

*Extrait de :*

**Philippe Chanson, Jacques Orgiazzi, Jean-Louis Thomas**

***MISES AU POINT CLINIQUES  
D'ENDOCRINOLOGIE, NUTRITION  
ET MÉTABOLISME 2018***

Pages 33-50

Grossesse et pathologies cortico-surréaliennes

Par Sophia BAKOPOULOU, Mohammed BARIGOU,  
Capucine DE MARCELLUS, Ramona ZAHARIA,  
Marion BRETAULT, Élodie LE MAROIS, Dimitra MAGKOU,  
Laure CAZABAT et Marie-Laure RAFFIN-SANSON  
(Boulogne)

# GROSSESSE ET PATHOLOGIES CORTICO-SURRÉNALIENNES

par **Sophia BAKOPOULOU, Mohammed BARIGOU, Capucine DE MARCELLUS, Ramona ZAHARIA, Marion BRETAULT, Élodie LE MAROIS, Dimitra MAGKOU, Laure CAZABAT et Marie-Laure RAFFIN-SANSON** (Boulogne)

- *Les pathologies corticosurréaliennes sont rares mais touchent plus souvent les femmes, parfois jeunes. Certaines de ces femmes dont la maladie est diagnostiquée et traitée peuvent souhaiter un enfant. Dans d'autres cas, elles sont découvertes pendant la grossesse.*
- *Cette revue aborde le cas de l'insuffisance surrénale, son diagnostic et sa prise en charge durant une gestation, mais aussi les hyperfonctionnements corticosurréaliens : syndrome de Cushing d'origine hypophysaire ou surrénalien, hyperaldostéronisme primaire, en privilégiant les aspects pratiques du diagnostic et du traitement, les risques pour la mère et l'enfant.*
- *Le lien particulier entre hyperfonctionnement, prolifération corticosurrénaliennne et grossesse est aussi analysé à la lumière des données de la littérature, en particulier l'influence des hormones de la grossesse sur les mécanismes de la différenciation surrénaliennne et de la tumorigénèse.*

**Mots-clés :** Insuffisance surrénale, syndrome de Cushing, corticosurrénalome, adénome de Conn, hyperaldostéronisme primaire, grossesse.

## 1. INTRODUCTION

Les pathologies surréaliennes sont rares mais peuvent toucher les femmes jeunes. Il n'est donc pas rare d'avoir à prendre en charge une femme enceinte atteinte d'insuffisance surrénale, d'hypercorticisme ou d'hyperaldostéronisme primaire ou d'en faire le diagnostic dans ce contexte. La prise en charge est délicate pour la mère et l'enfant, notamment en cas d'hyperfonctionnements surréaliens. Ces situations restent malgré tout très rares, ce pourquoi peu d'endocrinologues sont familiers avec cette prise en charge. Cette revue de la littérature est centrée sur les connaissances pratiques nécessaires lorsqu'un dysfonctionnement surrénalien est évoqué et/ou diagnostiqué pendant la grossesse. Nous évoquerons aussi quelques éléments physiopathologiques plus récents expliquant en partie les liens entre hyperfonctionnement corticosurrénalien, sexe féminin et grossesse. En revanche, nous n'aborderons pas, faute de temps, la prise en charge des blocs enzymatiques.

## 2. ADAPTATION DE L'AXE HYPOTHALAMO-HYPOPHYSO-SURRÉALIEN (HHS) ET DU SYSTÈME RÉNINE-ANGIOTENSINE (SRA) À LA GESTATION

Durant la grossesse, l'adaptation de la synthèse d'hormones HHS et de leur régulation doivent être prises en compte pour interpréter valablement les résultats des dosages et

choisir les thérapeutiques. La concentration de la protéine porteuse du cortisol (*cortisol binding globulin*, CBG) augmente sous l'effet de l'augmentation des concentrations majeures d'estradiol pendant la grossesse, ce qui élève le cortisol plasmatique total et fait surestimer le cortisol libre. Le taux de production de cortisol est augmenté : la cortisolurie des 24 heures et la concentration de cortisol salivaire doivent être interprétées en fonction de normes propres à chaque trimestre de la grossesse (1). De plus, une certaine résistance au freinage fausse l'interprétation des tests à la dexaméthasone (2). En revanche, le cycle du cortisol est préservé quoiqu'on note une légère atténuation (3). Le placenta produit de la corticolibérine (*Corticotrophin Releasing Hormone*- CRH) et de la pro-opio-mélanocortine (POMC). La concentration sanguine de CRH s'élève très précocement et de façon exponentielle. Elle atteint en fin de grossesse 200 fois les concentrations préconceptionnelles tandis que de la POMC ou des produits de clivage anormaux (4) sont trouvés en quantité importante dans la circulation du fait d'une maturation particulière du précurseur dans cet organe. Ces molécules peuvent faire sous-estimer ou donner au contraire un signal artefactuel dans certains dosages d'ACTH. Ces sécrétions placentaires expliquent peut-être que la concentration d'ACTH augmente pendant la grossesse et soit parfois incomplètement freinée dans certains hypercorticismes d'origine surrénalienne (près de la moitié des cas repris par *Lindsay en 2005*)(5). Les dosages d'androgènes doivent être interprétés en fonction du terme de la grossesse, en particulier la testostérone, du fait de l'élévation de la TeBG (1)(6). Les concentrations de testostérone biodisponible et de delta4-androstenedione s'élèvent également en fin de grossesse, jusqu'à doubler au moment de l'accouchement. En revanche, les concentrations plasmatiques de SDHEA diminuent d'environ 30 %, malgré une augmentation de la production de ce stéroïde, en raison d'une augmentation importante de sa clairance (6).

Le système rénine-angiotensine (SRA) subit lui aussi des modifications du fait de la grossesse, dont il faut tenir compte pour l'interprétation des dosages (7). Toutes les composantes du SRA sont stimulées pendant la grossesse : sous l'effet des estrogènes, la synthèse hépatique d'angiotensinogène (précurseur de l'angiotensine 1) augmente. La synthèse de rénine, augmente également (production rénale mais aussi utérine) ainsi que celle de l'enzyme de conversion (8)(9). À 10 semaines de gestation, l'activité rénine est multipliée par 4 pour atteindre un plateau à 22 semaines (10). Ceci a pour effet d'augmenter la production d'angiotensine 2 (multipliée par 3 durant la grossesse) et ainsi la sécrétion d'aldostérone (11). Les concentrations circulantes d'aldostérone peuvent être multipliées par 10 en fin de grossesse, ce qui participe à l'hypervolémie physiologique malgré l'effet antagoniste de la progestérone. La concentration de désoxycorticostérone (DOC) augmente également. En revanche, les vaisseaux développent une certaine résistance à l'action vasoconstrictrice de l'angiotensine 2. La pression artérielle ne s'élève donc pas, grâce à la vasodilatation périphérique, et la kaliémie reste normale.

### 3. INSUFFISANCE SURRÉNALE ET GROSSESSE

Cette situation a fait l'objet d'une très bonne revue récente (12). La coexistence d'une insuffisance surrénale et d'une grossesse peut se produire dans 2 circonstances différentes : la future mère est addisonnienne et souhaite une grossesse, le problème est alors à la gestion du traitement substitutif pendant les différentes phases de la grossesse, ou la grossesse débute chez une femme qui ne se sait pas insuffisante surrénalienne et la difficulté sera d'en faire le diagnostic pendant la grossesse.

### 3.1 Épidémiologie

Un travail récent (13) a évalué la prévalence de l'insuffisance surrénale primaire entre 5,6/100 000 en 2003 et 9,6/100 000 en 2011. Parmi les cas publiés d'insuffisance surrénale, les causes primaires ou secondaires sont trouvées dans des proportions sensiblement égales. L'insuffisance surrénale peut résulter d'une destruction des glandes surrénales par un processus auto-immun, infectieux ou tumoral, un acte chirurgical ou un traitement médicamenteux. Les causes auto-immunes sont les plus fréquentes. L'insuffisance surrénale peut alors être associée à d'autres atteintes auto-immunes dans le cadre d'une polyendocrinopathie de type 2 associant thyroïdite de Hashimoto, diabète de type 1 et/ou insuffisance ovarienne prématurée. L'insuffisance surrénale peut également être d'origine hypophysaire, secondaire à un déficit corticotrope. Les causes d'insuffisance surrénale secondaires rejoignent celles de l'insuffisance anté-hypophysaire en général auxquelles on peut ajouter l'insuffisance corticotrope post corticothérapie.

