

This article appeared in a journal published by Elsevier. The attached copy is furnished to the author for internal non-commercial research and education use, including for instruction at the authors institution and sharing with colleagues.


Other uses, including reproduction and distribution, or selling or licensing copies, or posting to personal, institutional or third party websites are prohibited.

In most cases authors are permitted to post their version of the article (e.g. in Word or Tex form) to their personal website or institutional repository. Authors requiring further information regarding Elsevier's archiving and manuscript policies are encouraged to visit:

<http://www.elsevier.com/copyright>



ELSEVIER
MASSON

Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
 www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
 EM|consulte
 www.em-consulte.com

Annales
 d'Endocrinologie
 Annals of Endocrinology

Annales d'Endocrinologie 71 (2010) 60–63

Cas clinique

Prise en charge de l'acromégalie évolutive au cours de la grossesse

Management of acromegaly in pregnant woman

L. Ben Salem Hachmi*, I. Kammoun, C. Bouzid, H. Smida, S. Nagi, Z. Turki, C. Ben Slama

Service d'endocrinologie et des maladies métaboliques. institut national de nutrition, 11, rue Djebel Lakhdar, Bas Saadoun, 1007 Tunis, Tunisie

Disponible sur Internet le 18 novembre 2009

Abstract

Pregnancy in acromegalic patients is an infrequent event, due to perturbed gonadotroph function. On the other hand, pregnancy may cause an enlargement of the adenoma or an increase of growth hormone (GH) secretion. We report the case of a 26-year-old woman with a GH-secreting pituitary macroadenoma who was operated by transphenoidal approach. After surgery, she had a persistent acromegaly due to an intrasellar tumour. She was treated by lanreotide. After one year, the patient had married and became pregnant. Lanreotide was stopped when the diagnosis of pregnancy was established. The follow-up of this patient showed a progressive increase of IGF1 level during pregnancy without tumoral syndrome or visual troubles. No metabolic complication was detected. The patient went to term and gave birth to a healthy baby. In postpartum, the IGF1 level was normal, but the brain MRI revealed a 10 mm intrasellar tumour. The pituitary adenoma was not significantly enlarged during pregnancy. Therefore, pregnancy doesn't influence acromegaly in young women well controlled by medical treatment.

© 2009 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords: Acromegaly; Pituitary adenoma; Pregnancy; IGF1; Lanreotide

Résumé

La survenue d'une grossesse chez une acromégale est rarement décrite en raison du retentissement de la tumeur hypophysaire sur l'axe gonadotrope. Par ailleurs, la grossesse peut aggraver la sécrétion de GH (hormone de croissance) et le volume tumoral. Nous rapportons le cas d'une jeune femme de 26 ans qui présente une acromégalie en rapport avec un macroadénome hypophysaire intra- et suprasellaire. La patiente a été opérée par voie trans-sphénoïdale avec persistance en postopératoire d'un reliquat tumoral intrasellaire responsable d'une hypersécrétion persistante de GH, contrôlée par le lanréotide. La patiente s'est mariée un an après l'intervention et a désiré une grossesse. Le lanréotide a été arrêté dès la conception. Au cours de la grossesse, la patiente n'a pas présenté de syndrome tumoral ou de troubles visuels et le taux d'IGF1 a augmenté de façon progressive. La grossesse ne s'est compliquée ni de diabète gestationnel ni de toxémie gravidique. La patiente a accouché à terme d'un nouveau-né en bonne santé. Après l'accouchement, l'IRM a montré que la masse tumorale était presque stable et le taux d'IGF1 s'est normalisé. Conclusion, la grossesse ne paraît pas un facteur aggravant l'acromégalie chez les jeunes patientes bien contrôlées par les analogues de la somatostatine avant la grossesse.

