

GROSSESSE ASSOCIÉE À UN ADÉNOME HYPOPHYSAIRE SÉCRÉTANT OU NON SÉCRÉTANT : CONDUITE À TENIR

par **Philippe CARON** (Toulouse)

Un adénome hypophysaire peut être diagnostiqué chez une femme en âge de procréer ou plus rarement au cours d'une grossesse. Chez les patientes ayant un adénome hypophysaire sécrétant ou non sécrétant la survenue d'une grossesse impose d'envisager :

- 1) les conséquences de la grossesse sur l'histoire naturelle de l'adénome hypophysaire,*
- 2) les risques pour la mère et le fœtus,*
- 3) l'adaptation thérapeutique du fait de la grossesse.*

Ainsi chez une femme ayant un adénome hypophysaire, une grossesse doit être programmée et celle-ci peut imposer une prise en charge multidisciplinaire afin de limiter les conséquences maternelles et fœtales.

Mots-clé : *grossesse, adénome hypophysaire, prolactinome, acromégalie, maladie de Cushing, adénome thyroïdienne, adénome non sécrétant.*

INTRODUCTION

Les adénomes hypophysaires sont des tumeurs bénignes développées aux dépens des cellules anté-hypophysaires. Ils peuvent être responsables d'un syndrome tumoral ou de signes cliniques variables selon leur potentiel évolutif et leur sécrétion endocrine. Les progrès récents à l'étape diagnostique et thérapeutique des adénomes hypophysaires sécrétants et non sécrétants font que, de plus en plus souvent, les patientes en âge de procréer présentant un adénome hypophysaire traité vont envisager une grossesse. Plus rarement, un adénome hypophysaire peut être diagnostiqué au cours d'une grossesse. Le retentissement des sécrétions hormonales de la grossesse sur l'adénome hypophysaire, les conséquences maternelles ou fœtales des sécrétions endocrines liées à l'adénome hypophysaire ou les traitements proposés pour contrôler l'évolution tumorale ou les sécrétions endocrines peuvent poser des questions à la patiente ou au thérapeute. Quelques revues récentes de la littérature ont abordé ces sujets et doivent nous permettre d'y répondre (1-6).

ADÉNOMES À PROLACTINE OU PROLACTINOMES

Les prolactinomes sont les plus fréquents des adénomes hypophysaires. Ils sont responsables d'une infertilité par anovulation secondaire à l'hyperprolactinémie, à un hypogonadisme hypogonadotrophinique, ou à une insuffisance anté-hypophysaire. Leur traitement chirurgical ou médical restaure une fertilité normale chez 80 à 90 % des patientes.

Paris, 21-22 novembre 2008

Au cours d'une grossesse chez une femme normale, les estrogènes entraînent une hyperplasie des cellules lactotropes responsable d'une hyperprolactinémie et d'une hypertrophie hypophysaire mise en évidence par l'examen de résonance magnétique ou IRM.

Une grossesse chez une patiente présentant un prolactinome doit faire envisager (7-9) :

Risque tumoral lié aux modifications du volume de l'adénome pendant la grossesse (4)

Pour les microadénomes traités médicalement par agoniste dopaminergique ou par chirurgie hypophysaire, une augmentation de volume au cours de la grossesse est très peu fréquente (moins de 5 % des cas) que ce soit lors d'examens systématiques ou diagnostiqués devant l'apparition d'un syndrome tumoral clinique. Ainsi, on pourra proposer un arrêt des agonistes dopaminergiques dès le diagnostic de grossesse chez les patientes traitées médicalement et une surveillance clinique trimestrielle à la recherche d'un syndrome tumoral (figure 1). La surveillance de la prolactinémie est inutile car elle n'est pas corrélée au volume adénomateux. En l'absence de survenue de syndrome tumoral clinique pendant la grossesse, l'allaitement est autorisé. En cas d'apparition d'un syndrome tumoral (céphalées, troubles visuels) on réalisera une IRM sans injection de gadolinium. Si l'adénome est stable, il n'existe pas de contre-indication à l'allaitement maternel. Par contre, s'il existe une augmentation significative du volume adénomateux, il est possible de reprendre les agonistes dopaminergiques (bromocriptine) au cours de la grossesse et l'allaitement maternel sera alors contre-indiqué.

Pour les macroadénomes, le risque tumoral est différent selon le traitement avant la grossesse. Après un traitement médical de moins d'un an avant l'obtention de la grossesse, il existe une augmentation du volume de l'adénome dans 20 à 30 % des cas. Par contre, après une chirurgie rhinoseptale ou un traitement prolongé par les agonistes dopaminergiques, le risque tumoral est de l'ordre de 5 %.