L'association d'une insuffisance surrénale et d'une grossesse est rare, compte tenu de la rareté de la pathologie, mais aussi parce que l'insuffisance surrénale peut s'accompagner de troubles de la fertilité. Dans les causes hypophysaires, une insuffisance gonadotrope peut accompagner l'atteinte corticotrope, ce qui nécessitera le recours à la PMA pour permettre une grossesse (14). Dans l'insuffisance surrénale primaire, le risque plus important d'insuffisance ovarienne prématurée doit être connu et les patientes informées. Par ailleurs, même si l'on exclut les patientes avec insuffisance ovarienne prématurée, on observe une diminution du nombre d'enfants chez les patientes ayant une maladie d'Addison (15) en comparaison de la population générale. La cause en est probablement multifactorielle. Le contexte psychosocial de maladie chronique avec diminution de la qualité de vie et moindre fréquence d'une vie de couple, sont des éléments d'explication. La réelle prévalence de l'insuffisance surrénale chez la femme enceinte n'est pas connue.

### 3.2 *Prise en charge thérapeutique de l'insuffisance surrénale chez une femme enceinte*

Dans la très grande majorité des cas, l'insuffisance surrénale est connue avant la conception. En dehors de la prise en charge d'une éventuelle infertilité ou hypofertilité, se pose la question de l'adaptation du traitement et de sa surveillance pendant la gestation, en particulier lors de vomissements du premier trimestre et au moment de l'accouchement. Le pronostic est habituellement considéré comme bon et l'on s'attend à une heureuse issue pour la mère et pour l'enfant. L'éducation thérapeutique est fondamentale pour permettre à la patiente l'auto-ajustement de la posologie et le passage à la forme injectable en cas de besoin. Il faut avant tout préciser que l'hydrocortisone est non seulement sûre pour le fœtus mais surtout indispensable à la vie de la mère et de l'enfant à naître. L'hydrocortisone doit rester le glucocorticoïde à privilégier pendant la grossesse. Des mentions « maladroitement » sur les boîtes d'hydrocortisone ont été retirées et il est indiqué désormais que « ce médicament peut être prescrit pendant la grossesse si besoin ». La principale difficulté du premier trimestre est la gestion du traitement en cas de vomissements gravidiques. L'utilisation du traitement injectable en sous-cutané, administré par la patiente dès le 2<sup>ème</sup> épisode de vomissements en 6 heures doit être apprise (16), la patiente et son entourage doivent avoir déjà manipulé le produit et les seringues et aiguilles, les numéros des secours urgents doivent être connus, la façon d'informer les médecins urgentistes doit avoir été discutée (17). Plus tard au cours de la gestation, du fait de la nécessité de saturer la CBG dont la concentration augmente et du discret hypercorticisme physiologique de la

grossesse, une discrète augmentation des posologies d'hydrocortisone est possible. On conseille une augmentation de la posologie de l'hydrocortisone, essentiellement au troisième trimestre. Il n'y a pas de certitude quant à la quantité d'hydrocortisone supplémentaire nécessaire. On l'évalue, en théorie, à 20-30 % de la dose préconceptionnelle, soit 5 à 10 mg d'hydrocortisone supplémentaires à démarrer au début du 6<sup>ème</sup> mois (16). L'ajustement doit être fait comme toujours sur la clinique, au moins une fois par trimestre. En pratique, l'augmentation de dose n'est pas obligatoire et il est rare d'avoir besoin d'augmenter de plus de 5 mg. Les signes de surdosage et de sous-dosage doivent être recherchés, cette évaluation étant compliquée par le contexte obstétrical. Le surdosage peut, en effet, favoriser le diabète gestationnel, l'hypertension gravidique, la prise de poids et la survenue de vergetures. À noter que l'activité de la 11 beta-hydroxy-stéroïde déshydrogénase de type 2 placentaire protège le fœtus d'un excès de cortisol. Le sous-dosage au contraire prédispose aux vomissements gravidiques et favorise la survenue d'une décompensation aiguë. Les besoins en minéralocorticoïdes augmentent légèrement pendant la grossesse, notamment au 3<sup>ème</sup> trimestre, du fait de l'action anti-aldostérone de la progestérone. Toutefois, l'augmentation des besoins reste modeste et la priorité est donnée à la clinique. La dose de fludrocortisone s'adapte sur le niveau de la pression artérielle et l'apparition éventuelle d'une hypotension orthostatique. La surveillance de l'ionogramme est également nécessaire. En revanche, la mesure de la rénine est inutile.

L'accouchement doit être couvert par de l'hydrocortisone injectable, 100 mg IV dès le début du travail, suivi par une perfusion continue d'hydrocortisone, 100 mg sur 12 ou 24 heures (16). Le même traitement peut être appliqué en cas de césarienne. Le retour à la posologie préconceptionnelle *per os* se fait en 48 heures, à moduler en fonction des suites obstétricales et de l'état général. La gestion de l'insuffisance surrénale aiguë, si elle survient, n'a pas de spécificité quant aux molécules nécessaires, à leur dose, à la rééquilibration hydroélectrolytique à associer. La surveillance du fœtus est, en revanche, un élément majeur de la prise en charge. Nous reviendrons sur le risque de mort fœtale *in utero* en cas de crise aiguë.

### 3.3 Diagnostiquer une insuffisance surrénale chez une femme enceinte

Le diagnostic d'insuffisance surrénale est toujours délicat, du fait de la rareté de la pathologie et de son début insidieux. Le contexte de grossesse ajoute à la difficulté. Le moment où se manifestent les symptômes se répartit de façon assez égale entre les différents trimestres de la grossesse. Les nausées, la perte de poids, la fatigue, les vomissements et les sensations de malaise peuvent être attribués à la grossesse elle-même surtout lorsqu'ils surviennent au premier trimestre. L'insuffisance surrénale aiguë peut être confondue avec un hyperemesis gravidarum et il est prudent d'envisager systématiquement l'insuffisance surrénale comme diagnostic différentiel. Un contexte auto-immun personnel ou familial peut, en revanche, aider au diagnostic. Une hyponatrémie doit attirer l'attention. L'hyperpigmentation lorsqu'elle est cliniquement apparente est, en général, facile à distinguer du masque de grossesse du fait de ses caractères séméiologiques (elle est présente sur les régions à l'abri du soleil, les muqueuses, la paume des mains...).

Dès lors que le diagnostic est suspecté, le dosage de cortisol et d'ACTH à 8 heures ou au moment d'une crise aiguë permettent habituellement d'établir le diagnostic (18). Le traitement doit être débuté dès la suspicion diagnostique, sans attendre les résultats de prélèvements qu'il n'est pas toujours facile de réaliser dans un contexte aigu. L'évolution sous

traitement et les dosages réalisés à distance viendront confirmer le diagnostic. L'algorithme diagnostique retenu par le consensus SFE est valable sur son principe pour le diagnostic d'insuffisance surrénale pendant la grossesse. Le test au Synacthène® ordinaire utilisé pour le test porte le mention « *l'utilisation de ce médicament ne doit être envisagé au cours de la grossesse que si nécessaire c'est à dire dans le respect de l'indication validée* » ce qui permet son utilisation si besoin. Lorsque la cortisolémie est  $< 5$  mcg/dl dans un contexte clinique évocateur, le diagnostic d'insuffisance surrénale peut être affirmé. Le dosage d'ACTH concomitante supérieur à plus de 2 fois la limite supérieure de la normale permet d'en déterminer l'origine basse. Quant aux seuils du cortisol plasmatique permettant d'éliminer l'insuffisance surrénale, ils doivent être adaptés à l'élévation de la protéine porteuse CBG qui majore les concentrations de cortisol total chez la femme enceinte. Les valeurs-seuils à atteindre pour être rassuré sur la fonction corticosurrénalienne de la patiente sont donc d'autant plus élevées que le terme de la grossesse avance mais la littérature manque de données pour établir un seuil indiscutable. Des chiffres sont donnés à titre indicatif sur la Figure 2 pour la cortisolémie soixante minutes après Synacthène®, pour chaque trimestre (19)(12)(20)(21) soit 25, 29 et 32 $\mu$ g/dL pour les premier, second and troisième trimestres respectivement, pour diagnostiquer ou exclure une insuffisance surrénale. La réponse au test au Synacthène® peut être appréciée sur la cortisolémie salivaire qui n'est pas modifiée par les variations de la protéine porteuse. Les normes hors grossesse peuvent être utilisées à titre indicatif. Des normes ont également été publiées chez des femmes enceintes au 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestre (19). Comme en dehors de la grossesse, le test au Synacthène® peut être pris en défaut dans certains cas d'insuffisance corticotrope. Hors grossesse, on recommande, en cas de doute, la réalisation d'une hypoglycémie insulinique ou d'un test à la métopirone, lesquels sont contre-indiqués chez la femme enceinte. En cas de grossesse, si le doute persiste sur une insuffisance corticotrope avec réponse positive au test au Synacthène®, on peut proposer de maintenir le traitement substitutif jusqu'à l'accouchement et de compléter alors les explorations.

