

PLAN DU CHAPITRE

3.1. Pathologies thyroïdiennes

Physiologie thyroïdienne pendant la grossesse
Dépistage de dysthyroïdies pendant la grossesse
Auto-immunité thyroïdienne et complications de la grossesse
Impact des maladies thyroïdiennes sur la fertilité et l'assistance médicale à la procréation
Hypothyroïdie et grossesse
Hyperthyroïdie et grossesse
Nodules thyroïdiens et cancer thyroïdien
Apport iodé et grossesse

3.2. Diabètes

Données épidémiologiques
Retentissement de la grossesse sur le diabète
Conséquences du diabète sur la grossesse
Avis préconceptionnel : programmation de la grossesse
Traitements diabétologiques
Suivi de grossesse : surveillance obstétricale
Accouchement

Suivi en post-partum
Conclusion

3.3. Adénome à prolactine

Adénome à prolactine
Avis préconceptionnel
Suivi de grossesse
Conséquences de la grossesse sur l'adénome hypophysaire

3.4. Insuffisance surrénale

Insuffisance surrénale
Influence de la grossesse sur les fonctions corticosurrénales maternelles
Risques potentiels de l'insuffisance surrénale sur la mère
Présentation clinique de l'insuffisance surrénale, non préalablement diagnostiquée, pendant la grossesse
Diagnostic hormonal d'insuffisance surrénale chez la femme enceinte
Prise en charge de l'insuffisance surrénale aiguë chez une femme enceinte
Prévention de l'insuffisance surrénale aiguë pendant la grossesse et l'accouchement

3.1. Pathologies thyroïdiennes

L. Bricaire, L. Groussin, D. Luton

Points clés

- La pathologie thyroïdienne est très fréquente chez la femme enceinte et doit faire l'objet d'un dépistage pour l'instant ciblé.
- L'équilibre thyroïdien maternel est fondamental pour le développement harmonieux de la grossesse et du fœtus.
- La carence en iode, même modérée, est un problème de santé publique en France.

Les pathologies thyroïdiennes sont fréquentes chez la femme, avec quelques particularités au cours de la grossesse. Les recommandations publiées en 2011 par l'*Endocrine Society* concernant la conduite à tenir en cas de pathologie thyroïdienne

pendant la grossesse [1] et la Société américaine d'endocrinologie, l'ATA (*American Thyroid Association*) en 2010 [2] ont été réactualisées par l'ETA (*European Thyroid Association*) en 2014 [3] et l'ATA en 2017 [4]. Des recommandations de l'ETA concernant la prise en charge des troubles thyroïdiens en situation d'aide médicale à la procréation ont été publiées en 2021 [5].

Physiologie thyroïdienne pendant la grossesse

Au cours de la grossesse, les besoins en iode (environ 150 µg par jour en dehors de la grossesse) sont

majorés de 50 % du fait d'une augmentation de sa clairance rénale et du transfert transplacentaire de l'iode inorganique vers le fœtus.

Par ailleurs, l'activité fonctionnelle de la glande thyroïde est accrue du fait d'une augmentation de la *Thyroxine Binding Globulin* (TBG), de l'action *Thyroid Stimulating Hormone-like* (TSH-like) de l'hormone gonadotrope chorionique (hCG) et de la désiodase de type III placentaire transformant la T4 d'origine maternelle en *reverse* T3. Enfin, l'activité immunologique maternelle est partiellement supprimée, ce qui entraîne une diminution des anticorps antithyroïdiens (notamment anticorps anti-récepteurs de la TSH, ARTSH) avec un rebond en post-partum. Les anticorps antithyroïdiens et les antithyroïdiens de synthèse franchissent la barrière placentaire [6, 7]; la T4 libre (T4L) aussi, mais de façon moins importante.

Les hormones thyroïdiennes sont indispensables au développement neurologique fœtal. La thyroïde fœtale n'est fonctionnelle qu'au deuxième trimestre de grossesse. Le fœtus est donc entièrement dépendant de l'activité thyroïdienne maternelle au premier trimestre de la grossesse.

L'évaluation biologique de la fonction thyroïdienne pendant la grossesse reste difficile du fait de l'absence de technique fiable et de normes bien définies (sur des patientes enceintes, sans maladie thyroïdienne, sans carence iodée et sans auto-immunité thyroïdienne). La mesure la plus fiable est la mesure de la TSH, dont chaque laboratoire devrait définir ses propres normes par trimestre. Des études récentes larges regroupant 60 000 sujets de populations diverses ont permis de redéfinir les seuils de normalité qui, en l'absence de seuils de référence établis par le laboratoire pour chaque trimestre de grossesse, seraient les suivants : 0,4–4 mUI/l au premier trimestre, intervalle de personnes non enceintes pour les deuxième et troisième trimestres [8].

L'hCG placentaire stimule la sécrétion d'hormones thyroïdiennes et induit une diminution physiologique de la TSH, surtout en début de grossesse. La TSH peut se situer en dessous des seuils définis comme normaux inférieurs (0,4 mUI/l) chez 15 % des femmes au premier trimestre [9].

Dépistage de dysthyroïdies pendant la grossesse

Une dysfonction thyroïdienne (hypothyroïdie, hyperthyroïdie, auto-immunité thyroïdienne) peut être responsable de complications maternelles et fœtales au cours de la grossesse. Son dépistage précoce, notamment de l'hypothyroïdie, par un test simple qu'est le dosage de TSH (en dehors de la grossesse) ou couplé à la T4 libre (en cours de grossesse), pourrait permettre d'éviter certaines complications; son intérêt, en prenant en compte le rapport bénéfice-coût, a été soumis à discussion aux cours des dernières recommandations américaines.

- Un dépistage systématique par dosage de la TSH n'est pas recommandé en préconceptionnel (ni pendant la grossesse.).
- En revanche, un *dépistage ciblé par un dosage de la TSH* est recommandé en cas de désir de grossesse chez les femmes présentant :
 - âge > 30 ans;
 - pathologie auto-immune thyroïdienne, hypothyroïdie ou antécédent familial de pathologie auto-immune thyroïdienne;
 - goitre;
 - anticorps antithyroïdiens positifs, notamment anticorps anti-thyroperoxydase (anti-TPO);
 - symptômes évoquant une hypothyroïdie;
 - diabète de type 1 ou autre pathologie auto-immune;
 - infertilité, début d'une procédure d'assistance médicale à la procréation;
 - antécédent de fausse couche ou d'accouchement prématuré;
 - antécédent de radiothérapie cervicale ou cérébrale ou chirurgie thyroïdienne;
 - traitement par lévothyroxine en cours;
 - résidence dans une région de carence iodée.

En cours de grossesse, certaines équipes couplent le dosage de la T4 libre à la TSH afin d'anticiper plus rapidement un traitement ou de rassurer une patiente en cas de TSH élevée.

Un dosage de TSH entre 6 et 12 semaines après l'accouchement puis à 6 mois est recommandé chez les femmes à haut risque de thyroïdite du post-partum (positivité des anticorps ATPO,

femmes diabétiques de type 1, antécédent de thyroïdite du post-partum, maladie de Basedow en rémission, hépatite virale chronique).

Auto-immunité thyroïdienne et complications de la grossesse [4]

Jusqu'à 18 % des femmes en âge de procréer présentent une auto-immunité thyroïdienne prouvée par la positivité des anticorps anti-thyroperoxydase (ATPO) ou anticorps anti-thyroglobuline (ATG). De plus en plus de données suggèrent un effet négatif de la positivité des ATPO sur le statut thyroïdien maternel (capacité diminuée à augmenter la production d'hormones thyroïdiennes) et sur le développement foetal pendant la grossesse ainsi qu'une augmentation de risque de dysfonction thyroïdienne après l'accouchement et en post-partum.

- Les femmes présentant une auto-immunité anti-thyroïdienne positive devraient avoir un dosage de TSH (et de T4L pour certains) au diagnostic de la grossesse et toutes les 4 semaines jusqu'au milieu de la grossesse. D'autres recommandent un suivi biologique jusqu'au terme.
- Une supplémentation par sélénium n'est pas recommandée chez les femmes ATPO⁺ pendant la grossesse.
- La positivité des ATPO chez des femmes euthyroïdiennes est associée à un risque accru de fausses couches spontanées mais l'effet bénéfique d'un traitement par lévothyroxine n'est pas complètement démontré même si plusieurs études montrent un bénéfice. L'ATA recommande dans cette situation en cas d'antécédent de fausses couches et en raison du risque mineur de ce traitement d'introduire la lévothyroxine à la dose de 25–50 µg par jour en cas de nouvelle grossesse.
- La positivité des ATPO chez des femmes euthyroïdiennes semble également associée à un risque plus élevé d'accouchement prématuré (avant 37 SA), mais les données sont insuffisantes pour recommander un traitement par lévothyroxine afin de prévenir ce risque.
- Concernant les complications à long terme sur le développement neurologique des enfants de femmes euthyroïdiennes APTO⁺ pendant la

grossesse, quelques études rapportent une plus grande prévalence de déficit auditif neurosensoriel à l'âge de 8 ans [9] ou de troubles du comportement, tels que des troubles de l'attention/hyperactivité [10].

Impact des maladies thyroïdiennes sur la fertilité et l'assistance médicale à la procréation [4, 5]

- Un dosage de TSH et ATPO doit être systématiquement réalisé chez toute femme consultant pour infertilité; le dosage des ATG doit être entrepris en cas de TSH > 2,5 mUI/l et ATPO négatifs.
- Il est recommandé de traiter les dysfonctions thyroïdiennes franches (TSH > 4 mUI/l) chez toute femme infertile avec pour objectif une TSH < 2,5 mUI/l.
- Il n'y a pas de données suffisantes prouvant qu'un traitement par lévothyroxine améliorerait la fertilité des femmes en hypothyroïdie infra-clinique, avec auto-immunité antithyroïdienne négative, cherchant à concevoir spontanément. Un traitement par lévothyroxine, étant donné son faible risque (démarré à petites doses, 25–50 µg par jour), peut se discuter au cas par cas en prévision d'une évolution vers une hypothyroïdie plus franche en cas de grossesse.
- Il est suggéré de traiter les patientes infertiles avec auto-immunité positive et TSH > 2,5 mUI/l au cas par cas pour optimiser la réserve ovarienne et optimiser le développement embryonnaire.
- L'ICSI est la méthode de fertilisation à privilégier chez les patientes présentant une auto-immunité thyroïdienne positive en cas de reproduction assistée.

Hypothyroïdie et grossesse

L'hypothyroïdie maternelle se définit par une élévation de la TSH au-dessus des seuils supérieurs considérés comme normaux selon le trimestre de grossesse (avec T4L basse en cas d'hypothyroïdie vraie, T4L normale en cas d'hypothyroïdie

infraclinique). L'hypothyroïdisme est définie par une TSH normale avec une T4L entre le 2,5^e et 5^e percentile.