© 2009 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Acromégalie ; Macroadénome hypophysaire ; Grossesse ; IGF1 ; Lanréotide

1. Introduction

La survenue d'une grossesse chez une patiente acromégale est rarement décrite en raison du retentissement de la tumeur hypophysaire et de l'hypersécrétion de GH sur la fonction gonadotrope occasionnant des troubles menstruels chez 40 à 70 % des

femmes [1]. Les modifications hormonales observées au cours de la grossesse, en particulier l'augmentation des œstrogènes, peuvent entraîner une expansion du volume tumoral mettant en jeu le pronostic visuel de ces patientes. La chirurgie reste la seule solution dans cette situation. Toutefois, elle s'accompagne d'un risque d'accouchement prématuré [2]. Les analogues de la somatostatine représentent le traitement médical de choix dans la prise en charge de l'acromégalie [3], mais leur maintien pendant la grossesse est encore débattu [4] devant l'absence de données de pharmacovigilance suffisantes à ce jour.

* Auteur correspondant.

Adresses e-mail : leila.bensalem@rns.tn,
 hachmil@voila.fr (L. Ben Salem Hachmi).

Tableau 1
Évolution de la GH.
Evolution of GH level.

GH (mUI/ml)	T0	T30	T60	T90	T120	T150	T180
Préopératoire	214,0	–	514,0				
Postopératoire	10,3	–	13,3	8,7	6,6	–	–
Sous lanréotide (avant la grossesse)	7,3	11,1	9,0	6,7	6,8	10,6	18,4
Post-partum (J51)	4,7	3,8	3,8	3,4	3,9	4,2	3,8

Tableau 2
Bilan hypophysaire en pré- et en postopératoire.
Pituitary function before and after surgery.

Hormones (valeurs normales)	Préopératoire	Postopératoire
Prolactine (40–530 μ UI/l)	1281,0	318,0
T4 libre (10–24 pmol/l)	14,4	14,6
TSH (0,4–4 μ UI/ml)	0,6	0,68
Cortisol de base (nmol/l)	365,0	455,0
Cortisol après 1 μ g de corticotrophine (nmol/l)	565,0	541,0
FSH (mUI/ml)	2,3	3,9
LH (mUI/ml)	0,77	3,9

Nous décrivons à travers cette observation l'évolution et la prise en charge d'une grossesse menée à terme chez une jeune femme ayant une acromégalie évolutive, opérée et traitée par un analogue de la somatostatine (lanréotide).

2. Observation

Une jeune fille âgée de 26 ans a consulté en décembre 2004 pour aménorrhée secondaire sans galactorrhée évoluant depuis trois ans. L'examen physique retrouvait une dysmorphie faciale évocatrice d'une acromégalie (allongement des os de la face, saillie des arcades zygomatiques, nez élargi). La tension artérielle était correcte (120/70 mmHg). Le diagnostic d'acromégalie était confirmé devant le taux de GH élevé de base, non freinable par l'hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO) (Tableau 1) et le taux élevé d'IGF1 à 535 ng/ml (normale inférieure à 310 ng/ml). Le reste du bilan hypophysaire était normal mise à part une hyperprolactinémie modérée de déconnexion à 1281 μ UI/l (Tableau 2).

L'IRM hypothalamo-hypophysaire a montré une lésion expansive de 20 × 20 × 25 mm, à développement intra- et suprasellaire, en isosignal en T1 et en hyposignal en T2, refoulant les carotides internes sans envahissement des sinus caverneux et exerçant un effet de masse sur le chiasma optique (Fig. 1).

La patiente a bénéficié d'une adénomectomie par voie transphénoïdale le 22 mars 2005. L'évolution était marquée sur le plan clinique, par une reprise spontanée des menstruations le 31 mai 2005 et sur le plan biologique par la persistance d'une acromégalie évolutive : IGF1 postopératoire à 1399 ng/ml et hypersécrétion de GH non freinable par l'HGPO (Tableau 1) en rapport avec un reliquat tumoral intrasellaire de 9 mm de grand axe (Fig. 2A).

Elle était mise sous traitement médical : lanréotide 30 mg tous les 15 jours. Un an plus tard, la patiente se marie et désire une

grossesse. L'évaluation de sa fonction somatotrope a montré une GH non freinable à l'HGPO (Tableau 1) et un taux d'IGF1 à 413 ng/ml. La dernière injection de lanréotide a été faite le 03 août 2006, alors que la date de ses dernières règles remontait au 07 juillet 2006 (quatre semaines d'aménorrhée [SA]). Devant, la persistance de l'aménorrhée et la confirmation de la grossesse, l'injection suivante n'a pas été réalisée.