### **3.4 Déterminer la cause d'une insuffisance surrénale lorsqu'elle est diagnostiquée pendant une grossesse**

Une concentration d'ACTH à plus de 2 fois la limite supérieure de la normale est évocatrice d'une cause basse. La légère augmentation de l'ACTH observée pendant la grossesse ne complique pas habituellement le diagnostic différentiel entre insuffisance surrénale primaire et corticotrope. Le dosage d'Ac anti 21-hydroxylase peut permettre, éventuellement, d'affirmer l'origine auto-immune. Les insuffisances surrénales d'origine haute sont habituellement accompagnées d'une symptomatologie évocatrice (céphalées, troubles visuels) par effet de masse sur les structures voisines, qu'il s'agisse de la nécrose d'un macroadénome hypophysaire ou d'une hypophysite. Leur survenue concerne essentiellement le 3<sup>ème</sup> trimestre de la grossesse. Une IRM sans injection peut être réalisée si les céphalées sont intenses ou, bien entendu, en cas de déficit visuel.

### **3.5 Pronostic maternel et fœtal en cas d'insuffisance surrénale**

La revue de la littérature récente révèle une morbidité non négligeable surtout, mais pas seulement, dans les cas où l'insuffisance surrénale n'était pas connue avant la grossesse. Des cas de mort fœtale *in utero* ont ainsi été rapportés (22) ainsi que des retards de croissance intra-utérins (RCIU). Beaucoup de ces enfants se présentant avec un petit poids de naissance sont issus de grossesse avec hypopituitarisme (23). Dans ce dernier cas, les

césariennes sont également particulièrement fréquentes (presque 90 % des cas), expliquées, d'après les auteurs, par des présentations défavorables ou d'autres raisons obstétricales. En revanche, aucune mort maternelle directement liée à une insuffisance surrénale n'est à déplorer.

#### 4. HYPERCORTICISME ET GROSSESSE

L'hypercorticisme, en association à une grossesse est une situation rare du fait des troubles de la fertilité associés à cette pathologie, malgré la plus grande fréquence de l'hypercorticisme chez les femmes jeunes. Environ 250 cas ont été publiés à ce jour dans la littérature, témoignant de la difficulté à évoquer et confirmer le diagnostic ainsi que du mauvais pronostic pour la mère et pour l'enfant si l'hypercorticisme n'est pas contrôlé. Les causes surrénaliennes tumorales sont au premier plan, participant au mauvais pronostic de cette association et un certain nombre d'hypercorticismes d'origine surrénalienne strictement dépendants de la grossesse ont été décrits. Cette situation a été discutée dans plusieurs revues récentes (24)(25). Nous nous centrerons ici sur quelques aspects pratiques, notamment le diagnostic et le traitement.

##### 4.1 *Comment diagnostiquer une hypersécrétion de cortisol chez une femme enceinte et en déterminer la cause ?*

La suspicion clinique d'hypercorticisme est difficile à évoquer pendant une grossesse : prise de poids, vergetures, fatigue, hyperglycémie ou HTA sont logiquement d'abord attribués à la gestation. Ces signes ou symptômes doivent toutefois attirer l'attention, surtout s'ils s'associent à des signes d'hypercatabolisme bien plus spécifiques (ecchymoses, faiblesse musculaire...) et/ou à une hypokaliémie. L'HTA gravidique concerne habituellement le 3<sup>ème</sup> trimestre de la grossesse. La constatation précoce d'une HTA doit attirer l'attention et faire évoquer une cause secondaire (26).

Lorsque le diagnostic est évoqué, l'exploration doit prendre en compte les modifications physiologiques de l'axe hypothalamo-hypophysé-surrénalien et du système rénine angiotensine aldostérone évoqués plus haut. Les dosages ou tests utilisés habituellement pour faire le diagnostic positif d'hypercorticisme sont tous modifiés par l'état de grossesse. La cortisolurie des 24 heures s'élève physiologiquement à 1,5 ou 2 fois la normale et les résultats doivent donc être interprétés en fonction des normes de chaque trimestre (1). Comme les laboratoires de biologie fournissent rarement des normes adaptées à leurs dosages pour les femmes enceintes, l'Endocrine Society (27) recommande de considérer comme pathologiques des cortisoluries supérieures à 2 ou 3 fois la limite supérieure de la normale à partir du 2<sup>ème</sup> trimestre. Les tests de freinage sont fréquemment pathologiques, même lorsque l'on dose la cortisolurie des 24 heures donc la forme libre (5). En effet la grossesse s'accompagne d'une relative résistance au freinage dont le mécanisme n'est pas formellement établi. Le cycle est préservé pendant la grossesse mais atténué par l'élévation du cortisol plasmatique. Le cortisol salivaire à minuit lui-même, non modifié par l'augmentation de la CBG, semble avoir des normes légèrement plus élevées pendant la grossesse (28), même si cette notion est discutée (3). C'est ce dernier test qui apparaît le plus sensible pour établir le diagnostic d'hypercorticisme chez une femme enceinte.

Le diagnostic étiologique peut également s'avérer délicat. Les causes surrénaliennes tumorales constituent les deux tiers des cas d'hypercorticisme découverts pendant la



grossesse (29) comme détaillé ci dessous, une proportion inverse de celle qui est observée en dehors de la gestation où l'adénome corticotrope est, de loin, la cause la plus fréquente. De façon remarquable, la concentration d'ACTH reste détectable dans presque la moitié des cas d'hypercorticisme d'origine surrénalienne diagnostiqués pendant la grossesse (5). On ne dispose pas de normes établies pendant la grossesse pour les tests à la CRH et le freinage fort par la dexaméthasone. En revanche, l'imagerie est très utile pour déterminer ou confirmer la cause de l'hypercorticisme. L'échographie et l'IRM surrénaliennes ainsi que l'IRM hypophysaire peuvent être réalisées si besoin, sans injection de gadolinium. L'échographie est un examen considéré comme peu performant pour la surrénale mais qui s'avère utile pendant la grossesse: sur 15 patientes rapportées par Lindsay et al. présentant un hypercorticisme d'origine surrénalienne, l'échographie a permis de localiser la tumeur dans 11 cas. Quel que soit le résultat de l'échographie, une IRM doit être réalisée. L'IRM, sans injection de produit de contraste, visualise la tumeur, renseigne sur sa taille, ses rapports avec les organes de voisinage et apporte des arguments pour la malignité (hétérogénéité, hypersignal en T2, absence de chute de signal en opposition de phase qui évalue le contenu en graisse). La répétition des dosages d'ACTH et l'imagerie permettent habituellement de conclure quant à la cause.

#### 4.2 *Quel est le risque pour la mère et l'enfant ?*

Cette association constitue une situation à haut risque pour l'enfant et pour la mère (5) (30)(24). Plusieurs revues récentes ou plus anciennes, colligeant les données de la littérature jusqu'en 2015, rapportent des taux élevés d'hypertension et de pré-éclampsie, d'insuffisance cardiaque, de diabète, de manifestations psychiatriques, de fractures ostéoporotiques, d'infections ainsi qu'une mortalité maternelle très inhabituelle (2 %). Il faut toutefois nuancer le pronostic en fonction de la cause de l'hypercorticisme, du terme de la grossesse, des ressources thérapeutiques (le pronostic est nettement meilleur pour les patientes prises en charge plus récemment)... Le pronostic est également bien plus favorable si le diagnostic a été fait et que l'hypercorticisme a pu être contrôlé pendant la grossesse (24). Le pronostic fœtal est particulièrement médiocre, avec une forte proportion de naissances prématurées (43 %), de RCIU (5 %), de fausse couche, de morts fœtales *in utero* (MFIU) (5 %) ou de mort-nés (6 %), surtout en présence d'un hypercortisolisme actif. La mortalité fœtale diminue, en effet, de 23.6 % à 8.5 % si l'hypercorticisme a pu être contrôlé. Le pronostic fœtal est également particulièrement sombre lorsque la cause de l'hypercorticisme est une tumeur maligne de la corticosurrénale (31). Nous avons rapporté une série de 12 patientes dont la tumeur corticosurrénalienne maligne a été découverte au décours d'une grossesse ou immédiatement après l'accouchement. Sur les 12 enfants, le pourcentage de prématurité atteignait 66 % et la mortalité était de 2/12. Il n'y a pas eu de mortalité maternelle immédiate mais un plus mauvais pronostic de la tumeur sur le moyen terme comme détaillé ci-dessous. Par ailleurs, le devenir à long terme de ces enfants et les conséquences métaboliques ou psychologiques éventuelles d'une exposition *in utero* à un excès de cortisol n'ont pas été évalués.

