de la réponse ovarienne aux gonadotrophines chez les patientes ayant une hypersécrétion de GH, les auteurs

* Le traitement par l'octréotide et lanréotide est contre-indiqué en cas de grossesse.

suggèrent que les protocoles de stimulation ovarienne soient adaptés afin de prévenir les risques d'hyper-stimulation ovarienne et de grossesses multiples chez les femmes présentant une insuffisance gonadotrope et un adénome somatotrope.

Conduite à tenir pratique



* Pour les macroadénomes somatotrope, une réduction du volume de l'adénome et un bilan neuroradiologique (IRM, champ visuel) doivent être envisagés avant le début de la grossesse.

Conclusion

Une grossesse n'est pas contre-indiquée chez la majorité des patientes présentant un adénome hypophysaire responsable d'une acromégalie traitée ou en cours de traitement.

L'hypersécrétion somatotrope n'entraîne pas de complications maternelles et fetales et le plus souvent la grossesse n'aggrave pas l'adénome somatotrope préexistant.

Les agonistes dopaminergiques et les analogues de la somatostatine augmentent la fertilité des patientes ayant une acromégalie imposant une contraception efficace chez les femmes en période d'activité génitale. Ces traitements doivent être arrêtés dès le diagnostic de la grossesse, et une surveillance clinique doit alors être proposée à ces patientes pendant toute la grossesse.

Un bilan clinique, hormonal et neuroradiologique doit être réalisé trois mois après l'accouchement ou après la fin de l'allaitement chez les patientes ayant un adénome somatotrope responsable d'une acromégalie.

Références

1. Abs R, Verhelst J, Maiter D *et al.* (1998) Cabergoline in the treatment of acromegaly: a study in 64 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 83: 374-8
2. Abelove WA, Rupp JJ, Paschkis KE (1954) Acromegaly and pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 14: 32
3. Aono T, Shioji T, Kohno M *et al.* (1976) Pregnancy following 2-bromo-alpha-ergocryptine (CB-154)-induced ovulation in an acromegalic patient with galactorrhea and amenorrhea. *Fertil Steril* 27: 341-4
4. Barkan AL, Stred SE, Reno K *et al.* (1989) Increased growth hormone pulse frequency in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 69: 1225-33
5. Beckers A, Stevenaert A, Foidart JM *et al.* (1990) Placental and pituitary growth hormone secretion during pregnancy in acromegalic women. *J Clin Endocrinol Metab* 71: 725-31
6. Bevan JS (2005) The antitumoral effects of somatostatin analog therapy in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 90: 1856-63
7. Brodsky JB, Cohen EN, Brown BW Jr *et al.* (1980) Surgery during pregnancy and fetal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 138: 1165-7
8. Bronstein MD, Salgado LR, de Castro Musolino NR (2002) Medical management of pituitary adenomas: the special case of management of the pregnant woman. *Pituitary* 5: 99-107
9. Caron P, Gerbeau C, Pradayrol L (1995) Maternal-fetal transfer of octreotide. *N Engl J Med* 333: 601-2 (letter)
10. Caron Ph, Gerbeau Ch, Pradayrol L *et al.* (1996) Successful pregnancy in an infertile woman with a thyrotropin-secreting macroadenoma treated with somatostatin analog (octreotide). *J Clin Endocrinol Metab* 81: 1164-8
11. Caufriez A, Frankenne F, Hennen G, Copinschi G (1993) Regulation of maternal IGF-1 by placental GH in normal and abnormal human pregnancies. *Am J Physiol* 265: E572-E577
12. Chang-De Moranville BM, Jackson IMD (1992) Diagnosis and endocrine testing in acromegaly. *Endocrinol Metab Clin North Am* 21: 649-68
13. Clemmons DR, Underwood LE, Ridgway E *et al.* (1980) Estradiol treatment of acromegaly: reduction of immunoreactive somatomedin-C and improvement in metabolic status. *Am J Med* 69: 571-5
14. Colao A, Merola B, Ferone D, Lombardi G (1997) Acromegaly *J Clin Endocrinol Metab* 82: 2777-81
15. Cozzi R, Attanasio R, Barausse M (2004) Pregnancy in acromegaly: a one-center experience. 12th International Congress of Endocrinology, Lisbonne, August 31-September 3 abstract P 385
16. Cundy T, Grundy EN, Melville H, Sheldom J (1984) Bromocriptine treatment of acromegaly following spontaneous conception. *Fertil Steril* 42: 134-6
17. de Menis E, Billeci D, Marton E, Gussoni G (1999) Uneventful pregnancy in an acromegalic patient treated with slow-release lanreotide: a case report. *J Clin Endocrinol Metab* 84: 1489

18. Eriksson L, Frankenne F, Eden S *et al.* (1989) Growth hormone 24-h serum profiles during pregnancy: lack of pulsatility for the secretion of the placental variant. *Brit J Obstet Gynaecol* 96: 949-53
19. Esfandiari N, Gotlieb L, Casper RF (2005) Live birth of healthy triplets after *in vitro* fertilization and embryo transfer in an acromegalic woman with elevated growth hormone. *Fertil Steril* 83: 1041-3
20. Fassnacht M, Capeller B, Arlt W (2001) Octreotide LAR treatment throughout pregnancy in an acromegalic woman. *Clin Endocrinol* 55: 411-5
21. Frankenne F, Closset J, Gomez F *et al.* (1988) The physiology of growth hormones (GHs) in pregnant women and partial characterization of the placental GH variant. *J Clin Endocr Metab* 66: 1171-80
22. Freda PU, Katznelson L, Van der Lely AJ *et al.* (2005) Long-acting somatostatin analog therapy of acromegaly: a meta-analysis. *J Clin Endocr Metab* 90, 4465-73
23. Frohman LA (2001) Pituitary tumors in pregnancy. *The Endocrinologist* 11: 399-406
24. Gonzalez JG, Elizondo G, Saldivar D *et al.* (1988) Pituitary gland growth during normal pregnancy: an *in vivo* study using magnetic resonance imaging. *Am J Med* 85: 217-20
25. Herman-Bonert V, Melmed S (2001) Pregnancy and acromegaly. In: Bronstein MD (ed.), *Pituitary tumors and pregnancy*, Kluwer Academic Publishers, Norwell, MA, pp. 109-21
26. Herman-Bonert V, Sliverstov, Melmed S (1998) Pregnancy in acromegaly: successful therapeutic outcome. *J Clin Endocrinol Metab* 83: 727-31
27. Hiel T, Ziegler R, Kasperk C (2000) Pregnancy in persistent acromegaly. *Clin Endocrinol*, 53: 262-3
28. Hisano M, Sakata M, Watanabe N *et al.* (2005) An acromegalic woman first diagnosed in pregnancy. *Arch Gynecol Obstet* 23: 1-3
29. Ho KY, Evans WS, Blizzard RM *et al.* (1987) Effects of sex and age on the 24-hour profile of growth hormone secretion in man: importance of endogenous estradiol concentrations. *J Clin Endocr Metab* 64: 51-8
30. Kupersmith MJ, Rosenberg C, Kleinberg D (1994) Visual loss in pregnant women with pituitary adenomas. *Ann Intern Med* 121: 473-7
31. Landolt AM, Schmid J, Wimpfheimer C (1989) Successful pregnancy in a previously infertile woman treated with SMS-201-995 for acromegaly. *N Engl J Med* 320: 671-2
32. Mikhail N (2002) Octreotide treatment of acromegaly during pregnancy. *Mayo Clin Proc* 77: 297-8
33. Molitch ME (1992) Clinical manifestations of acromegaly. *Endocrinol Metab Clin North Am* 21: 597-614
34. Molitch ME (1999) Medical treatment of prolactinomas. *Endocrinol Metab Clin North Am* 28: 158-69
35. Molitch ME (2006) Pituitary disorders during pregnancy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 35: 99-116
36. Montini M, Pagani G, Gianola D *et al.* (1990) Acromegaly and primary amenorrhea: ovulation and pregnancy induced by SMS 201-995 and bromocriptine. *J Endocrinol Invest* 13: 193.
37. Mozas J, Ocon E, Lopez de la Torre M *et al.* (1999) Successful pregnancy in a woman with acromegaly treated with somatostatin analog (octreotide) prior to surgical resection. *Int J Gynecol Obstet* 65: 71-3
38. Neal JM (2000) Successful pregnancy in a woman with acromegaly treated with octreotide. *Endoc Pract* 6: 148-50
39. Okada Y, Morimoto I, Ejima K *et al.* (1997) A case of active acromegalic woman with a marked increase in serum insulin-like growth factor-1 levels after delivery. *Endocr J* 44: 117-20
40. Parkinson C, Ryder WDJ, Trainer PJ (2001) The relationship between serum GH and serum IGF-1 in acromegaly is gender-specific. *J Clin Endocrinol Metab* 86: 5240-4
41. Sanchez R, Boix E, del Pino Navarro M, Pico A (1999) Gestacion en una paciente acromegalica tratada con lanreotida y bromocriptina. *Med Clin-Barcelona* 113: 198
42. Scheithauer BW, Sano T, Kovacs KT *et al.* (1990) The pituitary gland in pregnancy: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 69 cases. *Mayo Clin Proc* 65: 461-74

43. Serri O, Lanoie G (2003) Successful pregnancy in a woman with acromegaly treated with octreotide long-acting release. *Endocrinologist* 13: 17-9
44. Takeuchi K, Funakoshi T, Oomori S, Maruo T (1999) Successful pregnancy in an acromegalic woman treated with octreotide. *Obstet Gynecol* 93: 848
45. Turkalj I, Braun P, Krupp P (1982) Surveillance of bromocriptine in pregnancy. *JAMA* 247: 1589-91
46. Yap AS, Clouston WM, Mortimer RH, Drake RF (1990) Acromegaly first diagnosed in pregnancy: the role of bromocriptine therapy. *Am J Obstet Gynecol* 163: 477-8

Syndrome de Cushing et grossesse

J. Bertherat

Introduction

Le diagnostic et la prise en charge du syndrome de Cushing au cours de la grossesse soulèvent de nombreuses questions dont les réponses sont encore mal documentées. La physiologie de l'axe corticotrope est profondément modifiée durant la grossesse normale. Ceci complique l'exploration clinique et biologique pour le diagnostic d'hypercorticisme chez la femme enceinte. Le syndrome de Cushing étant une cause classique d'hypogonadisme et d'infertilité les observations de grossesse au cours d'un hypercorticisme évolutif sont limitées. Enfin, les thérapeutiques médicales ou chirurgicales classiques du syndrome de Cushing sont souvent délicates ou contre-indiquées au cours de la grossesse.

Ce chapitre analysera ces différents aspects de la physiologie de l'axe corticotrope au cours de la grossesse et de la prise en charge diagnostique et thérapeutique du syndrome de Cushing chez la femme enceinte.

Physiologie de l'axe corticotrope au cours de la grossesse

Des modifications importantes de l'axe corticotrope sont observées durant la grossesse normale. Ces modifications sont secondaires à la sécrétion de stéroïdes mais aussi d'hormones peptidiques en quantité importante par l'unité fœtoplacentaire. Elles doivent être connues pour établir le diagnostic d'une anomalie de l'axe corticotrope chez une femme enceinte, et pour adapter le traitement d'une pathologie corticosurrénalienne au cours de la grossesse.

Les taux de la CRH (*corticotroping-releasing hormone*) circulante augmentent dès la huitième semaine de gestation et peuvent être multipliés par un facteur allant de 100 à 1 000 (1). La CRH plasmatique est d'origine placentaire. Le récepteur de la CRH est exprimé dans le placenta et l'utérus. Malgré cette élévation des taux de la CRH, la protéine porteuse de ce peptide (CRH-BP) n'est pas modifiée durant les deux premiers trimestres de la grossesse, et baisse même au cours du dernier trimestre. Cette baisse des taux de CRH-BP avant le terme pourrait conduire à l'augmentation de la CRH biodispo-

nible dont le rôle physiologique sur la grossesse et le déclenchement de l'accouchement n'est pas encore bien compris (2). On a cependant suggéré un rôle possible d'horloge biologique aux variations de l'axe corticotrope durant la grossesse (3). Bien qu'une stimulation de la sécrétion d'ACTH hypophysaire par la CRH circulante d'origine placentaire soit envisageable, il n'a pas été démontré de corrélation au cours du troisième trimestre entre les variations circadiennes des taux d'ACTH, CRH et cortisol (4). Les taux d'ACTH maternels ne sont pas non plus corrélés avec le terme.

Le placenta exprime aussi le gène du précurseur de l'ACTH : la pro-opiomélanocortine (POMC). Alors que la POMC circulante n'est pas détectable en dehors de la grossesse, elle le devient à partir de la huitième semaine de gestation. Le pic plasmatique est atteint à la vingtième semaine, puis les taux de POMC restent stables (5). Il existe une corrélation inverse entre les taux d'HCG et de POMC rapportés au terme de la grossesse. Les concentrations de POMC sont maximales dans le sang rétroplacentaire. Les taux plasmatiques de POMC comme ceux de la CRH sont plus élevés dans les grossesses multiples.

L'activité du cortex surrénal est augmentée au cours de la grossesse normale (fig. 1). Le cortisol plasmatique double dès le début de la grossesse, essentiellement par augmentation de sa protéine de transport la CBG (*corticosteroid-*

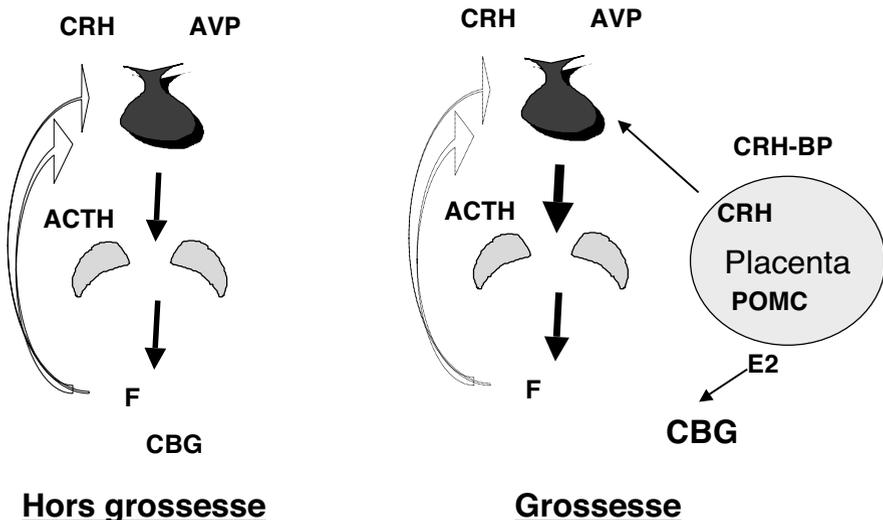


Fig. 1 – Physiologie de l'axe corticotrope au cours de la grossesse.

Le schéma représente la physiologie de l'axe corticotrope : à gauche en dehors de la grossesse et à droite durant la grossesse. La CRH et la POMC d'origine placentaire pourraient stimuler l'activité de l'axe et participer à l'augmentation de la production de cortisol. Les œstrogènes placentaires entraînent une élévation des taux de la Corticosteroid-Binding Protein (CBG) participant à l'élévation du cortisol plasmatique. AVP : vasopressine ; CRH-BP : protéine de liaison de la CRH ; E2 : œstradiol ; F : composé F ou cortisol.

binding globulin). Cette augmentation est attribuée aux œstrogènes et explique facilement une partie au moins de l'élévation du cortisol total. Le doublement de la CBG au cours de la grossesse conduit à la réduction du catabolisme hépatique du cortisol et donc à l'augmentation de sa demi-vie. Une augmentation du cortisol libre est cependant aussi observée durant la grossesse. Ceci est objectivé par la mesure de la cortisolurie sur 24 heures et le cortisol salivaire (fig. 2). Le rythme nyctéméral du cortisol est conservé. Le cortisol libre urinaire des 24 heures s'élève significativement en fin de grossesse. Il a été suggéré que l'augmentation de la production de cortisol au cours de la grossesse puisse aussi être liée à un état de résistance relative aux glucocorticoïdes en rapport avec l'effet antiglucocorticoïde de la progestérone. Une corrélation significative entre les taux de cortisol salivaire et les taux sanguins de progestérone est observée en fin de grossesse (6). Une réduction de l'effet inhibiteur des glucocorticoïdes exogènes sur l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénal a été bien démontré. Au cours du second et du troisième trimestre de la grossesse, la diminution de la cortisolémie après administration de 1 mg de dexaméthasone est deux fois moins nette qu'en dehors de la grossesse (7). Cette modification de la réponse à la dexaméthasone peut persister durant deux à trois semaines après l'accouchement (8).

Il est donc tout aussi possible que l'ACTH et la CRH placentaire participent à cette stimulation de l'activité de la corticosurrénale, ou que le point d'équilibre du rétrocontrôle négatif du cortisol sur l'axe corticotrope au niveau hypothalamo-hypophysaire soit plus élevé. La sensibilité du cortex surrénal à l'action stimulatrice de l'ACTH est augmentée au cours de la grossesse. La réponse du cortisol et de l'aldostérone à la stimulation par le test au Synacthène® à faible dose est en effet augmentée au cours de la grossesse (9). Une réduction de la réponse hypophysaire à l'effet stimulant de la CRH a été observée mais de façon inconstante (10).

Les sécrétions d'aldostérone, de désoxycorticostérone (DOC) et de rénine sont augmentées par le développement d'un hyperaldostérosisme secondaire (11). Les taux élevés de progestérone peuvent aussi avoir un effet par liaison compétitive sur le récepteur aux minéralocorticoïdes. La testostérone libre salivaire ne se modifie pas de façon significative en début de grossesse, alors que la testostérone totale plasmatique, en raison de l'élévation de la *sex-hormone-binding globulin* augmente précocement (12, 13). La delta 4 androstènedione, peu liée, augmente plus modérément. Le sulfate de déhydro-épiandrostérone, très peu lié, diminue par augmentation de sa clairance métabolique.

Lors de l'accouchement, il est observé une augmentation des taux maternels de CRH, ACTH et cortisol. Une diminution avec retour à des taux identiques à ceux des femmes non enceintes est observée au quatrième jour du post-partum. Une phase transitoire d'hyporéactivité de l'axe corticotrope rappelant celle observée lors de la correction d'un hypercortisolisme a été décrite (1).

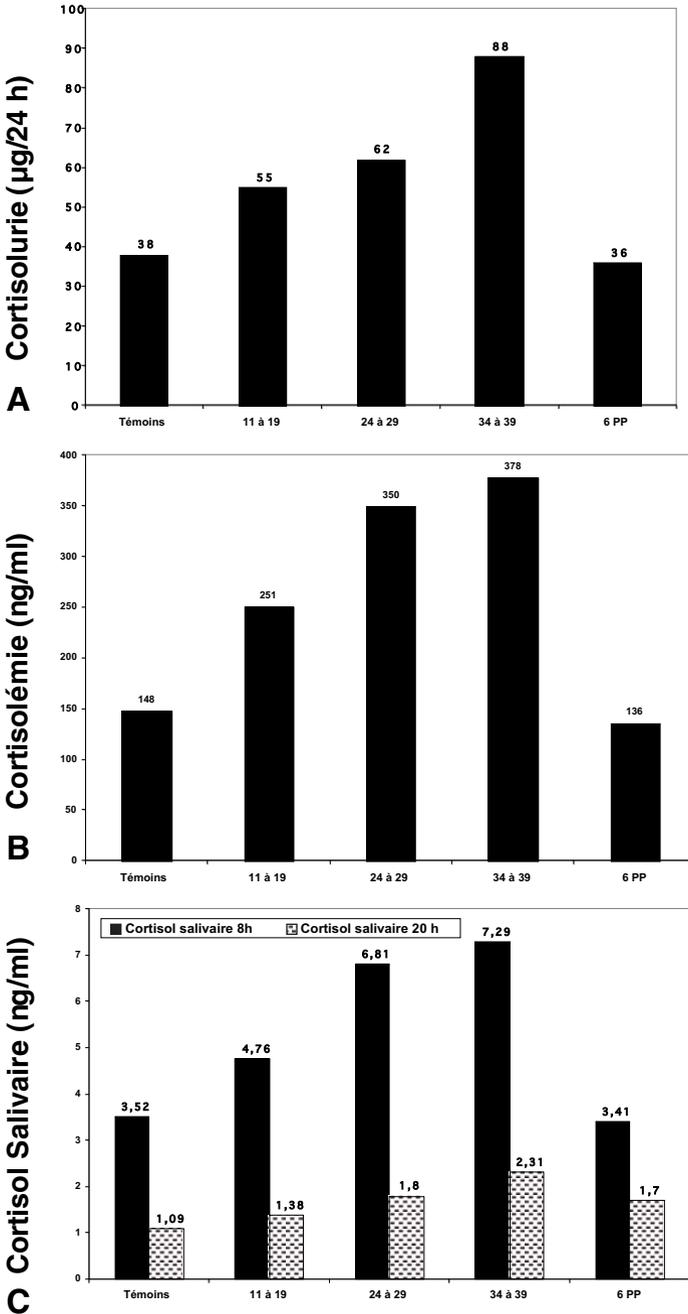


Fig. 2 – Variations de la cortisolurie, cortisolémie et du cortisol salivaire au cours de la grossesse (d’après Laudat *et al.*, 13).

Les valeurs de cortisol sont rapportées chez des femmes non enceintes (témoins), enceintes en fonction du terme (classé en semaine d’aménorrhée) et 6 semaines après l’accouchement (6 PP). A : cortisolurie par 24 heures. B : cortisolémie à 9 h. C : cortisol salivaire à 8 h et 20 h.

Syndrome de Cushing au cours de la grossesse et ses conséquences materno-fœtales

Le syndrome de Cushing entraînant habituellement un hypogonadisme, la survenue d'une grossesse au cours d'un hypercortisolisme évolutif est rare. Chez les femmes présentant une maladie de Cushing, la sévérité de l'hypercortisolisme est corrélée avec les troubles des règles et l'hypogonadisme. La cortisolémie au cours du nyctémère, en particulier à minuit, est en effet plus élevée chez les patientes en aménorrhée. L'élévation du cortisol, plus que celle des androgènes, est liée à la baisse des taux circulants d'œstradiol (14). D'une certaine façon, ce lien entre la sévérité de l'hypercortisolisme et l'hypogonadisme limite la possibilité de survenue d'une grossesse spontanée chez les patientes présentant un syndrome de Cushing, en particulier sévère.

Plus d'une centaine d'observations de patientes ayant présenté une grossesse au cours d'un syndrome de Cushing ont cependant été publiées (12, 15). L'âge gestationnel moyen au diagnostic est de dix-huit semaines (10). Le diagnostic du syndrome de Cushing est parfois difficile, et l'hypercortisolisme pose très souvent des problèmes thérapeutiques délicats. La morbidité, voire la mortalité, maternelle et fœtale est élevée au cours du syndrome de Cushing, justifiant une contraception efficace chez une femme en période d'activité génitale présentant une maladie non contrôlée.

Les complications maternelles d'un syndrome de Cushing non contrôlé sont fréquentes, survenant dans plus de deux tiers des cas (tableau I). Ces complications sont représentées avant tout par l'hypertension artérielle et le diabète, survenant dans respectivement 60 % et 26 % des cas. Une pré-éclampsie ou éclampsie est observée chez une patiente sur dix. Les complications cardiovasculaires et psychiatriques s'observent dans 5 à 7 % des cas. Sur 105 cas rapportés dans la littérature depuis 1953, trois décès maternels ont été signalés (15).

Tableau I – Complications maternelles de la grossesse au cours du syndrome de Cushing.

	Littérature (15)	Cochin*
N	105	27
	%	%
HTA	60	55
Diabète	26	19
Pré-éclampsie	10	20
Cardiovasculaire	7	7
Troubles psychiatriques	5	4
Décès	3	0

À partir d'une revue de 105 grossesses citées dans la littérature (15) et de 27 patientes suivies à l'Hôpital Cochin (*) [série réactualisée par rapport à la publication de B. Guilhaume *et al.* (12)].

Les complications fœtales (tableau II) sont très nombreuses et un accouchement prématuré est fréquent (65 % des cas). Le retard de croissance intra-utérin est observé dans un quart des cas et la mortalité périnatale élevée (12 %). Les risques de malformations ne semblent pas augmentés. Insuffisance surrénale et virilisation fœtale sont rares. Seuls trois cas d'insuffisance surrénalienne néonatale ont été publiés (15), dont un pourrait être lié à un traitement substitutif par dexaméthasone chez la mère (16). Le cortisol maternel est inactivé en cortisone par le placenta et le foie immature du fœtus ne peut suffisamment le convertir en cortisol (17). Cette inactivation doit participer à une protection de l'axe corticotrope fœtal. De la même façon, l'aromaturation des androgènes par le placenta protège au moins en partie un fœtus féminin d'une virilisation. Un seul cas de virilisation a été publié (12). De même des signes évocateurs d'hypercortisolisme « passif » chez le nouveau-né ne semblent pas avoir été observés.

Tableau II – Complications fœtales de la grossesse au cours du syndrome de Cushing.

	Littérature (15)	Cochin*
N	105	27
	%	%
Prématurité	65	66
Hypotrophie	26	18
Mortalité périnatale	12	8

À partir d'une revue de 105 grossesses citées dans la littérature (15) et de 27 patientes suivies à l'Hôpital Cochin (*) [série réactualisée par rapport à la publication de B. Guilhaume *et al.* (12)].

Diagnostic positif et étiologique du syndrome de Cushing au cours de la grossesse

Le diagnostic d'hypercortisolisme au cours de la grossesse est difficile à évoquer, certains signes (prise de poids) étant attribués à tort à la grossesse ou à une toxémie gravidique (hypertension). Il faut rechercher des signes plus spécifiques mais inconstants (hyperandrogénie et/ou signes d'hypercatabolisme protidique par exemple). Le diagnostic positif se fait essentiellement sur le dosage du cortisol libre urinaire, du cortisol salivaire à 24 heures (18). Ces dosages sont préférables à celui du cortisol plasmatique qui est augmenté par le doublement du taux de CBG (seule la fraction libre du cortisol passant dans l'urine et la salive). Même si la production de cortisol augmente au cours de la grossesse normale, le rythme nyctéméral du cortisol est préservé (fig. 2). Les normes précises au cours de la grossesse pour le diagnostic positif d'hypercorticisme n'ont cependant pas été établies. Concernant la cortisolurie, elle reste interprétable assez facilement

au cours du premier trimestre de la grossesse, mais au-delà l'élévation physiologique nécessite d'avoir une franche augmentation (> 2-3 fois la normale) pour être considérée comme pathologique (fig. 2). Pour la cortisolurie aussi nous manquons de normes pour le diagnostic positif d'hypercorticisme. Dans certains cas le test de freinage par la dexaméthasone à dose faible peut être utile, mais comme expliqué plus haut la suppression de la sécrétion endogène de cortisol par la dexaméthasone n'est pas toujours normale au cours de la grossesse. Le diagnostic étiologique repose principalement sur le dosage d'ACTH plasmatique, ainsi que les données de l'échographie surrénalienne et surtout de l'IRM surrénalienne et/ou hypophysaire sans injection de gadolinium.

L'étiologie du syndrome de Cushing diagnostiqué lors de la grossesse est particulière (tableau III). En dehors de la grossesse, la maladie de Cushing est la cause principale chez l'adulte (70 %). Au cours de la grossesse, les tumeurs de la surrénale sont plus fréquentes (> 55 % des cas). Dans la série des patientes suivies à l'hôpital Cochin (12), une relative prépondérance des corticosurrénales malins est même observée (tableau III). Cette observation suggère un rôle particulier de certaines hormones comme les IGFs, l'HCG, les œstrogènes ou la progestérone dans le développement de ces tumeurs surrénaliennes pendant la grossesse. De façon intéressante, certaines causes surrénaliennes rares comme la dysplasie micronodulaire pigmentée des surrénales (PPNAD) pourraient être stimulées par la grossesse (19, 20). Un rôle stimulant des stéroïdes sexuels dans cette situation a pu être observé *in*

Tableau III – Étiologies du syndrome de Cushing au cours de la grossesse.

Étiologie des syndromes de Cushing (%) dans la population générale [* à partir de 809 patients suivis à l'Hôpital Cochin, voir référence (34)], et chez la femme enceinte à partir d'une revue de 95 patientes citées dans la littérature [** voir référence (15)] et 27 patientes suivies à l'Hôpital Cochin (***) [série réactualisée par rapport à la publication de B. Guilhaume *et al.* (12)].

Étiologies	Hors grossesse* N : 809 %	Grossesse (littérature**) N : 95 %	Grossesse (série Cochin***) N : 27 %
Maladie de Cushing	68	30	26
Adénome surrénalien	14	44	33
Corticosurrénales	11	17	30
ACTH ectopique	7	4	7
PPNAD	1		4
Indéterminée ou autre		5	

À partir d'une revue de 105 grossesses citées dans la littérature (15) et de 27 patientes suivies à l'Hôpital Cochin (*) [série réactualisée par rapport à la publication de B. Guilhaume *et al.* (12)].

vitro (20). Un cas d'hypercortisolisme secondaire à une hyperplasie macronodulaire avec réponse illégitime du cortisol à la stimulation par la LH diagnostiqué chez une femme ménopausée pourrait avoir été stimulé durant la grossesse (21). Il pourrait en être de même de certaines observations à ce jour inexplicables de syndrome de Cushing ACTH-indépendant transitoire de la grossesse (22).