- L'hypothyroïdie vraie est clairement associée à un risque de complications per-partum (accouchement prématuré, petit poids de naissance, HTA gravidique, mort fœtale in utero) et de troubles du développement neurologique chez le fœtus (quotient d'intelligence abaissé chez la descendance). Un traitement adapté par lévothyroxine est donc recommandé pendant la grossesse en cas d'hypothyroïdie vraie.
 - Les études sont moins claires concernant les complications pendant la grossesse liées à l'hypothyroïdie infraclinique :
 - le risque de fausse couche spontanée semble être augmenté de façon corrélée au niveau croissant de TSH chez des femmes sans auto-immunité antithyroïdienne avec une majoration nette de ce risque en cas d'ATPO positifs;
 - concernant le risque d'accouchement prématuré, il ne semble pas être majoré en cas d'élévation de la TSH quand l'auto-immunité est négative;
 - l'hypothyroïdie infraclinique ne semble pas majorer le risque de prééclampsie ou d'HTA gravidique;
 - enfin, aucune étude large interventionnelle bien conduite ne permet de conclure sur l'impact de l'hypothyroïdie infraclinique concernant le développement neurocognitif de l'enfant : le traitement est instauré trop tardivement dans les études disponibles (après 13 SA pour l'étude CATS [11], 16 SA pour l'étude de Casey et al. [12]);
 - Un dosage des ATPO doit systématiquement être réalisé chez les femmes présentant un dosage de TSH > 2,5 mUI/l.
 - Un traitement par lévothyroxine est systématiquement recommandé en cas de :
 - ATPO positifs et TSH supérieure à la norme pour le trimestre concerné;
 - ATPO négatifs et TSH > 10 mUI/l.
 - Un traitement par lévothyroxine est à discuter en cas de :
 - ATPO positifs si TSH > 2,5 mUI/l et sous la limite supérieure de la norme;
 - ATPO négatifs si TSH > valeur supérieure de la norme.
 - Un traitement par lévothyroxine n'est pas recommandé si :
 - ATPO négatifs et TSH normale (< 4,0 mUI/l) et, par prudence, après vérification d'une T4L normale.
 - Aucune étude d'intervention n'est disponible concernant un effet bénéfique du traitement de l'hypothyroïdisme maternelle. Elle ne doit donc pas être traitée en routine mais surveillée; son traitement se discute néanmoins au premier trimestre.
 - L'objectif en cas de traitement d'une hypothyroïdie est de cibler une TSH < 2,5 mUI/l et de mesurer la TSH tous les mois jusqu'en milieu de grossesse puis au moins une fois aux alentours de 30 SA. Un autre schéma applicable est la surveillance mensuelle de la TSH et de la T4L jusqu'au terme.
 - Les femmes en hypothyroïdie et en âge de conception doivent être informées de la nécessité d'augmenter la posologie de leur traitement en cas de grossesse. En cas de désir de grossesse, une TSH doit être réalisée et la posologie de la lévothyroxine ajustée afin d'obtenir une TSH < 2,5 mUI/l.
 - En cas de grossesse confirmée, les femmes en hypothyroïdie préalablement traitée par lévothyroxine doivent majorer leur posologie de 20 à 30 % de la dose pré-partum et rapidement contacter leur médecin.
 - Après l'accouchement, la posologie de lévothyroxine sera réduite à la dose préconceptionnelle et un contrôle de TSH devra être réalisé à 6 semaines post-partum.
 - Les patientes chez qui la lévothyroxine a été initiée pendant la grossesse n'en auront probablement plus besoin en post-partum, d'autant moins que la dose de lévothyroxine est < 50 µg par jour. Si la lévothyroxine est arrêtée, un contrôle de TSH à 6 semaines post-partum est à entreprendre.
- La gestion de l'équilibre thyroïdien en cours de grossesse doit probablement tenir compte aussi du dosage de T4L (même s'il est sujet à discussion) car une étude récente de la *Generation R study* ayant inclus 1 981 enfants (âge médian 10 ans) qui a étudié par IRM cérébrale leur morphologie cérébrale en association avec la fonction thyroïdienne de leur mère pendant la grossesse a montré les éléments suivants :
- les analyses stratifiées pour l'âge gestationnel lors du prélèvement de TSH ont montré une association en forme de « U » inversé de la TSH

maternelle avec le volume de matière grise totale et corticale de l'enfant. Cette association était plus marquée à 8 SG. Cette étude hollandaise montre ainsi que des valeurs de TSH à la fois faible et élevée sont liées à un volume total de matière grise et un volume de corticale plus petits chez l'enfant ;

- le même effet en miroir est observé avec la T4L ;
- elle montre également qu'un impact neurodéveloppemental est plus évident lorsque le désordre thyroïdien maternel est mesuré précocement dans la grossesse [19]. Cet effet est moins marqué dès 14 SA, ce qui explique que la plupart des études d'intervention ont échoué car trop tardives.

Hyperthyroïdie et grossesse

Présentation de la pathologie

L'hyperthyroïdie serait présente chez 1 à 3 % des femmes enceintes mais la prévalence d'une thyrotoxicose clinique est estimée à 0,1 à 0,4 % pendant la grossesse [13].

Les symptômes d'hyperthyroïdie peuvent être difficiles à différencier de ceux de la grossesse normale. Deux signes seraient particulièrement évocateurs : l'absence de prise de poids voire un amaigrissement paradoxal et une tachycardie permanente [7]. Le diagnostic repose sur un dosage de TSH effondrée — à interpréter en relation avec la diminution liée à l'effet TSH-like de l'hCG et l'augmentation de la *Thyroxine Binding Globulin* (TBG) pendant la grossesse — et surtout des hormones libres T4 et T3 élevées. Les anticorps anti-récepteurs de la TSH (ARTSH) sont systématiquement dosés pour éliminer une maladie de Basedow [14].

La maladie de Basedow représente 85 % des cas. Elle est le plus souvent diagnostiquée avant le début de la grossesse, rarement pendant. Son diagnostic repose sur la présence d'arguments cliniques pour une pathologie thyroïdienne auto-immune, un goitre typique, une positivité du dosage des anticorps ARTSH.

Le diagnostic différentiel est la thyrotoxicose gestationnelle transitoire (0,5 à 10 cas pour 1 000 grossesses) évoquée en cas d'hyperthyroïdie clinique et biologique et en l'absence d'auto-immunité thyroï-

dienne. Elle se caractérise par des vomissements incoercibles au premier trimestre de la grossesse responsables d'une perte de poids supérieure à 5 % du poids du corps, d'une déshydratation et parfois d'une cétonurie associée. Elle est liée à l'effet TSH-like de l'hCG et est donc plus fréquente en cas de grossesse gémellaire, môle hydatiforme ou choriocarcinome. Elle évolue favorablement vers une euthyroïdie entre 16 et 20 semaines de grossesse avec normalisation des signes cliniques et du bilan thyroïdien de façon parallèle à la diminution du taux d'hCG [7]. Le traitement de la thyrotoxicose gestationnelle transitoire ou de l'hyperemesis gravidarum est symptomatique : réhydratation, hospitalisation si nécessaire. Les antithyroïdiens de synthèse (ATS) sont rarement nécessaires. La prescription de bêtabloquants peut se discuter [4].

La scintigraphie à l'iode radiomarqué est contre-indiquée pendant la grossesse.

Avis préconceptionnel

Les anticorps ARTSH traversent la barrière placentaire et peuvent, dans de rares cas (0,01 %), être responsables d'une hyperthyroïdie fœtale (anticorps ARTSH stimulants), plus rarement d'hypothyroïdie fœtale (anticorps ARTSH inhibants, exceptionnels). Ils peuvent rester présents (50 % des cas) chez une femme ayant été traitée radicalement (chirurgie ou iode radioactif ¹³¹I) pour une maladie de Basedow avant la grossesse.

Le risque d'hyperthyroïdie fœtale existe quand le taux d'anticorps ARTSH est supérieur ou égal à 3 fois la valeur supérieure de la normale ; d'autres auteurs fixent le seuil au-delà de 2,5 à 5 UI/ml (trousse de deuxième génération).

Risques et conséquences sur la grossesse et sur le fœtus

La thyrotoxicose maternelle non traitée augmente le risque d'accouchement prématuré, de retard de croissance intra-utérin et petit poids de naissance, de prééclampsie, d'insuffisance cardiaque congénitive et de décès in utero [15].

Concernant les risques liés aux antithyroïdiens de synthèse :

- le carbimazole est associé à un risque accru d'aplasie du scalp et d'exceptionnelles atrésies

des choanes et de l'œsophage, de fistules trachéo-œsophagiennes, d'anomalies du septum interventriculaire pendant les deux premiers mois de grossesse [16]; chez la mère, il peut être responsable de pancréatite;

- le propylthiouracile (PTU) au cours de la grossesse peut, dans de rares cas, être responsable de troubles hépatiques parfois sévères [17] nécessitant un suivi spécifique; bien que faible, le risque tératogène du PTU n'est pas nul;
- du fait de leur passage transplacentaire, un surdosage en antithyroïdiens de synthèse chez la mère peut être responsable d'une hypothyroïdie fœtale iatrogène [18], détectable par la mesure de la thyroïde fœtale à l'échographie; inversement, un sous-dosage, autrement dit une hyperthyroïdie insuffisamment contrôlée, peut entraîner une hypothyroïdie centrale congénitale par rétrocontrôle négatif [19];
- le principe est de traiter à la plus petite dose possible d'antithyroïdiens de synthèse permettant une euthyroïdie maternelle avec une T4L dans la zone normale haute.

Risques liés aux anticorps ARTSH de la maladie de Basedow :

- les anticorps ARTSH traversent la barrière placentaire et peuvent stimuler de façon excessive la thyroïde fœtale pendant la seconde moitié de la grossesse et être responsables de façon rare (0,01 % des grossesses) d'une hyperthyroïdie fœtale (anticorps ARTSH stimulants). De façon anecdotique, les anticorps ARTSH peuvent être inhibants et responsables d'une hypothyroïdie fœtale [20];
- le risque d'hyperthyroïdie fœtale existe clairement quand le taux d'anticorps ARTSH est supérieur ou égal à 3 fois la valeur supérieure de la normale.

Risques de la grossesse sur la maladie

La maladie de Basedow est une pathologie auto-immune liée à la présence d'anticorps ARTSH. Les signes de thyrotoxicose peuvent s'aggraver au premier trimestre du fait de l'effet TSH-like de l'hCG. On observe le plus souvent une amélioration clinique pendant la seconde partie de la grossesse du fait d'une diminution des anticorps ARTSH. En revanche, la maladie de Basedow récidive fréquemment après l'accouchement [14].

Prise en charge de la maladie de Basedow

En cas de maladie de Basedow connue avant la grossesse, la possibilité d'une grossesse doit être discutée et la patiente conseillée en fonction des risques et bénéfices des différents traitements (I^{131} , chirurgie, ATS) et du délai de désir de conception. La patiente devrait être euthyroïdienne pour démarrer une grossesse.

- Chez les patientes débutant une grossesse sous ATS : propylthiouracile (PTU) ou méthimazole (MMI) :
 - les patientes doivent en informer leur médecin dès le diagnostic de grossesse;
 - si la patiente est euthyroïdienne sous faibles doses de MMI ($\leq 5-10$ mg par jour) ou de PTU ($\leq 100-200$ mg par jour), l'arrêt des ATS doit être discuté au cas par cas (histoire, taille du goitre, taux d'ARTSH). En cas d'arrêt, un examen clinique et une mesure de TSH et T4L doivent être réalisés toutes les 1 à 2 semaines puis toutes les 2 à 4 semaines si la patiente reste euthyroïdienne aux deuxième et troisième trimestres;
 - en cas de haut risque de thyrotoxicose si les ATS sont arrêtés (récidives fréquentes d'hyperthyroïdie ou doses nécessaires de MMI $> 5-10$ mg par jour ou PTU $> 100-200$ mg par jour pour maintenir l'euthyroïdie) : le PTU est recommandé jusqu'à 16 SA; les patientes sous MMI doivent le plus rapidement possible être mises sous PTU avec un ratio de 1:20 pour la dose (MMI 5 mg par jour = PTU 100 mg 2 fois par jour). Si un traitement doit être maintenu après 16 SG, aucune recommandation n'est établie sur la poursuite du PTU ou le changement pour du MMI, étant donné que ces deux types d'ATS sont associés à des effets indésirables et que le changement de traitement peut déstabiliser l'équilibre thyroïdien.
- Un dosage de TSH et T4L doit être réalisé toutes les 4 semaines chez les patientes sous ATS pendant la grossesse. La posologie d'ATS doit être la plus faible efficace avec objectif de T4L à la valeur supérieure de la norme ou légèrement au-dessus.
- Un régime combiné ATS-lévothyroxine est contre-indiqué pendant la grossesse, car il est source d'hypothyroïdie fœtale (fort passage transplacentaire d'ATS versus faible passage de

T4L). La seule indication est celle d'une mère sans thyroïde (thyroïdectomie ou iodo-thérapie) sous lévothyroxine avec ARTSH entraînant une hyperthyroïdie fœtale.

- Dans les situations exceptionnelles requérant une thyroïdectomie pendant la grossesse, la période optimale est le deuxième trimestre. Si le taux d'ARTSH maternels est élevé (> 3 fois la valeur supérieure de la norme, ou seuil à 2,5–5 UI/l), le fœtus devra être surveillé pendant toute la grossesse (survenue d'une hyperthyroïdie fœtale).
- Dosage du taux d'ARTSH pendant la grossesse :
 - si la patiente a un antécédent de maladie de Basedow traitée par chirurgie ou ^{131}I , un dosage d'ARTSH est recommandé en début de grossesse :
 - si élevé (> 5 UI/l ou > 3 fois la valeur supérieure de la normale), un dosage sera répété entre 18 et 22 SA ou mensuellement;
 - si indétectable ou faible, pas de surveillance nécessaire;
 - si la patiente est traitée par ATS pour une maladie de Basedow, un dosage d'ARTSH est recommandé en début de grossesse;
 - si un traitement par ATS est nécessaire jusqu'en milieu de grossesse, un contrôle des ARTSH est recommandé entre 18 et 22 SA ou mensuellement;
 - si les ARTSH sont élevés entre 18 et 22 SA ou si la patiente requiert un traitement par ATS au troisième trimestre de grossesse, un nouveau dosage d'ARTSH est recommandé entre 30 et 34 SA pour évaluer la surveillance néonatale et postnatale;
 - dans tous les cas, une surveillance mensuelle de la thyroïde fœtale est commencée vers 22 SA.