#### 4.3 *Traitement de l'hypercorticisme pendant une grossesse*

En plus du traitement symptomatique, qui peut être le seul à mettre en œuvre pour les patientes très près de leur terme, le traitement de la cause est de loin le plus bénéfique pour la mère et l'enfant, le bon contrôle de l'hypercorticisme étant comme indiqué ci-dessus, un élément majeur du pronostic. Une chirurgie hypophysaire par voie trans-sphénoïdale et



même un cathétérisme des sinus pétreux peuvent être réalisés pendant la gestation. La balance bénéfico-risque est nettement en faveur de la chirurgie (5)(25). Le moment le plus approprié semble être le deuxième trimestre (25)(32) car une anesthésie générale pendant le premier trimestre semble associée à un risque accru de fausse-couche spontanée (FCS) tandis que le troisième trimestre expose à un surcroît de risque de prématurité et d'hypertension dans la veine cave inférieure. La chirurgie trans-sphénoïdale pratiquée à ce terme donne, selon le petit nombre de cas publiés, des résultats rassurants (25). Une chirurgie surrénalienne, si elle est indiquée, sera, elle-aussi, réalisée au mieux au 2<sup>ème</sup> trimestre, sauf en cas de suspicion de malignité où l'exérèse est à réaliser dès que possible. Une chirurgie au 3<sup>ème</sup> trimestre est également envisageable avec des taux de prématurité sans doute plus importants (30). Une surrénalectomie laparoscopique peut, en effet, être réalisée jusqu'à 32 semaines (33)(34) avec une amélioration de la mortalité fœtale et de la morbidité maternelle mais une fréquence toujours très élevée de prématurité et de RCIU. En cas de tumeur maligne, même si les suites immédiates sont simples, il faut souligner la fréquence élevée des récurrences précoces (35). L'ablation de la tumeur expose, en cas de succès, à une insuffisance corticotrope qui devra être prise en charge comme toute insuffisance surrénale chez la femme enceinte (*voir ci-dessus*).

Les traitements médicamenteux de l'hypercorticisme ont parfois été utilisés pendant la grossesse (36)(30). L'efficacité et la tolérance sont correctes, si l'on en croit la vingtaine de cas rapportés. Le produit le plus souvent utilisé est la métyrapone. Il faut toutefois souligner le risque d'accumulation de desoxycorticostérone (DOC) du fait du bloc en 11 hydroxylase et donc du risque d'HTA avec hypokaliémie pouvant évoluer vers la pré-éclampsie. Le ketoconazole a été utilisé de façon efficace et sans effet secondaire notable chez trois femmes enceintes atteintes de tumeurs surrénaliennes, malgré son effet anti-androgénique. Il paraît toutefois logique de le réserver aux femmes ayant besoin d'un traitement médical et ne tolérant pas la métyrapone. Quant à l'Op'DDD (mitotane), il est contre-indiqué du fait de sa parenté avec le DDT qui en fait un perturbateur endocrinien et un tératogène probable. Six cas publiés d'enfants exposés n'ont toutefois pas confirmé ces craintes (37) (38) (*Magkou D, 2018, sous presse*) mais l'autopsie après une ITG d'un embryon de 8 semaines exposé au mitotane retrouvait un aspect anormal des structures surrénaliennes (39). Parmi les médicaments à effet central, la cabergoline à fortes doses a été utilisée à deux reprises (40) (41) avec une rémission complète de l'hypercorticisme. Il n'y a pas de publication sur l'utilisation du pasiréotide pendant la grossesse. D'une façon générale, les médicaments doivent être réservés à une prise en charge urgente et brève, en attendant un traitement chirurgical indiqué le plus rapidement possible.

## 5. HYPERALDOSTÉRONISME PRIMAIRE DURANT LA GESTATION

L'hyperaldostérionisme primaire (HAP) représente 10 % des causes d'HTA hors grossesse et sa prise en charge a fait l'objet de recommandations récentes (42)(43)(44). Toutefois la gestation modifie les sécrétions du système rénine-angiotensine-aldostérone et fait déconseiller certains médicaments antihypertenseurs suspects d'être tératogènes ou néfastes pour le développement de l'enfant. La prise en charge d'un HAP durant la grossesse est donc forcément différente. Ce sujet ayant récemment fait l'objet d'une excellente revue (7), nous nous centrerons sur les aspects pratiques du diagnostic et le traitement et aborderons quelques points physiopathologiques plus récents.

La réelle fréquence de cette situation est inconnue. Si l'on admet que la proportion d'HTA secondaire à un HAP est la même pendant la grossesse qu'en dehors de cette situa-

tion particulière (7), on peut estimer sa prévalence entre 0,6 et 0,8 % chez les femmes enceintes. Mais si l'on considère que seules 0,24 % des HTA pendant la grossesse sont des HTA secondaires, quelle qu'en soit la cause (26), la proportion est probablement beaucoup plus faible. Une revue de la littérature francophone et anglophone jusqu'en 2018 ne retrouve que 42 cas publiés.

### **5.1 Diagnostiquer un hyperaldostéronisme primaire pendant une grossesse**

Dans la grande majorité des cas publiés, le diagnostic d'HAP a été fait pendant la grossesse; toutefois, les éléments du diagnostic sont rarement précisés. Dans tous les cas publiés où le niveau de la kaliémie est connu, celle-ci est toujours basse. Les quelques publications où l'exploration hormonale est rapportée montrent une aldostéronémie élevée et une réninémie freinée, même si ce critère manquait à une occasion. La difficulté vient du fait que l'aldostéronémie est physiologiquement élevée pendant la grossesse, le seuil pathologique n'ayant pas été défini. Cette élévation ne peut donc être utilisée comme critère diagnostique. Le seul abaissement de la réninémie n'est pas non plus un critère diagnostique spécifique. Comme le seuil pathologique pour le rapport aldostérone/rénine n'a pas été déterminé durant la grossesse et que les tests dynamiques ne peuvent être utilisés, finalement, le diagnostic biologique ne peut être confirmé qu'après l'accouchement. Quant à l'imagerie, les tumeurs sont trop petites pour être visualisées à l'échographie. En revanche, l'IRM sans injection peut constituer un bon examen.

### **5.2 Prise en charge thérapeutique de l'hyperaldostéronisme primaire chez une femme enceinte**

Compte tenu du diagnostic de plus en plus fréquent de l'HAP et de la fréquence de l'HTA chez des adultes jeunes, le problème de la grossesse chez ces patientes risque de se présenter de plus en plus souvent. Lorsque l'HAP est connu avant la grossesse, l'évolution des symptômes est imprévisible. Certaines patientes peuvent observer une amélioration de l'HTA sous l'effet de la progestérone et de son action anti-aldostérone. Une récurrence de l'HTA et de l'hypokaliémie sera observée après l'accouchement. D'autres cas s'aggravent au contraire en cours de grossesse et deviennent difficiles à contrôler avec des conséquences sévères sur le développement de l'enfant.

Bien qu'aucune recommandation officielle n'ait été publiée, les propositions suivantes peuvent être faites, basées sur les données de la littérature et les effets secondaires connus des traitements antihypertenseurs.

Si un HAP est connu chez une jeune femme, une sécrétion unilatérale doit être recherchée et en cas d'adénome de Conn, l'exérèse doit en être réalisée avant d'envisager la grossesse. Si la sécrétion est bilatérale, l'HTA doit être contrôlée en pré-conceptionnel en évitant au maximum la spironolactone. En effet, cette molécule passe le placenta, se lie au récepteur des androgènes et exerce un effet anti-androgénique qui fait craindre la féminisation d'un fœtus masculin, comme observé chez le rat (45). En réalité, les quelques cas publiés d'exposition chez l'homme n'ont pas confirmé ces craintes mais seulement une quinzaine de naissances ont été rapportées. Aucune malformation y compris des organes génitaux externes n'a été notée en dehors d'une ambiguïté sexuelle chez une fille, le lien avec la spironolactone étant difficile à affirmer dans ce dernier cas. Dans le doute, il faut éviter cette molécule en péri-conceptionnel et, au moins, durant le premier trimestre. On utilisera en priorité les antihypertenseurs largement connus et prescrits pour traiter l'HTA

de la femme enceinte à savoir l'alphaméthyl dopa, antihypertenseur central pour lequel nous avons beaucoup de recul et aucune anomalie foetale décrite et le labetalol, alpha/beta bloquant pour lequel on dispose de beaucoup de données et pas de toxicité foetale particulière. Une supplémentation potassique sera prescrite si besoin. Si ces traitements ne suffisent pas, les diurétiques peuvent être ajoutés, bien qu'ils soient classiquement contre-indiqués pendant la grossesse en raison du risque d'hypovolémie. Les données de la littérature sont toutefois rassurantes sur ce point. On choisira les thiazidiques ou l'amiloride en fonction de la kaliémie. La nicardipine à petite dose peut être discutée en cas d'HTA sévère. On dispose de très peu de données sur l'éplérénone. En cas d'HTA sévère après le 2<sup>ème</sup> trimestre, la spironolactone peut être envisagée. L'ajustement du traitement se fera en lien étroit avec l'équipe obstétricale. Si l'ablation d'un adénome de Conn est pertinente, celle-ci peut être effectuée pendant la grossesse selon les mêmes modalités que dans le cas des tumeurs sécrétant du cortisol.