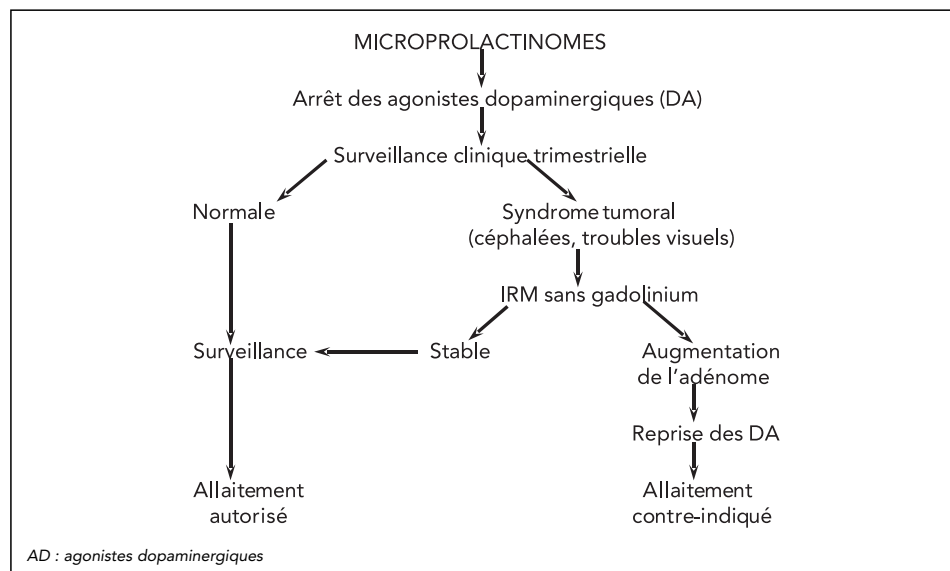


Figure 1. – **Algorithme de surveillance chez les patientes présentant un microprolactinome au cours de la grossesse.**

Grossesse associée à un adénome hypophysaire sécrétant ou non sécrétant : conduite à tenir 71

Ainsi (figure 2) :

- pour les résidus adénomateux de petite taille (< 12 mm) ou avec une extension infrasellaire, la surveillance peut être comparable à celle du microadénome.
- pour les adénomes avec une extension suprasellaire on discutera une réduction tumorale chirurgicale avant la grossesse si le traitement médical est inefficace sur le volume adénomateux, avec un arrêt des agonistes dopaminergiques lors du diagnostic de grossesse et une surveillance clinique mensuelle. En l'absence d'événements intercurrents, l'allaitement est le plus souvent autorisé. En cas de syndrome tumoral (céphalées, troubles du champ visuel) on réalisera une IRM hypophysaire sans injection de gadolinium. Si l'adénome est stable il n'y a pas de contre-indication à l'allaitement, alors que s'il existe une augmentation significative du volume adénomateux, on préconisera la reprise des agonistes dopaminergiques (bromocriptine) et l'allaitement sera alors contre-indiqué. Pour certains, l'alternative est la poursuite du traitement médical par la bromocriptine pendant la grossesse avec un arrêt éventuel en fin de grossesse pour autoriser l'allaitement en l'absence de menace chiasmatique.

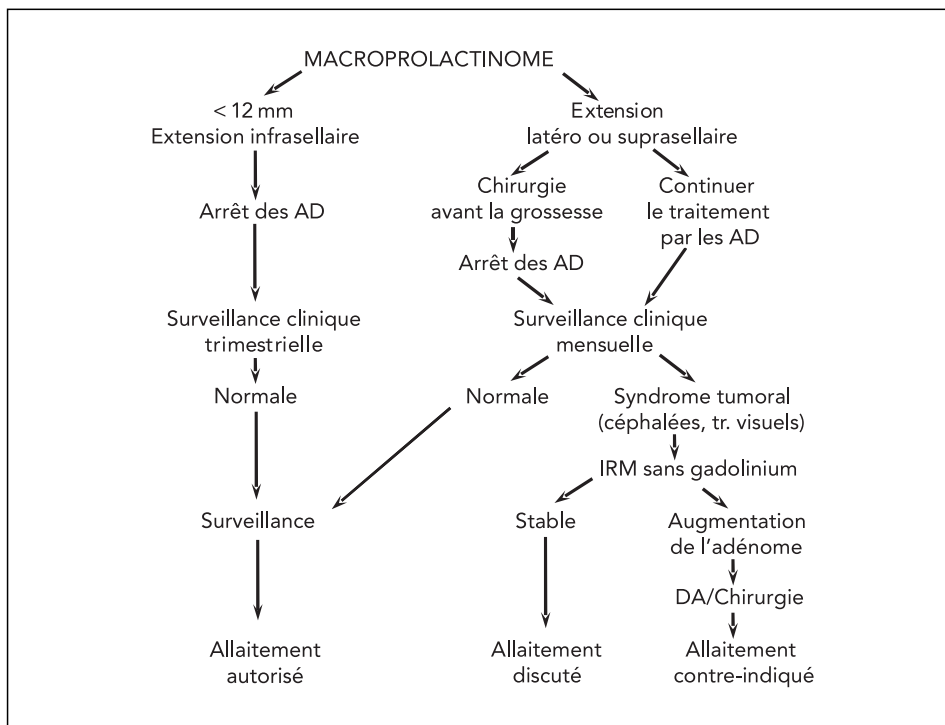


Figure 2. – **Algorithme de surveillance chez les patientes présentant un macroprolactinome au cours de la grossesse.**

En pratique une grossesse est exceptionnellement contre-indiquée chez les patientes présentant un adénome à prolactine. Une évaluation neuroradiologique par une IRM est souhaitable avant la grossesse en particulier pour les macroadénomes. L'allaitement maternel est le plus souvent possible.