Le diagnostic étiologique du syndrome de Cushing repose sur le dosage d'ACTH pour différencier les causes surrénales (ACTH-indépendantes) de la maladie de Cushing et de la sécrétion ectopique d'ACTH (ACTH-dépendante). En dehors de la grossesse, il est admis qu'un taux basal d'ACTH plasmatique inférieur à 5 pg/ml correspond à une cause surrénale. Un taux d'ACTH plasmatique supérieur à 15 pg/ml permet le diagnostic d'une cause ACTH-dépendante. Entre 5 et 15 pg/ml, le test au CRH peut être utile. Ceci reste applicable à la grossesse mais il faut cependant être prudent dans l'interprétation des résultats et le seuil diagnostique. Il a en effet été observé chez certaines patientes enceintes présentant une cause surrénale d'hypercorticisme un ACTH non suffisamment supprimé (10). Ceci pourrait s'expliquer par l'effet stimulant de la CRH placentaire sur l'axe hypothalamo-hypophysaire (23). Le test de freinage fort à la dexaméthasone (8 mg) pourrait être utile dans ces cas délicats au cours de la grossesse. Il est par contre certainement moins discriminant qu'en dehors de la grossesse pour différencier la maladie de Cushing de la sécrétion ectopique d'ACTH. Le test à la CRH a pu être utilisé au cours de la grossesse dans de rares observations (23). Dans le cas de la maladie de Cushing, il semble pouvoir apporter une aide au diagnostic par la mise en évidence d'une réponse de l'ACTH à la stimulation, comme en dehors de la grossesse. Cependant l'innocuité, la valeur diagnostique et l'interprétation du test à la CRH au cours de la grossesse n'ont pas été établies. Dans de rares cas, le cathétérisme des sinus pétreux a été effectué au cours de la grossesse pour ce diagnostic étiologique (23). La place de cette exploration invasive chez la femme enceinte est cependant très difficile à préciser aujourd'hui. Il ne doit pouvoir s'envisager qu'en dernier recours chez une patiente pour laquelle une chirurgie hypophysaire est envisagée au cours de la grossesse si le diagnostic de maladie de Cushing est confirmé, alors que l'IRM hypophysaire n'est pas suffisamment contributive.

La morphologie surrénale au cours de la grossesse peut s'étudier par échographie. Cet examen permet en règle de visualiser les tumeurs de la surrénale, même s'il est moins performant que le scanner (habituellement pratiqué en dehors de la grossesse) pour la détection des petites lésions et la caractérisation tissulaire. L'IRM sans injection de gadolinium peut être employée pour visualiser les surrénales mais principalement l'hypophyse chez la femme enceinte. Le bénéfice de son utilisation au cours du premier trimestre doit cependant être bien pesé compte tenu de l'incertitude de sa totale innocuité. Dans la maladie de Cushing, l'absence d'injection de produit de contraste limite cependant nettement la sensibilité de l'examen et l'analyse des lésions hypophysaires.

Traitement du syndrome de Cushing au cours de la grossesse

Le syndrome de Cushing au cours de la grossesse est associé, comme nous l'avons vu, à de nombreuses complications materno-fœtales. Il serait logique que le contrôle de l'hypersecrétion de cortisol en cours de grossesse limite la survenue ou l'importance de ces complications. La prise en charge thérapeutique de la femme enceinte présentant un syndrome de Cushing étant très variable suivant les situations, ceci n'a pas encore été démontré. Certaines observations montrent malheureusement la survenue de complications après corrections du syndrome de Cushing au cours de la grossesse (10). Cependant une revue de la littérature récente, colligeant l'ensemble des cas publiés de syndrome de Cushing chez la femme enceinte, montre que le taux de naissance vivante serait plus élevé chez les femmes dont l'hypercorticisme est traité durant la grossesse que chez les patientes non traitées (89 % *versus* 76 %). Par contre la prématurité et les retards de croissance ne semblent pas réduits chez les femmes traitées. Il est cependant important de souligner que la rareté du syndrome de Cushing et l'hétérogénéité de la prise en charge des cas publiés rendent impossible à ce jour de conclure cette question.

Compte tenu de cette difficulté, le traitement de l'hypercortisolisme de la femme enceinte s'effectue en centre spécialisé et nécessite une prise en charge multidisciplinaire conjointe d'une équipe d'endocrinologues, d'obstétriciens, de chirurgiens spécialisés dans la chirurgie endocrine ou hypophysaire. Les indications sont certainement fonction du terme, de l'étiologie, de l'évolutivité de l'hypercortisolisme, de la réponse au traitement symptomatique. Ce dernier est souvent un élément majeur de la prise en charge et a été dans certaines formes peu évolutives de la maladie de Cushing le seul traitement réalisé durant la grossesse. Certaines grossesse survenant chez des patientes présentant une maladie de Cushing modérée peuvent même parfois avoir une évolution satisfaisante avec une simple surveillance (24). La gravité du corticosurrénalome malin rend très souhaitable un geste chirurgical rapide dans l'espoir d'améliorer le pronostic de cette grave maladie. En cas d'adénome surrénalien, la chirurgie peut être différée si le traitement symptomatique est efficace. L'incertitude sur la nature histologique de la tumeur et la sévérité du syndrome de Cushing de la grossesse lié à l'adénome surrénalien conduit cependant très souvent à intervenir en cours de grossesse. Dans la maladie de Cushing avec adénome hypophysaire visualisé, l'adénomectomie par voie transsphénoïdale se discute surtout en milieu de grossesse. Vingt pour cent seulement des patientes publiées ayant présenté une maladie de Cushing ont bénéficié d'une chirurgie hypophysaire au cours de la grossesse (25).

L'OP'DDD est formellement contre-indiqué en raison de sa tératogénicité. Rappelons qu'une durée de 6 à 12 mois est nécessaire après l'interruption d'un traitement par mitotane pour l'élimination de l'OP'DDD qui est stocké dans les tissus. Un cas d'anomalies embryonnaires imputables à l'OP'DDD a été rapporté (26). Les autres inhibiteurs de la synthèse du

cortisol (kétoconazole, aminoglutéthimide, métopirone) sont en théorie contre-indiqués. Onze patientes traitées par métopirone ont cependant été rapportées dans la littérature (10). Une amélioration de l'hypercortisolisme sous métopirone est habituellement signalé (27, 28). Un cas d'insuffisance surrénale fœtale a été rapporté chez un nouveau-né d'une mère traitée par métopirone (16). La stimulation des précurseurs ayant une activité minéralocorticoïde peut cependant induire une hypertension et l'évolution vers la pré-éclampsie. L'aminoglutéthimide a été associé à la virilisation de fœtus féminins et est apparenté à la thalidomide, ce qui suggère un potentiel tératogène (15). Il en est de même du kétoconazole qui pourrait bloquer la stéroïdogenèse surrénalienne mais aussi gonadique du fœtus. Cependant trois cas de grossesse sous kétoconazole ont été rapportés (10). Cet antifongique pourrait donc être une alternative chez des patientes intolérantes à la métopirone et pour lesquelles un traitement médical est important. À la naissance, une réanimation doit être prévue pour le nouveau-né, en raison des risques d'hypoglycémie mais rarement d'insuffisance surrénale. Les problèmes néonataux sont avant tout liés à la fréquente prématurité et aux risques qui y sont associés.

Grossesse après prise en charge d'un syndrome de Cushing

Une grossesse au décours d'un syndrome de Cushing peut être possible mais demande au préalable une évaluation soigneuse et spécialisée de la situation. Le rôle de la grossesse sur la survenue d'une récurrence ou de l'évolutivité d'un adénome corticotrope ne peut être précisé avec les données actuelles de la littérature. L'expression des récepteurs aux stéroïdes sexuels (œstrogènes et progestérone) serait plutôt faible et limitée dans les adénomes corticotropes (29-31). Les observations de nécrose d'adénome hypophysaire corticotrope pendant ou au décours de la grossesse sont exceptionnelles (32).

Une grossesse après traitement d'un corticosurrénalome malin ne doit pas, sauf cas particulier et après un recul suffisant, être conseillée en raison du risque théorique de reprise évolutive. Un traitement par OP³DDD contre-indique une grossesse jusqu'à constatation d'une mitotanémié effondrée. Ce médicament étant stocké dans le tissu adipeux, son élimination peut demander plusieurs mois. Il est donc souvent recommandé d'attendre 6 à 12 mois après l'arrêt du traitement avant la mise en route d'une grossesse. Enfin une grossesse chez une patiente présentant une insuffisance surrénale séquelle du traitement chirurgical, ou plus rarement médical, d'un syndrome de Cushing nécessite la même adaptation du traitement substitutif que pour les autres étiologies de ce déficit hormonal (33). Sous réserve d'une surveillance spécialisée et adaptée ainsi que la prise des précautions habituelles d'apport de glucocorticoïde par voie parentérale lors de l'accouchement, cette situation ne pose que rarement un problème majeur.

Références

1. Mastorakos G, Ilias I (2000) Maternal hypothalamic-pituitary-adrenal axis in pregnancy and the postpartum period. Postpartum-related disorders. *Ann N Y Acad Sci* 900: 95-106
2. Berkowitz GS, Lapinski RH, Lockwood CJ *et al.* (1996) Corticotropin-releasing factor and its binding protein: maternal serum levels in term and preterm deliveries. *Am J Obstet Gynecol* 174: 1477-83
3. McLean M, Bisits A, Davies J *et al.* (1995) A placental clock controlling the length of human pregnancy. *Nat Med* 1: 460-3
4. Magiakou MA, Mastorakos G, Rabin D *et al.* (1996) The maternal hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the third trimester of human pregnancy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 44: 419-28
5. Raffin-Sanson ML, Ferre F, Coste J *et al.* (2000) Pro-opiomelanocortin in human pregnancy: evolution of maternal plasma levels, concentrations in cord blood, amniotic fluid and at the feto- maternal interface. *Eur J Endocrinol* 142: 53-9
6. Allolio B, Hoffmann J, Linton EA *et al.* (1990) Diurnal salivary cortisol patterns during pregnancy and after delivery: relationship to plasma corticotrophin-releasing-hormone. *Clin Endocrinol (Oxf)* 33: 279-89
7. Odagiri E, Ishiwatari N, Abe Y *et al.* (1988) Hypercortisolism and the resistance to dexamethasone suppression during gestation. *Endocrinol Jpn* 35: 685-90
8. Owens PC, Smith R, Brinsmead MW *et al.* (1987) Postnatal disappearance of the pregnancy-associated reduced sensitivity of plasma cortisol to feedback inhibition. *Life Sci* 41: 1745-50
9. Brown MA, Thou ST, Whitworth JA (1995) Stimulation of aldosterone by ACTH in normal and hypertensive pregnancy. *Am J Hypertens* 8: 260-7
10. Lindsay JR, Nieman LK (2005) The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in pregnancy: challenges in disease detection and treatment. *Endocr Rev* 26: 775-99
11. Fagundes VG, Lamas CC, Francischetti EA (1992) Renin-angiotensin-aldosterone system in normal and hypertensive pregnancy. response to postural stimuli. *Hypertension* 19(2 Suppl): 1174-8
12. Guilhaume B, Sanson ML, Billaud L *et al.* (1992) Cushing's syndrome and pregnancy: aetiologies and prognosis in twenty-two patients. *Eur J Med* 1: 83-9
13. Laudat MH, Guilhaume B, Blot P *et al.* (1987) État hormonal de la grossesse: modification du cortisol et de la testostérone. *Ann Endocrinol* 48: 334-8
14. Lado-Abel J, Rodriguez-Arnao J, Newell-Price JD *et al.* (1998) Menstrual abnormalities in women with Cushing's disease are correlated with hypercortisolemia rather than raised circulating androgen levels. *J Clin Endocr Metab* 83: 3083-8
15. Buescher M (1996) Cushing's Syndrome in Pregnancy. *The Endocrinologist* 6: 357-61
16. Wallace C, Toth EL, Lewanczuk RZ, Siminoski K (1996) Pregnancy-induced Cushing's syndrome in multiple pregnancies. *J Clin Endocr Metab* 81: 15-21
17. Campbell A, Pearson Murphy BE (1977) The maternal-fetal cortisol gradient during pregnancy. *J Clin Endocr Metab* 45: 435-40
18. Billaud L, Sanson ML, Guilhaume B *et al.* (1992) Syndrome de Cushing pendant la grossesse: nouvelles méthodes diagnostiques appliquées à 3 cas de carcinome du cortex surrénalien. *Presse Med* 21: 2041-5
19. Groussin L, Jullian E, Perlemoine K *et al.* (2002) Mutations of the PRKAR1A gene in Cushing's syndrome due to sporadic primary pigmented nodular adrenocortical disease. *J Clin Endocr Metab* 87: 4324-9
20. Caticha O, Odell WD, Wilson DE *et al.* (1993) Estradiol stimulates cortisol production by adrenal cells in estrogen-dependent primary adrenocortical nodular dysplasia. *J Clin Endocr Metab* 77: 494-7
21. Lacroix A, Hamet P, Boutin JM (1999) Leuprolide acetate therapy in luteinizing hormone-dependent Cushing's syndrome. *N Engl J Med* 341: 1577-81
22. Kasperlik-Zaluska AA, Szczupacka I, Leszczynska-Bystrzanowska J, Drus-Przybyszewska G (2000) Pregnancy-dependent Cushing's syndrome in three pregnancies. *Bjog* 107: 810-2

23. Lindsay JR, Jonklaas J, Oldfield EH, Nieman LK (2005) Cushing's syndrome during pregnancy: personal experience and review of the literature. *J Clin Endocr Metab* 90: 3077-83
24. Chico A, Manzanares JM, Halperin I *et al.* (1996) Cushing's disease and pregnancy: report of six cases. *Eur J Obstet Gyn R B* 64: 143-6
25. Mellor A, Harvey RD, Pobereskin LH, Sneyd JR (1998) Cushing's disease treated by transphenoidal selective adenomectomy in mid-pregnancy. *Br J Anaesth* 80: 850-2
26. Leiba S, Weinstein R, Shindel B *et al.* (1989) The protracted effect of O,P'-DDD in Cushing's disease and its impact on adrenal morphogenesis of young human embryo. *Ann Endocrinol-Paris* 50: 49-53
27. Close CF, Mann MC, Watts JF, Taylor KG (1993) ACTH-independent Cushing's syndrome in pregnancy with spontaneous resolution after delivery: control of the hypercortisolism with metyrapone. *Clin Endocrinol (Oxf)* 39: 375-9
28. Hana V, Dokoupilova M, Marek J, Plavka R (2001) Recurrent ACTH-independent Cushing's syndrome in multiple pregnancies and its treatment with metyrapone. *Clin Endocrinol (Oxf)* 54: 277-81
29. Pereira-Lima JF, Marroni CP, Pizarro CB *et al.* (2004) Immunohistochemical detection of estrogen receptor alpha in pituitary adenomas and its correlation with cellular replication. *Neuroendocrinology* 79: 119-24
30. Jaffrain-Rea ML, Petrangeli E, Ortolani F *et al.* (1996) Cellular receptors for sex steroids in human pituitary adenomas. *J Endocrinol* 151: 175-84
31. Zafar M, Ezzat S, Ramyar L *et al.* (1995) Cell-specific expression of estrogen receptor in the human pituitary and its adenomas. *J Clin Endocr Metab* 80: 3621-7
32. Lagares A, Gonzalez P, Miranda P *et al.* (2004) [Silent corticotroph adenomas: presentation of two cases that presented with pituitary apoplexy]. *Neurocirugia (Astur)* 15: 159-64
33. Bertherat J, Billaud L, Guilhaume B (2002) [Cushing's syndrome and adrenal insufficiency in pregnancy]. *Ann Endocrinol-Paris* 63: 452-6
34. Bertagna X, Raux-Demay MC, Guilhaume B, Luton JP (1995) Cushing's disease. In: Melmed S (ed). *The Pituitary*. Blackwell Science, New York, pp. 478-545

Adénomes non fonctionnels et thyroïdiques au cours de la grossesse

F. Donadille

Contrairement aux prolactinomes et, dans une moindre mesure, aux adénomes responsables d'une acromégalie ou d'une maladie de Cushing, les travaux concernant les adénomes non fonctionnels ou thyroïdiques au cours de la grossesse sont peu nombreux. Néanmoins, du fait d'une meilleure approche diagnostique, la prévalence de ces deux pathologies s'accroît, et le problème de leur prise en charge au cours de la grossesse doit être posé. Une bonne connaissance des effets de la grossesse et de la lactation sur l'hypophyse s'impose, ainsi que la prise en compte du retentissement de la grossesse sur les adénomes, et des risques potentiels de ces tumeurs et de leur traitement au cours de la gestation.

Adénomes non fonctionnels au cours de la grossesse

Adénomes hypophysaires non fonctionnels

Les adénomes gonadotropes et les adénomes non sécrétants (immunohistochimie négative à l'examen anatomopathologique) sont des entités voisines dans leur présentation et leur prise en charge et sont souvent regroupés sous le terme commun d'adénome non fonctionnel. Sous un angle épidémiologique, les adénomes non fonctionnels représentent 20 à 40 % de l'ensemble des adénomes hypophysaires et se répartissent en deux tiers d'adénomes gonadotropes et en un tiers d'adénomes non sécrétants.

Cliniquement, l'âge moyen de découverte se situe au cours de la cinquième décennie, avec une prédominance masculine (sex ratio 2/1) (1-6). Du fait du caractère non fonctionnel, l'adénome reste longtemps asymptomatique et la découverte survient souvent à l'occasion d'un syndrome tumoral hypophysaire (altération campimétrique et céphalées). L'insuffisance antéhypophysaire, en particulier gonadotrope, est relativement fréquente et peut révéler la pathologie. Plus rarement, le tableau clinique est plus bruyant, sous la forme d'une apoplexie hypophysaire (2 à 8 % des cas) (7-8). Enfin, une proportion croissante d'adénomes non fonctionnels est révélée fortuitement, à l'occasion d'un examen radiologique intéressant la selle turcique.

D'un point de vue biologique, une insuffisance antéhypophysaire est souvent confirmée (somatotrope dans 78 à 100 % des cas, gonadotrope dans

2/3 des cas environ, corticotrope dans 1/3 des cas et thyroïdrotrope chez 1/4 des patients) (1, 3, 5, 9, 10). Une hypersécrétion de gonadotrophines est rarement observée, en revanche une hyperprolactinémie modérée est présente chez la moitié des sujets.

L'imagerie de résonance magnétique de la région hypophysaire révèle un macroadénome dans 97 à 100 % des cas, accompagné le plus souvent d'une expansion suprasellaire.

La prise en charge thérapeutique repose principalement sur l'exérèse chirurgicale. L'indication est formelle en cas d'altération campimétrique ; dans le cas contraire, elle sera discutée en fonction des données morphologiques. Dans le cas d'un microadénome, le risque d'augmentation du volume est estimé à moins de 15 %, et la surveillance simple est de règle. La réalisation d'une radiothérapie complémentaire, en cas de résidu postopératoire, permet de réduire le risque de récurrence ultérieure (11). Le traitement médical par les agonistes dopaminergiques (12) ou les analogues de la somatostatine (13) a une efficacité discutée.

Particularités cliniques chez les jeunes femmes en période d'activité génitale

Les adénomes non fonctionnels sont assez rares chez la jeune femme car, comme nous l'avons vu précédemment, ils intéressent de préférence des hommes plus âgés. Dans la littérature, seulement 18 grossesses ont été rapportées, chez 13 jeunes femmes (14-19), elles sont répertoriées dans les tableaux Ia et Ib.

La présentation clinique est sensiblement différente au sein de cette population particulièrement ciblée. Le motif initial de consultation, rapporté dans 9 cas, est l'infertilité dans 5 cas, 2 patientes ont consulté pour des troubles visuels et 2 autres pour des céphalées.

Après examen des patientes, le syndrome tumoral reste assez rare, car authentifié seulement chez deux d'entre elles. Les symptômes relevés intéressent surtout l'axe gonadique : 5 patientes sur les 7 jeunes femmes évaluables dans la littérature présentent des troubles du cycle (aménorrhée secondaire pour 3 d'entre elles, irrégularité menstruelle chez l'une et syndrome aménorrhée-galactorrhée chez la dernière).

La fréquence de l'hyperstimulation ovarienne apparaît particulièrement élevée (3 patientes sur 13), mais il existe probablement un biais de sélection, les auteurs rapportant plus facilement un cas compliqué d'hyperstimulation ovarienne qu'une grossesse plus simple chez une patiente porteuse d'un adénome non fonctionnel. Le tableau d'hyperstimulation ovarienne se traduit par des douleurs pelviennes avec troubles du cycle, l'échographie révèle des ovaires volumineux avec de multiples kystes mimant un syndrome des ovaires polykystiques. Le bilan hormonal doit permettre le diagnostic avec une œstradiolémie toujours élevée, parfois à un niveau très important, le taux de FSH est normal ou augmenté, contrastant avec le taux de LH freiné voire effondré.

Tableau Ia – Revue de la littérature des patientes porteuses d'un microadénome non fonctionnel, ayant présenté une grossesse (d'après Enfer S.).

	Pa-tiente	Gros-sesse	Auteur	Âge	Signes cliniques	Bilan hormo-nal	Prise en charge avant la grossesse	Prise en charge pendant la grossesse	Volume tumoral pendant la grossesse
Microadénomes	1	1	Enfer, 2005	27	Céphalées, infertilité	PRL /	Quinagolide	Quinagolide stoppé à 5 SA	Augmentation asymptomatique
		2			–	PRL ⊥	–	–	Augmentation asymptomatique
	2	3	Enfer, 2005	33	Céphalées	normal	–	–	Stable
	3	4	Murata, 2003	29	Infertilité, S. hyperstim. ov.	E2 / FSH / LH ↘	Bromo-criptine	Bromo-criptine stoppée à 34 SA	Stable
	4	5	Kupersmith, 1994	NR	NR	NR	–	–	Stable
		6		NR	NR	NR	–	–	Stable
		7		NR	NR	NR	–	–	Stable
	5	8	Kupersmith, 1994	NR	NR	NR	–	–	Stable
	6	9	Kupersmith, 1994	NR	NR	NR	–	–	Stable

NR : non rapporté ; S. hyperstim. ov. : syndrome d'hyperstimulation ovarienne.

Tableau Ib – Revue de la littérature des patientes porteuses d'un macroadénome non fonctionnel, ayant présenté une grossesse (d'après Enfer S.).

	Pa-tiente	Gros-sesse	Auteur	Âge	Signes cliniques	Bilan hormo-nal	Prise en charge avant la grossesse	Prise en charge pendant la grossesse	Volume tumoral pendant la grossesse
Macroadénomes	7	10	Enfer, 2005	32	Infertilité, troubles visuels	FSH et LH ↘ PRL /	Chirurgie	–	Stable
		11			–	normalisé	–	–	Stable
	8	12	Enfer, 2005	28	Infertilité, troubles visuels	FSH et LH ↘ PRL /	Chirurgie + Octréotide	Octréotide stoppée à 5 SA	Stable
	9	13	Sugita, 2005	29	Infertilité, S. hyperstim. ov.	E2 / FSH ⊥ LH ↘	Chirurgie	–	Stable
	10	14	Castelbaum, 2002	35	Infertilité, S. hyperstim. ov.	E2 / FSH ⊥ LH ↘	Chirurgie	–	Stable
	11	15	Kupersmith, 1994	NR	NR	NR	–	Chirurgie	Augmentation avec troubles visuels
	12	16	Kupersmith, 1994	NR	NR	NR	–	–	Stable
	13	17	Robert, 1991	30	Aménorrhée Galactorrhée	PRL /	Bromo-criptine	Bromo-criptine reprise à 4 mois	Augmentation avec troubles visuels
		18			–		Chirurgie	–	Stable

NR : non rapporté ; S. hyperstim. ov. : syndrome d'hyperstimulation ovarienne.

Comparée à la population générale porteuse d'un adénome non fonctionnel, la taille tumorale est ici plus réduite, nous retrouvons au sein de la population étudiée 7 macroadénomes et 6 microadénomes.

Fertilité

Nous l'avons vu, l'infertilité est rapportée fréquemment chez ces jeunes femmes (sept cas sur 13), et elle peut relever de multiples causes.

L'hypersecrétion de prolactine, modérée (de 30 à 60 ng/ml) est notée chez cinq patientes sur treize alors qu'une seule présente un syndrome aménorrhée-galactorrhée.

Cet excès de sécrétion prolactinique peut provenir de deux origines : une hyperprolactinémie de déconnection en raison d'une compression de la tige pituitaire et d'un défaut de sécrétion de dopamine, ou une cosécrétion modérée de prolactine par la tumeur elle-même.

Une insuffisance gonadotrope peut accompagner cette hyperprolactinémie ou se développer indépendamment. Cependant, l'insuffisance antéhypophysaire est plus rare chez ces patientes et ceci est à mettre en parallèle au volume tumoral plus faible.

Enfin, l'hyperstimulation ovarienne est également responsable de troubles de la fertilité.

Quelle que soit l'étiologie en cause, il existe des solutions thérapeutiques efficaces pour restaurer une fertilité normale.

Prise en charge thérapeutique avant la grossesse

Devant une patiente jeune présentant un adénome non fonctionnel, l'objectif de la prise en charge sera de contrôler le volume tumoral, tout en tâchant de maintenir ou de restaurer la fertilité.

Lorsqu'il s'agit d'un macroadénome, le problème tumoral est au premier plan. Dans le cadre d'un microadénome, la restauration de la fertilité peut être privilégiée, sous surveillance du volume tumoral.

Macroadénome : contrôler le volume tumoral

Le type de prise en charge et le degré d'urgence vont être guidés en premier lieu par la présence ou l'absence d'une altération campimétrique.

En cas d'altération campimétrique

Comme pour la population générale, l'indication opératoire est formelle et doit être posée rapidement pour pouvoir espérer une décompression sans séquelle des voies optiques.

Seulement deux cas de jeunes patientes ayant par la suite mené à bien une grossesse et porteuses d'un adénome non fonctionnel, compliqué d'altération campimétrique ont été rapportés (14).

La première patiente (patiente 7), âgée de 32 ans, a bénéficié d'une exérèse chirurgicale, macroscopiquement incomplète. Il s'agissait d'un adénome gona-

dotrope à β FSH. L'intervention a permis la disparition des céphalées et la normalisation du champ visuel. Sur le plan hormonal, alors qu'elle présentait initialement une infertilité avec aménorrhée secondaire dans le cadre d'une insuffisance gonadotrope, une hyperprolactinémie modérée ainsi qu'un déficit corticotrope, elle a retrouvé dès le deuxième mois postopératoire, des menstruations régulières et l'ensemble du bilan hormonal s'est normalisé.

La deuxième patiente (patiente 8), âgée de 28 ans, a bénéficié d'une exérèse chirurgicale en semi-urgence. En effet, quelques temps avant la chirurgie programmée, elle a présenté un tableau neurologique associant céphalées et vomissements. L'imagerie hypophysaire et le champ visuel étaient inchangés et les symptômes ont été rapidement résolutifs après traitement par octréotide (300 μ g/j, en infusion sous-cutanée continue à la pompe). La chirurgie a été effectuée une semaine plus tard, ici également incomplète du fait d'un envahissement du sinus caverneux, il s'agissait d'un adénome non sécrétant. Le champ visuel s'est normalisé en période postopératoire. Sur le plan hormonal, l'insuffisance gonadotrope s'est corrigée ainsi que l'hyperprolactinémie; en revanche, une insuffisance corticotrope est apparue. Par ailleurs, il est intéressant de constater que cet adénome s'est révélé sensible à l'octréotide, car ce traitement ayant été poursuivi, le volume tumoral a progressivement diminué, pour parvenir après trois ans à un aspect de selle turcique vide.

Au total chez ces deux patientes, l'exérèse chirurgicale, dont l'indication était indiscutable, a permis de normaliser le champ visuel et de restaurer la fonction gonadotrope.

En l'absence d'altération campimétrique

Ici encore, le traitement chirurgical est discuté en première intention, mais l'indication est moins formelle compte tenu de l'absence de retentissement visuel. Le risque tumoral reste tout de même au premier plan, du fait du risque non négligeable de majoration du volume hypophysaire au cours de la grossesse, en particulier en raison de l'hyperplasie lactotrope physiologique.

Sur six grossesses rapportées dans la littérature concernant des macroadénomes sans retentissement visuel, deux des trois adénomes non opérés avant la gestation ont augmenté de volume, entraînant des troubles visuels au cours de la grossesse. *A contrario*, aucun des trois adénomes opérés au préalable n'ont posé de problème volumétrique pendant la grossesse.

Bien entendu, le maintien ou la restauration de la fertilité doit toujours rester à l'esprit. Arita a étudié 46 jeunes femmes présentant un adénome hypophysaire non prolactinique (dont 19 non fonctionnels), opérées dans le double but d'éradiquer la tumeur et de préserver les fonctions hypophysaires (20). Quatre-vingt-dix pour cent des patientes présentant des règles régulières avant la chirurgie les ont conservées, et 56 % des autres patientes, avec des troubles menstruels au préalable, ont retrouvé des cycles normaux. L'auteur identifie comme facteurs pronostiques de récupération de cycles réguliers : un

adénome inférieur à 40 mm, une aménorrhée datant de moins de 5 ans, une fonction gonadotrope normale au préalable et, pour les adénomes non fonctionnels, la présence d'une hyperprolactinémie préopératoire.

Au total, l'exérèse chirurgicale préalable à la grossesse laisse la possibilité quasi certaine de préserver les voies optiques tout en permettant le plus souvent de conserver ou de restaurer la fertilité.

En revanche, l'efficacité médiocre des différents traitements médicaux pour contrôler le volume tumoral n'incite pas à leur utilisation en première intention.

Restaurer la fertilité

L'infertilité est présente environ chez la moitié des patientes porteuses d'un adénome non fonctionnel, au stade initial. Toutefois, la prise en charge de ce trouble apparaît finalement assez aisée, les sept patientes qui présentaient une infertilité ont finalement pu mener à bien au total dix grossesses.

Concernant les cinq macroadénomes, quatre patientes ont été opérées d'emblée et la chirurgie seule a permis pour toutes de retrouver des cycles ovulatoires et d'obtenir cinq grossesses. Le dernier macroadénome (patiente 13) a été traité par bromocriptine pour l'obtention d'une première grossesse. Mais devant la majoration symptomatique du volume hypophysaire au cours de cette gestation, une exérèse chirurgicale a été réalisée avant la deuxième grossesse. Ce geste a permis de restaurer la fertilité, sans autre traitement complémentaire.

Enfin, deux patientes infertiles présentaient un microadénome, toutes deux ont obtenu rapidement une grossesse après quelques mois de traitement par agoniste dopaminergique. L'une d'entre elles a été guérie de son hyperprolactinémie modérée après cette première grossesse et a pu concevoir à nouveau, sans traitement par la suite.