Le pronostic de l'enfant était sévère dans les cas publiés de la littérature, aussi bien lorsque l'HAP préexistait à la grossesse que dans les cas où le diagnostic avait été fait pendant la gestation. Une HTA mal contrôlée était bien entendu un facteur majeur de mauvais pronostic. Sur les 42 grossesses, on comptait 4 enfants mort-nés ou décédés pendant les premiers jours de vie et un enfant né très prématurément avec un RCIU majeur. Aucune mort maternelle n'était à déplorer (7)(46).

## 6. INFLUENCE DE LA GROSSESSE SUR LES HYPERFONCTIONNEMENTS CORTICOSURRÉNALIENS ET LE DÉVELOPPEMENT DES TUMEURS DE LA CORTICOSURRÉNALE

De façon générale, les femmes ont deux à trois fois plus de risque de développer une tumeur de la corticosurrénale tous types de tumeurs confondus. L'âge à la découverte est plus précoce chez les femmes ( $42.7 \pm 16.5$  ans vs.  $47.9 \pm 14.6$  ans chez les hommes,  $p = 0.04$ ) (31). Cette précocité se retrouve dans les causes congénitales d'hypercorticisme comme l'hyperplasie micronodulaire des surrénales (*pigmented primary nodular adrenal hyperplasia*, PPNAD). L'étiologie des hypercorticismes diagnostiqués chez les femmes enceintes comporte deux spécificités. D'une part, dans les hypercorticismes diagnostiqués pendant une grossesse et persistant après l'accouchement, on note une prédominance inhabituelle de causes tumorales surrénaliennes. Par ailleurs, ont été décrits quelques cas très rares mais bien documentés de maladies surrénaliennes comportant une sécrétion de cortisol ou d'aldostérone, se développant pendant la grossesse, disparaissant après l'accouchement et récidivant éventuellement lors d'une grossesse ultérieure. Nous discuterons quelques hypothèses physiopathologiques pouvant expliquer toutes ces observations.

### 6.1 Grossesse et tumeurs de la corticosurrénale

Les tumeurs corticosurrénaliennes bénignes et malignes représentent 70 % des causes de syndrome de Cushing dont le diagnostic a été fait pendant la grossesse, tandis que la maladie de Cushing ne représente que 25 % des cas (29). La proportion est inverse lorsqu'un hypercorticisme est découvert en dehors d'une grossesse. Parmi les tumeurs surrénaliennes diagnostiquées chez les femmes enceintes, les tumeurs bénignes et malignes sont retrouvées en proportion à peu près égale (29). Cette fréquence inhabituelle de tumeurs surrénaliennes malignes participe au mauvais pronostic du syndrome de Cushing découvert pendant la grossesse et justifie une imagerie surrénalienne systématique.

L'influence de la grossesse sur la sécrétion de cortisol par ces tumeurs a parfois été rapportée (47) mais surtout sur le plus mauvais pronostic des corticosurréaliomes. D'une façon générale, le fait d'être enceinte au moment de la découverte d'un cancer n'aggrave pas le pronostic de la maladie à l'exception notable des cancers du sein. Le rôle aggravant de la grossesse sur le pronostic se retrouve dans le cas des tumeurs corticosurréaliennes malignes (corticosurréaliomes, CS). Compte tenu des difficultés pour évoquer le diagnostic, il n'est pas surprenant que les CS découverts pendant une grossesse soient diagnostiqués à un stade plus avancé (31). Mais, même lorsqu'on compare des femmes dont le CS a été découvert au même stade, la survie est plus courte chez les femmes dont la tumeur a été découverte pendant une grossesse. Ainsi, le diagnostic de CS durant une grossesse ou dans le *post partum* immédiat est un facteur indépendant de mauvais pronostic (31). En revanche, la survenue d'une grossesse chez une femme dont le CS est connu et traité ne semble pas aggraver le pronostic de la tumeur (48), en sachant que le biais de sélection (« *healthy mother effect* ») peut avoir masqué un excès de risque et que la petite taille de cette série reste une limite. Les femmes traitées pour un CS et en capacité d'avoir un enfant pourraient même avoir un pronostic plus favorable que les femmes n'ayant pas souhaité ou n'ayant pas pu être enceintes. On recommande toutefois une rémission avec un recul suffisant (par exemple 5 ans) ainsi qu'une mitotanémié indétectable pour le projet de parentalité.

## 6.2 *Hyperfonctionnements corticosurréaliens dépendant de la grossesse*

Quelques cas bien documentés de syndromes de Cushing d'origine surréalienne dont la production de cortisol était dépendante de la grossesse ont été rapportés, soit sous forme de cas clinique, soit à l'occasion de petites séries de patientes (49)(50)(51)(52)(53)(54)(55). Typiquement, il s'agit d'un hypercorticisme d'origine surréalienne (ACTH freinée) avec, à l'imagerie, des surréales d'aspect normal ou plus rarement un aspect d'hyperplasie nodulaire. L'hypercorticisme clinique et biologique se manifeste exclusivement lors d'une grossesse, régressant après l'accouchement ou la fausse couche et récidivant lors d'une grossesse ultérieure ou à la ménopause. De façon notable, des signes d'hyperandrogénie et souvent une hypokaliémie sont associés à l'hypercortisolisme. Dans 2 cas sur les 7, un hypercorticisme finissait par persister en dehors de toute grossesse. Des cas d'hyperaldostéronisme isolés dépendants de la grossesse ou de la ménopause ont aussi été décrits (46).

## 6.3 *Embryogénèse de la surréale, développement postnatal et renouvellement de la surréale adulte*

Le développement surréalien chez le fœtus et l'enfant, tout comme le renouvellement surréalien à l'âge adulte, fait apparaître un dimorphisme sexuel qui offre des pistes pour mieux comprendre le développement plus précoce et plus fréquent des maladies surréaliennes chez la femme que chez l'homme. Comme les gonades, la surréale est formée à partir de l'ébauche commune adrénogonadique exprimant les facteurs de transcription Wilms Tumor suppressor-1 (WT1), GATA4 puis SF1. Autour de J28 post conception, cette structure donne naissance à la surréale primitive dans laquelle *Wnt1* et *GATA4* sont réprimés et des cellules originaires de la crête neurale la rejoignent pour former la médullosurréale. La gonade primitive qui continue à exprimer *Wnt1* et *GATA4* et se différenciera ultérieurement en ovaire ou en testicule. Le cortex surréalien fœtal est divisé en deux parties : une partie interne, ou zone fœtale, destinée à involuer, et une partie externe qui deviendra le cortex surréalien définitif. Sous le contrôle de l'hCG, la zone fœtale

synthèse de grandes quantités de DHEA qui sert de précurseur à la synthèse placentaire d'estradiol. Après la naissance, la zone fœtale disparaît progressivement et la production de DHEA s'effondre. La partie périphérique du cortex se différencie en zone glomérulée externe, sécrétant de l'aldostérone, et zone fasciculée, interne, produisant le cortisol. Vers l'âge de 8 ans, une troisième zone se différencie dans le cortex surrénalien de l'enfant, à la jonction entre la zone fasciculée et la médullosurrénale : c'est la zone réticulée. La reprise de la synthèse d'androgènes surrénaliens dans cette zone réticulée définit l'adrénarchie qui se caractérise cliniquement par l'apparition de la pilosité pubienne et axillaire.

Ainsi constitué de ces 3 zones, le cortex surrénalien dans sa structure définitive se renouvelle toute la vie à partir de cellules progénitrices situées sous la capsule. Ces précurseurs se différencient d'abord en cellules glomérulées qui migrent ensuite dans la surrénale de façon centripète, devenant des cellules fasciculées et plus tard des cellules réticulées. La différenciation des cellules progénitrices et le maintien de la masse de chaque zone est contrôlée par un certain nombre d'hormones parmi lesquelles l'ACTH, l'angiotensine II et des hormones traditionnellement associées avec les fonctions de reproduction comme la LH. Elle fait intervenir différentes voies de signalisation. Le renouvellement et le recrutement des cellules progénitrices sous-capsulaires se fait sous l'action des voies Wnt/ $\beta$ -caténine et Sonic Hedghog (Shh). La migration centripète et la différenciation progressive des cellules progénitrices en zone glomérulée puis fasciculée dépend d'un équilibre entre deux voies de signalisations essentielles et complémentaires dans le fonctionnement surrénalien, Wnt/ $\beta$ -caténine et AMPc/protéine kinase A (PKA). La voie WNT/ $\beta$ -caténine inhibe la signalisation PKA et la différenciation fasciculée et favorise le maintien des cellules progénitrices dans un état indifférencié. La voie AMPc/PKA inhibe la différenciation glomérulée, favorise la différenciation fasciculée et s'oppose à la tumorigénèse induite par Wnt/ $\beta$ -caténine (56).