Risque fœtal lié aux traitements du prolactinome

Une chirurgie hypophysaire au cours du premier trimestre de la grossesse augmente le risque de fausse couche spontanée. Pour les agonistes dopaminergiques les données de pharmacovigilance sont très nombreuses pour la bromocriptine et moins importantes pour la cabergoline, le quinagolide et le pergolide (2, 10-14). Ces publications montrent qu'il n'y a pas d'augmentation significative des complications fœtales et néonatales chez les patientes traitées par les agonistes dopaminergiques.

Sur le plan pratique, le traitement par un agoniste dopaminergique doit être, le plus souvent arrêté dès le diagnostic de la grossesse. Devant l'apparition d'un syndrome tumoral au cours de la grossesse, un traitement par la bromocriptine peut être réinstauré et poursuivi jusqu'à l'accouchement. Enfin, chez une patiente présentant un prolactinome et désirant une grossesse, le traitement par le pergolide et le quinagolide devrait être remplacé par la bromocriptine (si la tolérance le permet) ou la cabergoline (11) pour lesquelles on dispose de données de pharmacovigilance mettant en évidence l'absence de risque tératogène.

Retentissement de la grossesse sur l'histoire naturelle des adénomes à prolactine

Au décours d'une grossesse, on rapporte une diminution de l'hyperprolactinémie chez plus de 50 % des patientes, une réduction du volume de l'adénome dans environ 30 % des cas, voire une guérison chez 10 % des patientes, surtout lorsqu'elles ont un macroprolactinome (4). Cette évolution pourrait être liée à l'effet des estrogènes qui entraînerait des modifications de la vascularisation de l'adénome favorisant remaniements nécrotiques, hémorragies intra-adénomateuses voire une apoplexie au cours de la grossesse.

En pratique, un bilan clinique, hormonal et radiologique (IRM) doit être réalisé à distance (environ 6 mois) d'une grossesse chez toute patiente présentant un adénome à prolactine avant de réinstaurer un traitement médical par les agonistes dopaminergiques.

LES ADÉNOMES À GH OU SOMATOTROPES

Un adénome somatotrope peut être responsable d'une infertilité féminine par plusieurs mécanismes : une hyperprolactinémie fonctionnelle (ou de déconnexion) et organique (adénome mixte GH et prolactine), une insuffisance gonadotrope ou une dystrophie ovarienne de type syndrome des ovaires polykystiques. Le traitement chirurgical ou médical (agonistes dopaminergiques, analogues de la somatostatine) d'une hypersécrétion somatotrope peut restaurer la fertilité, mais moins de 100 grossesses ont été rapportées chez des patientes présentant une acromégalie (15). Au sein du Club Français de l'Hypophyse, nous avons colligé les données de 59 grossesses observées chez 46 femmes présentant une hypersécrétion de GH/IGF-1 contrôlée ou non contrôlée (manuscrit en préparation).

Au cours de la grossesse chez une femme normale, la sécrétion placentaire de GH (hpGH) augmente au cours du deuxième trimestre et est responsable d'une augmentation de la concentration plasmatique d'IGF-1 entraînant un freinage de la sécrétion hypophysaire de GH. Chez les patientes présentant un adénome somatotrope, la sécrétion de hpGH entraîne également une augmentation de l'IGF-1 qui ne freine pas la sécrétion autonome de GH hypophysaire (16). En conséquence dans les rares cas de suspicion d'acromégalie pendant la deuxième moitié de la grossesse, il faudra distinguer la sécrétion hypophysaire adénomateuse de la production placentaire physiologique de GH (hpGH est pulsatile et stimuable par le TRH), parfois en utilisant des trousseaux de dosage spécifique.

La survenue d'une grossesse chez une patiente présentant une acromégalie pose plusieurs problèmes (17-19) :

Risque tumoral

Le volume d'un microadénome somatotrope ou d'un reliquat post-opératoire de moins de 12 mm n'augmente pas le plus souvent pendant la grossesse (figure 3). Par contre, il existerait un risque tumoral chez environ 10 % des patientes présentant un macroadénome. Dans la cohorte du Club Français de l'Hypophyse, un syndrome tumoral clinique a été observé au cours de 4 grossesses (6,8 %) : dans 3 cas l'adénome somatotrope avait été diagnostiqué au cours de la grossesse et un macroadénome avec extension suprasellaire avait bénéficié d'un seul traitement médical avant le début de la gestation.