Traitement d'un nodule toxique

En cas d'hyperthyroïdie liée à un nodule toxique, le traitement repose sur les antithyroïdiens de synthèse avec pour objectif de maintenir la T4 libre maternelle aux valeurs supérieures de la normale.

Suivi en post-partum

Une hyperthyroïdie néonatale doit être recherchée chez tout nouveau-né de mère atteinte de maladie de Basedow avec anticorps ARTSH positifs pen-

dant la grossesse et traitée par antithyroïdiens de synthèse pendant la grossesse. En cas de forme sévère, un traitement sera à discuter.

La maladie de Basedow pouvant être exacerbée en post-partum, un suivi endocrinologique avec contrôle du bilan thyroïdien entre 6 et 12 semaines après l'accouchement est recommandé [1].

Nodules thyroïdiens et cancer thyroïdien

Présentation de la pathologie

Les nodules thyroïdiens sont fréquents : leur prévalence est estimée à 3 à 21 % de la population générale à la palpation, 19 à 67 % en cas de dépistage échographique. Leur physiopathologie reste mal connue mais ils sont plus fréquents chez les sujets de sexe féminin, en situation de carence iodée, en cas d'antécédents familiaux de nodules thyroïdiens ou chez les sujets âgés. Leur prévalence pendant la grossesse varie entre 3 et 21 % [2] et augmente avec la parité.

Entre 5 et 15 % des nodules thyroïdiens sont des cancers thyroïdiens [21]. Ceux-ci dérivent dans la majorité des cas des cellules folliculaires et sont représentés dans 80 à 90 % des cas par un carcinome papillaire de la thyroïde (CPT), 10 à 15 % des cas par un carcinome vésiculaire (CVT), moins de 5 % des cas par un carcinome peu différencié ou un carcinome anaplasique.

Avis préconceptionnel

En cas de découverte préconceptionnelle d'un nodule thyroïdien, la conduite à tenir sera la même que pour tout sujet et il conviendra d'éliminer un cancer thyroïdien avant de démarrer une grossesse.

En cas de cancer thyroïdien diagnostiqué avant une grossesse, celui-ci devra être opéré et considéré comme en rémission avant de débuter une grossesse. En cas de traitement par ^{131}I , il est nécessaire d'attendre 6 mois afin de s'assurer que la fonction thyroïdienne est stable et de confirmer la rémission. Le traitement par ^{131}I n'a pas montré être responsable de troubles de la fertilité ou être associé à un risque accru de malformations congénitales ou fausses couches [22].

Un traitement freinateur de la TSH par lévothyroxine pourra être poursuivi pendant la grossesse.

Suivi de grossesse

Le diagnostic et la prise en charge d'un nodule isolé ou d'un goitre multinodulaire découvert pendant la grossesse ne diffèrent pas de celui de la femme non gravide.

Un dosage de TSH devra être prescrit devant tout nodule, afin au préalable d'éliminer un nodule toxique. Si la TSH est basse et reste basse après 16 SA, une indication théorique de cytoponction sera reportée en post-partum et une scintigraphie thyroïdienne en post-partum avant sa réalisation pourra être discutée si la patiente n'allait pas. La scintigraphie est contre-indiquée pendant la grossesse.

Un dosage de calcitonine n'est recommandé qu'en cas d'histoire familiale de cancer médullaire de la thyroïde.

Une cytoponction devra être entreprise selon les critères échographiques EUTIRADS [4] :

- nodule à haut risque de suspicion de plus de 10 mm ;
- nodule à risque intermédiaire de plus de 15 mm ;
- nodule à faible risque de suspicion de plus de 20 mm.

Risques et conséquences de la maladie sur la grossesse et sur le fœtus

Les nodules (en dehors de nodule toxique, situation d'hyperthyroïdie) ou cancers thyroïdiens n'ont pas d'effet délétère sur le déroulement de la grossesse et le développement fœtal [1, 2].

Risques de la grossesse sur la maladie

La grossesse semblerait, du moins en situation de carence iodée modérée, initier la formation de nodules thyroïdiens et favoriser leur croissance [23]. Ceci pourrait s'expliquer par l'effet TSH-like de l'hCG et les taux élevés d'oestradiol.

Concernant le taux de malignité, les études disponibles, rétrospectives ou avec biais de recrutement, suggèrent que le taux de malignité de ces nodules pendant la grossesse serait similaire voire un peu plus élevé que la population générale. Les

cancers thyroïdiens découverts pendant la grossesse auraient un risque de rechute légèrement plus élevé que ceux découverts en dehors de la grossesse [24]. Il n'y a pas de données montrant un effet délétère de la grossesse sur la survie en cas de cancer thyroïdien différencié découvert pendant la grossesse.

En cas d'antécédent de cancer différencié de la thyroïde, la grossesse ne semble pas modifier le taux de rechute du cancer.

Traitement

Le moment du geste opératoire d'un nodule (pendant la grossesse ou en post-partum précoce) sera discuté en fonction de l'évaluation clinique du risque de cancer et du souhait de la patiente.

- En cas de cytoponction bénigne, pas de nécessité de suivi différent de celui des patientes non enceintes.
- En cas de cytologie indéterminée et en l'absence d'adénopathie métastatique ou d'argument pour des métastases à distance, une chirurgie n'est pas indiquée pendant la grossesse. En cas de suspicion clinique d'agressivité, une chirurgie pourra se discuter pendant la grossesse.
- En cas de diagnostic de cancer thyroïdien pendant la grossesse : s'il est détecté précocement pendant la grossesse, il doit être surveillé échographiquement et une chirurgie sera envisagée pendant la grossesse s'il grossit significativement avant 24 et 26 semaines de grossesse ou si des adénopathies malignes prouvées cytologiquement sont présentes.
- En cas de cancer thyroïdien papillaire différencié traité avant la grossesse :
 - il n'est pas recommandé d'effectuer de dosage de thyroglobuline et de surveillance échographique si la thyroglobuline était au préalable indétectable en l'absence d'anticorps et si l'échographie cervicale ne montrait pas d'anomalie ;
 - en cas de maladie résiduelle ou de récurrence connue (biologique et/ou échographique), une surveillance de thyroglobuline et échographique devra être proposée pendant la grossesse ;
- En cas de microcarcinome papillaire non traité mais surveillé avant une grossesse : une surveillance échographique thyroïdienne maternelle devra être effectuée tous les trimestres.

Suivi en post-partum

Le suivi des nodules et cancers de la thyroïde en post-partum sera le même que pour la population générale. Il sera conseillé à la patiente de reprendre un suivi dans les 3 à 6 mois du post-partum.

Apport iodé et grossesse

Physiopathologie

L'iode est essentiel pour la synthèse des hormones thyroïdiennes, jouant un rôle majeur pour le développement cérébral fœtal. La T4L maternelle est la seule source d'hormone thyroïdienne jusqu'à 13 à 15 SG, date de mise en route de la thyroïde fœtale. Au-delà de 15 SG, l'iode d'origine maternelle reste nécessaire à la synthèse des hormones thyroïdiennes fœtales. Par ailleurs, au premier trimestre de grossesse, la synthèse des hormones thyroïdiennes maternelles est accrue de 20 à 40 % du fait d'une élévation de la TBG (*Thyroxine Binding Globulin*) et d'une augmentation de la clairance de l'iode induites par les œstrogènes [1].

Au cours de l'allaitement maternel, 100 µg par jour d'iode sont utilisés pour les besoins du nouveau-né.

En France, les études épidémiologiques mettent en évidence la présence d'une carence iodée modérée (apports de 50 à 100 µg par jour) au cours de la grossesse [7].

Avis préconceptionnel

Les femmes en âge de procréer devraient avoir un apport iodé d'au moins 150 µg par jour. Il est recommandé en préconceptionnel de prévenir une carence iodée par un apport d'iode de 150 à 200 µg par jour.

Suivi de grossesse

Le dépistage d'une carence iodée repose sur une iodiurie des 24 heures. Elle est normalement de 150 à 250 µg par jour chez la femme enceinte. Ce dépistage n'est intéressant qu'à l'échelle d'une population.

En revanche, d'un point de vue individuel, la carence peut également être suspectée sur un bilan

thyroïdien : élévation de la TSH, du ratio T3L/T4L et diminution de la T4L.

Une supplémentation en iode en cas de carence diagnostiquée pendant la grossesse doit être instituée le plus précocement possible, idéalement avant la fin du premier trimestre (et surtout en préconceptionnel). En pratique, il n'y a pas de test à faire en routine pour ce dépistage en périnatalité. Le principe d'une supplémentation systématique doit être retenu actuellement.

Risques et conséquences de la carence iodée sur la grossesse et sur le fœtus

Les carences iodées sévères peuvent être responsables de goitre, hypothyroïdie, crétinisme, infertilité et fausses couches. Les carences iodées modérées sont responsables d'élévation de la TSH et de goitre chez la mère et le fœtus [25, 26].

Paradoxalement, un excès d'apport iodé peut aggraver une hypothyroïdie chez des sujets à risque (auto-immunité thyroïdienne) ou être responsable d'hyperthyroïdie, si nouvellement introduit chez une femme présentant un goitre multinodulaire par exemple.

Traitement

L'Organisation mondiale de la santé (OMS) recommande chez la femme enceinte ou allaitant un apport iodé de 200 à 300 µg par jour. L'*Endocrine Society* recommande pendant la grossesse et pendant l'allaitement un apport iodé de 250 µg par jour. En pratique, en France, pays de carence modérée en iode, une supplémentation par 200 µg par jour d'iode est nécessaire. Cet apport ne doit pas dépasser 500 µg par jour.

Références

- [1] De Groot L, Abalovich M, Alexander EK, et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and post-partum: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:2543–65.
- [2] Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, et al. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and post-partum. *Thyroid* 2011;21:1081–125.