#### 6.4 Altération de la signalisation intracellulaire et tumorigénèse surrénalienne

En accord avec ce modèle, les événements génétiques aboutissant à une activation de la voie AMPc/PKA sont fréquents et variés dans les pathologies bénignes associées à une hypersécrétion de cortisol, adénomes bénins ou hyperplasies surrénaliennes. On peut citer les mutations de *PRKACA* (qui code pour la sous unité catalytique de la PKA) et duplications du gène *PRKACA* dans les adénomes bénins sécrétants, mutation de *PRKARIA* (codant pour la sous-unité régulatrice de la PKA), dans l'hyperplasie micronodulaire des surrénales (PPNAD), inactivation des phosphodiesterases *PDE8B* et *PDE11A*, dont l'inactivation favorise l'accumulation d'AMPc et l'hyperplasie surrénalienne (56)(57)... Au contraire, la perte de signal AMPc/PKA chez des patients mutés pour le récepteur de l'ACTH (*MC2R*) est associée à une atrophie de la zone fasciculée et à un défaut de sécrétion de cortisol tandis que la fonction glomérulée est maintenue. La voie Wnt/ $\beta$ -caténine est activée dans des tumeurs corticosurrénaliennes bénignes mais peu ou pas sécrétantes, responsables tout au plus d'un hypercorticisme infra-clinique. Il s'agit de mutations de *CTNNB1* (codant pour la  $\beta$ -caténine), des mutations situées dans l'exon 3 et empêchant sa dégradation. Cette anomalie génétique a aussi été décrite dans des adénomes de Conn très particuliers, sécrétant de l'aldostérone uniquement à l'occasion d'une grossesse ou de la ménopause (46) et non dans des adénomes de Conn développés hors grossesse. Mais, même en l'absence de cette mutation, la voie Wnt/ $\beta$ -caténine est activée dans 70 % des adénomes de Conn, en relation avec une expression diminuée de la protéine inhibitrice *SFRP2* (frizzled related protein 2). Le mécanisme moléculaire précis reste inconnu. Enfin,

la voie Wnt/ $\beta$ -caténine est activée dans 40 % des tumeurs malignes du cortex surrénalien par différents mécanismes dont des mutations ponctuelles de l'exon 3 de CTNNB1 (58).

Le rôle des hormones sexuelles dans l'équilibre entre ces deux voies AMPc/PKA et Wnt/ $\beta$ -caténine reste à préciser. Un modèle murin de PPNAD par inactivation de PRKAR1A a permis de mieux comprendre par quel mécanisme la maladie se manifeste plus tôt et de façon plus intense chez les femelles que chez les mâles, comme dans l'espèce humaine. Ceci s'explique en partie par un renouvellement plus lent du cortex surrénalien chez les souris mâles, sous l'effet de la testostérone. L'action de la testostérone pourrait passer par l'activation de Wnt/ $\beta$ -caténine (via la répression du récepteur FrzB) qui, en s'opposant à l'activité PKA, pourrait expliquer l'atténuation du phénotype ou le retard d'apparition de la maladie chez les mâles (59).

Le lien entre prolifération tumorale surrénalienne et grossesse reste partiellement élucidé. Des récepteurs de la progestérone et de l'œstradiol ont été mis en évidence dans la surrénale normale et dans les tumeurs bénignes et malignes de la corticosurrénale, à des taux qui auraient été considérés comme associés à une réponse à une hormonothérapie dans le cancer du sein (47). L'œstradiol stimule la prolifération cellulaire dans la lignée de corticosurrénalome H295R. L'inactivation de ER bloque la prolifération cellulaire induite par l'E2 et l'IGF-II dans cette même lignée (60). Le récepteur de la LH/hCG est également exprimé dans les cellules corticosurréaliennes tumorales et dans la lignée H295R.

Un modèle murin souligne le lien entre tumorigénèse surrénalienne et hCG/LH. Certaines lignées de rongeurs développent des tumeurs corticosurréaliennes malignes en cas de castration, sous l'influence de la sécrétion de LH (61). Les bases génétiques de cette susceptibilité ne sont pas encore éclaircies. Il s'agit d'un trait complexe influencé par plusieurs loci. On sait que la castration induit dans les lignées murines susceptibles, l'expression dans la surrénale de gènes habituellement exprimés dans les gonades : récepteur de la LH, AMH, inhibine, facteurs de transcription *Gata4* et *Wt1* (62). GATA 4 semble jouer un rôle prédominant dans le processus de tumorigénèse induit par la castration puisque l'expression transgénique de ce facteur de transcription suffit à induire le développement de tumeurs de la corticosurrénale à partir de cellules sous capsulaires progénitrices, et que son inactivation empêche le développement de tumeurs dans des lignées normalement sensibles à la castration (63). Le lien entre GATA4 et prolifération cellulaire reste inconnu.

Chez plusieurs patientes présentant un hypercorticisme dépendant de la grossesse, la réponse *in vivo* à de multiples stimuli dont l'hCG a été bien documentée. L'équipe d'U. Plockinger (64) a récemment détaillé les modifications histologiques et moléculaires induites par l'hCG chez une patiente ayant présenté un syndrome de Cushing récidivant à chaque grossesse avec hyperplasie surrénalienne réversible après l'accouchement... Les auteurs ont confirmé la stimulation de la sécrétion de cortisol par l'hCG *in vivo*. Après surrénalectomie, la surexpression du récepteur LH/hCG, des récepteurs de la vasopressine, de la POMC et de GATA4 a pu être démontrée dans les cellules surréaliennes, ainsi que la sécrétion de cortisol, de minéralocorticoïdes et d'androgènes en réponse à l'hCG. Les cellules surexprimant le récepteur de la LH/hCG étaient localisées dans la région sous-capsulaire et la zone glomérulée, ainsi que parmi des cellules stéroïdogéniques hyperplasiques de la corticosurrénale. La médullosurrénale comportait des clusters de cellules corticosurréaliennes ectopiques coexprimant les enzymes CYP11B1/CYP11B2 et les récepteurs AVPR1 & 2. Les mutations de CTNNB1, PRKAR1A, ARMC5, et PRKACA



ont été exclues. Les auteurs formulent l'hypothèse que l'hypercorticisme induit par la grossesse chez cette patiente résultait de la transformation, sous l'effet de l'hCG, de cellules sous-capsulaires indifférenciées exprimant le récepteur LH/hCG (des cellules progénitrices ayant conservé la possibilité d'exprimer des gènes normalement exprimés spécifiquement dans les gonades ?) en cellules corticosurréaliennes hyperplasiques répondant à la LH/hCG. La présence du facteur de transcription GATA4 dans ces cellules rappelle le modèle murin décrit ci-dessus.

Des adénomes de Conn révélés pendant une grossesse ont été décrits avec histologiquement un aspect de type zone glomérulée (« *glomerulosa-like adenoma* ») (65), différents des adénomes de Conn les plus fréquemment rencontrés, d'aspect fasciculé (« *zona fasciculata-like aldosterone-producing adenomas* »), fréquemment mutés au niveau du gène *KCNJ5* ou d'autres canaux ioniques. Des mutations de *CACNA1D* sont au contraire retrouvées dans les adénomes de Conn type « *zona-glomerulosa-like* » tout comme des mutations de *CTNNB1* codant pour la  $\beta$ -caténine (3% des adénomes de Conn, associés au sexe féminin). Par ailleurs, l'expression du récepteur LH/hCG a été rapportée dans des adénomes de Conn. Un travail de Teo et al. sur trois adénomes de Conn révélés pendant la grossesse a confirmé la particularité histologique (aspect de type zone glomérulée) des adénomes révélés pendant la grossesse, et la présence d'une mutation activatrice de la  $\beta$ -caténine. Par ailleurs ces adénomes présentaient une surrexpression majeure du récepteur LH/hCG et du facteur de transcription GATA4. Les auteurs ont montré que la transfection de *CTNNB1* muté dans des cellules glomérulées en culture primaire suffisait à induire l'expression du récepteur LH/hCG (46).

## 7. CONCLUSION

Diagnostiquer une pathologie corticosurréaliennne chez une femme enceinte et la traiter constitue un cas de figure rare et difficile, avec des risques pour la mère comme pour l'enfant. La prise en charge de la patiente nécessite une collaboration étroite entre endocrinologue, obstétricien et pédiatre, mais aussi une concertation avec les médecins biochimistes et radiologues. Les liens physiopathologiques entre prolifération/sécrétion corticosurréaliennes et les hormones produites durant la grossesse commencent tout juste à être connus. Ils sont l'objet de recherches dont l'enjeu est une meilleure connaissance du dimorphisme sexuel qui caractérise la pathologie surréaliennne en général. La prise en charge oncologique des patientes devrait en être améliorée.