Ainsi, la surveillance clinique (céphalées, troubles du champ visuel) pourrait être trimestrielle en cas de microadénome et mensuelle en cas de macroadénome somatotrope. En l'absence de complication tumorale pendant la grossesse, un allaitement maternel est autorisé. En présence d'un syndrome tumoral clinique, on réalisera une IRM sans injection de gadolinium. En cas d'augmentation de volume de l'adénome, on préconisera un traitement dopaminergique (bromocriptine) et la chirurgie n'est indiquée qu'en cas d'échec du traitement médical. L'allaitement maternel est alors contre-indiqué (figure 3).

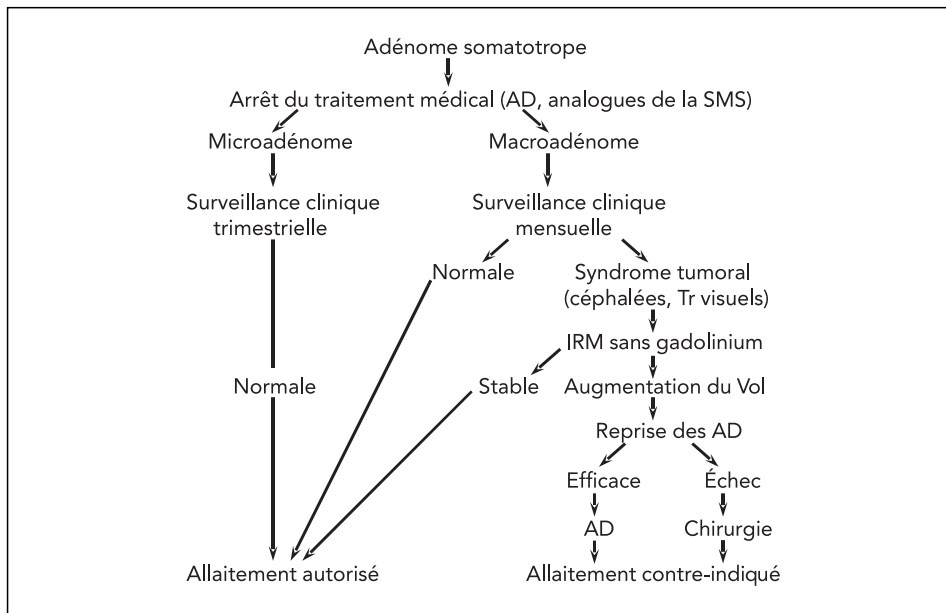


Figure 3. – **Algorithme de surveillance chez les patientes présentant un adénome somatotrope au cours de la grossesse.**

Risque materno-fœtal

Pendant la grossesse, l'hypersécrétion de GH n'entraîne pas de complications ou malformations fœtales, mais une augmentation du poids de naissance des enfants nés de patientes acromégales a été rapportée (19).

Du point de vue maternel, l'hypersécrétion de GH et d'IGF-1 est responsable d'une insulino-résistance entraînant une intolérance aux hydrates de carbone ou un diabète et des modifications cardiovasculaires avec une hypertension artérielle et une cardiomyopathie spécifique. Dans la cohorte du Club Français de l'Hypophyse, la survenue d'une grossesse expose les patientes à un risque de diabète gestationnel et d'hypertension artérielle gravidique, en particulier chez les femmes dont l'hypersécrétion somatotrope n'était pas contrôlée (moyenne de GH supérieure à 2 ng/ml, non normalisation de l'IGF-1 en fonction de l'âge et du sexe) avant le début de la grossesse.

Ainsi, la survenue d'une grossesse, chez une patiente présentant une hypersécrétion somatotrope, impose une surveillance des chiffres tensionnels et un dépistage précoce du diabète gestationnel afin de mettre en place un traitement adapté et en prévenir les complications maternelles et fœtales.

Risque fœtal lié aux traitements de l'adénome somatotrope

Dans la littérature, 15 patientes ont été traitées par les analogues de la somatostatine avec en général un arrêt au début de la grossesse, alors que ce traitement a été poursuivi tout au long de la grossesse chez 3 patientes. Malgré un passage transplacentaire des analogues de la somatostatine (20), ce traitement n'a pas entraîné de malformations fœtales ou de troubles du développement (21-31). Dans la cohorte du Club Français de l'Hypophyse, un traitement par les analogues de la somatostatine sous forme immédiate (n = 1) ou retard (n = 13) a été arrêté le plus souvent dans les deux premiers mois de grossesse (durée moyenne 7 ± 1 semaine). Le traitement par les analogues de la somatostatine semble être associé à un risque significatif d'hypotrophie fœtale. Des études complémentaires devraient permettre de confirmer ce résultat et expliquer le mécanisme physiopathologique de l'hypotrophie fœtale. En attendant les conclusions de telles études, un traitement médical par les analogues de la somatostatine doit être arrêté dès le diagnostic de grossesse.

D'autre part, malgré un article récent décrivant l'absence de complication fœtale au cours d'un traitement par le pegvisomant poursuivi pendant toute la grossesse chez une patiente présentant une acromégalie (32), le traitement par l'antagoniste du récepteur de la GH doit être également arrêté chez les patientes acromégales désirant une grossesse.