- [3] Lazarus J, Brown RS, Daumerie C, et al. 2014 European thyroid association guidelines for the management of subclinical hypothyroidism in pregnancy and in children. *Eur Thyroid J* 2014;3(2):76–94.
- [4] Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and the post-partum. *Thyroid* 2017;27(3).
- [5] Poppe K, Bisschop P, Fugazzola L, Minziori G, Unuane D, Weghofer A. 2021 European Thyroid Association Guideline on Thyroid Disorders prior to and during assisted reproduction. *Guidelines Eur Thyroid J* 2020;9:281–95.
- [6] Glinoe D, de Nayer P, Bourdoux P, et al. Regulation of maternal thyroid during pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;71:276–87.
- [7] Caron P. Thyroid dysfunctions and pregnancy. *Presse Med* 2011;40(12 Pt 1):1174–81.
- [8] Soldin OP, Tractenberg RE, Hollowell JG, Jonklaas J, Janicic N, Soldin SJ. Trimester-specific changes in maternal thyroid hormone, thyrotropin, and thyroglobulin concentrations during gestation: trends and associations across trimesters in iodine sufficiency. *Thyroid* 2004;14(12):1084–90.
- [9] Wasserman EE, Nelson K, Rose NR, et al. Maternal thyroid autoantibodies during the third trimester and hearing deficits in children: an epidemiologic assessment. *Am J Epidemiol* 2008;167(6):701–10.
- [10] Ghassabian A, Bongers-Schokking JJ, de Rijke YB, et al. Maternal thyroid autoimmunity during pregnancy and the risk of attention deficit/hyperactivity problems in children: the Generation R Study. *Thyroid* 2012;22(2):178–86.
- [11] Lazarus JH, Bestwick JP, Channon S, et al. Antenatal thyroid screening and childhood cognitive function. *Randomized Controlled Trial, N Engl J Med* 2012;366(6):493–501.
- [12] Casey BM, Thom EA, Peaceman AM, et al. Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. Treatment of subclinical hypothyroidism or hypothyroxinemia in pregnancy. *N Engl J Med* 2017;376(9):815–25.
- [13] Mestman JH. Hyperthyroidism in pregnancy. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2012;19:394–401.
- [14] Glinoe D. Thyroid hyperfunction during pregnancy. *Thyroid* 1998;8:859–64.
- [15] Millar LK, Wing DA, Leung AS, Koonings PP, Montoro MN, Mestman JH. Low birth weight and preeclampsia in pregnancies complicated by hyperthyroidism. *Obstet Gynecol* 1994;84:946–9.
- [16] Clementi M, Di Gianantonio E, Pelo E, Mammi I, Basile RT, Tenconi R. Methimazole embryopathy: delineation of the phenotype. *Am J Med Genet* 1999;83:43–6.
- [17] Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009;19:1167–214.
- [18] Davidson KM, Richards DS, Schatz DA, Fisher DA. Successful in utero treatment of fetal goiter and hypothyroidism. *N Engl J Med* 1991;324:543–6.
- [19] Kempers MJE, van Tijn DA, Van Trotsenburg ASP, de Vijlder JJM, Wiedijk BM, Vulsma T. Central congenital hypothyroidism due to gestational hyperthyroidism: detection where prevention failed. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(12):5851–7.
- [20] McKenzie JM, Zakarija M. Fetal and neonatal hyperthyroidism and hypothyroidism due to maternal TSH receptor antibodies. *Thyroid* 1992;2:155–9.
- [21] Kim D-L, Song K-H, Kim SK. High prevalence of carcinoma in ultrasonography-guided fine needle aspiration cytology of thyroid nodules. *Endocr J* 2008;55:135–42.
- [22] Sawka AM, Goldstein DP, Brierley JD, Tsang RW, Rotstein L, Ezzat S, et al. The impact of thyroid cancer and post-surgical radioactive iodine treatment on the lives of thyroid cancer survivors: a qualitative study. *PLoS ONE* 2009;4, e4191.
- [23] Kung AWC, Chau MT, Lao TT, Tam SCF, Low LCK. The effect of pregnancy on thyroid nodule formation. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1010–4.
- [24] Vannucchi G, Perrino M, Rossi S, et al. Clinical and molecular features of differentiated thyroid cancer diagnosed during pregnancy. *Eur J Endocrinol* 2010;162:145–51.
- [25] Luton D, Alberti C, Vuillard E, Ducarme G, Oury JF, Guibourdenche J. Iodine deficiency in northern Paris area: impact on fetal thyroid mensuration. *PLoS ONE* 2011;6, e14707.
- [26] Glinoe D. Maternal and fetal impact of chronic iodine deficiency. *Clin Obstet Gynecol* 1997;40:102–16.

3.2. Diabètes

H. Affres, P. Chanson, M.-V. Senat

Points clés

- Le pronostic maternofoetal est plus mauvais si le diabète est présent avant la grossesse (type 1 ou type 2), mal contrôlé, à l'origine de complications maternelles.
- Quinze pour cent de ces diabètes gestationnels sont en fait des diabètes de type 2 méconnus.
- La prévalence du diabète de type 2 augmente chez les femmes en âge de procréer.
- Le risque d'acidocétose ne concerne que les patientes diabétiques de type 1 et est de l'ordre de 2 à 3 % au cours de la grossesse.
- Le risque de malformation foetale est directement corrélé à l'hyperglycémie maternelle, reflétée par le taux d'hémoglobine glyquée (HbA1c) à la conception.

Données épidémiologiques

Diabète de type 1

La prévalence du diabète de type 1 est d'environ 0,3 % en France, survenant dans la moitié des cas avant l'âge de 20 ans. Les complications de microangiopathie peuvent donc être présentes chez les femmes en âge de procréer, corrélées à la durée d'évolution du diabète et à son mauvais équilibre antérieur.

Diabète de type 2

La prévalence du diabète de type 2 augmente chez les sujets jeunes, en lien avec l'épidémie d'obésité notamment dans des catégories défavorisées et dans certains groupes ethniques, où le diabète est souvent méconnu. Ainsi, malgré la plus grande facilité d'équilibration du diabète de type 2, les complications foetales et obstétricales sont au moins aussi graves que pour le diabète de type 1 [1].

Diabète gestationnel

Le diabète gestationnel concerne 2 à 20 % des femmes enceintes selon les critères diagnostiques et la population. La définition retenue pour le diabète gestationnel tient compte du risque de macrosomie foetale, corrélé à l'hyperglycémie maternelle [2]. Cette relation étant linéaire, le choix d'un « seuil » pour le diagnostic de diabète gestationnel est difficile et a fait l'objet d'un consensus d'experts (figure 3.1). Environ 15 % de ces diabètes gestationnels sont en fait des diabètes de type 2 méconnus [3], persistant dans le post-partum immédiat. À plus long terme, le risque de développer un diabète ou une intolérance au glucose est important (entre 15 et 35 % selon les populations) [4] et augmente progressivement dans les 30 années suivantes, au point que l'on peut se demander si le diabète gestationnel ne constitue pas une forme précoce de diabète de type 2, avec les mêmes facteurs de risque.

Retentissement de la grossesse sur le diabète

Adaptations physiologiques du métabolisme glucidique

La grossesse normale se caractérise par des adaptations hormonales destinées à assurer un apport en glucose suffisant au fœtus. Au troisième trimestre, la consommation de glucose par le fœtus augmente fortement, ce qui s'accompagne d'une insulino-résistance, compensée par une augmentation de la sécrétion d'insuline. C'est à cette période de la grossesse que se révèle le diabète gestationnel chez les femmes dont la sécrétion d'insuline est insuffisante pour assurer cette compensation. La glycémie à jeun s'abaisse d'environ 1 mmol/l au premier trimestre et l'hémoglobine glyquée s'abaisse

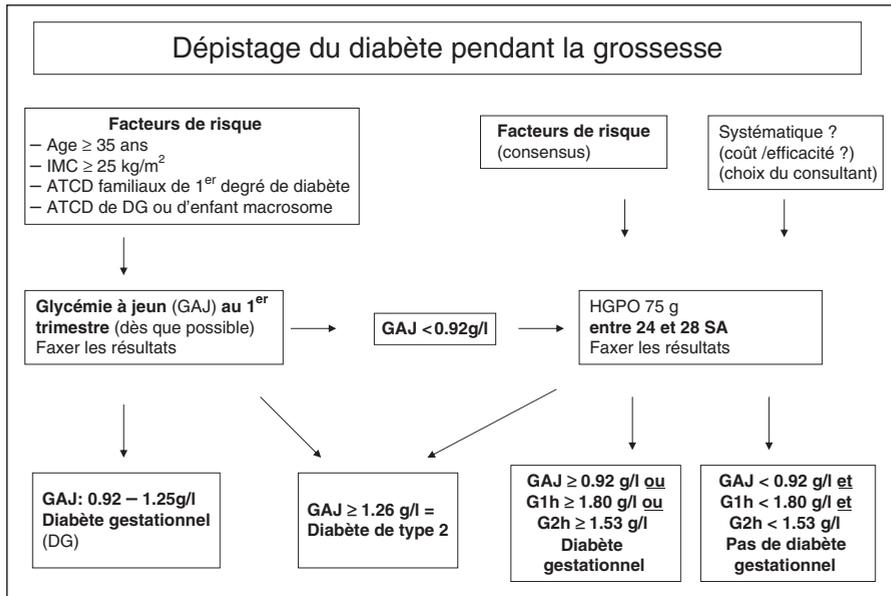


Figure 3.1. Dépistage du diabète pendant la grossesse.

d'environ 1 % à partir du deuxième trimestre. Ces modifications métaboliques expliquent le risque d'hypoglycémie important au premier trimestre chez les patientes diabétiques de type 1, et l'augmentation des doses d'insuline nécessaires au troisième trimestre (d'environ 5 % par semaine à partir de la 16^e semaine, soit un doublement des besoins en insuline à la fin du troisième trimestre).

Complications métaboliques aiguës du diabète au cours de la grossesse

Hypoglycémie

Du fait de la diminution physiologique de la glycémie à jeun pendant la grossesse, le seuil pour définir l'hypoglycémie est $< 0,60$ g/l [5].

Chez les diabétiques de type 1, dont l'insulinosécrétion est inexistante et donc non régulable, les hypoglycémies sont fréquentes en début de grossesse, entre 20 et 70 % [6]. Elles s'expliquent par la baisse des besoins en insuline, de l'ordre de 20 % en début de grossesse et sont favorisées par les exigences thérapeutiques strictes et souvent les vomissements gravidiques. Leur répétition entraîne parfois une désensibilisation, les hypoglycémies étant ressenties pour des valeurs de

plus en plus basses, proches de celles du coma. Les conséquences sur le devenir de la grossesse de ces hypoglycémies sévères ne sont pas prouvées actuellement; en particulier aucune corrélation n'a été montrée avec les malformations congénitales ou les morts in utero chez l'humain [7].

Les patientes diabétiques de type 2 traitées par des doses d'insuline « complémentaires » ont rarement des hypoglycémies, car elles gardent une insulinosécrétion résiduelle endogène régulable. Les hypoglycémies peuvent en revanche s'observer en cas de traitement par sulfamide hypoglycémiant, dont l'effet insulinosécréteur est indépendant de la glycémie.

Acidocétose

L'acidocétose ne concerne que les patientes diabétiques de type 1 et est de l'ordre de 2 à 3 % au cours de la grossesse [8]. Le risque augmente à partir du deuxième trimestre, en raison de l'augmentation physiologique des besoins en insuline et d'une lipolyse accrue. L'acidocétose peut se compliquer de mort fœtale dans 10 à 20 % des cas [9].

Le traitement par pompe à insuline sous-cutanée augmente le risque du fait de l'absence de « réservoir » sous-cutané d'insuline lente en cas de panne de la pompe. L'éducation des patientes doit

donc être renforcée pour prévenir ce risque (fréquence des autocontrôles glycémiques, augmentation des doses d'insuline et « rajouts » d'insuline rapide si nécessaire) et pour traiter cette situation en urgence.

Conséquences de la grossesse sur les complications chroniques du diabète

Complications de macroangiopathie

Elles concernent peu les femmes diabétiques en âge de procréer, mais cette affirmation doit être réévaluée compte tenu de l'augmentation de la prévalence du diabète de type 2 chez les sujets jeunes et obèses, avec parfois des facteurs de risque vasculaire surajoutés, et également du caractère plus tardif des grossesses.

L'insuffisance coronaire non revascularisée reste une contre-indication à la grossesse, avec un risque d'infarctus du myocarde de près de 50 % [10].

Complications de microangiopathie

Rétinopathie

La rétinopathie préexistante s'aggrave quasi constamment pendant la grossesse [11], ce qui justifie une surveillance mensuelle. L'angiographie et le traitement par laser, s'ils sont nécessaires, ne sont pas contre-indiqués [12]. La programmation de la grossesse permet le contrôle systématique du fond d'œil et l'équilibration du diabète avant la grossesse. En effet, la correction très rapide du déséquilibre glycémique en début de grossesse est un facteur aggravant des phénomènes ischémiques [12]. Le risque d'apparition d'une rétinopathie au cours de la grossesse étant de l'ordre de 10 à 20 % [11], il est également justifié, si le fond d'œil est normal en début de grossesse, de le répéter tous les 3 mois puis dans le post-partum.

Néphropathie

Le débit de filtration glomérulaire augmente de façon physiologique pendant la grossesse. Une microalbuminurie peut donc fréquemment apparaître et une protéinurie préexistante se majorer, de façon réversible après l'accouchement. Sur le

long terme, la grossesse ne semble pas accélérer la progression de la néphropathie [13], sauf en cas d'insuffisance rénale préalable [14].

La néphropathie à son tour retentit sur la grossesse avec un risque majoré d'HTA et de prééclampsie.

Ces risques justifient une prise en charge multidisciplinaire impliquant le néphrologue dès la période préconceptionnelle. Le traitement de l'HTA devra être adapté et souvent renforcé au cours de la grossesse, sachant que les inhibiteurs de l'enzyme de conversion et les antagonistes de l'angiotensine II sont contre-indiqués.

Conséquences du diabète sur la grossesse

Complications embryonnaires

Le risque concerne les grossesses où le diabète est présent lors de la conception et de l'organogenèse. Il est directement corrélé à l'hyperglycémie maternelle, reflétée par le taux d'hémoglobine glyquée (HbA1c) à la conception, ce qui justifie la programmation de la grossesse dans des conditions d'équilibre glycémique optimales [15].