**Service d'Endocrinologie Nutrition, Hôpital Ambroise Paré,  
9 Av Charles de Gaulle, 92100 Boulogne**

**Adresse pour la correspondance :** Pr Marie-Laure Raffin-Sanson

**E-mail :** marie-laure.raffin-sanson@aphp.fr

sophia\_bak@hotmail.com

mohammed.barigou@aphp.fr

capucine.demarcellus@aphp.fr

ramona.zaharia@aphp.fr

marion.bretault@aphp.fr

elodie.le-marais@aphp.fr

dimitriamagk@gmail.com

laure.cazabat@aphp.fr



## ADRENOCORTICAL DISEASES AND PREGNANCY

by **Sophia BAKOPOULOU, Mohammed BARIGOU, Capucine DE MARCELLUS, Ramona ZAHARIA, Marion BRETAULT, Élodie LE MAROIS, Dimitra MAGKOU, Laure CAZABAT** and **Marie-Laure RAFFIN-SANSON** (Boulogne - France)

## ABSTRACT

*Adrenocortical diseases are rare diseases more often of encountered in women , sometimes of reproductive age.. For this reason, they can be discovered during pregnancy. Also, some women diagnosed with adrenocortical disease may wish to mother a child. This review addresses the case of adrenal insufficiency, its diagnosis and management during pregnancy, but also adrenocortical hyperfunction: Cushing syndrome of pituitary or adrenal origin, primary hyperaldosteronism, focusing on the practical aspects of diagnosis and treatment and the risks for the mother and the child. The particular link between adrenocortical hyperfunction, proliferation and pregnancy is also addressed in the light of recent literature data, in particular the influence of pregnancy hormones on adrenal differentiation and tumorigenesis.*

**Key-words:** adrenal insufficiency, Cushing's syndrome, adrenocortical carcinoma, Conn's adenoma, primary hyperaldosteronism.

## BIBLIOGRAPHIE

1. **Laudat MH, Guilhaume B, Blot P, Fournier C, Giauque JP, Luton JP.** [The hormonal state of pregnancy: modification of cortisol and testosterone]. *Ann Endocrinol.* 1987; **48(4)**: 334–8. - 2. **Abou-Samra AB, Pugeat M, Dechaud H, Nachury L, Bouchareb B, Fevre-Montange M, et al.** Increased plasma concentration of N-terminal beta-lipotrophin and unbound cortisol during pregnancy. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1984 Feb; **20(2)**: 221–8. - 3. **Ambroziak U, Kondracka A, Bartoszewicz Z, Krasnodębska-Kiljańska M, Bednarczuk T.** The morning and late-night salivary cortisol ranges for healthy women may be used in pregnancy. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2015 Dec; **83(6)**: 774–8. - 4. **Raffin-Sanson ML, Massias JF, Ankotche A, Coste J, de Keyzer Y, Oliver C, et al.** High precursor level in maternal blood results from the alternate mode of proopiomelanocortin processing in human placenta. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1999 Jan; **50(1)**: 85–94. - 5. **Lindsay JR, Jonklaas J, Oldfield EH, Nieman LK.** Cushing's syndrome during pregnancy: personal experience and review of the literature. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005 May; **90(5)**: 3077–83. - 6. **Thorin-Savoué A, Kuhn JM.** [Hyperandrogenism and pregnancy]. *Ann Endocrinol.* 2002 Oct; **63(5)**: 443–51. - 7. **Landau E, Amar L.** Primary aldosteronism and pregnancy. *Ann Endocrinol.* 2016 Jun; **77(2)**: 148–60. - 8. **Broughton Pipkin F.** The renin-angiotensin system in pregnancy: why bother? *Br J Obstet Gynaecol.* 1982 Aug; **89(8)**: 591–3. - 9. **Fujiyama S, Mori Y, Matsubara H, Okada S, Maruyama K, Masaki H, et al.** Primary aldosteronism with aldosterone-producing adrenal adenoma in a pregnant woman. *Intern Med Tokyo Jpn.* 1999 Jan; **38(1)**: 36–9. - 10. **Symonds EM, Craven DJ, Rodeck CH.** Fetal plasma renin and renin substrate in mid-trimester pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol.* 1985 Jun; **92(6)**: 618–21. - 11. **Colton R, Perez GO, Fishman LM.** Primary aldosteronism in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1984 Dec 1; **150(7)**: 892–3. - 12. **Anand G, Beuschlein F.** MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Fertility, pregnancy and lactation in women with adrenal insufficiency. *Eur J Endocrinol.* 2018 Feb; **178(2)**: R45–53. - 13. **Schneiderman M, Czuzoj-Shulman N, Spence AR, Abenhaim HA.** Maternal and neonatal outcomes of pregnancies in women with Addison's disease: a population-based cohort study on 7.7 million births. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* 2017 Oct; **124(11)**: 1772–9. - 14. **Grossman AB.** Clinical Review#: The diagnosis and management of central hypoadrenalism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 Nov; **95(11)**: 4855–63. - 15. **Ericksen MM, Husebye ES, Michelsen TM, Dahl AA, Løvås K.** Sexuality and fertility in women with Addison's disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 Sep; **95(9)**: 4354–60. - 16. **Castinetti F, Guignat L, Bouvattier C,**