Par ailleurs, il est intéressant de constater que ces résultats sont superposables chez les trois patientes présentant un syndrome d'hyperstimulation ovarienne, dont la prise en charge aurait pu apparaître plus difficile. La fertilité a été rétablie dès le traitement de première intention par la bromocriptine dans le cas d'un microadénome et par la chirurgie dans les cas des deux macroadénomes.

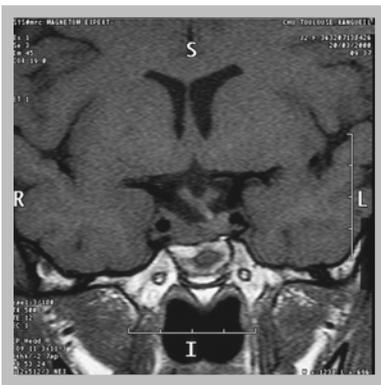
Au total, toutes les patientes rapportées ont pu recouvrer une fertilité, et ceci dans un délai de moins d'un an. L'exérèse chirurgicale apparaît être le traitement de choix pour les macroadénomes, et les agonistes dopaminergiques sont préférables pour les microadénomes. Aucune patiente n'a nécessité le recours à un traitement inducteur de l'ovulation de type gonadotrophines ou GnRH pulsé. Enfin, à l'instar des prolactinomes dont plusieurs cas de guérison ont été décrits après une ou plusieurs grossesses, l'hyperprolactinémie modérée accompagnant les adénomes non fonctionnels peut également se normaliser spontanément en post-partum.



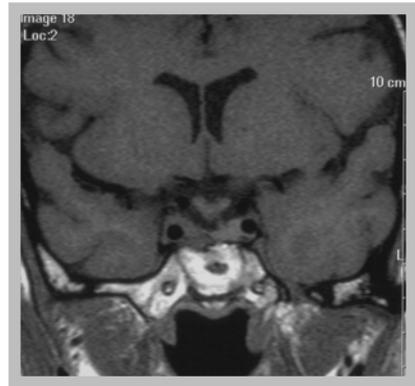
A : au stade initial.



B : Après la chirurgie par voie transsphénoïdale.



C : Stabilité tumorale au cours de la première grossesse.



D : Stabilité tumorale au cours de la deuxième grossesse.

Fig. 1 – Patiente 7, IRM coupes coronales, séquences pondérées T1.

Déroulement de la grossesse

Physiologie

Au cours de la grossesse, il se produit sous l'effet des œstrogènes, un accroissement du nombre de cellules à prolactine. Cette hyperplasie, d'après une série autopsique (21), est évidente dès le premier mois de gestation, et disparaît en quelques semaines après l'accouchement. La distribution de l'hyperplasie peut être focale et mimer l'existence d'un microadénome. De cette croissance découle une augmentation significative de volume de la glande hypophysaire, de l'ordre de 45 % au troisième trimestre (22). Le volume se majore progres-

sivement dans ces trois dimensions avec un accroissement de la hauteur en moyenne de 0,08 cm/semaine (23). Parallèlement, une modification de signal peut être observée, avec un hypersignal en séquences IRM T1, témoin d'une activité majorée au sein de la glande. En revanche, il existe une diminution de l'immunomarquage pour les cellules gonadotropes.

Sur le plan sécrétoire, le taux de prolactine s'accroît progressivement au cours des trois trimestres de la grossesse, alors que les concentrations de LH et FSH deviennent rapidement indétectables.

Conséquences hypophysaires maternelles, la grossesse aggrave-t-elle l'adénome ?

Macroadénomes

Sur les neuf grossesses rapportées dans la littérature, deux ont été compliquées d'une augmentation du volume hypophysaire avec retentissement visuel, l'une symptomatique (patiente 13), l'autre lors de la surveillance campimétrique systématique (patiente 11).

La réalisation d'un geste chirurgical d'exérèse préalable semble déterminante dans la survenue ou non d'une augmentation symptomatique du volume hypophysaire. En effet, parmi les trois patientes non opérées, deux ont présenté une augmentation volumétrique symptomatique, alors qu'aucun cas de croissance tumorale n'est rapporté pour les six autres grossesses, chez les patientes opérées.

Par ailleurs, il faut noter que contrairement aux macroprolactinomes, aucun cas d'apoplexie hypophysaire n'a été rapporté.

Les patientes symptomatiques ont bénéficié, l'une d'une adénomectomie transsphénoïdale au cours du deuxième trimestre de la grossesse, l'autre de la reprise du traitement par bromocriptine à la dose de 7,5 mg/j, permettant dans les deux cas la normalisation immédiate du champ visuel. Le traitement par agoniste dopaminergique peut donc se révéler suffisant pour diminuer l'hyperplasie physiologique et décompresser les voies visuelles, comme cela a déjà été rapporté chez des patientes acromégales (24), ou porteuses de macroprolactinomes (16). Ce type de traitement médicamenteux peut donc être proposé en première intention, en alternative à une chirurgie de décompression.

Microadénomes

Dans la littérature, une augmentation de taille d'un microadénome non fonctionnel est mentionnée seulement chez une patiente, augmentation survenue au cours de ses deux grossesses. Cependant cette croissance tumorale restait modérée, sans retentissement visuel. L'adénome est resté stable dans le cas des sept autres grossesses rapportées.

Conséquences générales pour la mère

Contrairement aux adénomes responsables de maladie de Cushing ou d'acromégalie, aucune conséquence pathologique générale, en particulier d'ordre

métabolique, n'est décrite chez la mère. On note simplement chez une patiente une rupture prématurée de membranes survenue à 32 semaines d'aménorrhée.

Conséquences fœtales

Les quelques données disponibles dans la littérature ne font pas état de conséquences pathologiques chez le fœtus. Tous les enfants sont nés en bonne santé, sans malformations, et ont présenté par la suite un développement normal.

Conséquences du traitement sur la grossesse

Agonistes dopaminergiques

Dans le cadre qui nous intéresse, les agonistes dopaminergiques sont essentiellement utilisés afin de normaliser l'hyperprolactinémie réactionnelle, et assez peu à visée antitumorale. On connaît depuis longtemps l'existence de récepteurs D2 sur les membranes des cellules des adénomes non fonctionnels (25), mais leur densité est environ cinq fois plus faible que sur celles des prolactinomes (26). *In vitro*, les agonistes dopaminergiques inhibent la croissance cellulaire des adénomes non fonctionnels (27), toutefois les études cliniques sont plus décevantes, l'efficacité anti-tumorale est estimée entre 15 et 20 % des cas (12, 25). Cependant, au cours de la grossesse, nous avons observé que la bromocriptine peut réduire le volume hypophysaire, surtout par le biais de son action sur l'hyperplasie physiologique des cellules lactotropes (19).

L'action sur l'hyperprolactinémie réactionnelle et les troubles de la fertilité est plus largement utilisée. L'administration d'agonistes dopaminergiques chez des femmes enceintes est de pratique courante, et leur innocuité est maintenant établie. Néanmoins, les données de pharmacovigilance concernant la bromocriptine sont nettement plus nombreuses (plus de 6 000 femmes traitées dans la revue de Molitch (28)), que pour le quinagolide (29), ou la cabergoline. La bromocriptine devrait donc être la molécule préférée en première intention en cas de désir de grossesse. Par mesure de précaution, il est préférable d'interrompre le traitement dès le diagnostic de grossesse, cependant dans un bon nombre de cas, le traitement a été maintenu durant toute la gestation, sans incidents particuliers.

Le taux de malformations fœtales est identique à celui des grossesses sans traitement. L'hyperprolactinémie non traitée pourrait augmenter le risque de fausses couches spontanées et de grossesses ectopiques, alors que le traitement par bromocriptine semble ramener ce risque au même niveau que celui de la population générale (28, 30).

Analogues de la somatostatine

La présence de récepteurs de la somatostatine sur les membranes des adénomes non fonctionnels permet leur utilisation thérapeutique, et ils sont peu utilisés dans le cadre de jeunes patientes chez qui le problème de l'infertilité est au premier plan.

L'octréotide et le lanréotide traversent la barrière fœto-placentaire (31, 32). Un seul cas est rapporté d'utilisation de l'octréotide jusqu'à la cinquième

semaine d'aménorrhée, c'est-à-dire jusqu'au diagnostic établi de grossesse chez une patiente porteuse d'un adénome non fonctionnel, aucune complication fœtale ni néonatale n'est survenue (33).

En revanche, une vingtaine de cas sont publiés dans la littérature d'utilisation d'analogues de la somatostatine au cours de la grossesse, en majorité chez des patientes acromégales ; un seul cas de fausse couche spontanée après trois mois de gestation a été rapporté (34).

Chirurgie hypophysaire

Le recours à la chirurgie est bien entendu préférable avant le début de grossesse. Toutefois, quelques observations sont rapportées d'adénomectomie nécessaire au cours de la gestation, le plus souvent pour des prolactinomes expansifs (28), mais aussi pour toute autre catégorie d'adénomes sécrétants (35-38), et dans le cas d'un adénome non fonctionnel, au cours du deuxième trimestre (16).

Cette intervention a permis dans la majorité des cas, une amélioration des troubles visuels. La chirurgie pratiquée en début de grossesse n'entraîne pas une incidence supérieure d'anomalies congénitales. Cependant le taux de fausse couche spontanée est légèrement plus important (risque multiplié par 1,5), probablement en raison des produits utilisés au cours de l'anesthésie. Le pourcentage de prématurité apparaît également plus important (8 % *vs* 37 %) que pour une grossesse sans chirurgie, en particulier chez les patientes opérées au cours du deuxième trimestre (34).

Post-partum

Nous avons vu que l'hyperplasie physiologique des cellules lactotropes disparaît en quelques semaines après l'accouchement. Il semble que l'allaitement ait moins d'effet sur l'augmentation du volume tumoral que ne l'a la grossesse elle-même, probablement en raison de l'état d'hypoestrogénie contemporain. Nous pouvons considérer qu'un adénome hypophysaire qui n'a pas augmenté de taille au cours de la grossesse a peu de risque d'augmenter de volume au cours de l'allaitement. L'alimentation maternelle ne doit donc pas être contre-indiquée dans ce cas (39).

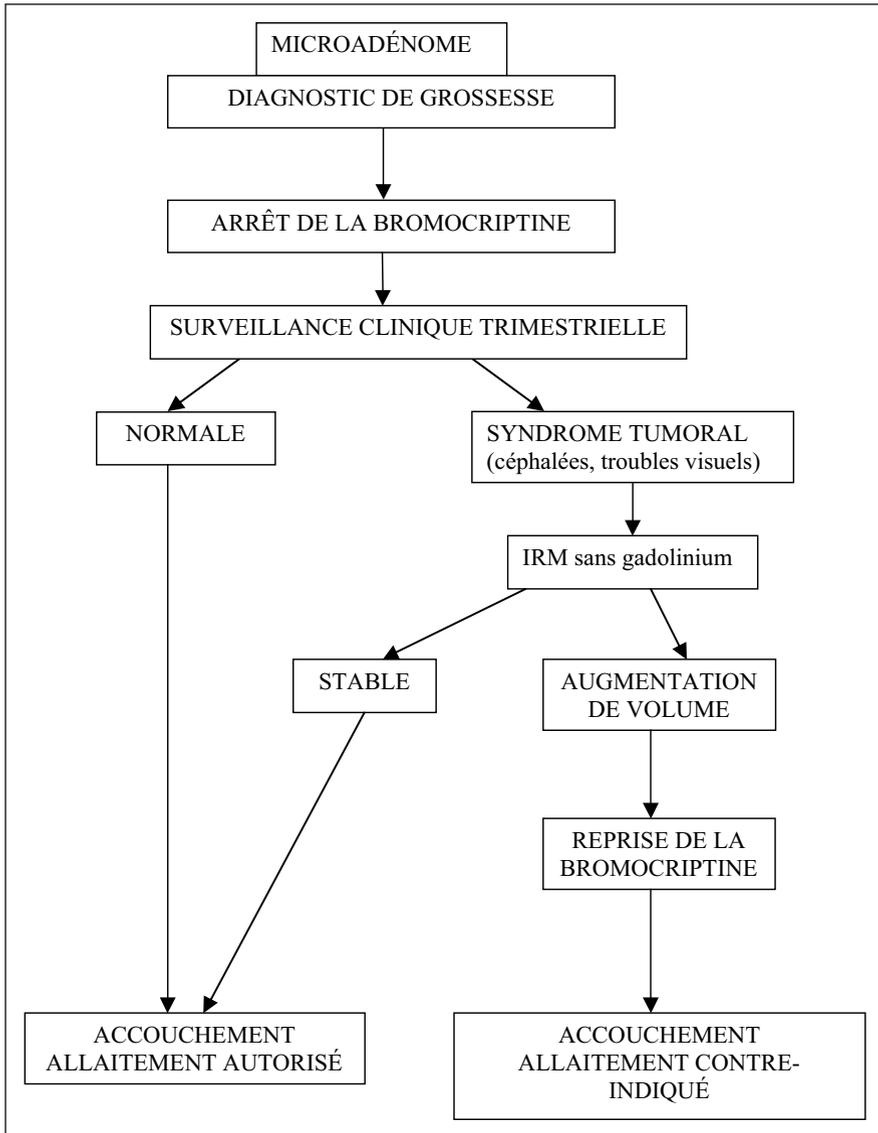
Proposition de prise en charge

Compte tenu de l'ensemble des éléments rapportés, quelle prise en charge peut-on proposer à une jeune femme porteuse d'un adénome non fonctionnel et désirant une grossesse (tableaux II et III) ?

Traitement avant la grossesse

Un bilan clinique, hormonal et une IRM hypophysaire sont nécessaires avant la mise en route de la grossesse.

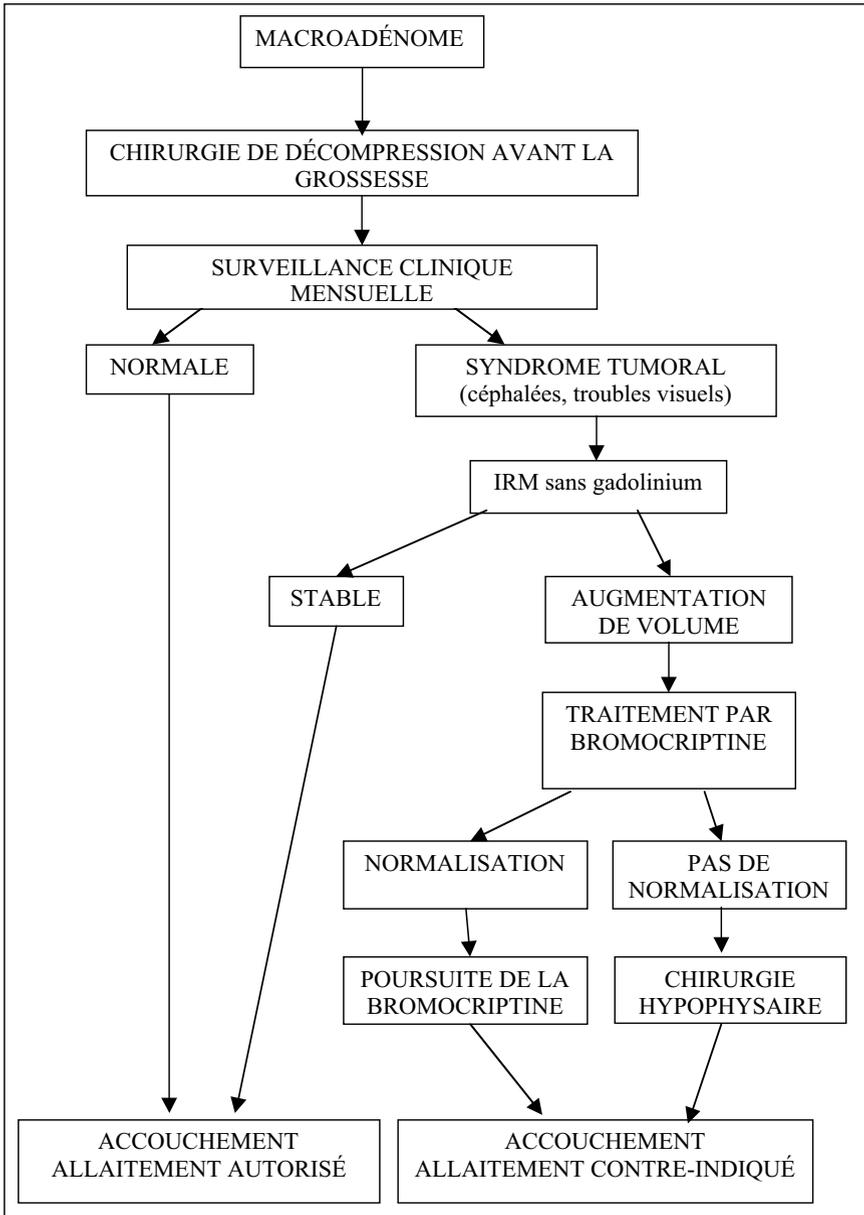
Dans le cas d'un macroadénome, nous avons vu que l'intervention chirurgicale est indispensable en cas d'altération campimétrique, mais elle paraît

Tableau II – Proposition de prise en charge des microadénomes non fonctionnels (d'après Enfer S.).

également recommandée en l'absence de retentissement visuel, afin d'éviter la majoration ultérieure du volume tumoral.

Concernant les microadénomes, une simple surveillance pourra être proposée. En cas d'infertilité associée, le traitement par bromocriptine est préférable, et suffira le plus souvent à restaurer une fertilité normale.

Tableau III – Proposition de prise en charge des macroadénomes non fonctionnels (d’après Enfer S.).



Au cours de la grossesse

Une surveillance clinique est de rigueur, plus rapprochée en cas de macroadénome. Un examen du champ visuel ainsi qu’une imagerie par IRM hypophysaire sans injection de gadolinium seront réalisés en cas d’apparition clinique d’un syndrome tumoral (céphalées ou troubles visuels).

Dans la plupart des cas, aucun traitement n'est nécessaire au cours de la grossesse. Par mesure de précaution, il est recommandé d'interrompre les traitements par agonistes dopaminergiques ou analogues de la somatostatine.

En cas d'augmentation du volume tumoral s'accompagnant d'un retentissement visuel, un traitement par les agonistes dopaminergiques pourra être instauré en première intention, à doses rapidement croissantes. Si celui-ci s'avère insuffisant, une chirurgie par voie transsphénoïdale devra être envisagée. En l'absence d'impact visuel, une surveillance clinique et campimétrique rapprochée pourra suffire.

Par ailleurs, si la tumeur n'a pas été opérée avant la grossesse, certains auteurs proposent la poursuite du traitement par bromocriptine tout au long de la gestation. La sûreté de cette dernière approche n'a pas été établie, mais d'après le petit nombre de cas rapportés, elle n'est probablement pas néfaste.

Enfin, en cas d'augmentation symptomatique de volume au cours de la grossesse, l'allaitement maternel n'est pas recommandé.

Adénomes thyrotropes au cours de la grossesse

Adénomes thyrotropes

Les adénomes à TSH représentent 0,5 à 2 % des adénomes hypophysaires, 280 cas étaient recensés dans la littérature en 1996 (40). Depuis quelques années, le diagnostic est posé plus précocement et ceci en raison de plusieurs phénomènes : l'avènement de dosages de TSH de 2^e ou de 3^e génération, une conduite à tenir mieux codifiée et plus largement connue en cas d'hyperthyroïdie accompagnée d'une TSH non freinée et enfin, les progrès de l'imagerie hypophysaire.

L'âge moyen au moment du diagnostic est de 40 à 45 ans, avec un sex ratio hommes/femmes autour de 1. Une thyrotoxicose est présente chez les trois quarts des sujets (41, 42), responsable dans un quart des cas de cardiomyopathie thyroïdienne. Une dystrophie thyroïdienne (goitre ou nodule) est identifiée chez la moitié des patients. Le syndrome tumoral est plus rare que pour les adénomes gonadotropes, dans environ 30 % des cas, du fait d'un volume adénomateux moins important au moment de la découverte.

Sur le plan hormonal, le tableau associe une augmentation des fractions libres des hormones thyroïdiennes et la présence d'un taux détectable, voire élevé, de TSH. La TSH est peu stimuable par le test à la TRH ; en revanche, elle diminue de plus de 50 % de sa valeur après administration d'analogues de la somatostatine. Par ailleurs, une cosécrétion est fréquemment rencontrée : sous unité alpha (67 % des cas), GH (17 % des cas), prolactine (11 % des cas).

En raison d'un diagnostic désormais plus précoce, la proportion de macroadénomes diminue depuis quelques années. Une étude multicentrique franco-belge récente identifie 21 macroadénomes et 11 microadénomes sur les 32 adénomes à TSH rapportés (43).

Le principal objectif du traitement est double, le retour à l'euthyroïdie d'une part et la réduction tumorale d'autre part. Au cours de ces dernières années, les moyens de cette prise en charge ont également évolué.

Les traitements agissant directement sur la thyroïde sont à éviter (anti-thyroïdiens de synthèse, chirurgie, irradiation isotopique). En effet, ils stimulent encore la sécrétion de TSH, et peuvent être responsables d'une croissance tumorale.

La chirurgie hypophysaire permet d'obtenir des résultats satisfaisants en ce qui concerne les microadénomes (6/7 rémissions à un an dans l'étude franco-belge). Pour les macroadénomes, la guérison est inconstante (15/29 rémissions à un an dans cette même série, 8/23 dans celle du NIH (42)).

La radiothérapie hypophysaire, partiellement efficace, perd désormais de l'importance au profit des analogues de la somatostatine.

En effet, l'octréotide ou le lanréotide permettent une disparition des signes de thyrotoxicose, une réduction de la TSH et une normalisation des hormones thyroïdiennes dans plus de 80 % des cas (44-47). Dans la série de Socin, les patients non contrôlés par la chirurgie ou la radiothérapie, le sont tous par les analogues de la somatostatine.

Au total, la chirurgie reste recommandée pour les microadénomes, après quelques semaines de traitement médical pour restaurer l'euthyroïdie. Pour les macroadénomes, le traitement par analogues de la somatostatine est préférable en première intention.

Évolution de l'axe thyroïdienne pendant la grossesse

Contrairement aux cellules lactotropes ou gonadotropes, aucune modification du contingent cellulaire thyroïdienne n'est observé au cours de la grossesse ou de la lactation. Cependant, la fonction thyroïdienne est influencée par de nombreux facteurs pendant la gestation, ce qui explique un certain degré de variation des taux de TSH et de T4l.

En premier lieu, la TBG (*Thyroxin Binding Globulin*) augmente sous l'effet des œstrogènes entraînant une diminution de la fraction libre des hormones thyroïdiennes et donc une stimulation de la TSH. Par ailleurs, au cours du premier trimestre, la sécrétion placentaire croissante d'HCG (*Human Chorionic gonadotrophin*), dotée d'une activité TSH like va stimuler les cellules thyroïdiennes avec augmentation relative du taux de T4l et conduire à une diminution de la concentration plasmatique de TSH, en miroir de celle de l'HCG (48). Ces variations restent en principe modérées et les taux se maintiennent dans les limites des valeurs normales (49). De plus, au cours de la grossesse, apparaît une désiodase placentaire, qui entraîne une augmentation de turnover de la T4. Enfin, une carence iodée modérée, situation fréquente au cours de la grossesse, va se traduire par une hypothyroïdémie relative en fin de grossesse chez une femme sur cinq, avec sécrétion préférentielle de T3l, et par une augmentation de la concentration de TSH en deuxième partie de grossesse. Ces variations sont associées classiquement à une augmentation du volume thyroïdien, de l'ordre de 20 à 30 % au moment de l'accouchement.

Hyperthyroïdie et infertilité

L'hyperthyroïdie est connue depuis longtemps pour occasionner des troubles des cycles, l'aménorrhée était décrite dès 1840 par von Basedow.

Concernant les adénomes à TSH, une aménorrhée voire un syndrome aménorrhée-galactorrhée sont décrits dans 40 % des cas de la littérature (40). Cependant, dans les séries plus récentes, le diagnostic étant posé plus précocement, la prévalence de l'aménorrhée est moindre, autour de 20 % (43).

Les mécanismes en cause peuvent relever d'une origine purement hypophysaire dans le cas d'une insuffisance hypophysaire associée (soit par effet de masse sur les cellules gonadotropes, soit par le biais de l'hyperprolactinémie). Le plus souvent, les troubles des cycles relèvent davantage de l'état de thyrotoxicose. L'hyperthyroïdie fait croître le taux de SHBG (*Sex Hormone Binding Globulin*) et entraîne une réduction de la fraction libre de l'estradiol, qui est rendu responsable de la mauvaise qualité du pic ovulatoire de LH (50). Ces anomalies surviennent précocement et peuvent même précéder le tableau clinique de thyrotoxicose (51).

Prise en charge préconceptionnelle : revue de la littérature à propos de trois cas

Nous avons relevé dans la littérature, trois cas de grossesses survenues chez des patientes porteuses d'un adénome à TSH (tableau IV), il s'agit dans les trois cas d'un macroadénome (38, 52, 53).

Le tableau clinique initial est assez voisin chez ces trois femmes, associant des signes de thyrotoxicose et des troubles des cycles allant jusqu'à l'aménorrhée pour l'une d'entre elles et l'infertilité depuis trois ans pour une autre. Une galactorrhée est également rapportée dans deux cas.

Le bilan hormonal est classique avec une élévation des fractions libres des hormones thyroïdiennes et une concentration de TSH inadaptée, voire à la limite supérieure de la normale et une prolactinémie modérément élevée. La concentration de sous-unité alpha libre est augmentée dans un cas, normale dans un autre.

Les trois macroadénomes sont tous relativement volumineux et présentent tous une expansion vers la citerne suprasellaire.

Leur prise en charge thérapeutique initiale, en période préconceptionnelle est en revanche assez différente selon les équipes.

La première patiente, rapportée par Caron *et al.* en 1996, après les résultats favorables d'un test court à l'octréotide, est traitée d'emblée par octréotide sous-cutané en infusion continue à la pompe. La posologie initiale de 200 µg/j est majorée après 45 jours à 300 µg/j. Cette option thérapeutique s'avère efficace puisque, après trois mois de traitement, les signes cliniques de thyrotoxicose se sont amendés, les règles sont à nouveau normales, ainsi que les concentrations plasmatiques de TSH et de T4l. De plus, une réduction significative de la taille tumorale s'est produite. La grossesse est obtenue rapidement, après quatre mois de traitement.

Tableau IV – Revue de la littérature des patientes porteuses d'un adénome à TSH, ayant présenté une grossesse.

Patiente	Auteur	Âge	Signes cliniques	Bilan hormonal et radiologique	Prise en charge avant la grossesse	Prise en charge pendant la grossesse	Volume tumoral pendant la grossesse
1	Caron, 1996	31	infertilité oligoménorrhée galactorrhée nervosité tachycardie petit goitre	TSH limite sup, T41 ↗ PRL limite sup sous-unité α ↓ macroadénome	octréotide (sous-cutané à la pompe) ↪ ↘ volume	① octréotide stoppé à 1 mois ② octréotide repris à 6 mois	3 mois : ↗ volume 6 mois : ↗ volume avec altération visuelle 7 mois : ↘ volume
2	Blackhurst, 2002	21	galactorrhée nervosité palpitations	TSH limite sup, T41 ↗ PRL ↗ macroadénome : 30 × 25 × 25 mm	① PTU + cabergoline ↪ échec ② chirurgie hypophysaire ↪ échec ③ octréotide LAR + radiothérapie externe (quelques semaines avant le début de la grossesse)	radiothérapie octréotide : poursuivi cabergoline stoppée, ↪ bromocriptine Rq : grossesse gémellaire	après 6 semaines d'octréotide : ↘ volume
3	Chaiamuay, 2003	39	aménorrhée galactorrhée nervosité amaigrissement petit goitre	TSH ↓, T41 ↗ PRL ↗ sous-unité α ↗ macroadénome : 20 × 20 × 17 mm	PTU + bromocriptine	① PTU + bromocriptine poursuivis ② chirurgie hypophysaire à 27 semaines	27 semaines : ↗ volume avec altération visuelle

limite sup : limite supérieure de la normale.

La seconde patiente a été traitée initialement par propylthiouracile (PTU) et cabergoline, associée à une contraception mécanique. Devant l'échec du traitement par PTU, une chirurgie par voie transsphénoïdale est effectuée, chirurgie rendue difficile du fait de la taille et de la consistance fibreuse de la tumeur. En période postopératoire, le tableau est inchangé, avec une thyrotoxicose toujours présente et un volume adénomateux comparable. L'administration en troisième intention de l'octréotide LAR est en revanche rapidement efficace pour contrôler l'hyperthyroïdie. De plus, une radiothérapie hypophysaire est organisée dans le même temps, cependant le diagnostic de grossesse est posé au moment de la sixième séance. Après information et discussion, la patiente décide finalement de poursuivre cette grossesse.

Enfin, la troisième patiente, âgée de 39 ans, a initialement été traitée par PTU et bromocriptine, l'évolution du volume tumoral n'est pas précisée et une grossesse est obtenue après cinq mois de traitement.

Au total, concernant ces 3 macroadénomes, les analogues de la somatostatine se sont révélés efficaces sur la thyrotoxicose et pour la restauration d'une fonction gonadotrope normale, alors que le traitement par antithyroïdiens de synthèse ou la chirurgie hypophysaire ont montré leurs limites respectives. Le traitement par antithyroïdiens de synthèse a été décrit comme responsable d'augmentation du volume tumoral et donc cette option thérapeutique paraît devoir être écartée, *a fortiori* chez une patiente envisageant une grossesse.

Dans le cas d'un microadénome, la chirurgie d'exérèse, si elle est possible compte tenu de la localisation tumorale, reste de mise. En effet, les chances de guérison sont importantes (plus de 80 %) et, comme nous l'avons vu précédemment pour les adénomes non fonctionnels, les risques pour la fertilité sont limités.

Conséquences de la grossesse sur l'adénome à TSH

Évolution spontanée de l'adénome

L'évolution spontanée d'un adénome à TSH au cours de la grossesse est imparfaitement connue dans la mesure où, dans un seul des trois cas, le traitement instauré avant la gestation a été interrompu en début de grossesse (patiente 1).