Retentissement de la grossesse sur les concentrations maternelles de GH et d'IGF-1

Alors que les données de la littérature sont parcellaires et contradictoires (16, 33, 34), l'étude du Club français de l'Hypophyse montre que la concentration de l'IGF-1 diminue au cours des trois trimestres de la grossesse chez la majorité des patientes présentant un adénome somatotrope. Cette diminution de l'IGF-1 serait secondaire à l'effet des estrogènes qui entraînerait une résistance relative du foie à l'action de la GH (35). Ainsi, la surveillance de la concentration de l'IGF-1 n'a pas d'intérêt au cours d'une grossesse non compliquée, d'autant que l'IGF-1 est également dépendante de la GH placentaire au cours de la deuxième moitié de la grossesse. La diminution de la concentration de l'IGF-1 au cours de la grossesse explique l'amélioration des signes cliniques rapportée par certaines patientes et autorise le plus souvent l'arrêt des traitements antérieurs à la grossesse prescrits pour limiter l'hypersécrétion de GH/IGF-1. D'autre part, au cours du premier trimestre de la grossesse, la concentration de GH diminue chez 50 % des femmes dont l'IGF-1 diminue, démontrant ainsi que la sécrétion adénomateuse de GH n'est pas toujours autonome.

Grossesse associée à un adénome hypophysaire sécrétant ou non sécrétant : conduite à tenir 75

ADÉNOMES À ACTH OU CORTICOTROPES

Un adénome corticotrope responsable d'une maladie de Cushing entraîne une infertilité secondaire à l'hypercortisolisme et à l'hyperandrogénie.

Au cours d'une grossesse chez une femme normale (36, 37) les estrogènes augmentent la CBG, le placenta sécrète de la CRH, de la POMC et de l'ACTH, responsable d'une augmentation de la sécrétion surrénalienne de cortisol, alors que la progestérone a un effet anti-glucocorticoïde. Ainsi, au cours de la grossesse, il existe un état d'hypercortisolisme sans hypercorticisme clinique. Au cours d'une grossesse chez une patiente ayant un adénome corticotrope, il n'existe pas d'hyper- ou d'hypocortisolisme néonatal, car l'ACTH ne franchit pas le placenta, et il existe une inactivation placentaire du cortisol en cortisone. De même, on n'observe pas de virilisation fœtale car il existe une aromatisation placentaire des androgènes en estrogènes (38).

Chez les patientes présentant un adénome hypophysaire à ACTH responsable d'une maladie de Cushing les grossesses sont rares, et moins de 25 observations ont été rapportées (39-43). La circonstance de diagnostic la plus fréquente est la découverte d'une maladie de Cushing au cours de la grossesse (37). Le diagnostic est souvent difficile : les signes cliniques tels que les vergetures, l'HTA, le diabète gestationnel ne sont pas spécifiques et le diagnostic doit alors être évoqué devant une fragilité capillaire, une atrophie musculaire proximale et des troubles psychiques. Le diagnostic sera fait par le dosage du cortisol libre urinaire, le cortisol salivaire à 24 heures avec la disparition du rythme nyctéméral du cortisol, une réponse augmentée de la cortisolémie au cours du test à la CRH, et le dosage de l'ACTH, à interpréter en fonction du contexte de grossesse. Sur le plan radiologique, les indications de l'IRM et du cathétérisme des sinus pétreux doivent être discutées.

Les complications materno-fœtales dépendent de la sévérité de l'hypercorticisme, du stade de développement de la grossesse et de l'efficacité du traitement : les complications maternelles sont surtout l'HTA dans 60 à 75 % des cas, le diabète gestationnel dans 25 % des cas, une pré-éclampsie dans 10 % des cas, et des troubles psychiques. Les complications fœtales sont présentes dans 25 à 40 % des cas (fausse couche spontanée, accouchement prématuré, retard de croissance intra-utérin) (38, 41).

Le traitement de l'hypercorticisme diminue ces complications materno-fœtales. Il doit être adapté à la sévérité de l'hypercorticisme et au stade de développement de la grossesse. Dans les formes mineures ou peu évolutives qui sont les plus fréquentes, le traitement symptomatique de l'HTA et du diabète doit être instauré pendant la grossesse, alors que le traitement de l'adénome corticotrope pourra être envisagé après l'accouchement. Dans les formes sévères ou évolutives en début de grossesse, on discutera une adénomectomie hypophysaire par voie rhinoseptale (44-46), voire la surrénalectomie bilatérale par voie coelioscopique (6), car les anticortisoliques sont tératogènes et donc contre-indiqués. Dans les formes sévères et évolutives en fin de grossesse, quelques auteurs ont rapporté la possibilité d'un traitement médical par la métopirone (47) et le kétoconazole (48) ou ont posé l'indication du déclenchement d'un accouchement prématuré.

Dans tous les cas, les femmes en période d'activité génitale, présentant une maladie de Cushing évolutive ou non contrôlée, doivent avoir une contraception efficace. Dans les cas de maladie de Cushing préalable à une grossesse, la fonction corticotrope doit être réévalué après la grossesse pour dépister une éventuelle récurrence.