Fausse couches précoces

Le risque est multiplié par 4 à 6 par rapport à la population générale, surtout en cas de déséquilibre glycémique en début de grossesse [16].

Malformations congénitales

Elles apparaissent au moment de l'organogenèse, c'est-à-dire durant les 7 premières semaines de la grossesse, et touchent tous les appareils (cardiaque, urinaire, neurologique, squelettique et digestif). La fréquence des malformations graves chez les femmes diabétiques de type 1 varie, selon les études, entre 4 et 10 %. Elle augmente proportionnellement au taux d'HbA1c à la conception [15].

L'hyperglycémie et les corps cétoniques ont un effet tératogène direct confirmé par des études expérimentales. En revanche, il n'y a pas d'effet tératogène démontré des antidiabétiques oraux de type biguanides ou sulfamides hypoglycémisants : ces traitements ne doivent donc pas être arrêtés en tout début de grossesse sans la mise en place concomitante de mesures assurant un contrôle glycémique optimal.

Complications fœtales

Elles peuvent s'observer quel que soit le type de diabète, préexistant ou gestationnel, mais le risque est plus important en cas de diabète préexistant, plus difficile à équilibrer. La survenue de complications augmente de façon linéaire en fonction de l'hyperglycémie maternelle, sans effet « seuil » [2]. Les études d'intervention chez les patientes présentant un diabète gestationnel ont montré qu'un traitement efficace de l'hyperglycémie permettait de réduire certaines de ces complications [17, 18].

Macrosomie

Le taux de macrosomie est élevé, de l'ordre de 20 à 30 %. La macrosomie est définie par un poids de naissance supérieur au 90^e percentile pour l'âge gestationnel, soit plus de 4 kg à terme.

La macrosomie résulte d'un hyperinsulinisme fœtal lui-même secondaire à l'hyperglycémie materno-fœtale [19]. Elle se développe au niveau des tissus insulino-dépendants, notamment le tissu adipeux, se traduisant par une augmentation du périmètre abdominal et du périmètre scapulaire, ce qui explique le risque de dystocie des épaules lors de l'accouchement. La macrosomie peut également entraîner une hypertrophie des organes, notamment du foie, des reins, des surrénales et du cœur : la cardiomyopathie hypertrophique est le plus souvent réversible après la naissance.

La macrosomie est associée à une augmentation du risque de complications néonatales : les hypoglycémies néonatales sont fréquentes et directement corrélées à l'hyperinsulinisme du fœtus. Le nouveau-né de mère diabétique est sensible à l'hypoxie et présente fréquemment une polyglobulie et une hyperbilirubinémie de résorption. Il existe un retard de maturation pulmonaire et d'un risque de détresse respiratoire en cas d'accouchement prématuré. On note également un risque accru d'hypocalcémie et d'hypomagnésémie néonatales [20].

Mort fœtale in utero

La mort fœtale in utero est une complication dramatique dont le risque a considérablement diminué avec le meilleur équilibre du diabète et l'intensification de la surveillance obstétricale en fin de grossesse [10].

Conséquences du diabète sur le déroulement de la grossesse

Hypertension artérielle gravidique et prééclampsie

L'HTA est fréquente chez les femmes diabétiques de type 1, notamment en cas de rétinopathie et surtout de néphropathie, où la fréquence de la prééclampsie est corrélée au degré de l'atteinte rénale, le risque pouvant aller jusqu'à 50 % en cas de protéinurie macroscopique et d'insuffisance rénale [20, 21]. Au cours du diabète de type 2, l'HTA préexistante majeure le risque de toxémie gravidique et d'hypotrophie fœtale.

Un défaut de vascularisation utéro-placentaire favorise le retard de croissance intra-utérin. L'hypotrophie fœtale peut être masquée par la macrosomie due au diabète, d'où l'intérêt des dopplers utérin et ombilical.

Prématurité

Elle est augmentée dans toutes les études, atteignant 25 % [22]. L'hydramnios est une cause classique au cours de la grossesse diabétique. Le mauvais contrôle glycémique en fin de grossesse augmente la prématurité spontanée et surtout induite, surtout en cas d'HTA associée.

Complications infectieuses

Le risque de pyélonéphrite aiguë peut être prévenu par le dépistage systématique des infections urinaires basses et bien entendu leur traitement adapté.

Avis préconceptionnel : programmation de la grossesse

Prévention des malformations congénitales

La grossesse chez la femme diabétique est encore trop souvent non planifiée [1]. Or, seul un équilibre glycémique optimal au moment de la conception et de l'organogenèse (avant 8 SA) permet de limiter le risque de malformations congénitales.

L'objectif pour autoriser la grossesse est une HbA1c < 7 %. Une supplémentation systématique en acide folique, avant le début de la grossesse et pendant les deux premiers mois réduit le risque de malformations de la ligne médiane. Les traitements potentiellement tératogènes doivent être arrêtés : inhibiteurs de l'enzyme de conversion, antagonistes de l'angiotensine II, statines. Quant aux antidiabétiques oraux, il faudrait les remplacer par l'insuline idéalement avant la conception, non pas en raison d'un risque tératogène — qu'il n'y a pas —, mais pour optimiser le contrôle glycémique et éviter une situation de déséquilibre du diabète à leur arrêt en tout début de grossesse.

Bilan du retentissement du diabète

Le dépistage des complications est indispensable, pour organiser leur prise en charge, en collaboration avec l'ophtalmologue et le néphrologue si nécessaire. L'obtention du contrôle glycémique avant la conception permet également de limiter l'aggravation de ces complications pendant la grossesse. L'angiographie rétinienne et le traitement par laser ne sont pas contre-indiqués pendant la grossesse, mais il est préférable que le traitement d'une rétinopathie évoluée soit fait avant plutôt qu'en urgence pendant la grossesse.

Dépistage du diabète de type 2

Le premier niveau de prévention des complications est le dépistage du diabète lui-même, recommandé chez toute femme en âge de procréer ayant des facteurs de risque. Les facteurs de risque de diabète de type 2 sont les mêmes que pour le diabète gestationnel (figure 3.1). En effet, la mesure de la glycémie à jeun lors de la première consultation obstétricale, proposée pour le dépistage du diabète, ne permet pas d'éviter les complications embryonnaires si ce diabète était mal contrôlé à la conception.

Dans tous les cas, la programmation de la grossesse chez une femme diabétique implique la nécessité d'une contraception efficace, tant que l'équilibre glycémique optimal n'est pas obtenu. La recherche du taux d'HbA1c idéal (< 6,5 voire 6 %) n'est pas toujours possible à atteindre en pratique : il faut alors éviter une attitude trop rigide pouvant

conduire au découragement et à une grossesse débutée dans de mauvaises conditions.

Traitements diabétologiques

Objectifs glycémiques

Ils sont proches de la normoglycémie [23] (figure 3.2).

L'autosurveillance des glycémies capillaires permet à la patiente et aux soignants impliqués de s'assurer que les objectifs glycémiques sont atteints et d'adapter le traitement de façon immédiate ou pour les jours suivants. La fréquence des glycémies capillaires est au minimum de quatre par jour en cas de diabète gestationnel (à jeun le matin et postprandiale 2 heures après le début de chaque repas) et de six par jour (avant et après chaque repas) chez les patientes diabétiques de type 1 et parfois de type 2. Chez les diabétiques de type 1, une surveillance nocturne de la glycémie capillaire peut également être conseillée, ainsi qu'une recherche de cétonurie le matin, et en cas d'hyperglycémie importante. Les techniques de mesure continue de la glycémie (« capteurs » de glucose) sont d'une grande utilité et devraient être systématiquement proposées aux diabétiques de type 1 sous insulinothérapie intensive en début de grossesse [24].

Diététique

L'alimentation doit être équilibrée pour assurer les besoins physiologiques de la grossesse (au minimum 1 500 kcal par jour en cas de surpoids maternel, le plus souvent aux alentours de 2 000 kcal par jour), excluant les sucres rapides sauf en cas d'hypoglycémie, et comportant 50 % de glucides complexes, 35 % de lipides et 15 % de protéides. Il est souhaitable de fractionner les apports glucidiques en proposant deux ou trois collations, en proposant par exemple de garder le fruit du repas pour le prendre dans l'après-midi et au coucher. Ces conseils diététiques permettent très souvent d'atteindre les objectifs glycémiques en cas de diabète gestationnel et sont parfois suffisants chez une patiente diabétique de type 2 au début de la grossesse [25].

L'activité physique est également encouragée dans la mesure du possible.

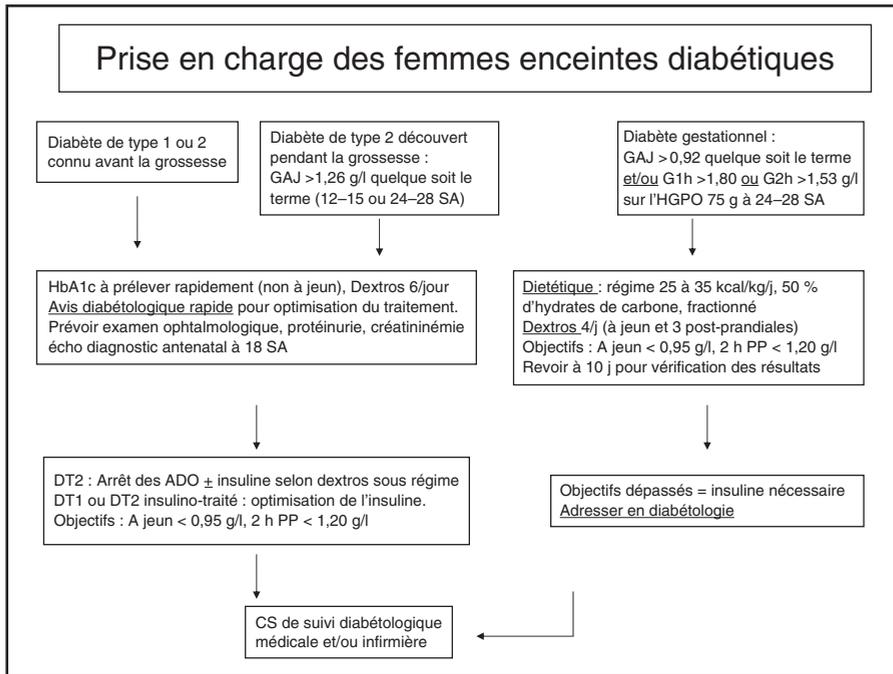


Figure 3.2. Prise en charge des femmes enceintes diabétiques.

Insuline

L'insuline et ses analogues ne passent pas la barrière placentaire.

Chez les patientes diabétiques de type 1, le schéma basal-bolus est obligatoire, l'insuline basale étant assurée par deux injections d'insuline intermédiaire (NPH) ou une injection d'insuline lente, et les bolus par une injection d'insuline d'action rapide avant chaque repas, des « suppléments » d'insuline rapide pouvant être aussi effectués en période postprandiale pour corriger une hyperglycémie. Les analogues rapides de l'insuline (aspartate et lispro) permettent de mieux contrôler les glycémies postprandiales. L'utilisation des analogues lents de l'insuline (glargine, detemir) est actuellement admise pendant la grossesse [26], d'autant plus qu'ils ont un moindre risque hypoglycémique.

L'insulinothérapie sous-cutanée continue par pompe externe permet d'obtenir une meilleure stabilité des glycémies et d'atteindre les objectifs stricts en évitant les hypoglycémies sévères, mais le devenir de la grossesse est identique quelles que soient les modalités de l'insulinothérapie [24, 27].

Chez les diabétiques de type 2 et en cas de diabète gestationnel, du fait de l'insulinosécrétion endogène, l'équilibre glycémique est plus facile à obtenir. Lorsqu'une insuline basale est nécessaire, on prescrira une insuline NPH le soir au coucher, dont la dose sera adaptée aux résultats de la glycémie à jeun le matin. Les doses d'analogues rapide seront adaptées aux résultats des glycémies postprandiales. En cas d'insulinorésistance majeure, la pompe à insuline peut aussi être un moyen d'administrer les fortes doses d'insuline nécessaires en fin de grossesse.

Antidiabétiques oraux

Ils n'ont pas à ce jour d'autorisation de mise sur le marché pendant la grossesse; l'insuline demeure donc le traitement de référence [28].