Sur le plan sécrétoire, après interruption de l'octréotide chez cette patiente, les valeurs de TSH, T4l et T3l sont revenues à leur valeurs préthérapeutiques et antérieures à la grossesse (TSH : limite supérieure de la normale, T4l et T3l : environ 1,5 fois la normale).

Concernant le volume adénomateux, celui-ci après avoir régressé en période préconceptionnelle sous l'effet de l'octréotide, augmente à nouveau à 3 mois puis à 6 mois de grossesse, accompagné à ce terme d'une altération campimétrique (fig. 2).

La grossesse ne semble donc pas modifier le profil sécrétoire des adénomes à TSH. Cependant le risque de majoration du volume adénomateux existe et justifie une surveillance clinique et paraclinique.

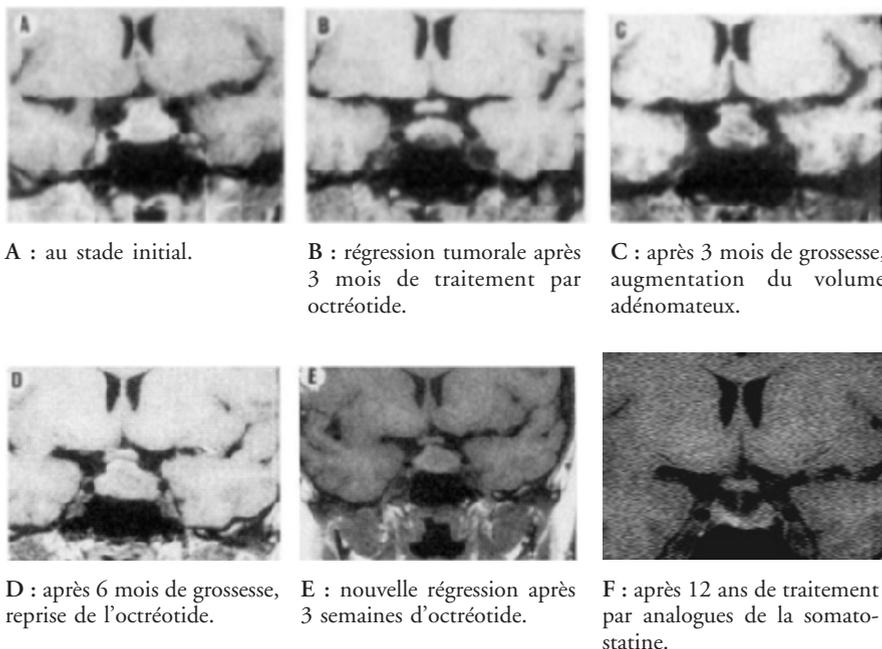


Fig. 2 – Coupes IRM coronales d'un adénome thyroéotrope (patiente 1).

Évolution sous traitement

Chez cette même patiente, la reprise au sixième mois du traitement par ocréotide a permis une rapide diminution de la TSH et des fractions libres des hormones thyroïdiennes, une normalisation du champ visuel en huit jours, et une nouvelle régression du volume tumoral en trois semaines.

Chez la deuxième patiente, présentant une grossesse gémellaire, l'ocréotide introduit juste avant le début de la gestation et maintenu ensuite a permis en six semaines une réduction très importante de 50 % de la taille de l'adénome.

Pour la troisième patiente, le PTU et la bromocriptine ont été tous deux poursuivis. C'est avec ce double traitement qu'une majoration du volume tumoral avec céphalées et altération du champ visuel est constatée à la vingt-septième semaine de gestation. Est-ce l'évolution naturelle de l'adénome durant la grossesse ou l'effet du PTU, ou encore l'effet conjugué des deux ? Quoiqu'il en soit, cette patiente a été opérée rapidement au cours de la grossesse, ce qui a permis une normalisation du champ visuel ainsi que de la TSH, mais sans normalisation de la T4 libre. En principe, la bromocriptine a pu contrôler l'hyperplasie physiologique des cellules lactotropes, cette majoration de volume est donc d'origine purement adénomateuse. Par ailleurs, l'efficacité de la bromocriptine dans la prise en charge des adénomes à TSH est limitée, une diminution de la TSH survient dans 20 à 30 % des cas (54), et Beck Peccoz

dans sa revue sur le sujet n'a relevé qu'un cas de régression tumorale sous traitement (40).

Au total, à l'image de la prise en charge en période préconceptionnelle, les analogues de la somatostatine semblent constituer, ici encore, le meilleur outil thérapeutique en cas de majoration du volume tumoral au cours de la grossesse. L'option la plus raisonnable semble donc d'interrompre les analogues de la somatostatine dès le diagnostic de grossesse, sous réserve d'une surveillance clinique et campimétrique, voire radiologique si nécessaire. En cas d'augmentation du volume adénomateux, le traitement sera repris à la dose minimale efficace. La chirurgie d'exérèse, au cours de la grossesse, pourra toujours être réalisée en deuxième intention, devant un éventuel échec du traitement médical.

Conséquences de l'adénome à TSH sur la grossesse

Sans traitement efficace

En théorie, une thyrotoxicose, sévère et non contrôlée, quelle qu'en soit la cause, expose à certaines complications au cours de la grossesse : hypertension artérielle chez la mère, voire insuffisance cardiaque et prééclampsie. Si l'adénome est diagnostiqué tardivement, une cardiomyopathie maternelle peut se développer à bas bruit et être décompensée par la grossesse. Chez l'enfant, l'hyperthyroïdie maternelle peut engendrer un retard de croissance intra-utérin, une prématurité, certaines malformations voire une mort fœtale *in utero*.

Toutefois, la TSH maternelle, ainsi que la T3 ne franchissent pas la barrière fœtoplacentaire. Seule la T4 maternelle passe partiellement dans la circulation fœtale, il n'existe donc pas de risque de stimulation de la thyroïde fœtale (contrairement à la maladie de Basedow par le biais des anticorps antirécepteurs de la TSH). Par ailleurs, les taux de T4 rencontrés dans le cas d'un adénome à TSH sont souvent inférieurs à ceux présents au cours d'une hyperthyroïdie périphérique et l'impact pour le fœtus apparaît donc assez mineur.

Aucune des trois patientes de la littérature n'a présenté de pathologie générale ou obstétricale en rapport avec l'adénome. Il en est de même pour les quatre enfants, tous nés en bonne santé, avec des poids et tailles de naissance normaux.

Bien entendu, une surveillance soignée du bilan thyroïdien maternel s'impose durant toute la grossesse.

Avec le maintien ou la reprise d'un traitement efficace

Si la thyrotoxicose est contrôlée, les risques généraux sont donc théoriquement réduits. Il demeure le problème de l'impact du traitement, en particulier sur le fœtus.

Nous avons vu précédemment qu'aucun effet secondaire particulier n'est à déplorer concernant l'utilisation des analogues de la somatostatine pendant la grossesse, hormis un cas de fausse-couche spontanée après trois mois de

gestation, sur une vingtaine de grossesses rapportées (niveau de risque comparable à celui des grossesses habituelles).

De plus, à la naissance, Caron *et al.* à propos de la patiente traitée de nouveau par l'octréotide après le sixième mois, ont étudié les paramètres biologiques fonctionnels hypophysaires et thyroïdiens dans le sang du cordon et chez le nouveau-né. Les concentrations retrouvées sont normales dans le cordon. Chez le nouveau-né, malgré un transfert materno-foetal de l'octréotide prouvé, la classique ascension à la naissance du taux de TSH ainsi que des fractions libres des hormones thyroïdiennes, s'effectue sans problème, suggérant l'innocuité de l'octréotide sur l'axe hypophyso-thyroïdien néonatal.

Certains auteurs ont par ailleurs rapporté que la maturation du contrôle hypothalamo-hypophysaire sur la fonction thyroïdienne survient chez l'enfant entre la vingtième ou la trentième semaine de gestation et le premier mois de vie, d'où l'hypothèse soulevée que les récepteurs de la somatostatine présents sur les cellules thyrotropes ne sont pas complètement fonctionnels à la naissance (55, 56).

L'évolution naturelle ou sous traitement d'un adénome à TSH ne semble donc pas affecter de manière significative le déroulement de la grossesse, dans la mesure où la thyrotoxicose reste limitée voire parfaitement contrôlée. Néanmoins, ces grossesses doivent être bien entendu préparées avec soin et encadrées du diagnostic jusqu'à la période postnatale par une double équipe composée d'endocrinologues et d'obstétriciens.

Conclusion

Les adénomes non fonctionnels et thyrotropes sont des entités pathologiques voisines mais leur prise en charge dès la période préconceptionnelle et au cours de la grossesse diffère sensiblement.

Concernant les adénomes non fonctionnels, une simple surveillance est préconisée pour les microadénomes, alors qu'une chirurgie d'exérèse est préférable avant le début de la grossesse pour les macroadénomes.

Pour les microadénomes thyrotropes, la chirurgie doit permettre d'obtenir une guérison avant d'entreprendre une grossesse, puis une surveillance au cours de la gestation est proposée. Quand aux macroadénomes à TSH, ils doivent bénéficier d'un traitement médical par analogues de la somatostatine en première intention, traitement à suspendre dans la mesure du possible au cours de la grossesse.

Ces propositions de prise en charge sont établies dans l'esprit de diminuer les risques potentiels de la grossesse sur les adénomes et inversement des adénomes sur la grossesse. Elles doivent permettre d'éviter le recours à la chirurgie durant la gestation, jamais banale et parfois délétère, alors que, dans l'ensemble, les traitements médicaux ont prouvé leur innocuité.

Références

1. Comtois R, Beauregard H, Somma M *et al.* (1991) The clinical and endocrine outcome to trans-sphenoidal microsurgery of nonsecreting pituitary adenomas. *Cancer* 68: 860-6
2. Brada M, Rajan B, Traish D *et al.* (1993) The long-term efficacy of conservative surgery and radiotherapy in the control of pituitary adenomas. *Clin Endocrinol* 38: 571-8
3. Jaffrain-Rea ML, Derome P, Bataini JP *et al.* (1993) Influence of radiotherapy on long-term relapse in clinically non-secreting pituitary adenomas. A retrospective study (1970-1988). *Eur J Med* 2: 398-403
4. Greenman Y, Tordjman K, Kisch E *et al.* (1995) Relative sparing of anterior pituitary function in patients with growth hormone-secreting macroadenomas: comparison with nonfunctioning macroadenomas. *J Clin Endocr Metab* 80: 1577-83
5. Chanson P, Petrossians P (1998) Les adénomes hypophysaires non fonctionnels. John Libbey Eurotext, Paris
6. Turner HE, Stratton IM, Byrne JV *et al.* (1999) Audit of selected patients with nonfunctioning pituitary adenomas treated without irradiation – a follow-up study. *Clin Endocrinol* 51: 281-4
7. Ebersold MJ, Quast LM, Laws ER Jr *et al.* (1986) Long-term results in transsphenoidal removal of nonfunctioning pituitary adenomas. *J Neurosurg* 64: 713-9
8. Assayag M (1993) Les adénomes gonadotropes fonctionnels et non fonctionnels. Caractéristiques cliniques, hormonales, immunocytochimiques et évolutives de 81 cas. [Thèse Médecine] Paris
9. Greenman Y, Tordjman K, Kisch E *et al.* (1995) Relative sparing of anterior pituitary function in patients with growth hormone-secreting macroadenomas: comparison with nonfunctioning macroadenomas. *J Clin Endocr Metab* 80: 1577-83
10. Kurosaki M, Ludecke DK, Flitsch J, Saeger W (2000) Surgical treatment of clinically nonsecreting pituitary adenomas in elderly patients. *Neurosurgery* 47: 843-8; discussion 848-9
11. Donadille F (2002) Adénomes hypophysaires non fonctionnels : étude rétrospective de 95 patients. [Thèse Médecine] Toulouse
12. Luzzi A, Dallabonzana D, Oppizzi G *et al.* (1991) Is there a real medical treatment for « non-secreting » pituitary adenoma? In: Faglia G, Beck-Peccoz P, Ambrosi P *et al.* eds. Pituitary adenomas: new trends in basic and clinical research. Excerpta Medica, Amsterdam, p. 383-90
13. Warnet A (1996) Octréotide et tumeurs hypophysaires. In: Epelbaum J, ed. La somatostatine et ses analogues : de la recherche fondamentale à la clinique. John Libbey-Eurotext, Paris, p. 41-57
14. Enfer-Vattaut S (2005) Adénomes hypophysaires non fonctionnels et grossesse. [Thèse Médecine] Toulouse,
15. Murata Y, Ando Y, Nagasaka T *et al.* (2003) Successful pregnancy after bromocriptine therapy in an anovulatory woman complicated with ovarian hyperstimulation caused by follicle-stimulating hormone-producing plurihormonal pituitary microadenoma. *J Clin Endocr Metab* 88: 1988-93
16. Kupersmith MJ, Rosenberg C, Kleinberg D (1994) Visual loss in pregnant women with pituitary adenomas. *Ann Intern Med* 121(7): 473-7
17. Sugita T, Seki K, Nagai Y *et al.* (2005) Successful pregnancy and delivery after removal of gonadotrope adenoma secreting follicle-stimulating hormone in a 29-year-old amenorrheic woman. *Gynecol Obstet Invest* 59(3): 138-43
18. Castelbaum AJ, Bigdeli H, Post KD *et al.* (2002) Exacerbation of ovarian hyperstimulation by leuprolide reveals a gonadotroph adenoma. *Fertil Steril* 78(6): 1311-3
19. Robert M, Leriche-Polverelli A, Hamon P *et al.* (1991) Grossesse chez une femme traitée pour adénome gonadotrope. Intérêt de la bromocriptine. *Presse Médicale* 20: 503-5
20. Arita K, Uozumi T, Yano T *et al.* (1996) Effect of surgery on gonadal function of premenopausal women with pituitary adenomas other than prolactinomas. *Endocr J* 43(2): 131-8

21. Scheithauer BW, Sano T, Kovacs KT *et al.* (1990) The pituitary gland in pregnancy: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 69 cases. *Mayo Clin Proc* 65(4): 461-74
22. Gonzalez JG, Elizondo G, Saldivar D *et al.* (1988) Pituitary gland growth during normal pregnancy: an *in vivo* study using magnetic resonance imaging. *Am J Med* 85(2): 217-20
23. Elser AD, Sanders TG, Vines FS, Chen MYM (1991) Size and shape of the pituitary gland during pregnancy and post partum: measurement with MR imaging. *Radiology* 181: 531-5
24. Yap AS, Clouston WM, Mortimer RH, Drake RF (1990) Acromegaly first diagnosed in pregnancy: the role of bromocriptine therapy. *Am J Obstet Gynecol* 163(2): 477-8
25. Bevan JS, Burke CW (1986) Non-functioning pituitary adenomas do not regress during bromocriptine therapy but possess membrane-bound dopamine receptors which bind bromocriptine. *Clin Endocrinol* 25: 561-72
26. Nobels FR, de Herder WW, van den Brink WM *et al.* (2000) Long-term treatment with the dopamine agonist quinagolide of patients with clinically non-functioning pituitary adenoma. *Eur J Endocrinol* 143: 615-21
27. Renner U, Mojto J, Lange M *et al.* (1994) Effect of bromocriptine and SMS 201-995 on growth of human somatotrophic and non-functioning pituitary adenoma cells *in vitro*. *Eur J Endocrinol* 130: 80-91
28. Molitch ME (2003) Pituitary tumors and pregnancy. *Growth Horm IGF Res* 13 Suppl A: 38-44
29. Sadoul JL (2004) Adénomes à prolactine et grossesse. *Médecine thérapeutique Endocrinologie et Reproduction* 6(5): 300-8
30. Rossi AM, Vilska S, Heinonen PK (1995) Outcome of pregnancies in women with treated or untreated hyperprolactinemia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 63(2): 143-6
31. Caron P, Gerbeau C, Pradayrol L (1995) Maternal-fetal transfer of octreotide. *N Engl J Med* 333(9): 601-2
32. de Menis E, Billici D, Marton E, Gussoni G (1999) Uneventful pregnancy in an acromegalic patient treated with slow-release lanreotide: a case report. *J Clin Endocrinol Metab* 84(4): 1489
33. Donadille F (2003) Gonadotroph adenoma and pregnancy: two case reports. *Endocrine society, Philadelphia*, P2-628
34. Herman-Bonert V, Seliverstov M, Melmed S (1998) Pregnancy in acromegaly: successful therapeutic outcome. *J Clin Endocrinol Metab* 83(3): 727-31
35. Casson IF, Davis JC, Jeffreys RV *et al.* (1987) Successful management of Cushing's disease during pregnancy by transsphenoidal adenectomy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 27(4): 423-8
36. Mellor A, Harvey RD, Pobereskin LH, Sneyd JR (1998) Cushing's disease treated by transsphenoidal selective adenomectomy in mid-pregnancy. *Br J Anaesth* 80(6): 850-2
37. Ross RJ, Chew SL, Perry L *et al.* (1995) Diagnosis and selective cure of Cushing's disease during pregnancy by transsphenoidal surgery. *Eur J Endocrinol* 132(6): 722-6
38. Chaiamnuay S, Moster M, Katz MR, Kim YN (2003) Successful management of a pregnant woman with a TSH secreting pituitary adenoma with surgical and medical therapy. *Pituitary* 6(2): 109-13
39. Visot A (2001) Neurochirurgie et tumeurs hypophysaires : indications chirurgicales et résultats. *Presse médicale* 30: 401-4
40. Beck-Peccoz P, Brucker-Davis F, Persani L *et al.* (1996) Thyrotropin-secreting pituitary tumors. *Endocr Rev* 17(6): 610-38
41. Skarulis MC (2003) The clinical features of thyrotropin-secreting pituitary adenomas. *Endocrine society, Philadelphia*, S21-1
42. Brucker-Davis F, Oldfield EH, Skarulis MC *et al.* (1999) Thyrotropin-secreting pituitary tumors: diagnostic criteria, thyroid hormone sensitivity, and treatment outcome in 25 patients followed at the National Institutes of Health. *J Clin Endocr Metab* 84: 476-86
43. Socin HV, Chanson P, Delemer B *et al.* (2003) The changing spectrum of TSH-secreting pituitary adenomas: diagnosis and management in 43 patients. *Eur J Endocrinol* 148: 433-42
44. Chanson P, Weintraub BD, Harris AG (1993) Treatment of TSH-secreting pituitary adenomas with octreotide: a follow-up of 52 patients. *Ann Intern Med* 119: 236-40

45. Kuhn JM, Arlot S, Lefebvre H *et al.* (2000) Evaluation of the treatment of thyrotropin-secreting pituitary adenomas with a slow release formulation of the somatostatin analog lanreotide. *J. Clin Endocr Metab* 85: 1487-1491
46. Caron P, Arlot S, Bauters C *et al.* (2001) Efficacy of the long-acting octreotide formulation (Octreotide-Lar) in patients with thyrotropin-secreting pituitary adenomas. *J Clin Endocr Metab* 86: 2849-53
47. Del Monte P, Bernasconi D, Ruelle A *et al.* (2003) Three-year treatment with Octreotide-Lar in secondary hyperthyroidism due to a TSH-secreting pituitary macroadenoma. *Endocrine society, Philadelphia*, P2-626
48. Glinoeur D, de Nayer P, Bourdoux P *et al.* (1990) Regulation of maternal thyroid during pregnancy. *J Clin Endocr Metab* 71(2): 276-87
49. Caron P, Glinoeur D. La fonction thyroïdienne au cours de la grossesse. Paramètres hormonaux et auto-immunité. La thyroïde, 2^e éd. Elsevier p. 495-500
50. Brabant G, Corette L, Houze de l'Aulnoit D, Ellart D (1989) Dysthyroïdie et fertilité *Rev Fr Gynecol Obstet* 84(12): 898-900
51. Joshi JV, Bhandarkar SD, Chadha M *et al.* (1993) Menstrual irregularities and lactation failure may precede thyroid dysfunction or goitre. *J Postgrad Med* 39(3): 137-41
52. Caron P, Gerbeau C, Pradayrol L *et al.* (1996) Successful pregnancy in an infertile woman with a thyrotropin-secreting macroadenoma treated with somatostatin analog (octreotide). *J Clin Endocr Metab* 81(3): 1164-8
53. Blackhurst G, Strachan MW, Collie D *et al.* (2002) The treatment of a thyrotropin-secreting pituitary macroadenoma with octreotide in twin pregnancy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 57(3): 401-4
54. Smallridge RC (1993) Thyrotropin-secreting tumours. Mazzaferri EL, Samaan NA, eds. *Endocrine Tumours*. Blackwell Scientific, Boston, MA, p. 136-51
55. Fisher DA, Dussault JH, Sack J, Chopra IJ (1976) Ontogenesis of hypothalamic-pituitary-thyroid function and metabolism in man, sheep, and rat. *Recent Prog Horm Res* 33: 59-116
56. Enjalbert A, Tapia-Arancibia L, Rieutort M *et al.* (1982) Somatostatin receptors on rat anterior pituitary membranes. *Endocrinology* 110(5): 1634-40

Autres tumeurs hypophysaires ou sellaires au cours de la grossesse : craniopharyngiomes, méningiomes

P. François, M. Jan

La révélation de tumeurs intracrâniennes pendant la grossesse est estimée à 3,6 à 5 sur 10^6 grossesses.

Certaines sont « classiques » et publiées dans la littérature, tels les adénomes, notamment les adénomes à prolactine (*cf.* p. 116), ou les méningiomes (*cf.* p. 120), pour lesquelles le rôle des hormones sexuelles a été ou est encore longuement débattu.

D'autres, tels les kystes de la poche de Rathke ou les craniopharyngiomes, sont extrêmement rares, mais peuvent néanmoins faire discuter là encore du rôle favorisant de l'état de grossesse.

Craniopharyngiomes

Depuis 1935, huit dossiers représentant neuf grossesses ont été rapportés dans la littérature, ce qui souligne leur très grande rareté (1-8). Les craniopharyngiomes représentent entre 1,2 et 4,6 % des tumeurs cérébrales, tous âges confondus, correspondant à 0,5 à 2,5 nouveaux cas par million d'habitants et par an. Cette fréquence atteint 5 à 10 % chez l'enfant, catégorie où ils représentent la plus fréquente des tumeurs non neuroépithéliales (9). Il s'agit d'une tumeur bénigne (OMS grade I).

Sa distribution est inégale : plus de la moitié des cas sont diagnostiqués avant 20 ans avec un autre pic de fréquence moins important entre 40 et 60 ans (10, 11).

Sur le plan embryologique, on sait que la glande hypophyse est formée de la réunion de l'infundibulum diencephalique qui va donner naissance à la post-hypophyse et de la poche de Rathke issue de l'ectoderme du toit du stomodeum (fig. 1). Il est généralement admis que les craniopharyngiomes dérivent de la persistance de reliquats embryonnaires qui ne se différencient pas en tissu antéhypophysaire mais qui peuvent évoluer comme un tissu à potentialité dentaire (craniopharyngiomes adamantins de l'enfant et de l'adolescent) ou comme un tissu à potentialité de muqueuse oropharyngée (craniopharyngiome papillaire squameux de l'adulte).

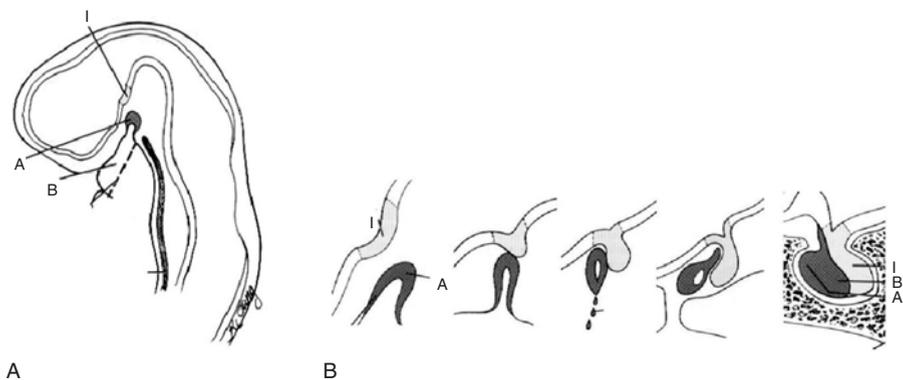


Fig. 1 – L'hypophyse est formée de la réunion de l'infundibulum (I) et de la poche de Rathke (antéhypophyse, pars intermedia) (A et B).

Présentation clinique et évolution (tableau I)

L'âge des patientes varie de 19 à 39 ans.

La durée de la gestation varie de 8 à 28 semaines : dans le cas de la patiente n°6, il faut noter que le craniopharyngiome a été découvert à la huitième semaine de grossesse, opéré et apparemment guéri (IRM normale). La grossesse s'est poursuivie normalement et une récurrence tumorale s'est révélée à la trente-troisième semaine.

Les symptômes révélateurs du craniopharyngiome ont consisté en : des troubles visuels (hémianopsie bitemporale 7/9, une baisse uni- ou bilatérale de l'acuité visuelle 6/9), un diabète insipide 3/9 et une hypertension intracrânienne 3/9.

L'imagerie, scanner et/ou IRM, a toujours permis de faire le diagnostic, sauf dans un cas : patiente n° 7, première grossesse. En effet, un scanner pratiqué avant la première grossesse devant un syndrome d'aménorrhée-galactorrhée avec hyperprolactinémie avait mis en évidence une tumeur intrasellaire en partie calcifiée pour laquelle le diagnostic d'adénome à prolactine avait été posé malgré les calcifications. Sous bromocriptine, la patiente a développé une grossesse qui était en fait méconnue lors de la découverte de la poussée tumorale avec une importante extension suprasellaire sur le nouveau scanner, et avec hémianopsie bitemporale. L'intervention par voie basse a permis de faire le diagnostic de craniopharyngiome.

Traitement entrepris et évolution de la grossesse

Un diabète insipide était présent au moment du diagnostic (2 cas), ou est survenu après l'intervention neurochirurgicale (4 cas), il a été traité dans tous les cas.

Tableau I –

Auteurs	Âge	Symptômes	Évolution grossesse et traitement	Devenir
Fischer (1935)	?	G 20 s, HAbiT	avortement provoqué, VH 6 s post avortement	Cécité
Sachs (1978)	24	G 28 s, BAV, HAbiT	VH G 29 s, DI traité, Acct N à terme	Récupération visuelle
van der Wildt (1980)	24	G 20 s, DI	DI traité, Acct 36 s, aggravation visuelle, VH 4 mois PP	Récupération visuelle
Hiett (1990)	22	G 27 s, DI, BAV, HAbiT	DI traité, Acct 34 s, aggravation visuelle, VH 3 jours PP	Récupération visuelle
Johnson (1993)	27	G 26 s, HTIC, BAV, HAbiT	VH 26 s, DI traité, Acct N à terme	Récupération visuelle complète à 17 mois 2 ^e G problème, allaitement, à 2 ans IRM : N
Maniker (1996)	35	G 8 s, HTIC, BAV, HAbiT, G 33 s, cécité transitoire, IRM : récurrence	VB, VB, DI, césarienne, enfant N	Récupération visuelle, IRM : N Récupération visuelle, RX à 19 mois IRM : N
Aydin (1999)	19	1 ^{re} G 20 s, BAV HAbiT, TDM : volumineuse tumeur	VB, Acct N à terme	Récupération visuelle, allaitement enfant 18 mois
	23	2 ^e G 22 s, HTIC BAV, IRM : récurrence craniopharyngiome	VB, Acct N à terme	Récupération visuelle, à 6 mois cycles N, à 5 ans IRM : N
Magge (2001)	39	G 10 s (sous inducteur) BAV, DI, 2 mois plus tard, BAV HAbiT, IRM : craniopharyngiome, (IRM 4 ans plus tôt : N)	avortement VH, DI	Persistance troubles visuels, après intervention, récupération visuelle. visuelle. 7 mois plus tard : G (FIV), Acct VB N, à 6 ans IRM : N

VB = neurochirurgie par voie basse; DI = diabète insipide; N = normal; FIV = fécondation *in vitro*; HTIC = hypertension intracrânienne; G 20 s = 20^e semaine de gestation; RX = radiothérapie; VH = neurochirurgie par voie haute; Acct = accouchement; PP = post-partum; G = grossesse; BAV = baisse acuité visuelle; HAbiT = hémianopsie bitemporale.

Le traitement neurochirurgical du craniopharyngiome a toujours été réalisé devant la présence de l'aggravation de troubles visuels :

- soit pendant la grossesse :
 - par voie basse, transrhinoseptale 4 fois (à noter deux interventions au cours de la même grossesse chez la patiente n° 6) ;
 - par voie haute, intracrânienne 2 fois ;
 - ces cinq grossesses ont été menées à terme avec 4 accouchements par voie basse et 1 césarienne ;
- soit après l'accouchement prématuré (34^e et 36^e semaines) :
 - par voie haute 2 fois ;
- soit après un avortement spontané (1 fois) ou provoqué (1 fois) :
 - par voie haute 2 fois.

Devenir de la mère et de l'enfant

Mère

Les troubles visuels ont totalement régressé dans 8 cas sur 9 après l'intervention neurochirurgicale. Il faut noter qu'ils ont continué à s'aggraver dans 4 cas où un accouchement (2 cas) ou un avortement (2 cas) sont survenus avant l'intervention. Le geste chirurgical a permis une amélioration chez trois patientes opérées secondairement. Seule une patiente a conservé une cécité définitive (cas n° 1).

Les récurrences sont survenues dans 2 cas sur 9. L'une (cas n° 6) au cours de la même grossesse alors qu'une première intervention pratiquée à la huitième semaine avait été suivie d'une récupération visuelle et d'une normalisation de l'IRM. À la trente-troisième semaine, une réaggravation brutale des troubles visuels (cécité transitoire) a conduit à la pratique d'une nouvelle IRM, mettant en évidence la récurrence. L'autre récurrence (cas n° 8) est survenue à la vingt-deuxième semaine d'une seconde grossesse, alors qu'elle avait été opérée quatre ans plus tôt à la vingtième semaine de sa première grossesse avec un accouchement normal à terme et une récupération parfaite des troubles visuels.