ADÉNOMES À TSH OU THYRÉOTROPES

Seules 4 grossesses ont été rapportées chez des patientes présentant un adénome à TSH (49-52). Les signes cliniques de thyrotoxicose sont le plus souvent peu importants, mais l'adénome hypophysaire est susceptible d'augmenter de volume pendant la grossesse. À noter qu'un traitement par les analogues de la somatostatine a contrôlé, à la fois, la thyrotoxicose TSH-dépendante et le volume tumoral chez une patiente présentant un adénome thyroïdienne au cours d'une grossesse (50).

ADÉNOMES À LH/FSH OU GONADOTROPES

Les adénomes gonadotropes sont rares chez les femmes en période d'activité génitale. Ils peuvent être responsables d'une infertilité par plusieurs mécanismes (insuffisance hypophysaire, hyperprolactinémie de déconnexion et dysrégulation de la sécrétion des gonadotrophines).

Dans la littérature, 4 grossesses ont été rapportées (53-56) chez des patientes ayant un adénome gonadotrope : un cas de macroadénome avec augmentation du volume adénomateux et atteinte chiasmatique, 2 cas de reliquats post-chirurgicaux de macroadénomes et un cas de microadénome stable.

En pratique une grossesse ne semble pas être contre-indiquée chez une patiente ayant un adénome gonadotrope ou non fonctionnel, en particulier après un traitement chirurgical. Une surveillance clinique (champ visuel) et radiologique (IRM) s'impose pour dépister une augmentation de l'adénome ou une compression chiasmatique. L'apparition d'une complication tumorale peut faire envisager un traitement par les agonistes dopaminergiques (bromocriptine) pour limiter l'hyperplasie lactotrope physiologique de la grossesse avant de discuter une décompression chirurgicale.

CONCLUSION

Chez une femme en période d'activité génitale, l'existence d'un adénome hypophysaire sécrétant, ou non sécrétant, impose la programmation d'une éventuelle grossesse afin de limiter les complications maternelle et fœtales. En pratique, la survenue d'une grossesse chez ces patientes représente une éventualité de moins en moins exceptionnelle. Une collaboration étroite entre les gynécologues, les obstétriciens, les endocrinologues et parfois les neurochirurgiens est nécessaire pour la prise en charge adaptée de ces grossesses chez les patientes présentant un adénome hypophysaire sécrétant ou non sécrétant.

**Service d'Endocrinologie et des Maladies Métaboliques
Pôle Cardio-Vasculaire et Métabolique
CHU Rangueil-Larrey
F – 31059 Toulouse Cedex 9**

*Adresse pour la correspondance : Professeur Philippe Caron, adresse ci-dessus.
Tél. : 05 67 77 17 01 - Fax : 05 67 77 17 13 - E-mail : caron.p@chu-toulouse.fr*

Mises au point cliniques d'Endocrinologie

MANAGEMENT OF SECRETING AND NON SECRETING
PITUITARY ADENOMAS IN PREGNANCY

by **Philippe CARON** (Toulouse, France)

Service d'Endocrinologie et des Maladies Métaboliques - Pôle Cardio-Vasculaire et Métabolique
CHU Rangueil-Larrey - F - 31059 Toulouse Cedex 9

ABSTRACT

Pituitary adenoma may occur in childbearing woman or it is rarely diagnosed during the course of the pregnancy. In women with secreting or non secreting pituitary adenomas, the occurrence of pregnancy warrants consideration :

- 1) *the consequences of pregnancy on the natural history of the pituitary disease,*
- 2) *the risks to the pregnant woman and developing foetus,*
- 3) *management options required because of pregnancy.*

Therefore in a woman with a pituitary adenoma a pregnancy should be planned and monitored by a multidisciplinary team in order to limit maternal and fetal outcomes.

Key words : pregnancy, pituitary secreting adenoma, prolactinoma, acromegaly, Cushing's disease, TSH-secreting adenoma, clinically non functioning adenoma.