La metformine traverse le placenta, mais n'a pas d'effet tératogène [29]. Cependant, elle permet rarement à elle seule d'atteindre les objectifs glycémiques recommandés pendant la grossesse [30].

Le glibenclamide traverse la barrière transplacentaire selon les études les plus récentes et a été associé à une augmentation de la fréquence

des hypoglycémies néonatales. De ce fait, la non-infériorité de ce traitement comparativement à l'insuline sur les complications néonatales du diabète gestationnel n'a pas été démontrée [31]. L'efficacité sur le contrôle glycémique maternel est équivalente à celle de l'insuline dans les études randomisées [31–33].

Suivi de grossesse : surveillance obstétricale

Les consultations obstétricales mensuelles permettent la surveillance du poids, la pression artérielle, le dépistage d'une protéinurie, d'une infection urinaire — un autodépistage supplémentaire par bandelettes sera expliqué si besoin (figure 3.3).

Surveillance échographique du fœtus

La première échographie, entre 11 et 14 SA, est indispensable pour préciser le terme. La deuxième échographie, entre 20 et 24 SA, permet de

détecter des malformations fœtales et pourra être complétée en cas de doute par une échographie cardiaque fœtale [5]. La troisième échographie, entre 32 et 34 SA, permet d'évaluer la biométrie fœtale, la quantité de liquide amniotique et le placenta. Le doppler des artères utérines et ombilicale est recommandé à l'échographie des deuxième et troisième trimestres en cas de microangiopathie diabétique, d'HTA ou de retard de croissance intra-utérin.

Surveillance de la vitalité fœtale

Elle est systématique à partir de 32 SA en cas de diabète de type 1 ou de type 2, afin de réduire le risque de mort fœtale in utero [34]. L'enregistrement du rythme cardiaque fœtal (RCF) peut être organisé en ambulatoire, une fois par semaine à partir de 32 SA, puis deux fois par semaine à partir de 34 SA, voire plus fréquemment si les objectifs glycémiques ne sont pas atteints. En cas de diabète gestationnel bien équilibré et sans autre facteur de risque, la prise en charge est identique à celle d'une grossesse normale [35] (figure 3.3).

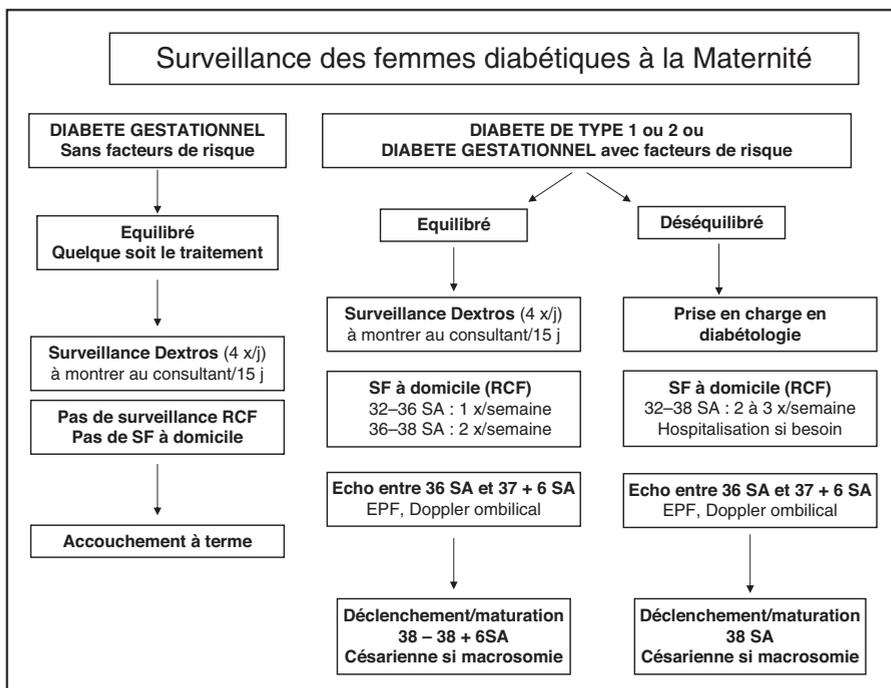


Figure 3.3. Surveillance des femmes diabétiques à la maternité.

Accouchement

Le contrôle optimal des glycémies maternelles pendant l'accouchement est essentiel, afin de diminuer le risque d'hypoglycémie chez le nouveau-né (figure 3.2) [36]. Le protocole comprend une perfusion glucosée associée à une insulinothérapie intraveineuse, soit à la seringue électrique soit par bolus horaire, adaptée aux glycémies capillaires effectuées toutes les heures, de façon à maintenir une glycémie comprise entre 4 et 6 mmol/l. Chez une patiente diabétique de type 1, on peut poursuivre l'insulinothérapie basale par voie sous-cutanée, y compris à la pompe, en remplaçant l'insuline prandiale par la voie intraveineuse tant que la patiente est à jeun. L'adaptation du débit de la pompe à insuline par « sensor » glycémique (circuit en boucle fermée ou « pancréas artificiel ») pendant l'accouchement semble très prometteuse pour améliorer le temps passé dans la cible et limiter les hypoglycémies maternelles en post-partum immédiat [24]. La présence d'un pédiatre sur place est indispensable pour la prise en charge des éventuelles hypoglycémies du nouveau-né.

Le terme

Dans la mesure du possible, l'accouchement doit avoir lieu à terme afin de limiter la morbidité néonatale liée à la prématurité. En raison du risque d'hyperglycémie et de cétose, l'utilisation des corticoïdes doit être très prudente, sous surveillance intensive des glycémies capillaires et protocole d'insulinothérapie renforcé.

En cas de diabète gestationnel bien contrôlé sous régime seul ou avec de petite dose d'insuline, il n'y a pas d'indication à déclencher l'accouchement avant terme [36]. En cas de diabète de type 1 ou 2 ou de diabète gestationnel mal équilibré, le déclenchement est conseillé entre 38 et 39 SA, afin de limiter le risque de mort foetale en fin de grossesse [35, 36].

Voie d'accouchement

Le taux de césarienne est encore très élevé, principalement en raison de la morbidité et des complications obstétricales engendrées par le diabète [5].

Une césarienne peut être programmée pour éviter le risque de dystocie des épaules si l'estimation du poids foetal (EPF) par échographie après 36 SA est supérieure à 4,5 kg ou si la circonférence abdominale du foetus est supérieure à 36 cm.

Suivi en post-partum (figure 3.4)

L'insulinorésistance, majorée au troisième trimestre, est levée dès l'accouchement : il faut donc immédiatement diminuer les doses d'insuline au moins de moitié pour éviter les hypoglycémies chez les femmes diabétiques de type 1 ou 2. La surveillance des glycémies capillaires sera poursuivie pour adapter les doses d'insuline, avec des objectifs moins stricts que pendant la grossesse. Chez les diabétiques de type 1, le schéma basal-bolus doit être maintenu. Pour les diabétiques de type 2, les hypoglycémisants oraux sont théoriquement contre-indiqués si la femme allaite, mais on peut souvent arrêter l'insuline rapide, en maintenant ou non l'insuline basale, si les conseils diététiques restent bien suivis. Pour les diabètes gestationnels, on arrête l'insuline à l'accouchement, en surveillant d'autant plus qu'on soupçonne un diabète de type 2 méconnu [3]. Après tout diabète gestationnel, il faut prescrire un dépistage du diabète dans les 3 mois après la grossesse, par une glycémie à jeun ou mieux une HGPO 75 g, mais aussi refaire une glycémie à jeun tous les 2 ou 3 ans et surtout avant toute nouvelle grossesse. Chez ces femmes à haut risque de diabète, le post-partum est un moment favorable à la prévention par les mesures hygiéno-diététiques. Enfin, la patiente ne quittera pas la maternité sans qu'ait été envisagée sa contraception ultérieure : c'est déjà l'occasion d'insister sur la nécessité de programmation d'une éventuelle future grossesse.

Conclusion

Malgré des progrès indéniables dans la prise en charge de la grossesse chez les femmes diabétiques, il persiste d'importantes limites à l'amélioration du pronostic maternofoetal : le dépistage du diabète de type 2 chez les femmes « à risque », la

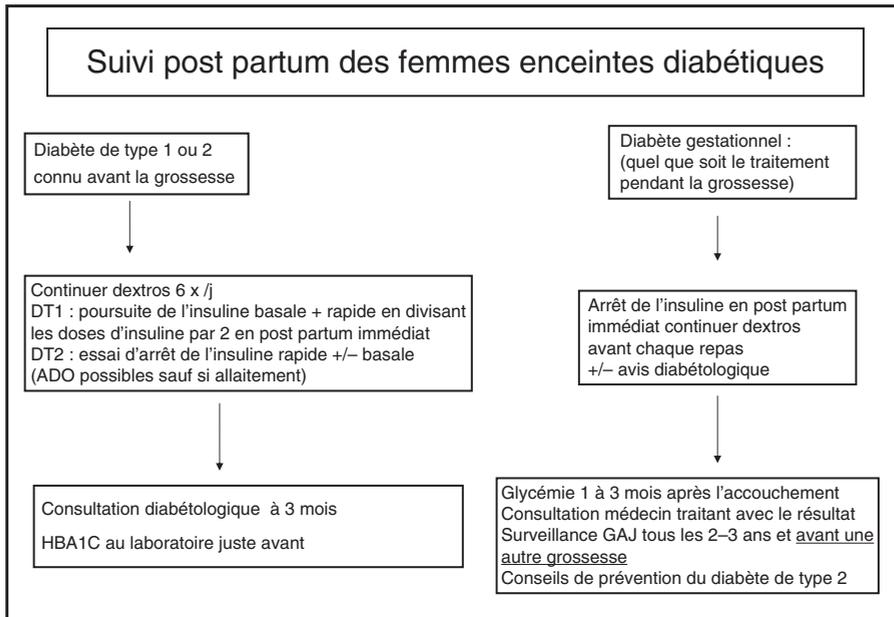


Figure 3.4. Suivi post-partum des femmes enceintes diabétiques.

programmation de la grossesse, l'amélioration des outils et de l'éducation thérapeutiques doivent faire l'objet de tous les efforts. Pour les patientes diabétiques, la grossesse est souvent un moment privilégié dans la prise en charge de la maladie chronique, grâce à leur motivation et à la valorisation de leurs efforts pour atteindre la normoglycémie.

Références

- [1] Balsells M, Garcia-Patterson A, Gich I, Corcoy R. Maternal and foetal outcome in women with type 2 versus type 1 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;94:4284-91.
- [2] Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, et al. HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes. *N Engl J Med* 2008;358:1991-2002.
- [3] Schaefer-Graf UM, Buchanan TA, Xiang AH, et al. Clinical predictors for a high risk for the development of diabetes mellitus in the early puerperium in women with recent gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:751-6.
- [4] Vambergue A, Dognin C, Boulogne A, et al. Increasing incidence of abnormal glucose tolerance in women with prior abnormal glucose tolerance during pregnancy. DIAGEST 2 study. *Diabetic Med* 2008;25:58-64.
- [5] Lepercq J, Timsit J. Diabète pré-gestationnel. In: *Traité de diabétologie*. Paris: Médecine-Sciences Flammarion; 2005. p. 773-83.
- [6] Evers IM, Ter Braak EW, De Valk HW, et al. Risk indicators predictive for severe hypoglycaemia in the first trimester of type 1 diabetic pregnancy. *Diabetes Care* 2002;25:554-9.
- [7] Ter Braak WMT, Evers IM, Erkelens DW, Visser GHA. Maternal hypoglycemia during pregnancy in type 1 diabetes: maternal and fetal consequences. *Diabetes Metab Res Rev* 2002;18:96-105.
- [8] Chauhan SP, KG Perry J, McLaughlin BN, et al. Diabetic ketoacidosis complicating pregnancy. *J Perinatol* 1996;16:173-5.
- [9] Ramin KD. Diabetic ketoacidosis in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1999;26:481-8.
- [10] Tchobroutsky C. Diabète sucré et grossesse. In: *Endocrinologie, nutrition et maladies métaboliques*. Paris: Flammarion Médecine-Sciences; 1999. p. 118-9.
- [11] Axer-Siegel R, Hod M, Kink-Cohen S, et al. Diabetic retinopathy during pregnancy *Ophthalmology* 1996;103:1815-9.
- [12] The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive diabetes treatment on the progression of diabetic retinopathy in insulin-dependent diabetes mellitus. *Arch Ophthalmol* 1995;113:36-51.