Au cours de la grossesse, la patiente n'a pas présenté de troubles visuels ni de syndrome tumoral. Elle n'a pas développé d'hypertension artérielle ni d'anomalies de la tolérance glucidique (glycémie à jeun mensuelle inférieure à 1 g/l, glycémie une heure après 50 g de glucose à 0,81 g/l à 24 SA et à 0,89 g/l à 32 SA). Le taux d'IGF1 était surveillé de façon mensuelle. Il a augmenté progressivement passant de 323 ng/ml au premier trimestre à 657 ng/ml au troisième trimestre (Tableau 3). Le développement fœtal était normal. L'accouchement était à terme (40 SA), par voie basse sans complications. Le nouveau-né était normal, de sexe masculin pesant 3550 g à la naissance.

Le taux d'IGF1 était normal, neuf jours après l'accouchement (244 ng/ml). La patiente a allaité pendant 51 jours.

Le contrôle de la GH, environ un mois et demi après l'accouchement (04 juin 2007) a montré un taux élevé et non freinable à l'HGPO avec à l'IRM une expansion millimétrique du résidu tumoral latéralisé à droite (10 mm de grand axe), qui



Fig. 1. IRM préopératoire, montrant un macroadénome hypophysaire hypointense en coupe coronale T2.
MRI before surgery showing the pituitary macroadenoma as a low intensity lesion in coronal image.

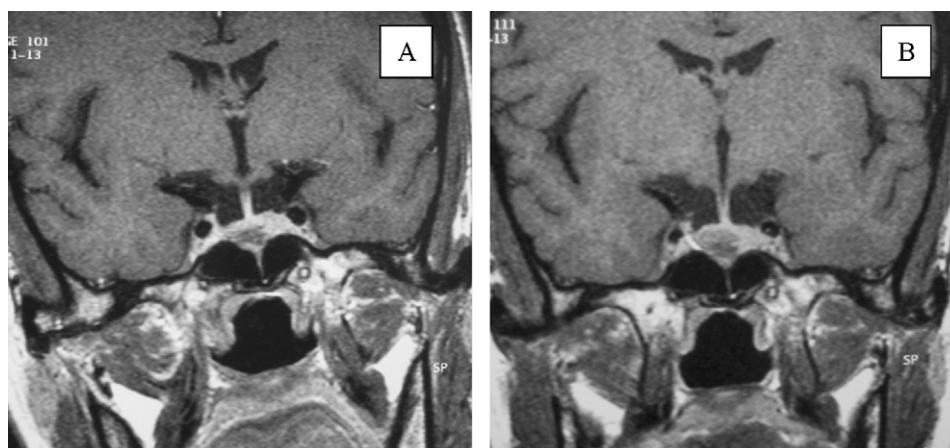


Fig. 2. A. IRM avant la grossesse montrant un reliquat tumoral de 9 mm de grand axe. B. IRM après l'accouchement montrant un reliquat tumoral de 10 mm de grand axe.

A. MRI before pregnancy showing a 9 mm pituitary tumour. B. MRI after delivery showing a 10 mm pituitary tumour.

Tableau 3

Évolution de l'IGF1 au cours de la grossesse et dans le post-partum.

IGF1 levels during pregnancy and after delivery.

Date	22/05/06	14/8/06	06/10/06	01/12/06	22/01/07	14/02/07	24/04/07
Terme	Avant grossesse	6 SA	13 SA	21 SA	28 SA	32 SA	J9 post-partum
IGF1 (ng/ml) normale < 310	213	413	328	340	476	657	294

était mieux visualisé après la résorption de la graisse de bourrage utilisée en peropératoire (Fig. 2B).

Devant, l'évolutivité biologique de l'acromégalie et l'aspect radiologique, l'allaitement a été arrêté et la patiente a été remise sous lanréotide 30 mg tous les 15 jours.