L'imagerie à distance de l'accouchement a pu être effectuée dans quatre cas (n° 5, 6, 8, 9). Elle s'est toujours révélée normale avec un recul de 19 à 22 mois.

La possibilité d'obtenir une nouvelle grossesse est survenue trois fois (cas n° 5, 8, 9), soit de façon naturelle (2 fois), soit après fécondation *in vitro* (1 fois). Ces trois grossesses se sont déroulées normalement avec accouchement à terme par voie basse.

Enfant

Les sept enfants nés sont tous normaux.

Cinq grossesses sont allées à leur terme : celles dont le craniopharyngiome a été traité pendant la grossesse (*cf. supra*).

Deux grossesses ont donné lieu à un accouchement discrètement prématuré (trente-quatrième et trente-sixième semaines), mais avec des enfants ne

présentant pas de stigmates de prématurité : celles dont le craniopharyngiome a été opéré après l'accouchement (*cf. supra*).

Discussion

L'influence et le rôle possible des hormones sexuelles dans le développement des tumeurs chez la femme ont été rapportés depuis de nombreuses années, concernant notamment les adénomes à prolactine et les méningiomes (*cf. supra* et *infra*). Bien que la présence de récepteurs aux œstrogènes (RE) ou à la progestérone (RP) ne signifie pas que les hormones aient un rôle réel dans la croissance de ces tumeurs, il est tentant d'essayer de trouver un parallélisme entre leur présence et la révélation du craniopharyngiome pendant la grossesse.

Le développement de ces tumeurs est le plus souvent expliqué par la croissance progressive d'amas cellulaires embryonnaires, résidus de la poche de Rathke, au niveau de la tige pituitaire, sous l'influence de facteurs de croissance de types variés. Dans l'observation rapportée par Magge (5), les auteurs ont suggéré que les procédés utilisés pour la réalisation de la fécondation *in vitro* ont pu favoriser la croissance d'un craniopharyngiome. Malheureusement, ils n'ont pu mettre en évidence ni RE, ni RP dans la tumeur. Honegger *et al.* (12) ont retrouvé dans six cas sur sept l'ARNm des RP au sein des craniopharyngiomes mais n'ont jamais retrouvé l'expression de la protéine RP. Thapar *et al.* (13) ont étudié 23 craniopharyngiomes. Ils ont mis en évidence la présence d'ARNm des RE dans les cellules épithéliales des 23 craniopharyngiomes adamantins ou papillaires, mais n'ont retrouvé que deux fois seulement des RE. Gordy, cité par Aydin (1), a rapporté un cas intéressant de développement d'un améloblastome pendant la grossesse. Améloblastomes et craniopharyngiomes ont pour origine commune l'épithélium du stomodeum. Pendant la grossesse, il existe une hypertrophie gingivale habituellement expliquée par l'élévation des taux d'hormones sexuelles, mais là encore la présence de RE et de RP n'a jamais été prouvée.

On sait que les œstrogènes sont actifs sur les cellules de l'antéhypophyse et peuvent ainsi contribuer au développement des prolactinomes. La présence d'ARNm des RE a été retrouvée au sein de la pars tuberalis (13). Il est ainsi tentant de faire le rapprochement entre l'influence des œstrogènes sur le développement des cellules antéhypophysaires et sur celles du futur craniopharyngiome de même origine embryonnaire. Cependant, il est important de remarquer que dans les craniopharyngiomes il n'y a pas de prépondérance féminine, et que beaucoup de craniopharyngiomes surviennent avant la puberté. Dès lors, on peut se poser très fortement la question du rôle réel des hormones sexuelles et notamment des œstrogènes dans le développement des craniopharyngiomes, particulièrement ici au cours de la grossesse.

L'heure et le choix du traitement neurochirurgical sont essentiellement conditionnés par l'existence et l'importance des troubles visuels.

Dans les neuf cas rapportés dans la littérature, il apparaît de façon nette que les cinq patientes opérées pendant leur grossesse ont toutes mené leur

grossesse à terme, avec la naissance d'enfants normaux et la récupération parfaite de leur fonction visuelle. *A contrario*, les quatre patientes qui n'ont pas été opérées pendant leur grossesse (deux avortements et deux accouchements (34^e et 36^e semaines)) ont présenté des troubles visuels graves en post-partum ou post-abortif qui ont nécessité des interventions urgentes ayant abouti dans trois cas à une récupération visuelle et dans un cas à une cécité définitive.

Le choix de la voie d'abord est corrélé à l'imagerie et à la maîtrise technique du neurochirurgien (4). Si l'IRM met en évidence une lésion à développement intra- et suprasellaire pur, avec visualisation d'une hypophyse clairement identifiable, la voie basse, transrhinoseptale, est parfaitement justifiée et réalisable. Il faut cependant noter que dans les 4 cas rapportés, 2 patientes ont récidivé après une telle voie d'abord, ce qui illustre la difficulté d'affirmer une exérèse complète par cette voie, certes élégante, peu invasive, mais limitée dans son champ d'exploration dès que la tumeur n'est plus strictement intrasellaire ou suprasellaire, dans l'axe de vision de l'opérateur.

Dans tous les autres cas, la voie « haute », sous-frontoptérioriale est préférable, même si elle est également aveugle vis-à-vis cette fois de la glande hypophysaire elle-même et qu'elle s'accompagne plus fréquemment de déficits endocriniens et de diabète insipide postopératoires.

Conclusion

La survenue ou la révélation de craniopharyngiomes pendant la grossesse sont exceptionnelles. Néanmoins, il convient de s'interroger sur le rôle potentiel des hormones sexuelles et sur l'importance réelle ou fictive de la découverte des récepteurs hormonaux.

Lorsqu'ils sont découverts, les craniopharyngiomes doivent être traités chirurgicalement pendant la grossesse, par voie basse de préférence, pour préserver au mieux la fonction visuelle.

Il est impératif de pratiquer un suivi régulier par imagerie non invasive (IRM) devant le risque important de récurrence, identique à celui de la population standard.

Méningiomes

Les méningiomes représentent 20 à 25 % des tumeurs primitives du système nerveux central. Ils se développent à partir des cellules ou des granulations arachnoïdiennes rendant compte du fait qu'ils siègent le plus fréquemment à l'étage supratentorial, à proximité des sinus duraux ou des replis dure-mériens. Les localisations les plus fréquentes sont représentées par la ligne médiane, le long du sinus sagittal supérieur, la convexité cérébrale et la petite aile du sphénoïde. Cette importante variabilité de localisations ne permet pas de comparer l'histoire naturelle, les symptômes puis la stratégie chirurgicale d'un méningiome de la convexité et d'un méningiome pétro-caverno-clival par exemple. Cette

diversité « géographique » est doublée d'une diversité histologique. Les méningiomes sont le plus souvent de grade I selon la classification de l'organisation mondiale de la santé (OMS). Ces formes sont représentées par les méningiomes méningothéliaux, les méningiomes fibroblastiques, les méningiomes psammomateux et les méningiomes transitionnels, association des formes précédentes. Ces méningiomes se caractérisent par une densité cellulaire et une activité mitotique modestes. À côté de ces formes classiques, on distingue des méningiomes atypiques (grade II de l'OMS) où l'activité mitotique et la cellularité sont plus importantes. Les formes anaplasiques (grade III de l'OMS) sont caractérisées par des signes d'invasion du parenchyme cérébral. La croissance tumorale et la survenue d'une récurrence sont d'autant plus importantes que le méningiome est atypique ou anaplasique. La récurrence tumorale survient en moyenne dans 10 % des cas à 10 ans s'il s'agit d'un méningiome grade I après une exérèse complète pour atteindre 50 % des méningiomes atypiques à 10 ans et 100 % des méningiomes anaplasiques à 10 ans (14, 15).

La croissance des méningiomes est influencée par des facteurs hormonaux. Cette affirmation repose sur les constats suivants :

- il existe une très nette prédominance des méningiomes chez la femme avec un sex ratio femme : homme à 2:1 pour les méningiomes intracrâniens, atteignant 10:1 pour les méningiomes médullaires ;
- les méningiomes augmentent de volume pendant la phase lutéale du cycle menstruel et deviennent alors parfois symptomatiques (16). Cette majoration du volume tumoral rétrocede pendant la phase proliférative du cycle ;
- il existe une association pathologique entre cancer du sein, néoplasie hormono-sensible et méningiome, l'incidence de ces pathologies étant maximale dans la cinquième et la sixième décennie (17) ;
- il existe une augmentation parfois rapide du volume tumoral au cours des grossesses (16, 18).

Méningiomes et grossesse : généralités

L'impact de la grossesse sur la genèse ou l'aggravation d'un méningiome est difficile à établir car il s'agit d'une situation relativement rare et finalement la littérature sur le sujet est constituée de cas cliniques isolés parfois colligés en petites séries. Il semble que l'état gravide ne favorise pas la survenue de méningiome puisque, par tranche d'âge identique, l'incidence des méningiomes n'est pas plus importante chez les femmes enceintes que non enceintes (18). Par contre, l'état gravide semble favoriser la croissance tumorale et l'apparition de nouveaux symptômes (figs 2 et 3). Cette constatation peut s'expliquer par trois types d'arguments :

Majoration de l'œdème cérébral

Les phénomènes de rétention hydrosodée et de perméabilité vasculaire sont importants au cours du troisième trimestre de la grossesse. Par ce biais l'œdème cérébral pérítumoral peut augmenter au cours de la grossesse et majorer une hypertension intracrânienne sous-jacente.

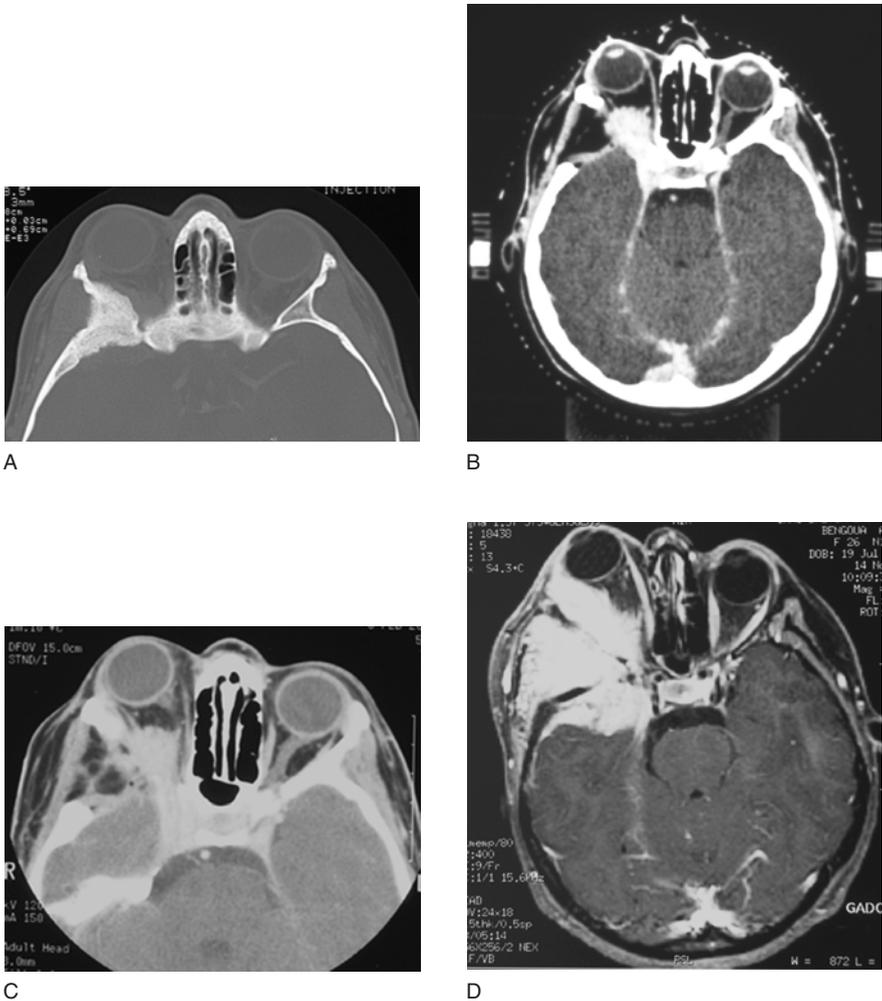


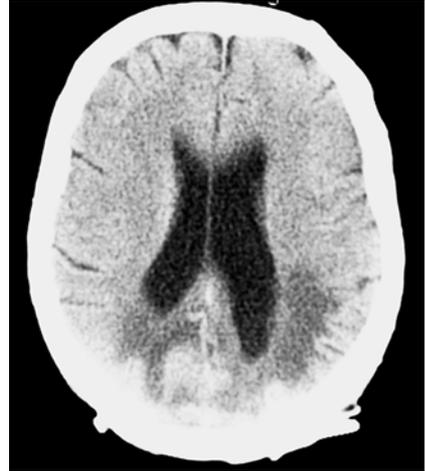
Fig. 2 – Patiente âgée de 33 ans qui présente une exophtalmie droite associée à une baisse de l'acuité visuelle de cet œil. Le scanner en fenêtre osseuse (A) montre un méningiome sphéno-orbitaire droit. Cette patiente est opérée et le scanner réalisé un mois après (B) montre un résidu tumoral que l'on décide de traiter par irradiation. Le scanner réalisé 5 ans après montre une stabilité des lésions (C). Cette patiente débute une grossesse et au sixième mois elle souffre de céphalées motivant la réalisation d'un scanner (D). Cet examen montre une volumineuse récursive au niveau de la région sphéno-orbitaire droite. Manifestement ce méningiome a récidivé au cours de la grossesse.

Immunotolérance accompagnant la grossesse

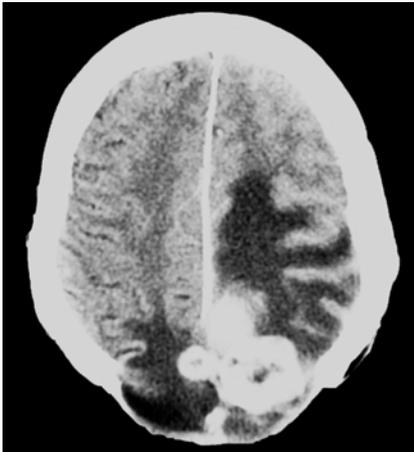
La grossesse représente une condition immunologique particulière en raison de la présence d'antigènes tissulaires étrangers. Cet état rend possible l'immunotolérance de la mère pour le fœtus. Ce même mécanisme est imaginable



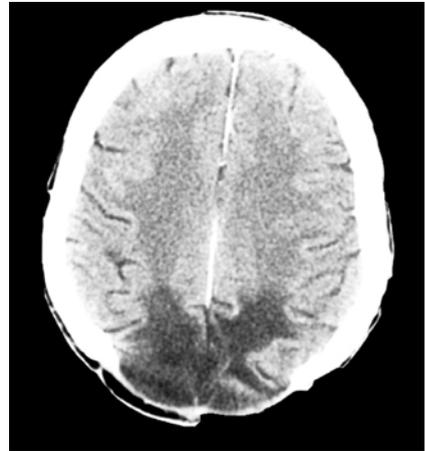
A



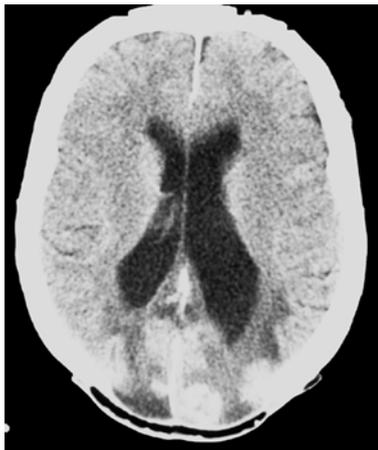
B



C



D



E

Fig. 3 – Patiente âgée de 28 ans souffrant de céphalées au septième mois d'une cinquième grossesse. L'IRM objective un méningiome de la faux (A). Le scanner postopératoire est normal (B). Elle présente une suppuration du volet nécessitant l'ablation de celui-ci. Elle débute une sixième grossesse et au troisième trimestre de sa grossesse les céphalées réapparaissent (C). Elle est alors réopérée avec un contrôle postopératoire normal (D). 6 mois après une récurrence tumorale apparaît justifiant la réalisation d'une radiothérapie complémentaire (E). La patiente met fin à ses jours au cours de ce traitement. Ce méningiome est apparu au cours de la grossesse et la première récurrence a eu lieu au cours d'une nouvelle grossesse.

vis-à-vis des antigènes tumoraux. Néanmoins il est rapporté dans la littérature que l'incidence des tumeurs cérébrales n'est pas plus importante chez les femmes gravides que non gravides par tranche d'âge identique (18). L'effet de ce mécanisme est donc probablement modeste.

Accélération de la croissance tumorale

L'interaction des récepteurs hormonaux stéroïdiens et des hormones impliquées pendant la grossesse est un mécanisme susceptible d'accélérer la croissance tumorale au cours de celle-ci. Cette remarque implique une mise au point des connaissances actuelles concernant les récepteurs hormonaux dans les méningiomes.

Méningiomes et grossesse : rôle des récepteurs hormonaux

Récepteurs aux œstrogènes

La présence de ces récepteurs dans les méningiomes a été pendant longtemps un sujet de controverse. À la lumière des résultats utilisant des techniques d'immunohistochimie (19) ou d'hybridation *in situ* (20), il est maintenant clairement établi que ces récepteurs ne sont pas présents dans les méningiomes ou très modestement, les reléguant au second plan par rapport aux récepteurs à la progestérone.

Récepteurs à la progestérone

Les récepteurs à la progestérone sont présents dans 70 % des méningiomes de grade I de l'OMS et sont quasiment absents dans les méningiomes anaplasiques. Ce fait confère à la présence des récepteurs à la progestérone un caractère pronostique important. Dans les études multivariées analysant la survenue des récurrences postchirurgicales, il ressort que l'absence de récepteur à la progestérone, un index mitotique élevé, le sexe masculin et certains sous-types histologiques (méningiomes méningothéliomateux) sont des facteurs de mauvais pronostic (21, 22). Il est également montré que les méningiomes de l'homme ont un taux de récepteurs à la progestérone inférieur à celui rencontré dans les méningiomes de la femme (23). De plus les méningiomes augmentent de volume essentiellement pendant la phase lutéale du cycle menstruel ou la grossesse où les taux de progestérone sont élevés. Dans les cancers du sein et de l'utérus le taux de récepteurs à la progestérone est sous l'influence directe des œstrogènes et de leurs récepteurs. L'absence de récepteurs aux œstrogènes dans les méningiomes suggère l'existence de mécanismes de tumorigenèse distincts. Cette relation entre récepteur à la progestérone et développement de méningiome est soulignée par le cas clinique de Gruber (24). Il rapporte le cas d'une femme traitée en continu pendant vingt ans par agoniste de la progestérone (acétate de mégestrol) comme traitement médical complémentaire d'un sarcome du stroma endométrial après hystérectomie et ovariectomie bilatérale. Cette femme de 37 ans développe 19 ans plus tard, 11 méningiomes qui vont nécessiter 9 interventions neurochirurgicales.

gicales, 2 irradiations multifaisceaux et une irradiation conformationnelle stéréotaxique. Le traitement par agoniste de la progestérone est arrêté et, deux ans après, aucune récurrence n'est signalée. Ces données confirment l'importance des récepteurs à la progestérone dans la croissance tumorale des méningiomes.

L'effet des molécules antiprogestatives (mifépristone) a été démontré dans les cancers du sein alors que les résultats dans les méningiomes sont très controversés. Dans le cadre des méningiomes, ce traitement était réservé aux tumeurs non accessibles chirurgicalement et certaines de ces lésions étaient des méningiomes atypiques ou anaplasiques où le taux de récepteurs à la progestérone est bas (25). On peut penser que l'activité des molécules antiprogestatives est médiée par l'association du ligand à son récepteur.

Récepteurs aux androgènes

La littérature concernant ce type de récepteur est beaucoup moins riche. Il semble que ces récepteurs soient présents et ceci plus fréquemment chez la femme (69 %) que chez l'homme (31 %) en utilisant des techniques de biologie moléculaire (hybridation *in situ*, Northern Blot) (26). La significativité de ces récepteurs est beaucoup plus difficile à établir.

Méningiome et grossesse : traitement

Le traitement des méningiomes au cours de la grossesse représente un problème relativement rare et néanmoins difficile. La stratégie thérapeutique est très influencée par les deux facteurs que sont l'âge de la grossesse et les symptômes (27).

La comitotalité est l'un des symptômes révélateurs les plus fréquents. Il n'aboutit pas en soi à une indication neurochirurgicale mais à une médication anticomitiale. Ces médicaments sont incriminés dans la survenue de malformations fœtales à type de dysraphismes justifiant une thérapeutique adjuvante par acide folique.

L'hypertension intracrânienne sévère et l'apparition ou l'aggravation de troubles visuels sont les deux indications à un geste neurochirurgical pendant la grossesse. Cette chirurgie ne doit pas entraîner de perte sanguine massive, d'hypotension, d'hypovolémie ou d'hypoxie qui seraient particulièrement délétères pour la perfusion fœtale. L'intervention chirurgicale est menée sous monitoring fœtal. L'état gravide ne modifie en rien la stratégie chirurgicale si ce n'est pour les problèmes d'hydrocéphalie nécessitant la pose d'un shunt. En effet, l'existence d'une hyperpression abdominale incite à la pose d'une dérivation ventriculo-atriale et non ventriculo-péritonéale. La chirurgie peut être réalisée quel que soit l'âge de la grossesse grâce aux progrès des techniques de neuroanesthésie. Néanmoins l'abstention chirurgicale est préconisée, sous réserve d'une surveillance rigoureuse, jusqu'à l'accouchement. L'intervention est programmée dans les semaines qui suivent l'accouchement lorsque l'hypervascularisation, l'œdème, les modifications de l'hémostase liés à la grossesse auront régressé. En ce qui concerne les modalités de la délivrance, il est montré que les contractions utérines lors du travail ne retentissent pas sur la

pression du liquide céébrospinal et donc sur la pression intracrânienne. En théorie il n'y a donc pas de contre-indication à un accouchement par voie basse sous réserve d'un travail court. La césarienne est indiquée en cas d'hypertension intracrânienne sévère, de mauvaise tolérance fœtale.

Conclusion

La grossesse ne représente pas un facteur en soi favorisant la genèse de méningiome mais représente un facteur accélérant la croissance tumorale. Les récepteurs hormonaux et plus particulièrement les récepteurs à la progestérone jouent un rôle essentiel. L'exérèse de ces méningiomes au cours de la grossesse est possible quel que soit le terme de la grossesse mais exclusivement réservée en cas d'hypertension intracrânienne sévère ou de troubles visuels. Ce constat sous-entend qu'il est probablement plus judicieux d'opérer une femme jeune souffrant d'un méningiome intracrânien avant que ne soit débutée une grossesse.

Références

1. Aydin Y, Can SM, Gulkilik A *et al.* (1999) Rapid enlargement and recurrence of a preexisting intrasellar craniopharyngioma during the course of two pregnancies. *J Neurosurg* 91: 322-4
2. Fischer F (1935) Über den Ursachen bitemporaler hemianopsie bei schwangerschaft. *Augenheilk* 85: 88-1085 In: Johnson RJ Jr, Voorhies RM, Witkin M *et al.* (1993) Fertility following excision of a symptomatic craniopharyngioma during pregnancy. Case report. *Surg Neurol* 39: 257-62
3. Hielt AK, Barton JR (1990) Diabetes insipidus associated with craniopharyngioma in pregnancy. *Obstet Gynecol* 76: 982-4
4. Johnson RJ Jr, Voorhies RM, Witkin M *et al.* (1993) Fertility following excision of a symptomatic craniopharyngioma during pregnancy. Case report. *Surg Neurol* 39: 257-62
5. Magge SN, Brunt M, Scott RM (2001) Craniopharyngioma presenting during pregnancy 4 years after a normal magnetic resonance imaging scan. Case report. *Neurosurgery* 49: 1014-7
6. Maniker AH, Krieger AJ (1996) Rapid recurrence of craniopharyngioma during pregnancy with recovery of vision. A case report. *Surg Neurol* 45: 324-7
7. Sachs BP, Smith SK, Cassar J, Van Iddekinge B (1978) Rapid enlargement of a craniopharyngioma in pregnancy. *Br J Obstet Gynaec* 85: 577-8
8. van der Wildt B, Drayer JI, Eskes TK (1980) Diabetes insipidus in pregnancy as a first sign of a craniopharyngioma. *Eur J Obstet Gyn R B* 10: 269-74
9. Choux M, Lena G, Genitori L (1991) Le craniopharyngiome de l'enfant. *Neurochirurgie* 37 (suppl 1)
10. Adamson TE, Wiestler OD, Kleihues P, Yasargil MG (1990) Correlation of clinical and pathological features in surgically treated craniopharyngiomas. *J Neurosurg* 73: 12-7
11. Yasargil MG, Curcic M, Kis M *et al.* (1990) Total removal of craniopharyngiomas. Approaches and long-term results in 144 patients. *J Neurosurg* 73: 3-11
12. Honegger J, Renner C, Fahlbusch R, Adams EF (1997) Progesterone receptor gene expression in craniopharyngiomas and evidence for biological activity. *Neurosurgery* 41: 1359-64
13. Thapar K, Stefanescu L, Kovacs K *et al.* (1994) Estrogen receptor gene expression in craniopharyngiomas: an *in situ* hybridization study. *Neurosurgery* 35: 1012-7

14. Mirimanoff RO, Dosoretz DE, Linggood RM *et al.* (1985) Meningioma: analysis of recurrence and progression following neurosurgical resection. *J Neurosurg* 62: 18-24
15. Jääskeläinen J (1986) Seemingly complete removal of histologically benign intracranial meningioma: late recurrence rate and factors predicting recurrence in 657 patients. A multivariate analysis. *Surg Neurol* 26: 461-9
16. Bickerstaff ER, Small JM, Guest IA (1958) The relapsing course of certain meningiomas in relation to pregnancy and menstruation. *J Neurol Neurosurg Ps* 21: 89-91
17. Mehta D, Khatib R, Patel S (1983) Carcinoma of the breast and meningioma. Association and management. *Cancer* 51: 1937-40
18. Roelvink NCA, Kamphorst W, Van aphén HAM, Ramanath Rao B (1987) Pregnancy-related primary brain and spinal tumors. *Arch Neurol* 44: 209-15
19. Brandis A, Mirzai S, Tatagiba M, Walter GF *et al.* (1993) Immunohistochemical detection of female sex hormone receptors in meningiomas: correlation with clinical and histological features. *Neurosurgery* 33: 212-7
20. Schrell UM, Adams EF, Fallbusch R *et al.* (1990) Hormone dependency of cerebral meningiomas. Part I: Female sex steroid receptors and their significance as specific markers for adjuvant medical therapy. *J Neurosurg* 73: 743-9
21. Hsu DW, Efrid JT, Tessa Hedley White E (1997) Progesterone and estrogen receptors in meningiomas: prognostic considerations. *J Neurosurg* 86: 113-20
22. Fewings PE, Battersby RDE, Timperley WR, Path FRC (2000) Long term follow up of progesterone receptor status in benign meningioma: a prognostic indicator of recurrence? *J Neurosurg*: 401-5
23. Black P, Caroll R, Zhang J (1996) The molecular biology of hormone and growth factor receptors in meningiomas. *Acta Neurochir Suppl*: 50-3
24. Gruber T, Dare AO, Balos LL *et al.* (2004) Multiple meningiomas arising during long-term therapy with the progesterone agonist megestrol acetate. *J Neurosurg* 100: 328-31
25. Grunberg SM, Weiss MH (1990) Lack of efficacy of megestrol acetate in the treatment of unresectable meningioma. *J Neurooncol* 8: 61-5
26. Caroll RS, Zhang J, Dashner K *et al.* (1995) Androgen receptor expression in meningiomas. *J Neurosurg* 82: 453-60
27. Kanaan I, Jallu A, Kanaan H (2003) Management strategy for meningioma in pregnancy: a Clinical study. *Skull Base* 13: 197-203

Pathologie inflammatoire de l'hypophyse et grossesse

I. Hansen, L. Vroonen, M.H. Tichomirowa, M. Deprez,
A. Daly, P. Petrossians, A. Beckers

Introduction

Adénomateuse, inflammatoire, infectieuse ou tumorale, la pathologie hypophysaire s'observe chez la femme à n'importe quel moment de l'existence. Cependant, certaines affections hypophysaires, qu'elles soient ou non de nature dysimmune, surviennent de manière préférentielle chez la femme enceinte.

L'hypophysite lymphocytaire représente l'affection dysimmune la plus fréquemment rencontrée lors de la grossesse ou du post-partum. Elle ne doit cependant pas faire oublier l'éventualité d'autres pathologies de même nature telles que les affections granulomateuses (sarcoïdose, maladie de Wegener, histiocytoses) ou les pseudotumeurs inflammatoires. Le diagnostic différentiel de ces processus lésionnels n'est pas toujours aisé et nécessite fréquemment le recours à des méthodes diagnostiques sophistiquées, qu'elles soient anatomopathologiques ou neuroradiologiques. Si la biopsie hypophysaire, réalisée sous anesthésie générale, ne sera envisagée qu'en dernier recours, la résonance magnétique nucléaire se profile comme un outil d'investigation de l'hypophyse susceptible d'être utilisé de manière routinière chez la femme enceinte, quel que soit le moment de la grossesse.

Après avoir considéré l'étiopathogénie et le diagnostic des hypophysites, nous focaliserons ensuite notre attention sur la prise en charge thérapeutique de ces maladies inflammatoires durant la période délicate de la grossesse et du post-partum.