- [13] The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Effect of pregnancy on microvascular complications in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care* 2000;23:1084–91.
- [14] Landon ML. Diabetic nephropathy and pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 2007;50:998–1006.
- [15] Suhonen L, Hiilesmaa V, Teramo K. Glycaemic control during early pregnancy and fetal malformations in women with type 1 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2000;43:79–82.
- [16] Mills JL, Simpson JL, Driscoll SG, et al. Incidence of spontaneous abortion among normal women and insulin-dependant diabetic women whose pregnancies were identified within 21 days of conception. *N Engl J Med* 1988;319:1617–23.
- [17] Landon MB, Spong CY, Thom E, et al. A multicenter randomized trial of treatment for mild gestational diabetes. *N Engl J Med* 2009;361:1339–48.
- [18] Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, et al. for the Australian Carbohydrate Intolerance Study in Pregnant Women (ACHOIS). Trial Group. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2005;352:2477–86.
- [19] Pedersen J. Weight and length at birth of infants of diabetic mothers. *Acta Endocrinol* 1954;16:330–42.
- [20] Reece EA, Sivan E, Francis G, Homko CJ. Pregnancy outcomes among women with and without diabetic microvascular disease versus non-diabetic controls. *Am J Perinatol* 1998;15:549–55.
- [21] Duckitt K, Harrington D. Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies. *BMJ* 2005;330:565.
- [22] Blondel B, Breart G, du Mazaubrun C, et al. The perinatal situation in France. Trends between 1981 and 1995. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 1997;26:770–80.
- [23] Metzger BE, Buchanan TA, Coustan DR, et al. Summary and recommendations of the Fifth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2007;30(Suppl. 2):S251–60.
- [24] Yamamoto JM, Murphy HR. Emerging technologies for the management of type 1 diabetes in pregnancy. *Current Diabetes Reports* 2018;18:4.
- [25] Tieu J, Crowther CA, Middleton P. Dietary advice in pregnancy for preventing diabetes mellitus. *Cochrane Data Base Syst Rev* 2008;2, CD006674.
- [26] Lepercq J, Jacqueminet S, Hieronimus S, et al. Use of insulin glargine throughout pregnancy in 102 women with type 1 diabetes. *Diabetes Metab* 2010;36:209–12.
- [27] O'Neill SM, Kenny LC, Khashan AS, et al. Different insulin types and regimens for pregnant women with pre-existing diabetes. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;2, CD011880.
- [28] Anon. American Diabetes Association. 14. Management of diabetes in pregnancy: Standards of Medical Care in Diabetes – 2019. *Diabetes Care* 2019;42(Suppl. 1):S165–72.
- [29] Gilbert C, Valois M, Koren G. Pregnancy outcome after first-trimester exposure to metformin: a meta-analysis. *Fertil & Steril* 2006;86:658–63.
- [30] Rowan JA, Hague WM, Gao W, et al. for the MiG Trial Investigators. Metformin versus insulin for the treatment of gestational diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2003–15.
- [31] Senat MV, Affres H, Letourneau A, et al. Effect of glyburide vs subcutaneous insulin on perinatal complications among women with gestational diabetes: a randomized clinical trial. *JAMA* 2018;319:1773–80.
- [32] Langer O, Conway DL, Berkus MD, et al. A comparison of glyburide and insulin in women with gestational diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2000;343:1134–8.
- [33] Affres H, Senat MV, Letourneau A, et al. Glyburide therapy for gestational diabetes: Glycaemic control, maternal hypoglycaemia, and treatment failure. *Diabetes Metab* 2020;101210.
- [34] Bismuth E, Bouche C, Caliman C, et al. Management of pregnancy in women with type 1 diabetes mellitus: Guidelines of the French-Speaking Diabetes Society (SFD). *Diab & Metab* 2012;38:205–16.
- [35] Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF). Recommandations pour la pratique clinique : le diabète gestationnel. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2010;39:S1–342.
- [36] Taylor R, Lee C, Kyne-Grzebalski D, et al. Clinical outcomes of pregnancy in women with type 1 diabetes. *Obstet Gynecol* 2002;99:537–41.

3.3. Adénome à prolactine

G. Plu-Bureau, S. Perol, B. Raccah-Tebeka

Points clés

- L'hyperprolactinémie est une cause majeure d'infertilité liée aux troubles de la fonction gonadique.
- Une pathologie tumorale est facilement éliminée par une IRM hypophysaire.
- Les traitements par agonistes dopaminergiques restaurent une ovulation et sont le plus souvent interrompus dès le diagnostic de grossesse.
- La cabergoline est devenue l'agoniste dopaminergique de choix étant à la fois mieux tolérée et plus efficace.
- Le rythme de surveillance pendant la grossesse dépend de la taille de l'adénome, de son traitement avant la grossesse et de la symptomatologie clinique.
- Le dosage de prolactine n'est jamais utile en cours de grossesse.
- Seule la survenue de symptômes (céphalées, troubles visuels) en cours de grossesse justifie la réalisation d'une IRM sans injection de gadolinium et l'éventuelle reprise du traitement médicamenteux, qui est possible pendant la grossesse.
- En cas de macroadénome, une surveillance spécialisée pluridisciplinaire est recommandée.
- Dans un grand nombre de cas, le prolactinome est guéri après la grossesse.

L'adénome à prolactine est caractérisé par une production autonome de prolactine due à une tumeur hypophysaire bénigne de taille variable [1]. Sa localisation précise dans la selle turcique et ses rapports avec les organes de voisinage prennent toute leur importance pendant la grossesse. En effet, la grossesse augmente progressivement les taux d'œstrogènes, pour atteindre un pic au cours du troisième trimestre entraînant des modifications majeures de l'hypophyse. Les taux circulants de prolactine augmentent progressivement et le volume de l'hypophyse croît physiologiquement de façon linéaire d'environ 0,08 mm par semaine de grossesse aboutissant, à terme, à un doublement

du volume hypophysaire [2]. Ces modifications physiologiques associées à l'effet stimulant de l'œstradiol peuvent augmenter la taille de l'adénome, conduisant à un effet de masse notamment sur le chiasma optique. Toute femme ayant un adénome hypophysaire doit donc être spécifiquement conseillée avant de débiter une grossesse et doit être d'autant plus surveillée que l'adénome est volumineux. Ce chapitre a été complété grâce aux très récentes recommandations de l'*European Society of Endocrinology* [3].

Adénome à prolactine

Définition

L'adénome à prolactine, encore appelé prolactinome, est la tumeur hypophysaire sécrétante la plus fréquente. Il s'agit d'une prolifération des cellules lactotropes antéhypophysaires à l'origine de tumeurs bénignes. On distingue les microadénomes mesurant moins de 10 mm, des macroadénomes de plus de 10 mm parfois menaçants du fait de la proximité des voies optiques ou de l'envahissement de structures adjacentes. Pathologie principalement féminine (ratio homme/femme : 1:4), ses relations avec l'axe gonadotrope et les œstrogènes sont complexes, imposant une gestion particulière de la contraception, de l'infertilité et de la grossesse.

Épidémiologie

Parmi les adénomes hypophysaires, 40 % sont des prolactinomes. Leur incidence est estimée à 5 pour 10 000 et leur prévalence varie, suivant les études, entre 1 à 7 pour 10 000 [4, 5]. Les autres étiologies d'hyperprolactinémies sont représentées principalement par les causes médicamenteuses; l'hypothyroïdie, l'insuffisance rénale ou les autres tumeurs hypothalamo-hypophysaires ou pathologies cérébrales à l'origine d'un syndrome de déconnexion sont des causes moins fréquentes.

Physiopathologie

La synthèse et la sécrétion de prolactine par les cellules lactotropes sont soumises à une régulation négative par la dopamine d'origine hypothalamique à travers le système porte hypothalamo-hypophysaire. À l'inverse, les œstrogènes, le TRH (*Thyrotropin Releasing Hormone*), l'EGF (*Epidermal Growth Factor*) et les antagonistes du récepteur de la dopamine en favorisent la synthèse et la sécrétion. La prolactine a pour rôle principal d'induire et maintenir la lactation. En dehors de cette hypersécrétion physiologique, la découverte d'une hyperprolactinémie impose la recherche d'un adénome hypophysaire.

La prolactine en excès entraîne d'importantes altérations de la fonction gonadotrope et cela via plusieurs mécanismes. L'hyperprolactinémie est à l'origine de la diminution de l'amplitude et de la fréquence des pulses de LH, elle-même secondaire à l'inhibition induite de la sécrétion pulsatile de GnRH [6]. La prolactine agit également directement au niveau ovarien avec une action sur les cellules de la granulosa [7]. Elle stimule l'expression de la 3 β -hydroxy-déshydrogénase, enzyme clé dans la biosynthèse de la progestérone, et inhibe la synthèse de l'aromatase et l'action stimulante de la FSH sur l'activité de cette dernière. L'hyperprolactinémie inhibe ainsi directement au niveau ovarien la sécrétion œstrogénique et la production de progestérone [8].

Diagnostic

Clinique

L'altération de la fonction gonadotrope, même pour des élévations modérées des taux de prolactine, explique que le diagnostic chez la femme soit souvent précoce. En effet, les troubles du cycle dominant bien souvent le tableau clinique, pouvant aller jusqu'à l'aménorrhée [9]. Lorsque s'y associe d'emblée une galactorrhée, qu'elle soit spontanée ou provoquée, le diagnostic est simple et quasi certain. Parfois, la découverte de l'hyperprolactinémie se fera à l'occasion d'un bilan d'infertilité ou de fausses couches à répétition. Plus rarement, un syndrome tumoral pouvant associer à des degrés divers céphalées et troubles visuels conduit au diagnostic. Il s'agit alors plus souvent de patientes sous contraception œstroprogestative masquant les troubles menstruels.

Biologie

Le dosage de la prolactine est simple et permet d'établir rapidement le diagnostic d'hyperprolactinémie si celui-ci trouve un chiffre supérieur à la norme du laboratoire (habituellement > 25 ng/ml). Un consensus d'experts de la SFE indique qu'en raison d'une possibilité d'élévation de la prolactine liée au stress, le dosage doit être idéalement pratiqué au repos, mais il n'apparaît pas nécessaire de le réaliser à jeun ou de privilégier un moment spécifique du cycle menstruel. Un taux supérieur à 200 ng/ml est d'emblée très évocateur d'une étiologie tumorale. Les tests biologiques dynamiques n'apportent pas de bénéfices au simple dosage de base pour établir le diagnostic d'hyperprolactinémie.

Certaines hyperprolactinémies sont physiologiques, en particulier lors de la grossesse et de l'allaitement, situations où la prolactine peut être multipliée d'un facteur 2 à 10. Il n'est donc habituellement pas recommandé de doser cette hormone dans ces situations.

Il peut aussi exister des hyperprolactinémies biologiques sans répercussion clinique. Elles sont suspectées en cas de cycles spontanés réguliers. Il s'agit des macroprolactinémies, où sont dosés des dimères (*big*-prolactine de 48 à 56 kDa) ou des polymères (*big-big*-prolactine de plus de 100 kDa). Ces formes circulantes sont habituellement biologiquement inactives. Cette interférence, lorsqu'elle est évoquée, doit faire réaliser une chromatographie du sérum aboutissant facilement au diagnostic.

La découverte d'un prolactinome impose la réalisation d'un bilan hypophysaire complet. Celui-ci permet de dépister une sécrétion hormonale associée, le plus souvent d'hormone de croissance ou plus rarement de TSH, mais aussi de s'assurer de l'absence de retentissement sur les autres axes hypophysaires (insuffisance thyroïdienne et corticotrope). La découverte d'une anomalie hormonale associée nécessite une prise en charge thérapeutique spécifique par un endocrinologue, afin d'ajuster les différents traitements substitutifs.