BIBLIOGRAPHIE

1. **Frohman L.A.** : Pituitary tumors in pregnancy. *Endocrinologist*, 2001, **11** : 399-406. – 2. **Molitch M.** : Medical treatment of prolactinomas. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 1999, **28** : 158-169. – 3. **Molitch M.E.** : Clinically non-functioning adenomas. Pituitary tumors in pregnancy. *Kluwer Academic Publishers, Editor MD Bronstein*, 2001, 123-129. – 4. **Musolino N.R, M.D. Bronstein** : Prolactinomas and pregnancy. Pituitary tumors in pregnancy. *Kluwer Academic Publishers, Editor MD Bronstein*, 2001, 91-108. – 5. **Prager D., G.D. Braunstein** : Pituitary disorders during pregnancy. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 1995, **24** : 1-14. – 6. **Sam S., M.E. Molitch** : Timing and special concerns regarding endocrine surgery during pregnancy. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2003, **32** : 337-354. – 7. **Brue T., B. Delemer et les membres de la Société Française d'Endocrinologie participant au groupe de travail du consensus sur l'hyperprolactinémie** : Diagnostic et prise en charge des hyperprolactinémies : Consensus d'experts de la Société Française d'Endocrinologie. *Ann Endocrinol (Paris)*, 2007, **68** : 58-64. – 8. **Chanson P.** : Prise en charge des adénomes à prolactine au cours de la grossesse. *Reprod Hum Horm*, 2001, **10** : 673-681. – 9. **Casaneuva F.F., M.E. Molitch, J.A. Schlechte et al.** : Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006, **65** : 265-273. – 10. **Brownell J.** : Quinagolide in hyperprolactinemia. *Rev Contemp Pharmacother*, 1998, **9** : 1-75. – 11. **Colao A., R. Abs, D. Gonzalez Barcena et al.** : Pregnancy outcomes following cabergoline treatment extended results from a 12-year observational study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008, **68** : 66-71. – 12. **Crosignani P.G., A.M. Mattei, V. Severini et al.** : Long-term effects of time, medical treatment and pregnancy in 176 hyperprolactinemic women. *Eur J Obst Gynaecol Reprod Biol* 1992, **44** : 175-180. – 13. **Ricci E., F. Parazzini, T. Motta et al.** : Pregnancy outcome after cabergoline treatment in early weeks of gestation. *Reprod Toxicol* 2002, **16** : 791-793. – 14. **Robert E., L. Musatti, G. Piscitelli et al.** : Pregnancy outcome after treatment with the ergot derivative, cabergoline. *Reprod Toxicol* 1996, **10** : 333-337. – 15. **Bétéa D., H. Valdes Socin, I. Hansen et al.** : Acromégalie et grossesse. *Ann Endocrinol (Paris)* 2002, **63** : 457-463. – 16. **Beckers A., A. Stevenaert, J.M. Foidart et al.** : Placental and pituitary growth hormone secretion during pregnancy in acromegalic women. *J Clin Endocrinol Metab* 1990, **71** : 725-731. – 17. **Herman-Bonert V., M. Seliverston, S. Melmed** : Pregnancy in acromegaly: successful therapeutic outcome. *J Clin Endocrinol Metab* 1998, **83** : 727-731. – 18. **Herman-Bonert V., S. Melmed** : Pregnancy in acromegaly. Pituitary tumors in pregnancy. *Kluwer Academic Publishers, Editor MD Bronstein*, 2001, 109-121. – 19. **Colao A., B. Merola, D. Ferone et al.** : Acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1997, **82** : 2777-2781. – 20. **Caron P., L. Buscail, A. Beckers 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** : 3771-3776. – 21. **De Menis E., D. Billeci, E. Marton et al.** : Uneventful pregnancy in an acro-