Historique

C'est en 1962 que Goudie et Pinkerton postulent pour la première fois une atteinte auto-immunitaire de l'hypophyse. Il s'agissait d'une jeune femme de 22 ans, décédée d'une insuffisance surrénalienne quatorze mois après un second accouchement. Deux mois avant son décès, la patiente présentait un tableau d'asthénie croissante, de douleurs abdominales basses, de vomissements et diarrhée laissant suggérer un diagnostic d'appendicite. Elle fut alors opérée

et décéda d'un choc circulatoire huit heures après l'intervention. L'autopsie révéla l'association d'une thyroïdite auto-immune de Hashimoto, d'une atrophie surrénalienne bilatérale et d'une infiltration lymphocytaire de l'hypophyse (1). La description de ce cas a permis la définition d'un concept nouveau d'atteinte auto-immune de l'hypophyse.

Depuis cette époque et jusqu'à l'avènement de nouvelles méthodes diagnostiques telles que la résonance magnétique nucléaire et la biopsie hypophysaire transsphénoïdale, les quelques cas décrits dans la littérature l'ont été sur base d'autopsies ou d'analyses histologiques de pièces d'hypophysectomie (2, 3). C'est en 1980 que le diagnostic d'hypophyse lymphocytaire fut posé pour la première fois chez un patient vivant (4, 5).

Classification

La classification repose, d'une part, sur la topographie des lésions histologiques et d'autre part sur les caractéristiques histologiques en tant que telles.

Le terme *hypophysite primaire* fait référence à un processus inflammatoire limité à l'hypophyse, sans qu'aucun processus étiologique ne puisse être identifié.

Par opposition, l'*hypophysite secondaire* survient dans un contexte de processus inflammatoire défini (6).

En tenant compte de la localisation préférentielle des lésions histologiques au niveau de l'antéhypophyse ou de la neurohypophyse, on distingue des *adénohypophysites lymphocytaires* (communément décrites dans la littérature comme *hypophysites lymphocytaires* (HL) (fig. 1) et des *infundibuloneurohypophysites lymphocytaires* (7) (fig. 2). L'adénohypophysite lymphocytaire est plus fréquente chez la femme alors que l'infundibuloneurohypophysite se rencontre de manière équivalente chez l'homme et la femme (8). De rares cas d'*infundibulohypophysites* (encore appelées *panhypophysites lymphocytaires*) sont décrits (9), (fig. 3) ; celles-ci concernent l'antéhypophyse, la neurohypophyse ainsi que la tige pituitaire. Elles sont légèrement plus fréquentes chez la femme (8).

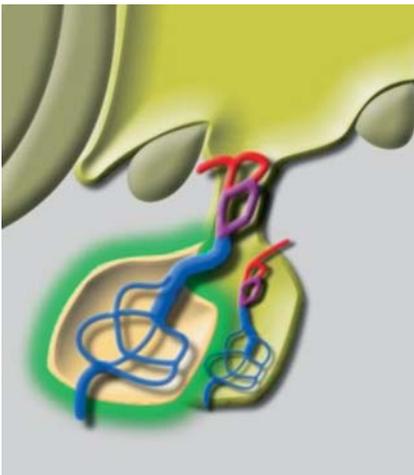


Fig. 1 – Illustration de l'atteinte de l'antéhypophyse dans l'adénohypophysite lymphocytaire. Le système porte hypothalamo-hypophysaire est également représenté.

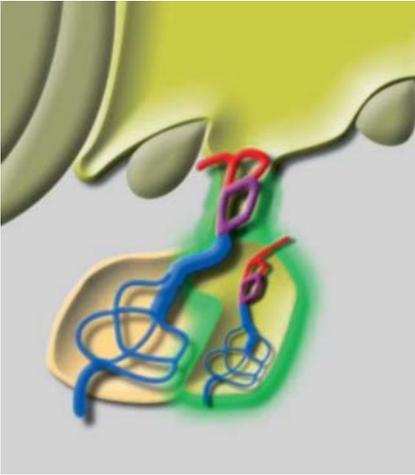


Fig. 2 – Atteinte de l'infundibulum et de la neurohypophyse dans l'infundibuloneurohypophysite lymphocytaire.

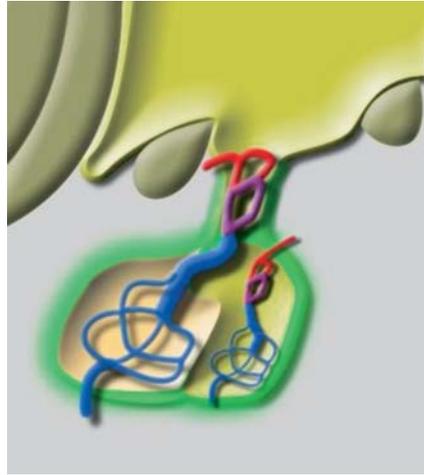


Fig. 3 – L'infundibulohypophysite lymphocytaire touche l'infundibulum et l'hypophyse dans sa totalité.

L'infundibuloneurohypophysite et la panhypophysite surviennent à un âge moyen significativement plus élevé que l'adénohypophysite lymphocytaire et ne possèdent aucune prédilection pour la grossesse (8). Les infundibuloneurohypophysites lymphocytaires et les panhypophysites lymphocytaires sont faciles à diagnostiquer en raison de la présence concomitante, partielle ou complète, d'un diabète insipide.

Sur la base des principales caractéristiques histologiques, on distingue trois types d'hypophysite primitive : l'hypophysite lymphocytaire, l'hypophysite granulomateuse et l'hypophysite xanthomateuse (6) ; le premier type étant de loin le plus fréquent et le plus couramment décrit dans la littérature. À l'heure actuelle, il n'est pas déterminé si ces trois types d'hypophysite sont distincts ou s'ils représentent trois manifestations différentes d'une seule et même maladie (6), dans la mesure où ils partagent des similitudes cliniques et radiologiques (10).

L'*hypophysite granulomateuse* est caractérisée par une infiltration de l'hypophyse par des granulomes nécrosants (11). Elle n'est pas plus fréquente chez la femme que chez l'homme et ne s'associe pas à d'autres affections dysimmunes (12). L'*hypophysite xanthomateuse* est de loin la plus rare des hypophysites primitives et se définit histologiquement par la présence d'histiocytes spumeux mélangés à une quantité variable de lymphocytes (11). Elle concerne aussi bien l'homme que la femme. Elle est plus fréquemment kystique que les deux autres.

L'*hypophysite xanthogranulomateuse* et l'*hypophysite nécrosante* sont considérées par certains auteurs comme deux autres variétés d'hypophysite (13) ; la

première est une variante de l'hypophysite xanthomateuse et la seconde infiltre la neurohypophyse; exceptionnellement l'antéhypophyse. Deux cas formels d'hypophysite nécrosante ont été décrits; tous deux chez l'homme (14).

Épidémiologie

L'hypophysite lymphocytaire (HL) rend compte de 0,38 % de l'ensemble des lésions hypophysaires (15) et une revue exhaustive et récente de la littérature permet d'en recenser 379 cas (8). L'HL est une affection rare et son incidence annuelle peut être estimée à un cas pour 9 millions d'habitants (8). La fréquence des cas rapportés augmente progressivement depuis la première description en 1962. Ce phénomène s'explique par l'existence de moyens diagnostiques de plus en plus performants (résonance magnétique nucléaire et biopsie transsphénoïdale) ainsi que par une meilleure connaissance de l'affection au sein du monde médical (8). La plupart des cas d'hypopituitarisme du post-partum ont été précédemment attribués au syndrome de Sheehan, même en l'absence d'hypotension documentée durant l'accouchement. Il est probable qu'un certain nombre de ces cas correspondaient à une HL (16).

Bien qu'elle ait été décrite chez la femme ménopausée (17) et chez l'homme (18), l'HL survient majoritairement (71 % cas) durant le troisième trimestre de la grossesse ou durant le post-partum (19), rarement à un stade plus précoce de la grossesse (19, 20).

La prépondérance féminine de l'HL est nette (7 femmes/1 homme) (19) et l'âge moyen de présentation chez la femme est de 34,5 ans (10, 21).

Symptomatologie clinique

La symptomatologie clinique relève, soit du syndrome tumoral, soit du syndrome endocrinien (22).

Le premier réunit fréquemment des céphalées de topographie frontale, rétro-orbitaire ou bitemporale, plus fréquemment qu'en cas d'adénome hypophysaire (puisque rapportées chez 72 % des patients) et des troubles visuels. Ceux-ci affectent 49 % des patients et se traduisent, soit par une chute d'acuité visuelle, soit par une amputation du champ visuel (hémianopsie bitemporale ou quadransopie). Les troubles oculomoteurs secondaires à un envahissement du sinus caverneux sont rares (5, 15).

Enfin, le tableau clinique comporte parfois un syndrome méningé : l'analyse du liquide céphalorachidien témoigne alors d'une méningite aseptique (15). La cellulorachie est de type lymphomonocytaire et la protéinorachie peut être modérément augmentée (23).

Sur le plan biologique, une élévation de la vitesse de sédimentation est parfois rapportée (16). Le plus souvent, le syndrome tumoral s'installe brus-

quement et évolue rapidement. Il constituera souvent, mais pas toujours, un motif de décompression chirurgicale.

Le syndrome endocrinien rassemble les symptômes suivants : asthénie (43 %), amaigrissement (30 %), aménorrhée (33 %), absence de montée laiteuse dans le post-partum (26 %), galactorrhée (13 %), malaises hypotensifs ou hypoglycémiques (7 %) et dépilation (10 %) (22).

Parfois, les symptômes régresseront spontanément (24) ou après corticothérapie (25).

Le taux de mortalité est de 8 %, le décès survenant suite à une insuffisance surrénalienne grave (8). Lorsque l'HL survient durant la grossesse, elle n'a pas de répercussions néfastes sur le fœtus et ne compromet pas l'accouchement (8).

Aspects endocriniens

L'insuffisance hormonale concerne environ 80 % des patients et est caractéristique à plus d'un point. Tout d'abord, elle n'apparaît pas proportionnelle à l'étendue des lésions radiologiques et il n'est pas rare d'observer un panhypopituitarisme en relation avec une lésion de petite taille (15). Le diabète insipide est très rare et se rencontre principalement dans les infundibulo-neurohypophysites lymphocytaires et dans les panhypophysites lymphocytaires (19, 26). Certains auteurs considèrent que le dysfonctionnement neurohypophysaire est expliqué, non seulement par l'extension du phénomène inflammatoire à la neurohypophyse, mais aussi par la compression de la posthypophyse ou de la tige pituitaire (19). C'est ainsi qu'un diabète insipide peut se rencontrer dans des formes pures d'adénohypophysites lymphocytaires (53). Un panhypopituitarisme est retrouvé dans 38 % des cas. Dans ce cas, le déficit endocrinien est le plus souvent dissocié et l'atteinte corticotrope est la plus fréquente (50 %). Celle-ci peut être isolée ou associée à une atteinte thyrotrope (30 %). La GH est le plus souvent normale (8). Quelquefois, le clinicien sera surpris de découvrir une hyperthyroïdie qui le conduira à la recherche d'une thyroïdite associée (16, 19).

Étant bien établi que les axes somatotrope et gonadotrope sont les premiers atteints en cas de phénomène compressif (28), il apparaît opportun d'envisager le rôle joué par des médiateurs inflammatoires et notamment par le TNF α dans la physiopathologie de l'insuffisance hypophysaire liée à l'hypophysite lymphocytaire. Il a en effet été démontré que cette cytokine inhibait la réponse hormonale physiologique de l'hypophyse aux facteurs de libération hypothalamique (29, 30).

Dans tous les cas rapportés, la prolactine est la seule hormone dont le taux est susceptible d'être augmenté (16). Cette augmentation est rapportée dans 32,4 % des cas (7). Un tel phénomène pourrait s'expliquer par une compression de la tige pituitaire dans les cas où une extension suprasellaire de la lésion pituitaire est décrite (19) voire par l'existence d'anticorps, non encore individualisés, stimulant les cellules lactotropes (16). Une autre hypothèse avancée est celle d'une action directe du processus inflammatoire qui bloque l'action de la dopamine sur les récepteurs dopaminergiques (31). La libération de

prolactine dans la circulation suite à la destruction cellulaire massive est également évoquée (19). Il se peut aussi que la fonction prolactinique soit normale ou diminuée (se traduisant par une incapacité à allaiter). L'évolution du déficit endocrinien est hétérogène. Il peut s'amender après traitement par corticoïdes, autorisant l'arrêt du traitement hormonal substitutif (19). Certains cas évoluent même favorablement tant sur le plan radiologique que sur le plan endocrinien après simple biopsie hypophysaire (12). Des récupérations fonctionnelles complètes sont également décrites après chirurgie (32). Des résolutions spontanées d'HL prouvées histologiquement, avec grossesse secondaire (24) et sans récurrence de la maladie, ont été décrites.

Des grossesses non compliquées survenant chez des patientes suppléées pour un hypopituitarisme après hypophysite prouvée histologiquement sont décrites (33).

Dans l'ensemble cependant, la régression du déficit hormonal est assez rare et la chirurgie entraîne quant à elle un panhypopituitarisme quasi systématique (22). Il est classiquement admis que les fonctions hypophysaires peuvent se restaurer si le déficit est secondaire à une compression inflammatoire et non à une destruction du parenchyme hypophysaire normal (28). L'hypophysite lymphocytaire sera envisagée comme cause de selle turcique vide ; surtout si celle-ci est de taille normale et s'accompagne d'un déficit hormonal (16).

Aspects radiologiques

Durant la grossesse, le volume antéhypophysaire se majore d'un tiers environ et la portion supérieure de l'hypophyse adopte alors une convexité bombant vers le haut (34, 35).

En résonance magnétique nucléaire, la tige pituitaire reste médiane mais la neurohypophyse n'est pas visualisée durant le troisième trimestre de la grossesse (34). À ces modifications morphologiques s'ajoutent des modifications du signal IRM : au fur et à mesure de la grossesse, l'antéhypophyse apparaît de plus en plus hypersignal en T1, comparativement à la protubérance tandis que sur les séquences pondérées T2, le signal de l'antéhypophyse et de la protubérance sont identiques (36). Sans nul doute, la résonance magnétique nucléaire représente l'outil radiologique de choix qui permet de définir les principaux arguments en faveur du diagnostic d'HL : syndrome tumoral important contrastant avec l'intégrité de la selle turcique, homogénéité et isointensité du syndrome de masse hypophysaire par rapport au parenchyme cérébral en T1, isointensité ou hyperintensité en T2, rehaussement homogène ou périphérique du processus lésionnel lors de l'injection de gadolinium (fig. 4A, B, C, D). L'épaississement de la tige pituitaire est caractéristique (15). Celle-ci n'est cependant pas déviée comme cela est souvent le cas avec les adénomes (37) et le signal de la post-hypophyse est conservé. Dans les infundibuloneurohypophysites lymphocytaires et dans les panhypophysites lymphocytaires, on observe la disparition de l'hypersignal de la posthypophyse (26). L'expansion suprasellaire est possible ; elle est pratiquement toujours médiane

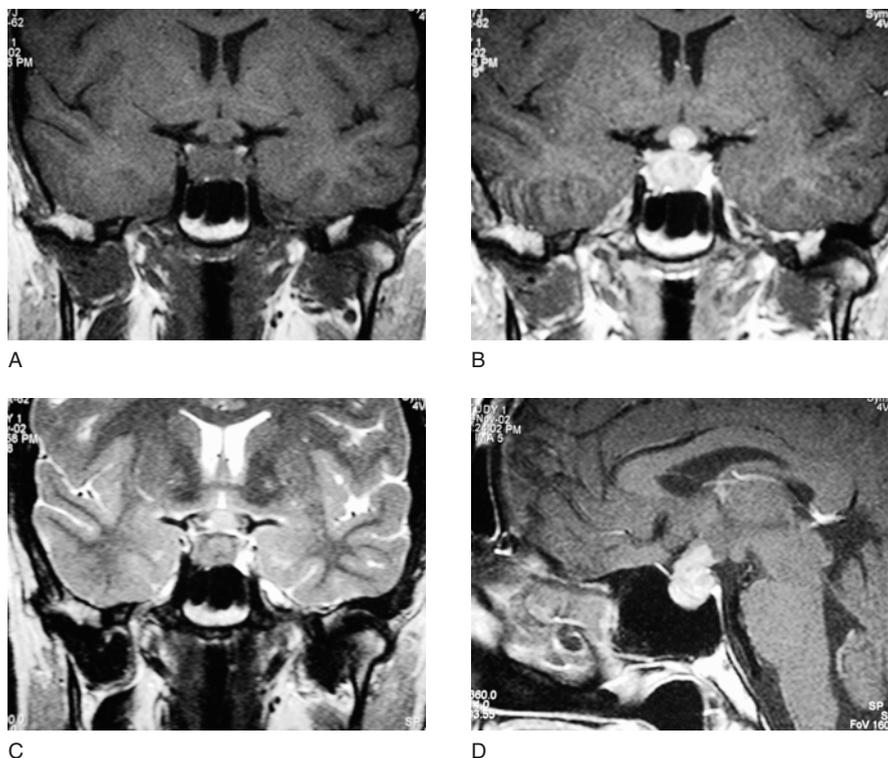
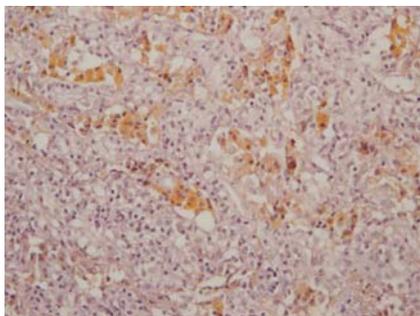


Fig. 4 – Imagerie hypophysaire en résonance magnétique chez une femme de 40 ans atteinte d'hypophysite lymphocytaire : A : coupe frontale en pondération T1 d'une hypophysite lymphocytaire ; B et D : rehaussement, après injection de gadolinium, de l'hypophyse et de la tige pituitaire, en coupe frontale (B) et sagittale (D) ; C : coupe frontale en pondération T2.

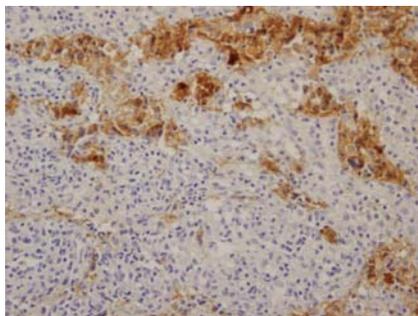
(contrairement à ce qui est observé en cas d'adénome où elle est asymétrique et responsable d'un soulèvement du chiasma). De possibles extensions vers le sinus caverneux et les artères carotides sont décrites (19). Aucun cas de nécrose ou de transformation hémorragique n'est décrit, même en cas de résolution spontanée (22). Des anomalies kystiques peuvent se rencontrer (28). Selon le stade de la maladie, l'hypophyse peut connaître une majoration de taille secondaire à l'inflammation et parfois une atrophie en relation avec la fibrose (38).

Aspects histologiques

Macroscopiquement, la glande peut être hypertrophiée, de volume normal ou atrophique (19). Elle adopte le plus souvent une consistance fibreuse. Elle possède parfois une capsule adhérent aux parois de la selle turcique. Les lésions histologiques siègent le plus souvent au niveau du parenchyme antéhypophysaire qui apparaît dissocié (fig. 5A, B) par un infiltrat inflammatoire lymphoplasmocytaire polyclonal et macrophagique (fig. 6 et 7A, B), accompagné d'un nombre variable de neutrophiles et d'éosinophiles ainsi que par



A



B

Fig. 5 – Les cellules glandulaires antéhypophysaires résiduelles sont reconnaissables par leur cytoplasme orangé (A : cellules acidophiles, coloration PAS/OG), riche en chromogranine (B : anticorps anti-chromogranine).

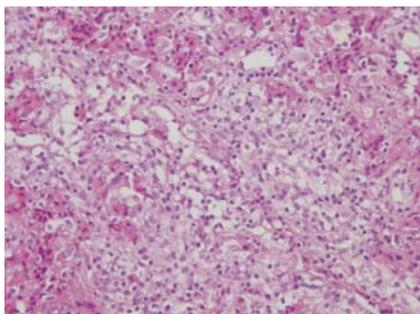
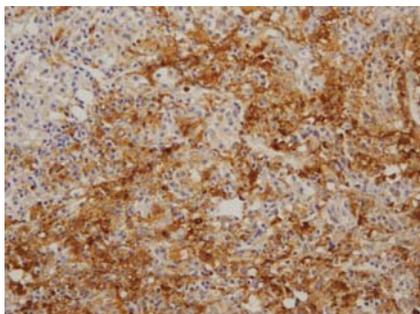
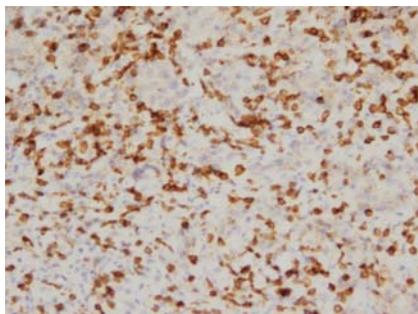


Fig. 6 – Les travées de cellules glandulaires sont dissociées par un abondant infiltrat associant des macrophages et des lymphocytes (H&E).



A



B

Fig. 7 – L'infiltrat inflammatoire consiste en de très nombreux macrophages CD68+ (A) et en lymphocytes T CD3+ (B) qui envahissent et détruisent le parenchyme hypophysaire.

de l'œdème (19). On rencontre parfois des follicules lymphoïdes avec centre germinatif mais jamais de cellules géantes. Le type cellulaire le plus fréquent est le lymphocyte T de type CD4 (5, 21). À des stades plus avancés, l'infiltrat inflammatoire pourra laisser la place à de la fibrose (21, 28). La nécrose, quant à elle, se rencontre exclusivement dans les infundibuloneurohypophysites nécrosantes ou dans les panhypophysites nécrosantes (14). Les études immunohistochimiques révèlent parfois la présence de cellules inflammatoires positives pour la protéine S100 (19).

Diagnostic

Le diagnostic de certitude repose sur l'analyse histologique des lésions.

Celle-ci sera obtenue dans tous les cas où une chirurgie décompressive est indiquée. Dans les autres cas et suivant l'indication, elle pourra être obtenue grâce à la biopsie transsphénoïdale.

En l'absence d'analyse histologique, 40 % des cas sont diagnostiqués à tort en préopératoire comme étant des adénomes (39).

Un diagnostic de haute probabilité tiendra soigneusement compte des éléments cliniques, biologiques et radiologiques. Il devra être envisagé :

- devant toute atteinte hypophysaire, qu'elle soit radiologique et/ou endocrinienne survenant durant le troisième trimestre de la grossesse ou durant le post-partum (8) ;
- devant toute lésion hypophysaire survenant durant la grossesse ou le post-partum et s'accompagnant d'hypoprolactinémie ;
- devant toute lésion hypophysaire s'accompagnant d'un déficit endocrinien disproportionné par rapport à l'étendue des lésions radiologiques ;
- devant toute lésion hypophysaire expansive ne s'accompagnant d'aucune atteinte de la selle turcique ;
- devant tout hypopituitarisme rapidement progressif (40) ;
- devant toute aménorrhée du post-partum, en particulier en l'absence d'hémorragies à l'accouchement (16) ;
- devant toute lésion hypophysaire survenant durant le premier trimestre de la grossesse, avec ou sans déficit endocrinien, s'accompagnant de signes méningés (20) ;
- devant des troubles visuels apparaissant durant le troisième trimestre de la grossesse ou le post-partum (16) ;
- devant toute hyperprolactinémie relative de la grossesse ou du post-partum (16) ;
- devant toute atteinte hypophysaire survenant en association avec une maladie auto-immune (19) ;
- devant toute lésion hypophysaire rapidement progressive, responsable de symptômes compressifs ;
- devant toute hyperprolactinémie régressant sous bromocriptine, sans réduction parallèle des lésions radiologiques (19) ;

- devant tout hypopituitarisme concernant principalement les axes corticotrope et thyroïdote ;
- devant toute selle turcique vide.

Diagnostic différentiel

Bien que l'hypophysite lymphocytaire constitue le prototype d'affection inflammatoire susceptible d'être rencontrée durant la grossesse, il convient de ne pas négliger l'éventualité d'autres pathologies telles que les pseudotumeurs inflammatoires ou les hypophysites secondaires à une maladie de système.

Pseudotumeurs inflammatoires

Celles-ci présentent de frappantes similitudes histologiques (fig. 8) et radiologiques (fig. 9A, B), ce qui nous a conduits à évoquer l'appartenance de ces deux affections à un seul et même processus physiopathologique (30).

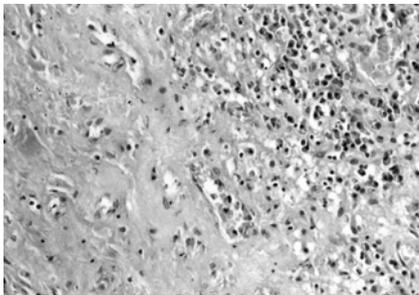
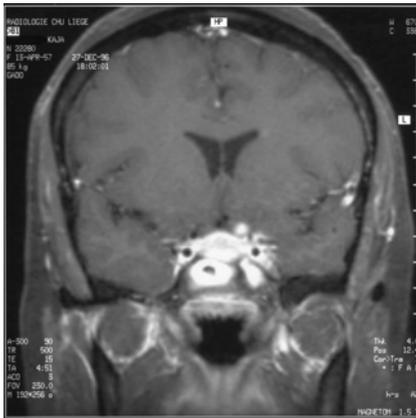
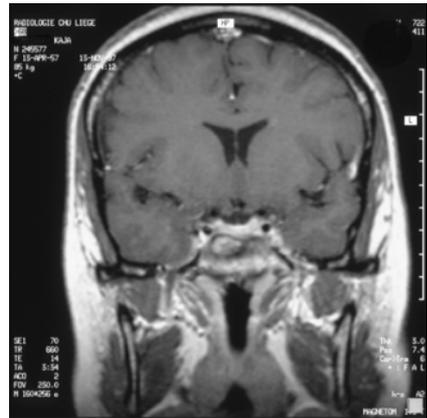


Fig. 8 – Deux aspects de la lésion : à droite zone fibro-myxoïde comportant des fibroblastes et des cellules inflammatoires ; à gauche, groupe de lymphocytes, plasmocytes et fragments osseux résiduels (HE × 400). Tiré de J Clin Endocr Metab 2001. Copyright Endocrine Society, avec permission.



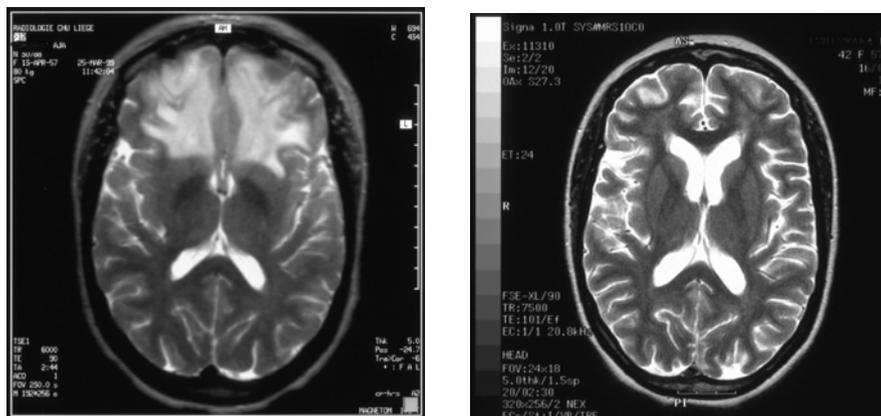
A



B

Fig. 9 – IRM SE T1 coronale + gadolinium. A : démonstration d'une lésion hétérogène entreprenant le sinus sphénoïde et s'étendant vers la région sellaire. À noter un élargissement du nerf optique gauche. B : disparition des lésions après administration de corticoïdes. Tiré de J Clin Endocr Metab 2001. Copyright Endocrine Society, avec permission.

L'extension des lésions en dehors de la région sellaire est cependant plus fréquente en cas de pseudotumeur inflammatoire (30) (fig. 10A, B).



A

B

Fig. 10 – IRM SE T2 axiale. **A** : démonstration d'une hyperintensité entreprenant la substance blanche de la zone orbitofrontale. **B** : disparition des lésions après administration de corticoïdes. Tiré de J Clin Endocr Metab 2001. Copyright Endocrine Society, avec permission.

Affections granulomateuses

La *sarcoidose* est classiquement décrite au niveau du système nerveux central (10 % cas) et en particulier au niveau de l'hypophyse. Le dosage plasmatique de l'angiotensine-convertase ainsi que l'aspect histologique typique (granulomes non caséeux bordés d'un infiltrat inflammatoire composé de lymphocytes T et fibrose concentrique) confirmeront le diagnostic (41).

La *maladie de Wegener* se caractérise par une vascularite nécrosante ainsi que par un infiltrat inflammatoire granulomateux (42). L'association à une atteinte du tractus respiratoire ou à une glomérulonéphrite ainsi que la présence d'ANCA est classiquement rapportée.

Les *histiocytoses* sont classées en fonction de la présence ou de l'absence de cellules langerhansiennes.

On décrit dès lors respectivement les histiocytoses langerhansiennes et non langerhansiennes. Les premières sont uniformes sur le plan histologique mais protéiformes sur le plan clinique. Les secondes, beaucoup plus rares, adoptent une expression clinique et histologique variable (43).

Étiologie et physiopathologie

La nature auto-immune de l'hypophysite lymphocytaire repose sur différents éléments indirects :

- l'HL s'associe dans 30 % des cas à d'autres affections dont l'étiologie dysimmunitaire est bien établie : thyroïdite auto-immune de Hashimoto (1),

anémie pernicieuse de Biermer (16), maladie d'Addison ou parathyroïdite (45), endocrinopathie multiple autoimmune (8), fibrose rétropéritonéale (11), lupus érythémateux disséminé (46), maladie de Graves (9), vitiligo (19), pancréatite auto-immune (19), myasthénie (10), maladie de Sjögren (8), sarcoïdose (8) et artérite temporale (8) ;

- l'infiltrat inflammatoire est majoritairement lymphoplasmocytaire et l'étude immunohistochimique révèle que le type cellulaire principal est le lymphocyte T (21) ;

- un modèle expérimental d'hypophysite autoimmune peut être obtenu en injectant du tissu antéhypophysaire humain chez la souris (47) ;

- des anticorps antinucléaires (38), anti-muscles lisses (48), antithyroglobuline ou antiperoxydase (49) s'observent dans certains cas d'HL ;

- des autoanticorps anti-hypophyse ont été détectés chez certains patients atteints d'HL (5). Ces anticorps sont susceptibles d'être également rencontrés au cours de grossesses normales, chez 59 % des patientes développant un syndrome de Sheehan mais aussi en cas de selle turcique vide (22). Différents auteurs se sont interrogés sur la nature de la cible de ces autoanticorps.