**Samara-Boustani D, Reznik Y.** Group 4: Replacement therapy for adrenal insufficiency. *Ann Endocrinol.* 2017 Dec; **78(6)**: 525–34. - **17. Guignat L, Proust-Lemoine E, Reznik Y, Zenaty D.** Group 6. Modalities and frequency of monitoring of patients with adrenal insufficiency. Patient education. *Ann Endocrinol.* 2017 Dec; **78(6)**: 544–58. - **18. Reznik Y, Barat P, Bertherat J, Bouvattier C, Castinetti F, Chabre O, et al.** SFE/SFEDP adrenal insufficiency French consensus: Introduction and handbook. *Ann Endocrinol.* 2018 Feb; **79(1)**: 1–22. - **19. Suri D, Moran J, Hibbard JU, Kasza K, Weiss RE.** Assessment of adrenal reserve in pregnancy: defining the normal response to the adrenocorticotropin stimulation test. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Oct; **91(10)**: 3866–72. - **20. Bornstein SR, Allolio B, Arlt W, Barthel A, Don-Wauchope A, Hammer GD, et al.** Diagnosis and Treatment of Primary Adrenal Insufficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016 Feb; **101(2)**: 364–89. - **21. Lebbe M, Arlt W.** What is the best diagnostic and therapeutic management strategy for an Addison patient during pregnancy? *Clin Endocrinol (Oxf).* 2013 Apr; **78(4)**: 497–502. - **22. Gradden C, Lawrence D, Doyle PM, Welch CR.** Uses of error: Addison's disease in pregnancy. *Lancet Lond Engl.* 2001 Apr 14; **357(9263)**: 1197. - **23. Kübler K, Klingmüller D, Gembruch U, Merz WM.** High-risk pregnancy management in women with hypopituitarism. *J Perinatol Off J Calif Perinat Assoc.* 2009 Feb; **29(2)**: 89–95. - **24. Caimari F, Valassi E, Garbayo P, Steffensen C, Santos A, Corcoy R, et al.** Cushing's syndrome and pregnancy outcomes: a systematic review of published cases. *Endocrine.* 2017 Feb; **55(2)**: 555–63. - **25. Brue T, Amodru V, Castinetti F.** MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Management of Cushing's syndrome during pregnancy: solved and unsolved questions. *Eur J Endocrinol.* 2018 Jun; **178(6)**: R259–66. - **26. Malha L, August P.** Secondary hypertension in pregnancy. *Curr Hypertens Rep.* 2015 Jul; **17(7)**: 53. - **27. Nieman LK, Biller BMK, Findling JW, Newell-Price J, Savage MO, Stewart PM, et al.** The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 May; **93(5)**: 1526–40. - **28. Lopes LML, Francisco RPV, Galletta MAK, Bronstein MD.** Determination of nighttime salivary cortisol during pregnancy: comparison with values in non-pregnancy and Cushing's disease. *Pituitary.* 2016 Feb; **19(1)**: 30–8. - **29. Guilhaume B, Sanson ML, Billaud L, Bertagna X, Laudat MH, Luton JP.** Cushing's syndrome and pregnancy: aetiologies and prognosis in twenty-two patients. *Eur J Med.* 1992 May; **1(2)**: 83–9. - **30. Bronstein MD, Machado MC, Fragoso MCBV.** MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Management of pregnant patients with Cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2015 Aug; **173(2)**: R85–91. - **31. Abiven-Lepage G, Coste J, Tissier F, Groussin L, Billaud L, Dousset B, et al.** Adrenocortical carcinoma and pregnancy: clinical and biological features and prognosis. *Eur J Endocrinol.* 2010 Nov; **163(5)**: 793–800. - **32. Abbassy M, Kshetry VR, Hamrahan AH, Johnston PC, Dobri GA, Avitsian R, et al.** Surgical management of recurrent Cushing's disease in pregnancy: A case report. *Surg Neurol Int.* 2015; **6(Suppl 25)**: S640–5. - **33. Sammour RN, Saiegh L, Matter I, Gonen R, Shechner C, Cohen M, et al.** Adrenalectomy for adrenocortical adenoma causing Cushing's syndrome in pregnancy: a case report and review of literature. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2012 Nov; **165(1)**: 1–7. - **34. Martínez García R, Martínez Pérez A, Domingo del Pozo C, Sospedra Ferrer R.** Cushing's syndrome in pregnancy. Laparoscopic adrenalectomy during pregnancy: the mainstay treatment. *J Endocrinol Invest.* 2016 Mar; **39(3)**: 273–6. - **35. Raffin-Sanson M-L, Abiven G, Ritzel K, de Corbière P, Cazabat L, Zaharia R, et al.** [Adrenocortical carcinoma and pregnancy]. *Ann Endocrinol.* 2016 Jun; **77(2)**: 139–47. - **36. Pivonello R, De Leo M, Cozzolino A, Colao A.** The treatment of Cushing's disease. *Endocr Rev.* 2015 Aug; **36(4)**: 385–486. - **37. Knappe G, Gerl H, Ventz M, Rohde W.** [The long-term therapy of hypothalamic-hypophyseal Cushing's syndrome with mitotane (o,p'-DDD)]. *Dtsch Med Wochenschr.* 1997 Jul 11; **122(28-29)**: 882–6. - **38. Kojori F, Cronin CMG, Salamon E, Burym C, Sellers EAC.** Normal adrenal function in an infant following a pregnancy complicated by maternal adrenal cortical carcinoma and mitotane exposure. *J Pediatr Endocrinol Metab JPEM.* 2011; **24(3-4)**: 203–4. - **39. Leiba S, Weinstein R, Shindel B, Lapidot M, Stern E, Levavi H, et al.** The protracted effect of o,p'-DDD in Cushing's disease and its impact on adrenal morphogenesis of young human embryo. *Ann Endocrinol.* 1989; **50(1)**: 49–53. - **40. Nakhleh A, Saiegh L, Reut M, Ahmad MS, Pearl IW, Shechner C.** Cabergoline treatment for recurrent Cushing's disease during pregnancy. *Horm Athens Greece.* 2016 Jul; **15(3)**: 453–8. - **41. Woo I, Ehsanipoor RM.** Cabergoline therapy for Cushing disease throughout pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2013 Aug; **122(2 Pt 2)**: 485–7. - **42. Funder JW.** Primary aldosteronism as a public health issue. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016; **4(12)**: 972–3. - **43. Amar L, Baguet JP, Bardet S, Chaffanjon P, Chamontin B, Douillard C, et al.** SFE/SFHTA/AFCE primary aldosteronism consensus: Introduction and handbook. *Ann Endocrinol.* 2016 Jul; **77(3)**: 179–86. - **44. Williams TA, Reincke M.** MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Diagnosis and management of primary aldosteronism: the Endocrine Society guideline 2016 revisited. *Eur J Endocrinol.* 2018 Jul; **179(1)**: R19–29. - **45. Hecker A, Hasan SH, Neumann F.** Disturbances in sexual differentiation of rat foetuses following spironolactone treatment. *Acta Endocrinol (Copenh).* 1980 Dec; **95(4)**: 540–5. - **46. Garg S, Shaikh LH, Zhou J, Karet Frankl FE, Gurnell M, et al.** Pregnancy, Primary Aldosteronism, and Adrenal CTNNB1 Mutations. *N Engl J Med.* 2015 Oct 8; **373(15)**: 1429–36. - **47. De Cremoux P, Rosenberg D, Goussard J, Brémont-Weil C, Tissier F, Tran-Perennou C, et al.**

Expression of progesterone and estradiol receptors in normal adrenal cortex, adrenocortical tumors, and primary pigmented nodular adrenocortical disease. *Endocr Relat Cancer*. 2008 Jun; **15(2)**: 465–74. - **48. De Corbière P, Ritzel K, Cazabat L, Ropers J, Schott M, Libé R, et al.** Pregnancy in women previously treated for an adrenocortical carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015 Dec; **100(12)**: 4604–11. - **49. Kasperlik-Zaluska AA, Szczupacka I, Leszczynska-Bystrzanowska J, Drus-Przybyszewska G.** Pregnancy-dependent Cushing's syndrome in three pregnancies. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. 2000 Jun; **107(6)**: 810–2. - **50. Achong N, McIntyre HD, Callaway L.** Factors determining insulin requirements in women with type 1 diabetes mellitus during pregnancy: a review. *Obstet Med*. 2014 Jun; **7(2)**: 52–9. - **51. Wallace C, Toth EL, Lewanczuk RZ, Siminoski K.** Pregnancy-induced Cushing's syndrome in multiple pregnancies. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996 Jan; **81(1)**: 15–21. - **52. Lacroix A, Hamet P, Boutin JM.** Leuprolide acetate therapy in luteinizing hormone--dependent Cushing's syndrome. *N Engl J Med*. 1999 Nov 18; **341(21)**: 1577–81. - **53. Hána V, Dokoupilová M, Marek J, Plavka R.** Recurrent ACTH-independent Cushing's syndrome in multiple pregnancies and its treatment with metyrapone. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2001 Feb; **54(2)**: 277–81. - **54. Chui MH, Herman Chui M, Ozbey NC, Ezzat S, Kapran Y, Erbil Y, et al.** Case report: Adrenal LH/hCG receptor overexpression and gene amplification causing pregnancy-induced Cushing's syndrome. *Endocr Pathol*. 2009; **20(4)**: 256–61. - **55. Andreescu CE, Alwani RA, Hofland J, Looijenga LHJ, de Herder WW, Hofland LJ, et al.** Adrenal Cushing's syndrome during pregnancy. *Eur J Endocrinol*. 2017 Nov; **177(5)**: K13–20. - **56. Assié G.** Genomic insights into Cushing syndrome. *Ann Endocrinol*. 2018 Jun; **79(3)**: 119–22. - **57. Faillot S, Assié G.** ENDOCRINE TUMOURS: The genomics of adrenocortical tumors. *Eur J Endocrinol*. 2016 Jun; **174(6)**: R249–65. - **58. Tissier F, Cavard C, Groussin L, Perlemoine K, Fumey G, Hagneré A-M, et al.** Mutations of beta-catenin in adrenocortical tumors: activation of the Wnt signaling pathway is a frequent event in both benign and malignant adrenocortical tumors. *Cancer Res*. 2005 Sep 1; **65(17)**: 7622–7. - **59. Dumontet T, Sahut-Barnola I, Septier A, Montanier N, Plotton I, Roucher-Boulez F, et al.** PKA signaling drives reticularis differentiation and sexually dimorphic adrenal cortex renewal. *JCI Insight*. 2018 Jan 25; **3(2)**. - **60. Sirianni R, Zolea F, Chimento A, Ruggiero C, Cerquetti L, Fallo F, et al.** Targeting estrogen receptor- $\alpha$  reduces adrenocortical cancer (ACC) cell growth in vitro and in vivo: potential therapeutic role of selective estrogen receptor modulators (SERMs) for ACC treatment. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Dec; **97(12)**: E2238–50. - **61. Bielinska M, Kiiveri S, Parviainen H, Mannisto S, Heikinheimo M, Wilson DB.** Gonadectomy-induced adrenocortical neoplasia in the domestic ferret (*Mustela putorius furo*) and laboratory mouse. *Vet Pathol*. 2006 Mar; **43(2)**: 97–117. - **62. Röhrig T, Pihlajoki M, Ziegler R, Cochran RS, Schrade A, Schillebeeckx M, et al.** Toying with fate: Redirecting the differentiation of adrenocortical progenitor cells into gonadal-like tissue. *Mol Cell Endocrinol*. 2015 Jun 15; **408**: 165–77. - **63. Chrusciel M, Vuorenoja S, Mohanty B, Rivero-Müller A, Li X, Toppari J, et al.** Transgenic GATA-4 expression induces adrenocortical tumorigenesis in C57Bl/6 mice. *J Cell Sci*. 2013 Apr 15; **126(Pt 8)**: 1845–57. - **64. Plöckinger U, Chrusciel M, Doroszko M, Saeger W, Blankenstein O, Weizsäcker K, et al.** Functional Implications of LH/hCG Receptors in Pregnancy-Induced Cushing Syndrome. *J Endocr Soc*. 2017 Jan 1; **1(1)**: 57–71. - **65. Shigematsu K, Nishida N, Sakai H, Igawa T, Suzuki S, Kawai K, et al.** Primary aldosteronism with aldosterone-producing adenoma consisting of pure zona glomerulosa-type cells in a pregnant woman. *Endocr Pathol*. 2009; **20(1)**: 66–72.

NOTES