megalic patient treated with slow-release lanreotide: a case report. *J Clin Endocrinol Metab* 1999, **84** : 1489. – **22. Fassnacht M., B. Capeller, W. Arlt et al.** : Octreotide LAR treatment throughout pregnancy in acromegalic woman. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2001, **55** : 411-415. – **23. Hierl T., R. Ziegler, C. Kasperk** : Pregnancy in persistent acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000, **53** : 262-263. – **24. Landolt A.M., J. Schmid, C. Wimpfheimer et al.** : Successful pregnancy in a previous infertile woman treated with SMS 201-995 for acromegaly. *N Engl J Med* 1989, **320** : 671-672. – **25. Mikhail N.** : Octreotide treatment of acromegaly during pregnancy. *Mayo Clin Proc* 2002, **77** : 297-298. – **26. Montini M., G. Pagani, D. Gianola et al.** : Acromegaly and primary amenorrhea: ovulation and pregnancy induced by SMS 201-995 and bromocriptine. *J Endocrinol Invest* 1990, **13** : 193. – **27. Mozas J., E. Ocon, M. Lopez de la Torre et al.** : Successful pregnancy in a woman with acromegaly treated with somatostatin analog (octreotide) prior to surgical resection. *Intern J Gynaecol Obstet* 1999, **65** : 71-73. – **28. Neal J.M.** : Successful pregnancy in a woman with acromegaly treated with octreotide. *Endocr Pract* 2000, **6** : 148-150. – **29. Paiva I., L. Barros, F. Gomes et al.** : Successful pregnancy in an acromegalic woman treated with octreotide. Program and abstracts of the 14th European Congress of Endocrinology, Sevilla, 1998, European Federation of Endocrine Societies. – **30. Sanchez R., E. Boix, M. del Pino Navarro et al.** : Pregnancy in an acromegalic patient treated with lanreotide and bromocriptine. *Med Clin (Barc)* 1999, **113** : 198-202. – **31. Takeuchi K., T. Funokoshi, S. Oomori et al.** : Successful pregnancy in an acromegalic woman treated with octreotide. *Obstet Gynecol* 1999, **93** : 848. – **32. Brian S.R., M. Bidlingmaier, M.P. Wajnrach et al.** : Treatment of acromegaly with pegvisomant during pregnancy: maternal and fetal effects. *J Clin Endocrinol Metab* 2007, **92** : 3374-3377. – **33. Cozzi R., R. Attanasio, M. Barausse** : Pregnancy in acromegaly: a one-center experience. *European Journal of Endocrinology*, 2006, **155** : 279-284. – **34. Lau S.L., S. McGrath, D. Evain-Brion et al.** : Clinical and biochemical improvement in acromegaly during pregnancy. *J Endocrinol Invest* 2008, **31** : 255-261. – **35. Leung K.C., G. Johannsson, G.M. Leong et al.** : Estrogen regulation of growth hormone action. *Endocrine Rev* 2004, **25** : 693-721 – **36. Bertherat J., L. Billaud, B. Guillaume** : Pathologie de l'axe corticotrope et grossesse. *Ann Endocrinol (Paris)* 2002, **63** : 452-456. – **37. Lindsay J.R., L.K. Nieman** : The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in pregnancy: challenges in disease detection and treatment. *Endocrine Rev* 2005, **26** : 775-799. – **38. Biller B.M.K., A.B. Grossman, P.M. Stewart et al.** : Treatment of ACTH-dependant Cushing's syndrome: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab*, ahead of print April 15, 2008. – **39. Buescher M.** : Cushing's syndrome in pregnancy. *Endocrinologist* 1996, **6** : 357-361. – **40. Guillaume B., M.L. Sanson, L. Billaud et al.** : Cushing's syndrome and pregnancy. Aetiologies and prognosis in twenty-two patients. *Eur J Med* 1992, **1** : 83-89. – **41. Lindsay J.R., J. Jonklaas, E.H. Oldfield et al.** : Cushing's syndrome during pregnancy: personal experience and review of the literature. *J Clin Endocrinol Metab* 2005, **90** : 3077-3083. – **42. Madhun Z.T., D.C. Aron** : Cushing's disease in pregnancy. Pituitary tumors in pregnancy. *Kluwer Academic Publishers, Editor MD Bronstein*, 2001, 149-172. – **43. Sheeler L.R.** : Cushing's syndrome and pregnancy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1994, **23** : 619-627. – **44. Casson I.F., J.C. Davis, R.V. Jeffreys, J.H. Silas, J. Williams, P.E. Belchetz** : Successful management of Cushing's disease during pregnancy by transphenoidal surgery. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1987, **27** : 423-428. – **45. Mellor A., R.D. Harvey, L.H. Pobereskin et al.** : Cushing's disease treated by trans-sphenoidal selective adenomectomy in mid-pregnancy. *Br J Anaesth* 1998, **80** : 850-852. – **46. Ross R.J.M., S.L. Chew, L. Perry et al.** : Diagnosis and selective cure of Cushing's disease during pregnancy by transphenoidal surgery. *Eur J Endocrinol* 1995, **132** : 722-726. – **47. Hana V., M. Dokoupilova, J. Mare et al.** : Recurrent ACTH-independent Cushing's syndrome in multiple pregnancies and its treatment with metyrapone. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001, **54** : 277-281. – **48. Berwaerts J., J. Verhelst, C. Mahler et al.** : Cushing's syndrome in pregnancy treated by ketoconazole: case report and review of the literature. *Gynec Endocrinol* 1999, **13** : 175-182. – **49. Blackhurst G., W.M. Strachan, D. Collie et al.** : The treatment of a thyrotropin-secreting pituitary macroadenoma with octreotide in twin pregnancy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002, **56** : 401-404. – **50. Caron P., C. Gerbeau, L. Pradayrol et al.** : Successful pregnancy in an infertile woman with a thyrotropin-secreting macroadenoma treated with somatostatin analog (octreotide). *J Clin Endocrinol Metab* 1996, **81** : 1164-1168. – **51. Chaiamnuay S., Y.N. Kim** : Successful management of a pregnant woman with a TSH-secreting pituitary adenoma with surgical and medical therapy. *Pituitary* 2003, **6** : 109-113. – **52. Francis T.B., R.C. Smallridge, J. Kane et al.** : Octreotide changes serum thyrotropin (TSH) glycoisomer distribution as assessed by lectin chromatography in a TSH macroadenoma patient. *J Clin Endocrinol Metab* 1993, **77** : 183-187. – **53. Djerassi A., A. Coutifaris, V.A. West et al.** : Gonadotroph adenoma in a premenopausal woman secreting follicle-stimulating hormone and causing ovarian hyperstimulation *J Clin Endocrinol Metab* 1995, **80** : 591-594. – **54. Donadille F., A. Bennet, Ph. Caron** : Gonadotrophin adenoma and pregnancy: two case reports. 85th Annual Meeting of Endocrine Society, Philadelphie 19-22 Juin 2003. – **55. Kupersmith M.J., C. Rosenberg, D. Kleinberg** : Visual loss in pregnant women with pituitary adenomas. *Ann Intern Med* 1994, **121** : 473-477. – **56. Murata Y., H. Ando, T. Nagasaka et al.** : Successful pregnancy after bromocriptine therapy in an anovulatory woman complicated with ovarian hyperstimulation caused by follicle-stimulating hormone-producing plurihormonal pituitary microadenoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2003, **88** : 1988-1993.