Des autoanticorps sériques dirigés contre une protéine pituitaire cytoplasmique de 49-kDa sont détectés chez 70 % des patients porteurs d'une HL diagnostiquée histologiquement, chez 50 % des patients porteurs d'une HL suspectée cliniquement et chez 9,8 % des sujets normaux (50). Un pourcentage significatif de patients porteurs d'autres affections dysimmunes possède également ces autoanticorps (50). La protéine de 49-kDa a été récemment identifiée comme étant l' α -énolase (51), enzyme ubiquitaire intervenant dans la glycolyse (fig. 11).

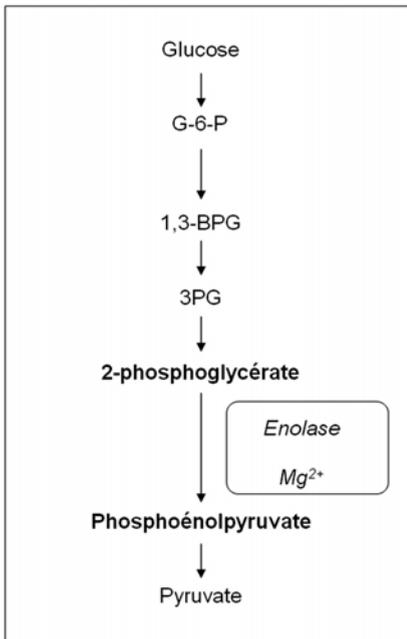


Fig. 11 – Schéma illustrant l'activité de l'énolase dans la glycolyse. Cette activité nécessite le magnésium comme coenzyme.

Des autoanticorps dirigés contre l'hormone de croissance ont également été décelés (52).

Il est intéressant de noter que les anticorps antihypophyse sont présents à un titre significativement plus élevé dans les cas de déficit en GH idiopathique que dans les déficits acquis en GH. Dès lors certains auteurs considèrent que la présence d'anticorps anti-hypophyse chez des patients présentant *a priori* un déficit idiopathique en GH pourrait traduire l'existence d'une atteinte hypophysaire autoimmune (10).

De même, un taux élevé d'anticorps anti-hypophyse démontré en cas d'hypopituitarisme sélectif *a priori* idiopathique est hautement suggestif du diagnostic d'HL (49) :

- l'HL répond favorablement aux traitements immunosuppresseurs (corticoïdes, azathioprine et méthotrexate) ;
- l'HL survient électivement en fin de grossesse et durant le post-partum.

L'imprégnation œstrogénique massive de la grossesse modifie le débit sanguin hypophysaire de telle manière que celui-ci sera préférentiellement alimenté par la circulation systémique (circulation portale hypothalamo-hypophysaire) (53). Il est donc possible que le tissu pituitaire soit plus exposé au système immunitaire durant la grossesse (8). Le suivi médical inhérent à la grossesse permettra également de dépister plus facilement des insuffisances hypophysaires latentes. La raison véritable de la forte association existant entre grossesse et HL reste méconnue.

Traitement

La prise en charge thérapeutique de l'HL ne fait actuellement l'objet d'aucun consensus strict bien que certaines lignes de conduite émergent. Il convient de distinguer l'approche symptomatique de l'approche étiologique du traitement.

Traitement symptomatique

Tous les auteurs s'accordent sur la nécessité d'envisager en priorité un traitement endocrinien substitutif ainsi qu'un traitement antiprolactinique chez toute patiente. L'administration de bromocriptine peut améliorer le champ visuel et réduire l'hyperprolactinémie ; elle n'affectera cependant pas la taille de la lésion hypophysaire – contrairement à ce qui est observé en cas d'adénome (19).

L'histoire naturelle de l'HL est variable et la résection chirurgicale complète de la lésion, toujours compliquée d'un panhypopituitarisme, ne se justifie que dans certains cas de figure : perturbation importante du champ visuel, céphalées incontrôlables ou croissance lésionnelle rapide ne répondant pas favorablement à la corticothérapie (22, 54).

La radiothérapie a été utilisée avec succès chez deux patients souffrants d'HL et ne répondant pas aux corticoïdes ni à la chirurgie (55).

Traitement étiologique

Les corticoïdes constituent le premier choix thérapeutique (19, 25, 28, 54) bien que la revue de la littérature n'en définisse pas précisément la posologie ni la durée. Modigliani préconise un dosage élevé; de l'ordre de 1 à 2 mg de méthylprednisolone/kg/jour pour une période dont la durée sera modulée par l'évolution clinique. Plus récemment, Kristof *et al.* (23) ont présenté une étude prospective de neuf patients souffrant d'HL. Ils ont démontré que l'utilisation de méthylprednisolone améliorerait la fonction hypophysaire chez quatre patients et l'aspect IRM chez sept patients. Dans la mesure où l'on sait que l'HL se caractérise dans les premiers stades par des phénomènes inflammatoires qui, ultérieurement, feront place à de la fibrose ou de l'atrophie, il est préconisé d'entamer la corticothérapie dès le diagnostic, alors qu'elle est efficace à réduire le volume hypophysaire et à éviter l'évolution vers un panhypopituitarisme (38). Celui-ci se rencontre dans les stades terminaux de l'affection et est corroboré, sur le plan neuroradiologique, par la démonstration d'une selle turcique vide (16).

En cas de corticodépendance, se pose la question de l'utilisation d'une thérapeutique immunosuppressive de fond comme on les utilise dans d'autres affections dysimmunes telles que la polyarthrite rhumatoïde ou la pseudotumeur inflammatoire (30). Le traitement immunosuppresseur peut être évalué en termes d'économie de la corticothérapie ainsi qu'en termes de réduction du nombre de récurrences. En effet, certaines formes d'HL évoluant par poussées sur plusieurs années ont été décrites (15, 25, 28). L'azathioprine a été prescrite avec succès chez un homme de 53 ans présentant une HL en aggravation sous corticoïdes (56).

Une HL traitée au long cours par méthotrexate a également été rapportée (57).

La corticorésistance peut s'expliquer par un diagnostic erroné ou par une forme tardive, fibreuse d'HL (19, 58). Comme signalé ci-dessus, la chirurgie conventionnelle pourra alors être envisagée.

La tendance actuelle est cependant d'envisager plutôt la *biopsie chirurgicale* lorsque l'on se trouve confronté, soit à un échec de la corticothérapie, soit à un cas présentant un problème diagnostique (28). Certains auteurs estiment que la biopsie chirurgicale possède également un effet thérapeutique, par le biais d'une action décompressive (2, 5, 12, 17, 19, 21, 40, 58).

Des formes bénignes d'HL, d'évolution spontanément favorables ont été rapportées (16, 24).

La régression peut s'observer, tant sur le plan neuroradiologique (59) qu'endocrinien (40). L'abstention de toute thérapeutique, motivée par certaines évolutions spontanées vers la régression, peut se justifier en l'absence de signes de compression (22, 24). Le risque est cependant l'évolution vers l'insuffisance hypophysaire, conséquence de la destruction des cellules hypophysaires par l'inflammation (22). C'est afin d'éviter un tel écueil que certains auteurs préconisent une corticothérapie précoce de principe (28). Il n'est pas nécessaire de disposer des données histologiques avant d'entamer la corticothérapie, pour autant que le cas clinique soit suffisamment typique (25). Par contre, si

le diagnostic n'apparaît pas clairement, une biopsie est indiquée. Celle-ci sera également envisagée de manière systématique en cas de croissance lésionnelle sous corticoïdes, même si la symptomatologie clinique s'améliore. Un tel cas de figure peut survenir en cas de tuberculose hypophysaire (60). Si le diagnostic d'hypophysite est confirmé, la résection chirurgicale étendue pourra être évitée dans la plupart des cas. Dans tous les cas, une surveillance clinique, biologique et radiologique régulière et prolongée s'impose. En effet, des évolutions prolongées, à rechute, sont décrites (28).

Sous traitement endocrinien substitutif et corticothérapie, la grossesse pourra se poursuivre normalement avec un accouchement par voie basse (61).

Conclusion

Bien que l'hypophysite lymphocytaire constitue une affection rare, ses caractéristiques sont de mieux en mieux connues. Elle constitue le prototype d'affection auto-immune de l'hypophyse et se rencontre principalement chez la femme durant le troisième trimestre de la grossesse et durant le post-partum.

La présentation clinique peut être variable et il convient d'en connaître les différentes modalités. Le plus souvent, un diagnostic de haute probabilité pourra être obtenu grâce aux données cliniques, biologiques et radiologiques et un traitement spécifique sera instauré.

Celui-ci repose, d'une part, sur la correction du déficit endocrinien et, d'autre part, sur l'administration de corticoïdes, voire d'immunosuppresseurs au long cours.

Lorsque le diagnostic n'apparaît pas clairement ou lorsqu'existe une corticorésistance, il convient d'envisager l'analyse histologique du processus lésionnel. La biopsie hypophysaire par voie transsphénoïdale s'inscrit comme l'outil diagnostique de choix dans le cadre de l'analyse histologique des lésions.

Références

1. Goudie RB, Pinkerton PH (1962) Anterior hypophysitis and Hashimoto's disease in a young woman. *J Pathol Bacteriol* 83: 584
2. Cosman F, Post KD, Holub DA, Wardlaw SI (1989) Lymphocytic hypophysitis. Report of 3 new cases and review of the literature. *Medicine* 68: 240-56
3. Asa SL, Bilbao JM, Kovacs K *et al.* (1981) Lymphocytic hypophysitis of pregnancy resulting in hypopituitarism: a distinct clinicopathologic entity. *Ann Intern Med* 95: 166-71
4. Quencer RM (1980) Lymphocytic adenohypophysitis: autoimmune disorder of the pituitary gland. *AJNR Am J Neuroradiol* 1(4): 343-5
5. Mayfield RK, Levine JH, Gordon L *et al.* (1980) Lymphoid adenohypophysitis presenting as a pituitary tumor. *Am J Med* 69(4): 619-23
6. Cheung CC, Ezzat S, Smyth HS, Asa SL (2001) The spectrum and significance of primary hypophysitis. *J Clin Endocr Metab* 86: 1048-53
7. Hashimoto K, Takao T, Makino S (1997) Lymphocytic adenohypophysitis and lymphocytic infundibuloneurohypophysitis. *Endocr J* 44: 1-10
8. Caturegli P, Newschaffer C, Olivi A *et al.* (2005) Autoimmune hypophysitis. *Endocr Rev* 26(5): 599-614

9. Bayram F, Kelestimur F, Ozturk F *et al.* (1998) Lymphocytic hypophysitis in a patient with Graves' disease. *J Endocr Invest* 21: 193-7
10. Bellastella A, Bizzarro A, Coronella C *et al.* (2003) Lymphocytic hypophysitis: a rare or underestimated disease? *Eur J Endocrinol* 149(5): 363-76
11. Folkerth RD, Price DL, Schwartz M *et al.* (1998) Xanthomatous Hypophysitis. *Am J Surg Pathol* 22: 736-41
12. Bitton RN, Slavin M, Decker RE *et al.* (1991) The course of lymphocytic hypophysitis. *Surg Neurol* 36: 40-3
13. Tashiro T, Sano T, Xu B *et al.* (2002) Spectrum of different types of hypophysitis: a clinicopathologic study of hypophysitis in 31 cases. *Endocr Pathol* 13(3): 183-95
14. Ahmed SR, Aiello DP, Page R *et al.* (1993) Necrotizing Infundibulo-hypophysitis : a unique syndrome of diabetes insipidus and hypopituitarism. *J Clin Endocr Metab* 76: 1499-504
15. Honegger J, Fahlbusch R, Bornemann A *et al.* (1997) Lymphocytic and granulomatous hypophysitis: experience with nine cases. *Neurosurgery* 40: 713-23
16. Patel MC, Guneratne N, Haq N *et al.* (1995) Peripartum hypopituitarism and lymphocytic hypophysitis. *Q J Med* 88: 571-80
17. Miura M, Ushio Y, Kuratsu J *et al.* (1989) Lymphocytic adenohypophysitis: report of two cases. *Surg Neurol* 32: 463-70
18. Lee JH, Laws ER, Guthrie BL *et al.* (1994) Lymphocytic hypophysitis: occurrence in two men. *Neurosurgery* 34: 159-62
19. Thodou E, Asa SL, Kontogeorgos G *et al.* (1995) Clinical case seminar: lymphocytic hypophysitis : clinicopathological findings. *J Clin Endocr Metab* 80: 2302-11
20. Ozbey N, Kahraman H, Yilmaz L *et al.* (1999) Clinical course of a pituitary adenoma in the first trimester of pregnancy: probable lymphocytic hypophysitis. *IJCP* 53 (6): 478-81
21. Hashimoto M, Yanaki T, Nakahara N, Masuzawa T (1991) Lymphocytic adenohypophysitis : an immunohistochemical study. *Surg Neurol* 36: 137-44
22. Modigliani E, Beressi N, Iba-Zizen MT *et al.* (1993) Les hypophysites lymphocytaires : aspects anatomopathologiques, cliniques, radiologiques et thérapeutiques. *Rev Franç Endocrinol Clin* 34: 499-509
23. Kristof RA, Van Roost D, Klingmüller D *et al.* (1999) Lymphocytic Hypophysitis: non-invasive diagnosis and treatment by high dose methylprednisolone pulse therapy? *J Neurosurg Psychiatry* 67: 398-402
24. Gagneja H, Arafah B, Taylor HC (1999) Histologically proven lymphocytic hypophysitis: spontaneous resolution and subsequent pregnancy. *Mayo Clin Proc* 74: 150-4
25. Beressi N, Cohen R, Beressi JP *et al.* (1994) Pseudotumoral lymphocytic hypophysitis successfully treated by corticosteroid alone : first case report. *Neurosurgery* 35: 505-8
26. Imura H, Nakao K, Shimatsu A *et al.* (1993) Lymphocytic infundibuloneurohypophysitis as a cause of central diabetes insipidus. *N Engl J Med* 329: 683-9
27. Ober KP, Elster A (1994) Spontaneously resolving lymphocytic hypophysitis as a cause of Post-partum diabetes insipidus. *The Endocrinologist* 4: 107-11
28. Virally-Monod ML, Barrou Z, Basin C *et al.* (1996) Hypophysite lymphocytaire : une réalité. *Presse Med* 25: 933-8
29. Gaillard RC, Turnhill D, Sappino P, Muller AF (1990) Tumor necrosis factor inhibits the hormonal response of the pituitary gland to hypothalamic releasing factors. *Endocrinology* 127: 101-6
30. Hansen I, Petrossians P, Thiry A *et al.* (2001) Extensive inflammatory pseudotumor of the pituitary. *J Clin Endocr Metab* 86(10) 4603-10
31. McCutcheon IE, Oldfield EH (1991) Lymphocytic adenohypophysitis presenting as infertility. *J Neurosurg* 74: 821-6
32. Bitton RN, Slvin M, Decker RE (1991) The course of lymphocytic hpophysitis. *Surg Neurol* 36: 40-3
33. Verdu LI, Martin-Caballero C, Garcia-Lopez G, Cueto J (1998) Ovulation induction and normal pregnancy after panhypopituitarism due to lymphocytic hypophysitis. *Obstet Gynecol* 91(5): 850-2
34. Gonzalez JG, Elizondo G, Saldivar D *et al.* (1988) Pituitary gland growth during normal pregnancy: an *in vivo* study using magnetic resonance imaging. *Am J Med* 85(2): 217-20

35. Hinshaw DB Jr, Hasso AN, Thomson JR, Davidson BJ (1986) High resolution computed tomography of the postpartum pituitary gland. *Neuroradiology* 26: 299-301
36. Miki Y, Asato R, Okumura R *et al.* (1993) Anterior pituitary gland in pregnancy: hyperintensity at MRI. *Radiology* 187: 229-31
37. Ahmadi J, Scott Myers G, Segall HD *et al.* (1995) Lymphocytic Adenohypophysitis: contrast-enhanced MR imaging in five cases. *Radiology* 195: 30-4
38. Cosman F, Post KD, Holub DA, Wardlaw SL (1989) Lymphocytic hypophysitis. Report 3 new cases and review of the literature. *Medicine* 68: 240-56
39. Leung GK, Lopes MB, Thormer MO *et al.* (2004) Primary hypophysitis: A single-center experience in 16 cases. *J Neurosurg* 101: 262-71
40. McGrail KM, Beyerl BD, Black PM *et al.* (1987) Lymphocytic adenohypophysitis of pregnancy with complete recovery. *Neurosurg* 20: 791-3
41. Matz HJ (1993) Pathology of granuloma disease of the central nervous system. In: Ioachim HL (ed) *Pathology of granuloma*. Raven Press. New York, p. 463-530
42. Fauci AS, Haynes BE, Katz P, Wolff SH (1983) Wegener's granulomatosis: prospective clinical and therapeutic experience with 85 patients for 24 years. *Ann Intern Med* 98: 76-85
43. Hansen I, Bétéa D, Beckers A (2002) Pathologies inflammatoires de l'hypophyse durant la grossesse. *Ann. Endocrinol* 63(5): 464-9
44. Hume R, Roberts GH (1967) Hypophysitis and hypopituitarism: report of a case. *Brit Med J* 1: 548
45. Lack EE (1975) Lymphocytic « hypophysitis » with end organ insufficiency. *Arch Pathol* 99: 215
46. Hashimoto K, Asaba K, Tamura K *et al.* (2002) A case of lymphocytic infundibuloneurohypophysitis associated with systemic lupus erythematosus. *Endocr J* 49(6): 605-10
47. Levine S (1967) Allergic adenohypophysitis : new experimental disease of the pituitary gland. *Science* 158: 1190
48. Meichner RH, Riggio S, Manz HJ, Earl JM (1987) Lymphocytic adenohypophysitis causing a pituitary mass. *Neurology* 37: 158-61
49. De Bellis A, Bizzaro A, Bellastella A (2005) Pituitary antibodies and lymphocytic hypophysitis. *Best Practise and Research Clinical Endocrinology and metabolism* 19: 67-84
50. Crock PA (1998) Cytosolic autoantigens in lymphocytic hypophysitis. *J Clin Endocr Metab* 83: 609-18
51. O'Dwyer DT, Smith AI, Matthew ML *et al.* (2002) Identification of the 49-kDa autoantigen associated with lymphocytic hypophysitis as alpha-enolase. *J Clin Endocr Metab* 87(2): 752-7
52. Takao T, Nanamiya W, Matsumoto R *et al.* (2001) Antipituitary antibodies in patients with lymphocytic hypophysitis. *Hormone Research* 55: 288-92
53. Elias KA, Weiner RI (1984) Direct arterial vascularization of oestrogen-induced prolactin secreting anterior pituitary tumors. *Proc Natl Acad Sci USA* 81: 4549-53
54. Kerrison JB, Lee AG (1997) Acute loss of vision during pregnancy due to a suprasellar mass. *Survey of Ophthalmology* 41: 402-8
55. Selch MT, DeSalles AA, Kelly DF *et al.* (2003) Stereotaxic radiotherapy for the treatment of lymphocytic hypophysitis. Report of two cases. *J Neurosurg* 99: 591-6
56. Lecube A, Francisco G, Rodriguez D *et al.* (2003) Lymphocytic hypophysitis successfully treated with azathioprine: first case report. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 74: 1581-3
57. Tubridy N, Saunders D, Thom M *et al.* (2001) Infundibulohypophysitis in a man presenting with diabetes insipidus and cavernous sinus involvement. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 71: 798-801
58. Nishioka H, Ito H, Miki T, Akada K (1994) A case of lymphocytic hypophysitis with massive fibrosis and role of surgical intervention. *Surg Neurol* 42: 74-8
59. Leiba S, Schindel B, Weinstein R *et al.* (1986) Spontaneous postpartum regression of pituitary mass with return of function. *JAMA* 255: 230-2
60. Petrossians P, Delvenne P, Flandroy P *et al.* (1998) An unusual pituitary pathology. *J Clin Endocr Metab* 83 (10): 3454-8
61. Jan M, Destrieux C (2000) Pathologie hypophysaire et grossesse. *Neurochirurgie* 46: 88-94

Hypogonadisme hypogonadotrophique congénital : procréation, grossesses et descendance

J. Young

Les hypogonadismes hypogonadotrophiques congénitaux sont une cause d'insuffisance de développement pubertaire et d'infertilité chez la femme et chez l'homme (1). Ils résultent de la sécrétion insuffisante de gonadotrophines hypophysaires, LH et/ou FSH. Le traitement de l'infertilité chez les hommes et les femmes est une demande habituelle des patients avec HHC après le traitement de l'hypogonadisme. Il pose actuellement, dans certaines étiologies, le problème de la transmission de la maladie à la descendance et génère une activité croissante de conseil génétique, de surveillance des grossesses induites médicalement et de prise en charge diagnostique et thérapeutique du nouveau-né.

Prise en charge de l'infertilité des patients avec HHC

Globalement, les hommes avec un hypogonadisme hypogonadotrope congénital ont un déficit gonadotrope complet dans plus de 90 % des cas. Pour induire efficacement une spermatogenèse, il faut donc associer d'emblée les gonadotrophines chorioniques et de la FSH. L'utilisation de GnRH pulsatile exogène, bien que théoriquement aussi efficace que les gonadotrophines (2), est peu commode dans le sexe masculin compte tenu de la durée habituellement très longue du traitement (3-5). La posologie initiale des gonadotrophines est habituellement comprise entre 75 et 150 unités de FSH deux à trois fois par semaine. Pour certains, l'indice de masse corporelle doit aussi être pris en compte pour déterminer la posologie optimale. Le temps nécessaire pour observer un résultat thérapeutique dépend du volume testiculaire initial (4). Un minimum de 24 mois est habituellement nécessaire pour obtenir une croissance testiculaire et une spermatogenèse maximale. La durée entre le début du traitement et l'apparition des spermatozoïdes est de 5 à plus de 35 mois. Au spermogramme, le nombre de spermatozoïdes reste souvent assez bas, à 10, voire 5 millions/ml, mais il est à remarquer que la fertilité est bonne en raison de la qualité des spermatozoïdes obtenus (pourcentage important de formes normales et mobilité satisfaisante) (6-8). Le résultat final est fonction de la dose de FSH utilisée, de la durée du traitement mais aussi de la

compliance du patient. La surveillance du traitement fera appel à la mesure du volume testiculaire, au dosage de la testostérone plasmatique et à la pratique d'un spermogramme à peu près tous les quatre mois. L'augmentation du volume testiculaire est un bon index de réponse thérapeutique. Les résultats sont mauvais lorsqu'il existe des antécédents de cryptorchidie (4-8).

Chez la femme, lorsqu'une grossesse est souhaitée, on n'induit des ovulations qu'après plusieurs mois de traitement œstroprogestatif de façon à assurer un bon développement utérin. Les déficits gonadotropes chez la femme sont dans la majorité des cas d'origine hypothalamique. Les inductions de l'ovulation peuvent donc être réalisées grâce à une stimulation hypophysaire par administration pulsatile de GnRH mais aussi par des stimulations directement ovariennes grâce à l'administration de gonadotrophines. En cas d'atteinte hypophysaire, la GnRH pulsatile est inopérante et seul le traitement par les gonadotrophines sera efficace comme par exemple dans les mutations sévères du récepteur de la GnRH. Divers types de pompes permettent d'administrer la GnRH à une dose et une fréquence choisies (9). Le schéma le plus utilisé est l'administration de bolus de 10 à 20 µg tous les 90 minutes par voie sous-cutanée. En cas de surpoids, la voie IV est souvent nécessaire. La supériorité de cette méthode est évidente. Elle utilise la sécrétion des gonadotrophines endogènes et maintient le rétrocontrôle des stéroïdes ovariens, ce qui limite les ovulations multiples (10). Un développement monofolliculaire est ainsi presque toujours obtenu et l'absence de risque d'hyperstimulation rend moins utile la surveillance par des échographies répétées et des dosages d'œstradiol plasmatique rapide. Ces examens ont ici comme seul intérêt de programmer au mieux la date des rapports sexuels. La pompe peut être maintenue plusieurs cycles jusqu'à la grossesse souhaitée.

En cas d'échec de l'administration pulsatile de GnRH, lorsque ce traitement n'est pas disponible ou en cas d'atteinte hypophysaire directe, la maturation folliculaire peut être assurée par l'administration de préparations contenant de la FSH (11,12). L'efficacité sera appréciée par l'augmentation de l'œstradiol plasmatique et le développement d'un seul follicule en échographie. Lorsque celui-ci atteint une taille pré-ovulatoire (± 20 mm), l'administration d'hCG, extractive, recombinante ou LH recombinante qui simule le pic endogène pré-ovulatoire de LH permettra d'obtenir une mono-ovulation. Le maintien du corps jaune sera assuré par des injections itératives d'hCG ou de LH.

Étiologie des HHC

Les causes d'hypogonadisme hypogonadotrophique congénital sont multiples (1) (tableau I), mais en fait, seules quelques étiologies concernent au plan diagnostique, thérapeutique et du conseil génétique les endocrinologues adultes, le syndrome de Kallmann et l'HH isolé (HHI) qui représentent la grande majorité du recrutement d'un service d'endocrinologie d'adultes spécialisé dans cette pathologie (tableau II). En effet, les autres causes, plus

Tableau I – Causes des déficits gonadotropes congénitaux.

<ul style="list-style-type: none"> • Isolés <ul style="list-style-type: none"> – Mutations inactivatrices du récepteur GnRH – Mutation de la βLH – Mutations de la βFSH – Mutations de GPR54 – Idiopathiques (gènes non identifiés)
<ul style="list-style-type: none"> • Associés à d'autres endocrinopathies <ul style="list-style-type: none"> – Avec hypoplasie congénitale des surrénales (DAX-1) – Avec insuffisance antéhypophysaire (PROP-1) – Avec obésité morbide par mutation des gènes de la leptine, de son récepteur et de la proconvertase PC1
<ul style="list-style-type: none"> • Associés à des atteintes neurologiques <ul style="list-style-type: none"> – Syndrome de Kallmann (KAL-1 ; KAL-2 ; KAL3* ; KAL-4*) – Syndrome de Gordon Holmes (Sd cérébelleux) – HH avec surdité avec mutation de la Connexine 26? – Syndrome de Willi-Prader – Syndrome de Laurence Moon – Syndrome de CHARGE – Syndrome de Bardet-Biedl (BBS1)

* Dod  *et al.* (2006) (sous presse)

Tableau II – Principales caractéristiques de 121 patients avec un hypogonadisme hypogonadotrophique congénital évalués dans le service d'Endocrinologie du CHU de Bicêtre. (Septembre 2005.)

<ul style="list-style-type: none"> • Hommes, n = 93
<ul style="list-style-type: none"> • Femmes, n = 28
<ul style="list-style-type: none"> • Kallmann, n = 46 <ul style="list-style-type: none"> – 13 avec mutations de Kal1 – 14 avec mutations de Kal2
<ul style="list-style-type: none"> • HHI avec olfaction normale, n = 61 <ul style="list-style-type: none"> – 8 avec mutations du récepteur GnRH – 5 avec mutations de GPR54
<ul style="list-style-type: none"> • Autres causes, n = 10 <ul style="list-style-type: none"> – 4 avec mutations de DAX1 – 2 Gordon Holmes – 2 avec anomalies de PROP1 – 2 avec syndrome de Bardet-Biedl

rare, sont le plus souvent diagnostiquées et prises en charge après la naissance et pendant l'enfance par des services pédiatriques (endocrinologie, nutrition ou neurologie) et chez eux la demande de procréation est en fait moins fréquente. En pratique, ce sont surtout les HHC par transmission autosomique dominante ou lié à l'X qui poseront des problèmes liés à la procréation médicalement assistée.

Syndrome de Kallmann

Description

Le syndrome de Kallmann est une maladie du développement neuronal définie par l'association d'un déficit gonadotrope congénital et d'une anosmie ou d'une hyposmie. Le syndrome de Kallmann est une cause fréquente de déficit gonadotrope congénital chez l'homme. La fréquence chez la femme serait au moins cinq fois plus faible (tableau II). Dans la grande majorité des cas, le syndrome est découvert à l'occasion d'un « retard pubertaire ». Plus rarement la maladie peut-être suspectée chez le nouveau-né ou le jeune garçon devant l'existence d'un micropénis et/ou d'une cryptorchidie associée à une anosmie (13). Cette dernière est liée à l'hypoplasie ou à l'aplasie des bulbes olfactifs fréquemment visualisée à l'IRM (14). Avant l'âge pubertaire, le diagnostic hormonal ne peut être confirmé chez le nourrisson que dans les six premiers mois de vie (13). Le syndrome de Kallmann peut s'accompagner d'autres anomalies neurologiques et malformatives (1, 15, 16) (tableau III).

Tableau III – Principaux signes associés chez des patients atteints de Kallmann avec mutations de *KAL1* et *KAL2*.

	<i>KAL1</i>	<i>KAL2</i>
Cas « sporadiques »	Rares	Fréquents
Agénésie rénale	oui (30 %)	non rapportée
Agénésie des déférents	oui	?
Syncinésies controlatérales	oui (75 %)	rare
Fente labiale et/ou palatine	non ? (palais ogival)	oui
Agénésies dentaires	?	oui
Surdité	rare	rare
Ptosis	rare	?
Agénésie du cartilage nasal	non	oui

Génétique

En dehors des cas sporadiques qui semblent les plus fréquents (tableau II), trois modes de transmission ont été évoqués dans les formes familiales après étude des pedigrees : récessive liée au chromosome X (avec seulement des cas de sexe masculin) ; autosomique dominante (typiquement avec des sujets de deux sexes et des ascendants atteints) et autosomique récessive (17, 18). Dans les familles, tout particulièrement celles présentant un mode de transmission autosomique, une dissociation des deux principaux symptômes, l'anosmie et l'hypogonadisme, est parfois observée (16, 19, 20). Cette dissociation a été observée même chez des jumeaux monozygotes et chez des frères (16, 19, 20). Enfin, l'absence de pénétrance de la maladie dans une forme autosomique dominante récemment décrite (voir plus loin) rend difficile la détermination de la place réellement occupée par les formes autosomiques récessives.