3. Discussion

Au cours de l'acromégalie, moins de 100 cas de grossesse ont été rapportés dans la littérature [2,4–6]. Cela illustre bien la rareté de cette pathologie chez les femmes jeunes et l'hypofertilité qu'elle engendre souvent [5].

Sous l'influence des œstrogènes, les cellules lactotropes s'hyperplasient et entraînent une augmentation physiologique de 45 % du volume hypophysaire chez les femmes normales [2]. En cas d'acromégalie, la tumeur hypophysaire (macroadénome dans 80 % des cas) peut donc exercer un effet de masse sur les voies optiques menaçant le pronostic visuel au cours de la grossesse [1,7]. De même, l'augmentation des œstrogènes peut provoquer une expansion du volume tumoral avec un risque d'apoplexie, surtout si la taille de l'adénome dépasse 12 mm de diamètre [1,8]. L'interruption thérapeutique de la grossesse est pratiquée dans 4 % des cas selon Herman-Bonert, souvent pour aggravation des signes cliniques de l'acromégalie et/ou apparition d'un syndrome tumoral [2]. Une expansion millimétrique du reliquat tumoral associée à une hypersécrétion de GH a été constatée chez notre patiente après la période d'allaitement. En effet, l'allaitement a un effet stimulant sur la croissance des cellules hypophysaires normales [4]. Dans la série de Cozzi et al., l'allaitement a été permis chez quatre patientes sans aucun incident rapporté [4]. Selon Bronstein et al., l'allaitement peut être

autorisé si la grossesse s'est déroulée sans complications [7].

La surveillance de l'IGF1, au cours de la grossesse, doit tenir compte du fait que son taux augmente sous l'effet de la GH placentaire [1].

En situation physiologique, à partir du deuxième trimestre de la grossesse, la GH est d'origine placentaire, elle inhibe la sécrétion de la GH hypophysaire et stimule la production hépatique d'IGF1 dont les taux augmentent au cours du deuxième et du troisième trimestre [7].

Chez la femme enceinte acromégale, la sécrétion hypophysaire de GH persiste et le taux d'IGF1 augmente également à partir du deuxième trimestre [7].

Chez notre patiente, le taux d'IGF1 a augmenté progressivement pour atteindre trois fois le taux initial au troisième trimestre. Cette augmentation de l'IGF1 n'a pas été constatée dans toutes les observations rapportées dans la littérature [4,9].

Dans la série de Cozzi et al. [4], les concentrations d'IGF1 sont restées stables pendant la grossesse chez les sept femmes avec acromégalie. Plus récemment, Lau et al. [9] ont rapporté trois grossesses menées à terme sans complications, chez une jeune femme ayant une acromégalie évolutive. Ces grossesses se sont accompagnées d'une amélioration clinique avec une réduction significative des taux d'IGF1. Ces effets ont été expliqués par un état de résistance à la GH induit par le taux élevé d'œstrogènes qui interagissent avec le récepteur de la GH [9]. En outre, le mécanisme exact d'action de la GH placentaire sur le récepteur de la GH n'est pas complètement élucidé [9].

La grossesse au cours de l'acromégalie évolutive expose également à des complications maternelles et fœtales. L'effet

antagoniste puissant qu'exerce la GH sur l'insuline favorise la survenue de diabète gestationnel. La toxémie gravidique et les complications cardiovasculaires sont également possibles.

Toutes ces complications n'ont pas été notées avec une fréquence anormale chez les femmes enceintes atteintes d'acromégalie [1,4].

La macrosomie fœtale serait, par contre, significativement plus fréquente chez ces patientes avec un poids de naissance moyen d'environ 4700 g d'après Colao et al. [10]. Cette complication n'a pas été notée chez notre patiente.