Forme liée à l'X par anomalie du gène *KAL1*

Le gène responsable du syndrome de Kallmann lié à l'X a été localisé puis identifié, il y a près de 15 ans grâce à une stratégie de clonage positionnel. Il est localisé au niveau du bras court du chromosome X (fig. 1) près de la région pseudo-autosomique en Xp22.3 (22). Il a une taille comprise entre 120 et 200 kb et est formé des 14 exons. La responsabilité de ce gène à l'origine du syndrome de Kallmann lié à l'X a été démontrée par l'existence de nombreuses mutations ponctuelles faux sens ou non sens, de délétions intra-géniques ou d'anomalies dans les sites d'épissage du gène (17, 23). Ces mutations de *KAL1* ont été décrites surtout dans des cas familiaux mais aussi, bien que rarement, dans des formes sporadiques masculines (24).

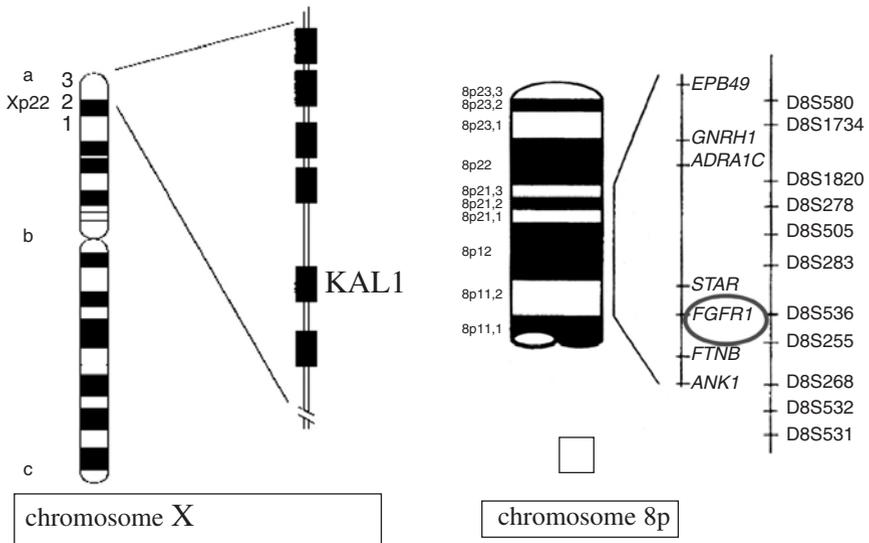


Fig. 1 – Localisations chromosomiques des gènes *KAL1* et *KAL2* (*FGFR1*) responsables du Kallmann liés à l'X et d'une forme autosomique.

Forme autosomique dominante par anomalie du gène *KAL2*

Ce gène a été découvert en 2002 grâce à un travail collaboratif français. Il est responsable de l'une des formes autosomiques du syndrome de Kallmann (25). Là encore, par une stratégie de génétique inverse qui a bénéficié de la découverte préalable de patients présentant un syndrome des gènes contigus avec un syndrome de Kallmann et une sphérocytose associés à des délétions au niveau 8p11.2-p12, un locus a pu être identifié en 2002 (fig. 1). Dans cet intervalle se trouvaient trois gènes parmi lesquels celui du récepteur de type 1 du *Fibroblast Growth Factor* (*FGFR1*). Par la suite, les 18 exons et les sites d'épissage adjacents de ce gène ont été séquencés chez 129 malades présentant un

syndrome de Kallmann. Dans quatre cas familiaux et huit cas sporadiques, des mutations à l'état hétérozygote de *FGFR1* ont été retrouvées. De plus, dans une famille consanguine, une mutation ponctuelle à l'état homozygote au niveau de l'exon 5 a été retrouvée. Cette famille présentait une forme plus sévère de la maladie. Depuis ce travail princeps d'autres mutations de ce gène ont été mises en évidence par ce groupe ainsi que par d'autres équipes (23, 26, 27). Une des particularités de cette forme génétique est l'existence de nombreux individus ayant une mutation du gène *KAL2* mais n'exprimant pas cliniquement la maladie. De ce fait certains cas peuvent être considérés comme sporadiques ou autosomiques récessifs parce que le parent porteur de la mutation (donc transmetteur) ne présente ni hypogonadisme ni anosmie (fig. 2).

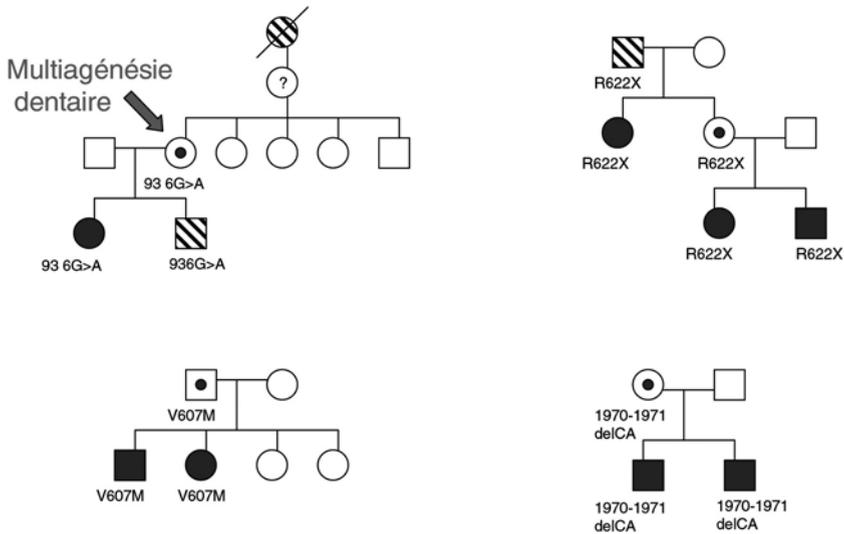


Fig. 2 – Arbres généalogiques de familles avec des membres atteints d'un syndrome de Kallmann autosomique dominant par mutation de *FGFR1*. Noter que l'absence de pénétrance de la mutation peut faire croire à des formes autosomiques récessives (en bas à gauche) ou liées à l'X (en bas à droite).

Comme nous l'avons vu, au plan phénotypique, les patients avec syndrome de Kallmann peuvent présenter en plus de l'hypogonadisme et de l'anosmie de nombreuses anomalies neurologiques et urogénitales. Parmi celles-ci, certaines semblent assez spécifiques de cette forme autosomique dominante par mutation de *FGFR1*, telles que le bec de lièvre, la fente palatine, les agénésies dentaires multiples et l'absence unilatérale de cartilage nasal (tableau III). On sait aussi que les mouvements en miroir ou syncinésies d'imitation ne sont pas totalement spécifiques des formes liées à l'X mais seulement plus fréquents (18, 25). De même, la réalisation systématique d'une échographie rénale à tous les patients atteints de Kallmann permettra de savoir si les agénésies rénales peuvent aussi se voir en cas de mutation de *FGFR1* et pas seulement dans les anomalies de *KAL-1* ou rarement dans d'autres formes autosomiques (18, 26).

En pratique, comment orienter les explorations génétiques chez un sujet avec un Kallmann ?

Tout d'abord, il est important de faire une enquête familiale systématique et la plus exhaustive possible en recherchant des cas d'hypogonadisme et d'anosmie dans la famille. Parallèlement, on recherchera chez les sujets atteints les différents signes cliniques associés (tableau III) car leur relative spécificité peut faciliter la recherche de mutations des deux gènes impliqués dans cette maladie. D'une façon générale, lorsque seuls des individus de sexe masculin d'une famille présentent la maladie, on débutera l'analyse génétique par *KALI* *a fortiori* s'il existe une agénésie rénale ou des mouvements en miroir (tableau III). Si celle-ci est négative, on étudiera *KAL2*. En cas d'atteinte féminine, les gènes *KAL2*, *KAL3*, *KAL4* seront étudiés.

Intérêt pratique des recherches de mutation chez les patients avec un Kallmann et chez leurs apparentés

Depuis vingt-cinq ans, le traitement de l'infertilité des sujets atteints d'hypogonadisme hypogonadotrophique congénital idiopathique ou secondaire à un syndrome de Kallmann s'est nettement amélioré. L'obtention de maternités et de paternités chez les femmes et les hommes avec un déficit en gonadotrophines est actuellement assurée en pratique clinique courante dans les services d'endocrinologie et de médecine de la reproduction par l'administration pulsatile de GnRH ou les injections répétées de gonadotrophines. L'efficacité de ces traitements pose actuellement le problème de la transmission de la maladie à descendance. En pratique, le problème se pose dans les syndromes de Kallmann liés à l'X (fig. 3) ou autosomique dominant par mutation de *FGFR1* (fig. 4). Dans

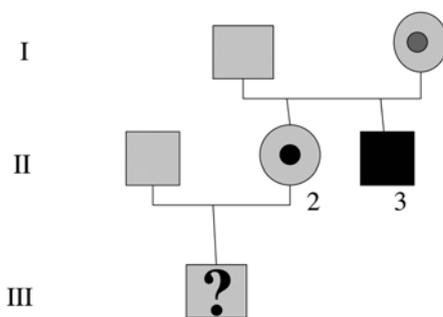


Fig. 3 – Arbre généalogique d'une famille porteuse de la mutation R262X de *KALI*. Le sujet II-3 était suivi dans notre service. Sa sœur (sujet II-2) étant enceinte nous a interrogé sur la probabilité que l'enfant soit atteint de la maladie.

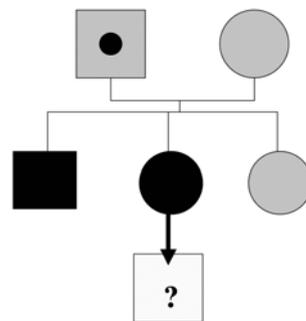


Fig. 4 – Famille avec un homme et sa sœur atteints de syndrome de Kallmann par mutation de *FGFR1*. Cette dernière a subi avec succès une induction de l'ovulation. L'enfant, né de sexe masculin et porteur de la même mutation que sa mère, avait un HHC qui a été diagnostiqué pendant la période néonatale.

le premier cas, le traitement depuis un quart de siècle de l'infertilité d'hommes avec mutations de *KALI* a eu comme effet de générer une descendance féminine, porteuse des mutations de *KALI* transmises par leurs pères, qui arrive progressivement à l'âge adulte. Nous sommes de plus en plus sollicités par ces femmes conductrices qui s'interrogent sur les risques de transmettre la maladie à des enfants de sexe masculin (fig. 3). Ce risque de 50 % pose le problème de transmission à la descendance non seulement de l'HHC mais aussi des signes associés comme les mouvements en miroir, les surdités ou les agénésies rénales. Nous avons déjà programmé des surveillances de grossesse pour vérifier l'absence d'anomalie rénale qui est fréquente dans cette forme génétique. Cette surveillance est facilitée par la détermination du sexe fœtal par amplification de *SRY* dans le sang maternel. En effet, l'absence de *SRY* dans le sang de la mère indique avec une bonne fiabilité l'existence d'un fœtus de sexe féminin qui sera donc indemne de la maladie.

Par ailleurs nous avons été confrontés à la naissance d'enfants de sexe masculin avec ou sans signes cliniques évocateurs d'HHC chez qui le diagnostic moléculaire (facilité par la connaissance de la mutation de la mère) a pu être fait rapidement (fig. 3). Ce diagnostic, corroboré par des explorations hormonales (fig. 5), a permis dans certains cas de débiter un traitement androgénique d'un micropénis ou d'une cryptorchidie ou même de débiter un traitement substitutif par les gonadotrophines en période néonatale de façon à rétablir le pic physiologique de ces hormones et de la testostérone (fig. 6), avec là encore une correction du micropénis et probablement une

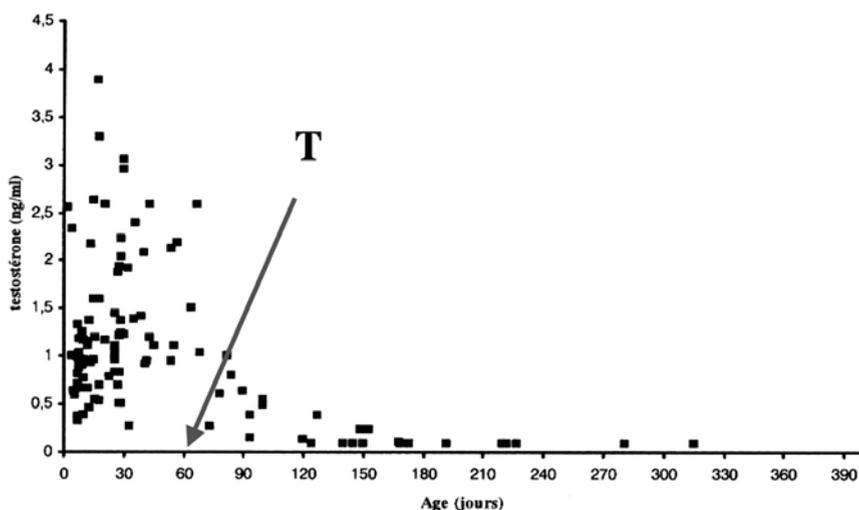


Fig. 5 – L'enfant né de la patiente (sujet II-2, fig. 3) porteuse de la mutation R262X de *KALI* est un garçon. Il est porteur de la même anomalie génétique que sa mère et présente un micropénis, mais les gonades sont en position intrascrotale. L'exploration hormonale néonatale vers le deuxième mois a montré une testostérone indétectable (flèche) et une inhibine B très basse. ■ : valeurs normales de testostérone (T) chez des nouveau-nés de sexe masculin (données hôpital Robert Debré, Paris).

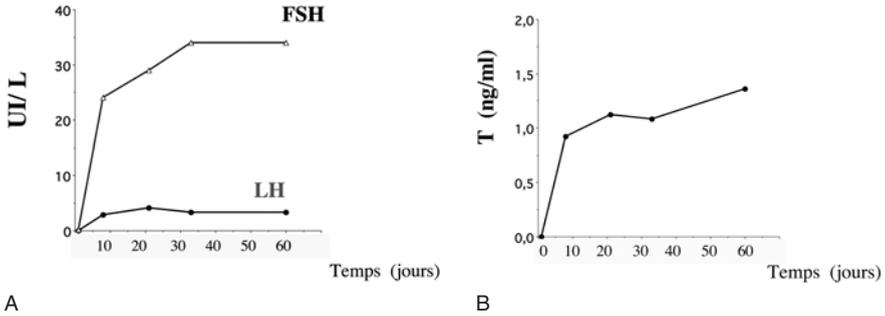


Fig. 6 – A : Gonadotrophines circulantes effondrées chez un nouveau-né avec syndrome de Kallmann lié à l'X dépisté à la naissance (patient III-1, fig. 3). Effet de l'administration de LH et FSH recombinantes. **B :** effet de ce traitement sur la testostérone circulante.

amélioration du capital en cellules de Sertoli qui pourrait améliorer à l'âge adulte l'induction de la spermatogenèse. Ainsi, le diagnostic et ces traitements précoces vont probablement permettre d'améliorer la sexualité et la fertilité de ces patients à l'âge adulte qui reste imparfaite malgré les progrès accomplis. La connaissance précoce du diagnostic permettra aussi de débiter sans retard, dès l'âge physiologique de la puberté un traitement hormonal substitutif ce qui va certainement limiter les conséquences psychologiques et osseuses du retard pubertaire qui sont actuellement la règle chez ces malades.

Une situation similaire est rencontrée lors de la prise en charge de l'infertilité des femmes et des hommes avec Kallmann par mutation de *KAL2*. Dans ce cas, le risque de transmission de la mutation aux enfants des deux sexes est de 50 % avec des conséquences potentielles similaires pour le fœtus et les nouveau-nés de sexe masculin (fig. 4). Là encore nous avons été confrontés à la nécessité d'un diagnostic post-natal rapide qui a débouché sur une prise en charge néonatale de la maladie.

Les hypogonadismes hypogonadotrophiques congénitaux sans anosmie dits idiopathiques ou isolés (HHI)

Classer un malade dans cette catégorie suppose d'avoir fait réaliser une olfactométrie. En l'absence de cet examen, le risque existe de méconnaître un syndrome de Kallmann avec hyposmie, difficilement décelable par le simple interrogatoire.

Mutations inactivatrices du récepteur de la GnRH

Le gène du récepteur de la GnRH, cloné en 1993, code pour un récepteur à 7 domaines transmembranaires couplés à des protéines G. L'activation de ce récepteur provoque une stimulation de la phospholipase C et une mobilisation du calcium intracellulaire suite à l'interaction du récepteur avec des protéines G du groupe Gq-G1, le tout aboutissant à la biosynthèse et la

sécrétion de gonadotrophines par la cellule gonadotrope. Ce gène qui comprend trois exons est localisé sur le bras long du chromosome 4. Dans une publication princeps, nous avons décrit des mutations responsables d'une perte de fonction du récepteur de la GnRH chez un homme et sa sœur, tous deux atteints d'un déficit gonadotrope partiel (28). Les deux patients étaient des hétérozygotes composites alors que les parents et une autre sœur étaient hétérozygotes simples et avaient un phénotype normal. Une mutation (A → G) entraînait un changement de la glutamine 106 en arginine et une substitution G → A était responsable du changement de l'arginine 262 en une glutamine. L'activation de l'hydrolyse des PIP₂ par la phospholipase C, lors d'une stimulation par la GnRH, était fortement diminuée pour les deux récepteurs mutés par rapport au récepteur sauvage. La mutation Glu 106 Arg localisée dans la première boucle extracellulaire diminuait fortement la liaison de la GnRH sur le récepteur. Par contre, la mutation Arg 262 Glu, localisée dans la partie C-terminale de la troisième boucle intracellulaire ne modifiait pas l'affinité pour la GnRH mais diminuait la transduction du signal. Depuis cette première description, de nombreux cas de familles présentant un déficit gonadotrope et des mutations du récepteur de la GnRH ont été rapportées (29, 30) avec des déficits gonadotropes de sévérité variable. Ces pertes de fonction peuvent concerner la liaison du ligand ou altérer la transduction du signal sans perturber la liaison de la GnRH à son récepteur. Malgré quelques cas décrits de grossesses interrompues précocement, chez les hommes et les femmes atteints de cette forme génétique l'obtention d'une procréation ne pose pas de problème particulier.

Les anomalies du récepteur GPR54, une autre cause de déficit gonadotrope congénital sans anosmie de transmission autosomique récessive

En 2003, deux publications rapportent l'existence de mutations homozygotes responsables d'une perte de fonction d'un récepteur codé par le gène GPR54 dans deux familles consanguines et deux cas sporadiques (31, 32). Au plan phénotypique, les sujets atteints ont un hypogonadisme hypogonadotrophique isolé sans anosmie. Rien ne semble *a priori* distinguer ces patients avec HHI de ceux avec une anomalie du R-GnRH si ce n'est la très bonne sensibilité à l'administration pulsatile de la GnRH exogène documenté dans un cas de mutation de GPR54 qui contraste avec la résistance, parfois complète, observée chez les sujets avec perte sévère de la fonction du R-GnRH, surtout lorsque celle-ci est associée avec un profil de sécrétion de LH apulsatile. Au plan génétique il s'agit, comme les HHC par mutation de la GnRH, d'une affection autosomique récessive où la maladie ne se manifeste que si les deux allèles du gène sont mutés. Chez les patients des deux sexes atteints d'une anomalie de GPR54, l'obtention d'une procréation ne pose de problème particulier (J. Young, données non publiées).

HHC sans anosmie et descendance

Contrairement au syndrome de Kallmann, les HHC à transmission autosomique récessive ne posent en pratique pas de problème de transmission de la maladie à la descendance. En effet, d'une part, comme on l'a vu, les sujets hétérozygotes ne présentent pas la maladie (fig. 7) et, d'autre part, compte tenu de la très faible prévalence de l'allèle muté dans la population générale, la probabilité pour un gamète issu d'un sujet avec HHC portant la mutation de rencontrer un autre gamète porteur d'une mutation du même gène est extrêmement réduite en l'absence de consanguinité.

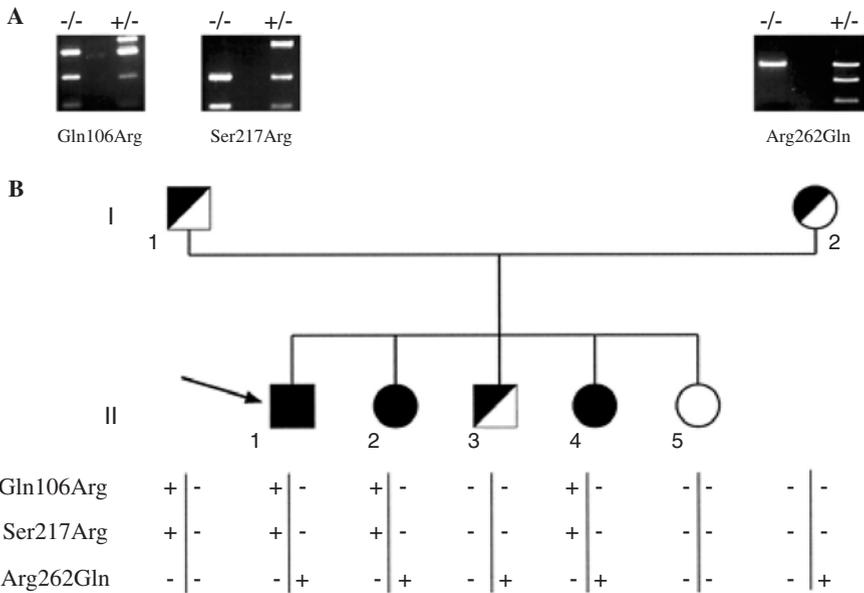


Fig. 7 – Arbre généalogique d'une famille au sein de laquelle un homme et deux femmes présentent un HHC provoqué par 2 mutations différentes des 2 allèles du récepteur de la GnRH (hétérozygotes composites). Les parents et un frère, indemnes de la maladie, sont porteurs d'une seule mutation de ce gène.

Autres causes d'HHC

Beaucoup plus rares que les précédentes (tableaux I et II), elles sont en majorité autosomiques récessives donc ne posant pas de problème de transmission significatif. Un cas particulier est celui des patients avec hypoplasie congénitale des surrénales et HHC associé à des mutations de *DAX-1*, gène porté par le chromosome X. Ces malades quasiment toujours de sexe masculin sont théoriquement capables de transmettre leur gène muté à leur descendance de sexe féminin de façon analogue aux patients avec Kallmann lié à l'X. En fait, ils présentent une résistance du testicule exocrine à

l'administration de gonadotrophines qui ne permet pas, à quelques exceptions près la procréation. Nous sommes donc ici surtout devant une problématique de stérilité par une atteinte testiculaire liée à la mutation de *DAX-1* et indépendante du déficit gonadotrope.

Références

1. Young J (2005) Hypogonadismes hypogonadotrophiques congénitaux : développement récents. In: Mises au point cliniques d'endocrinologie, nutrition et métabolisme. Éditions de Médecine Pratique, Franconville, 169-87
2. Liu L, Banks SM, Barnes KM, Sherins RJ (1988) Two-year comparison of testicular response to pulsatile gonadotropin-releasing hormone and exogenous gonadotropins from the inception of therapy in men with isolated hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocr Metab* 67: 1140-5
3. Schaison G, Young J, Pholséna M *et al.* (1993) Failure of combined follicle-stimulating hormone-testosterone administration to initiate and/or maintain spermatogenesis in men with hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocr Metab* 77: 1545-9
4. Burris AS, Rodbard HW, Winters SJ, Sherins RJ (1988) Gonadotropin therapy in men with isolated hypogonadotropic hypogonadism: the response to human chorionic gonadotropin is predicted by initial testicular size. *J Clin Endocr Metab* 66: 1144-51
5. Finkel DM, Philipps JL, Snyder PJ (1985) Stimulation of spermatogenesis by gonadotropins in men with hypogonadotropic hypogonadism. *N Engl J Med* 313: 651-5
6. Burris AS, Clark RV, Vantman DJ, Sherins RJ (1988) A low sperm concentration does not preclude fertility in men with isolated hypogonadotropic hypogonadism after gonadotrophin therapy. *Fertil Steril* 50: 343-8
7. Kirk JMW, Savage MO, Grant DB *et al.* (1994) Gonadal function and response to human chorionic and menopausal gonadotrophin therapy in male patients with idiopathic hypogonadotrophic hypogonadism. *Clin Endocrinol* 41: 57-63
8. Burgues S, Calderon MD (1997) Spanish collaborative group on male hypogonadotropic hypogonadism. Subcutaneous self-administration of highly purified follicle stimulating hormone and human chorionic gonadotropin for the treatment of male hypogonadotropic hypogonadism. *Hum reprod* 5: 980-6
9. Gompel A, Mauvais-Jarvis P (1988) Induction of ovulation with pulsatile GnRH in hypothalamic amenorrhoea. *Hum Reprod* 3: 473-7
10. Martin KA, Hall JE, Adams JM, Crowley W (1993) Comparison of exogenous gonadotropins and pulsatile gonadotropin-releasing hormone for induction of ovulation in hypogonadotropic amenorrhea. *J Clin Endocr Metab* 77: 125-9
11. Couzinet B, Lestrat N, Brailly S *et al.* (1988) Stimulation of ovarian follicular maturation with pure FSH in women with gonadotropin deficiency. *J Clin Endocr Metab* 66: 552-6
12. Kousta E, White DM, Piazzzi A *et al.* (1996) Successful induction of ovulation and completed pregnancy using r-LH and r-FSH in a woman with Kallmann's syndrome. *Hum Reprod* 11: 70-1
13. Grumbach MM (2005) A window of opportunity: the diagnosis of gonadotropin deficiency in the male infant. *J Clin Endocr Metab* 90: 3122-7. Epub 2005 Feb 22.
14. Fuexer F, Carlier R, Iffenecker C *et al.* (1996) Magnetic resonance imaging of the olfactory pathways in Kallmann de Morsier syndrome. *J Neuroradiol*, 1996; 23: 223-30
15. Quinton R, Duke VM, De Zoysa PA *et al.* (1996) The neuroradiology of Kallmann's syndrome: a genotypic and phenotypic analysis. *J Clin Endocr Metab* 81: 3010-7
16. Hardelin JP, Levilliers J, Young J *et al.* (1993) Xp22.3 deletions in isolated familial Kallmann's syndrome. *J Clin Endocr Metab* 76, 827-37
17. Hardelin JP (2001) Kallmann syndrome: towards molecular pathogenesis. *Mol Cell Endocrinol* 179: 75-81

18. Dode C, Hardelin JP (2004) Kallmann syndrome: fibroblast growth factor signaling insufficiency? *J Mol Med* 82: 725-34. Epub 2004 Sep 8
19. Hermanussen M, Sippell WG (1985) Heterogeneity of Kallmann's syndrome. *Clin Genet* 28: 106-11
20. Massin N, Pêcheux C, Eloit C *et al.* (2003) X-Chromosome-linked Kallmann syndrome: clinical heterogeneity in three siblings carrying an intragenic deletion of the KAL-1 gene. *J Clin Endocr Metab* 88: 2003-8
21. Hipkin LJ, Casson IF, Davis JC (1990) Identical twins discordant for Kallmann's syndrome. *J Med Genet* 27: 198-9
22. Legouis R, Hardelin JP, Leveilliers J *et al.* (1991) The candidate gene for the X-linked Kallmann's syndrome encodes a protein related to adhesion molecules. *Cell* 87: 423-35
23. Albuisson J, Pêcheux C, Carel JC *et al.* (2005) Kallmann Syndrome: 14 novel mutations in KAL1 and FGFR1 (Kal2). *Hum Mut* 25: 98-109
24. Georgopoulos N, Pralong FP, Seidman JG *et al.* (1997) Low incidence of Kal-1 mutations in sporadic cases of gonadotropin releasing hormone (GnRH) deficiency: evidence for the existence of autosomal genes involved in GnRH expression. *J Clin Endocr Metab* 82: 213-7
25. Dode C, Leveilliers J, Dupont JM *et al.* (2003) Loss-of-function mutations in FGFR1 cause autosomal dominant Kallmann syndrome. *Nat Genet* 33: 463-5
26. Sato N, Katsumata N, Kagami M *et al.* (2004) Clinical assessment and mutation analysis of Kallmann syndrome 1 (KAL1) and fibroblast growth factor receptor 1 (FGFR1, or KAL2) in five families and 18 sporadic patients. *J Clin Endocr Metab* 89: 1079-88
27. Sato N, Hasegawa T, Hori N *et al.* (2005) Gonadotrophin therapy in Kallmann syndrome caused by heterozygous mutations of the gene for fibroblast growth factor receptor 1: report of three families: Case report. *Hum Reprod* [Epub ahead of print]
28. De Roux N, Young J, Misrahi M *et al.* (1997) A family with hypogonadotropic hypogonadism and mutations in the GnRH receptor. *N Engl J Med* 337: 1597-602
29. Layman LC, Cohen DP, Jim M *et al.* (1998) Mutations in GnRH receptor gene cause hypogonadotropic hypogonadism. *Nat Genet* 18: 14-5
30. De Roux N, Young J, Brailly-Tabard S *et al.* (1999) The same molecular defect of the gonadotropin releasing hormone receptor determine a variable degree of hypogonadism in affected kindred. *J Clin Endocr Metab* 84: 3450-4
31. de Roux N, Genin E, Carel JC *et al.* (2003) Hypogonadotropic hypogonadism due to loss of function of the KiSS1-derived peptide receptor GPR54. *Proc Natl Acad Sci USA* 100: 10972-6. Epub 2003 Aug 27
32. Seminara SB, Messager S, Chatzidaki EE *et al.* (2003) The GPR54 gene as a regulator of puberty. *N Engl J Med* 349:1614-27