Le traitement a été arrêté chez notre patiente dès la conception. En effet, les agonistes de la somatostatine traversent la barrière placentaire [11,12]. Les récepteurs de la somatostatine sont exprimés chez le fœtus, mais leur caractère fonctionnel est douteux [4]. Il a été également démontré que l'octréotide administré à dose thérapeutique ne se lie pas aux récepteurs placentaires à la somatostatine [13]. Aucun effet néfaste sur les nouveau-nés de mères traitées par octréotide n'a été rapporté [12,14]. Il s'agissait dans la majorité des observations, de formes à demi-vie courte. L'exposition du fœtus serait probablement plus longue avec l'utilisation de formes à libération prolongées, mais aucun cas de retard de croissance intra-utérin ou d'anomalie du développement postnatal n'a été rapporté jusque là [4,14].

Une observation récente a démontré l'efficacité et l'innocuité d'un antagoniste de la GH (pegvisomant) au cours de la grossesse chez une femme acromégale [15].

4. Conclusion

La survenue d'une grossesse chez une femme atteinte d'acromégalie est une éventualité de plus en plus fréquente. L'efficacité des analogues de la somatostatine sur le contrôle de la sécrétion de GH et la bonne surveillance de ces patientes rendent la grossesse un événement possible et peu risqué chez ces jeunes femmes. Cependant, en l'absence de recul suffisant, il reste prudent d'interrompre ce type de traitement au cours de la grossesse lorsqu'il n'est pas impérativement nécessaire.

Références

- [1] Bétéa D, Valdes Socin H, Hansen I, Stevenaert A, Beckers A. Acromegaly and pregnancy. *Ann Endocrinol (Paris)* 2002;63:457–63.
- [2] Herman-Bonert V, Seliverstov M, Melmed S. Pregnancy in acromegaly: Successful therapeutic outcome. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:727–31.
- [3] Chanson P, Bertherat J, Beckers A, Bihan H, Brue T, Caron P, et al. Consensus français sur la prise en charge de l'acromégalie. *Ann Endocrinol (Paris)* 2009;70:e9–22.
- [4] Cozzi R, Attanasio R, Barausse M. Pregnancy in acromegaly: a one-center experience. *Eur J Endocrinol* 2006;155:279–84.
- [5] Atmaca A, Dagdelen S, Erbas T. Follow-up of pregnancy in acromegalic women: Different presentations and outcomes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2006;114:135–9.
- [6] Hisano M, Sakata M, Watanabe N, Kitagawa M, Murashima A, Yamaguchi K. An acromegalic woman first diagnosed in pregnancy. *Arch Gynecol Obstet* 2006;274:171–3.
- [7] Bronstein MD, Salgado LR, De Castro Musolino NR. Medical management of pituitary adenomas: The special case of management of the pregnant woman. *Pituitary* 2002;5:99–107.
- [8] Lunardi P, Rizzo A, Missori P, Fraioli B. Pituitary apoplexy in an acromegalic woman operated on during pregnancy by transphenoidal approach. *Int J Gynaecol Obstet* 1990;34:71–4.
- [9] Lau SL, McGrath S, Evain-Brion D, Smith R. Clinical and biochemical improvement in acromegaly during pregnancy. *J Endocrinol Invest* 2008;31:255–61.
- [10] Colao A, Merola B, Ferone D, Lombardi G. Extensive personal experience acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:2777–81.
- [11] Caron P, Gerbeau C, Pradayrol L. Maternal–fetal transfer of octreotide. *N Engl J Med* 1995;333:601–2.
- [12] Fassnacht M, Capellert B, Arlt W, Steck T, Allolio B. Octreotide LAR treatment throughout pregnancy in an acromegalic woman. *Clin Endocrinol* 2001;55:411–5.
- [13] Caron P, Buscail L, Beckers A, Esteve JP, Igout A, Hennen G, et al. Expression of somatostatin receptor SST4 in human placenta and absence of octreotide effect on human placental growth hormone concentration during pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:3771–6.
- [14] Takeuchi K, Funakoshi T, Oomori S, Maruo T. Successful pregnancy in an acromegalic woman treated with octreotide. *Obstet Gynecol* 1999;93:848.
- [15] Brian S, Bidlingmaier M, Wajnrach MP, Weinzimer SA, Inzucchi SE. Treatment of acromegaly with pegvisomant during pregnancy: maternal and fetal effects. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:3374–7.