Imagerie

Toute hyperprolactinémie biologique doit faire rechercher un adénome hypophysaire. Sauf circonstances cliniques particulières (prise médicamenteuse, grossesse, allaitement, etc.), une IRM

centrée sur la région hypophysaire doit être réalisée. Elle sera pratiquée avec injection de gadolinium et pondération T1, T2. Classiquement, les adénomes hypophysaires présentent un signal iso- ou hypo-intense en séquence T1 et iso- ou hyperintense en T2 rehaussé après injection du produit de contraste [2]. La taille tumorale permet de distinguer les microadénomes mesurant moins de 10 mm des macroadénomes supérieurs à 10 mm. Chez la femme, les prolactinomes sont plus volontiers des petites tumeurs en raison de l'impact clinique de l'hyperprolactinémie. Il existe une assez bonne corrélation entre les taux de prolactinémie et le volume tumoral; une discordance radio-biologique doit faire émettre d'autres hypothèses diagnostiques comme un syndrome de déconnexion. L'IRM permet également d'évaluer l'extension suprasellaire vers le chiasma optique, infrasellaire vers le sinus sphénoïdal et latérosellaire vers le sinus caverneux. Un examen ophtalmologique complet avec étude du champ visuel à l'appareil de Goldmann permet d'en apprécier le retentissement sur les voies optiques, notamment si l'adénome est proche du chiasma.

Traitement

Les agonistes dopaminergiques (bromocriptine, cabergoline, principalement) sont les traitements médicaux des adénomes hypophysaires à prolactine [1]. Le choix se porte souvent vers la cabergoline, agoniste de longue durée d'action, du fait de sa meilleure tolérance, sa plus grande efficacité sur les anomalies du cycle et sur le volume tumoral. Cette molécule sera utilisée à la plus faible posologie efficace jusqu'à confirmation de la grossesse [3]. Dans certains cas, le traitement peut faire appel à la neurochirurgie par voie trans-sphénoïdale s'il existe une forme résistante au traitement médical, une intolérance aux différentes molécules, si le pronostic visuel est engagé ou si la patiente a des difficultés à la bonne observance d'un traitement médicamenteux prolongé. La chirurgie est cependant moins efficace, avec normalisation de la prolactinémie chez 70 à 80 % des microadénomes et seulement 30 à 40 % des macroprolactinomes avec un risque de panhypopituitarisme postopératoire [3].

Avis préconceptionnel

Risque de la grossesse sur la taille de l'adénome

L'hyperprolactinémie engendre des perturbations du cycle, de l'ovulation et donc de la fertilité. Les agonistes dopaminergiques permettent une restauration des cycles ovulatoires dans 80 à 90 % des cas [10–13]. L'association à une contraception efficace est donc recommandée en l'absence de projet de grossesse ou jusqu'à ce que cette dernière soit autorisée. En effet, au cours de toute grossesse on assiste, sous l'effet de l'inflation œstrogénique, à :

- une hyperplasie des cellules lactotropes responsable d'une augmentation de la prolactinémie. Ainsi, les concentrations de prolactine sérique peuvent atteindre des taux 6 à 10 fois supérieurs à la limite supérieure des normes au deuxième et troisième trimestre respectivement avec des taux jusqu'à 300 ng/ml à terme [3];
- une hypertrophie hypophysaire, sans conséquence en l'absence de pathologie hypophysaire mais qui prend toute son importance en cas de prolactinome avec une augmentation du volume tumoral.

Ainsi, un bilan morphologique s'impose avant d'autoriser une grossesse dont la prise en charge varie en fonction du volume tumoral initial (figure 3.5). En cas de microadénome, la grossesse est le plus souvent autorisée sans restriction. En cas de macroadénome, l'autorisation de grossesse ne sera donnée qu'après réduction du volume tumoral qu'elle soit médicale ou chirurgicale, en particulier s'il existe une extension suprasellaire avec risque d'atteinte du chiasma optique. De plus, s'il existe un déficit des autres axes antéhypophysaire (thyrotrope et/ou corticotrope en particulier), une prise en charge endocrinologique spécifique doit être maintenue durant toute la grossesse pour en adapter les traitements substitutifs.

Risques des traitements médicamenteux chez la femme

Les agonistes dopaminergiques sont parfois utilisés au long cours et la question de leur tolérance se pose [14]. Il a ainsi été rapporté des cas de valvulopathies notamment chez des sujets parkinsoniens utilisant ces molécules, avec cependant

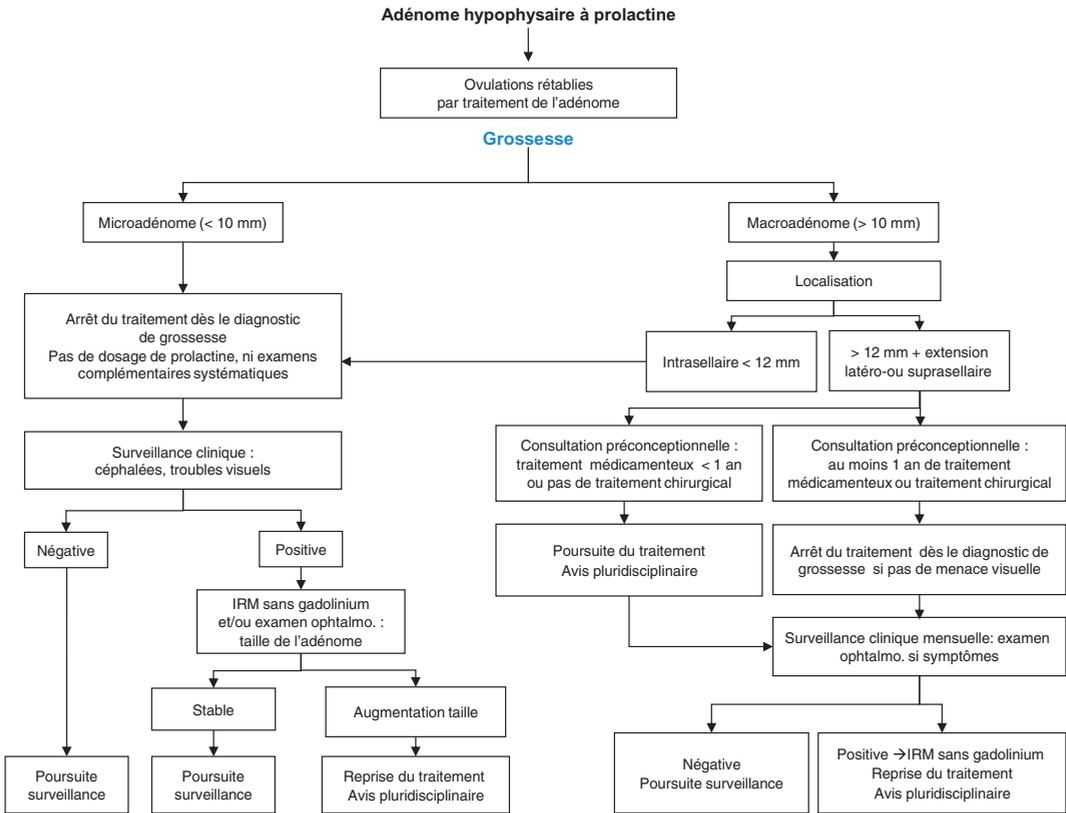


Figure 3.5. Adénome à prolactine et grossesse : conduite à tenir.

des doses cumulées bien nettement supérieures à celles utilisées en cas de prolactinomes. Dans une récente étude de cohorte, les patients traités par cabergoline pour un prolactinome n'avaient pas plus de pathologie valvulaire que les contrôles [3]. Une échographie cardiaque à la recherche d'une pathologie valvulaire pourra néanmoins être pratiquée par précaution chez les patientes traitées depuis de nombreuses années par de fortes doses de cabergoline, avant de débiter une grossesse.

Risques des traitements médicamenteux sur la grossesse

Les courtes expositions habituelles aux agonistes dopaminergiques en début de grossesse, de 4 à 6 semaines puisqu'ils sont le plus souvent interrompus dès le diagnostic de grossesse, ne semblent pas augmenter les risques de fausse couche spontanée, de grossesse extra-utérine, de maladie throphoblastique ou de grossesse multiple [3].

Risques des traitements médicamenteux chez le fœtus

Les agonistes dopaminergiques traversent la barrière placentaire et la question de l'exposition du fœtus lors de la période de l'organogenèse se pose. Dans une étude reprenant 6000 grossesses avec utilisation de bromocriptine, aucune augmentation de l'incidence des malformations fœtales ou des fausses couches spontanées n'a été rapportée [15]. De même, il n'existait pas de répercussions chez des enfants âgés de 9 ans exposés in utero à cette molécule [16]. Nous disposons maintenant de données concernant la cabergoline (www.lecrat.org). Dans une étude prospective, il n'avait pas été retrouvé d'anomalie à la naissance chez les enfants de 80 mères dont le traitement avait été interrompu à 5 semaines de grossesse [17]. Les études de suivi des enfants jusqu'à l'âge de 12 ans exposés lors de la vie fœtale à la cabergoline ne montrent pas d'augmentation du risque

d'anomalies du développement [3]. Il semble donc qu'une exposition précoce à la bromocriptine ou à la cabergoline durant la grossesse ne soit pas délétère. À l'inverse, il n'existe pas de données suffisantes concernant l'impact de deux autres agonistes dopaminergiques (quinagolide et pergolide), qui ne doivent donc pas être utilisés lorsqu'il existe un projet de grossesse [18]. Les recommandations de la Société américaine d'endocrinologie et de la Société française d'endocrinologie sont d'interrompre les traitements antiprolactinémians dès le diagnostic de grossesse sauf cas particuliers. Ils peuvent cependant être réintroduits en cours de grossesse en cas d'apparition d'un syndrome tumoral.

Suivi de grossesse

En cas de microadénome

En cas de désir de grossesse, un bilan hypophysaire radiologique et biologique récent doit confirmer le diagnostic de microadénome et son bon contrôle hormonal. Le traitement par agoniste dopaminergique est maintenu afin d'obtenir des ovulations de qualité nécessaires à la fécondation. Les recommandations internationales s'accordent avec celles de la Société française d'endocrinologie pour indiquer aux patientes d'interrompre leur thérapeutique dès le diagnostic de grossesse [11, 13, 19]. En effet, le risque de complications, principalement celle de l'augmentation menaçante du volume tumoral, est exceptionnel, estimé entre 0,5 à 2 % en cas de microadénome à prolactine.

Aucun examen complémentaire n'est recommandé à titre systématique lors de la grossesse. Le dosage de la prolactine n'a aucun intérêt et ne doit pas être réalisé; en effet, son taux augmente systématiquement en cours de grossesse, sans lien avec une augmentation du volume tumoral. La réalisation d'une IRM centrée sur l'hypophyse et/ou d'un examen ophtalmologique avec champ visuel est réservée aux patientes symptomatiques. Dans une méta-analyse incluant 457 patientes, le risque d'augmentation symptomatique du volume tumoral était estimé à 2,6 % [15]. Dans les études fondées sur une imagerie systématique, le risque d'accroissement tumoral était cependant légèrement supérieur entre 4,5 à 5 % [20].

L'apparition ou l'aggravation de céphalées ou de troubles visuels doit en revanche motiver la prescription d'une IRM sans injection de gadolinium et d'un examen ophtalmologique. Une augmentation symptomatique du volume tumoral impose la reprise d'un traitement par cabergoline du fait de sa meilleure tolérance, sa plus grande efficacité et sa plus longue durée d'action [3]. L'absence d'amélioration des symptômes ou du volume tumoral peut faire discuter un traitement chirurgical, mais celui-ci reste exceptionnel et doit être discuté en réunion de concertation pluridisciplinaire. De plus, si la patiente est proche du terme, un déclenchement peut être raisonnable avant d'envisager une sanction chirurgicale.

Plus rarement, l'IRM hypophysaire permet de découvrir une apoplexie hypophysaire avec hémorragie intratumorale conduisant à une prise en charge spécifique. Le panhypopituitarisme induit impose la mise en route rapide des traitements substitutifs des différents axes hypophysaires, régulièrement ajustés tout au long de la grossesse, lors de l'accouchement puis dans le post-partum.

En cas de macroadénome

Plusieurs situations doivent être individualisées car de pronostics très différents [11, 13]. En cas de macroadénome traité chirurgicalement ou médicalement depuis plus d'un an avec une extension suprasellaire peu menaçante pour les voies optiques, le risque d'augmentation tumoral est faible, autour de 5 %. L'interruption du traitement médicamenteux est proposée, moyennant une surveillance clinique rapprochée. En revanche, si le traitement médical a été instauré depuis moins d'un an ou s'il existe une extension supra- ou latérosellaire, le maintien de l'agoniste dopaminergique tout au long de la grossesse est recommandé du fait du risque évolutif, estimé entre 20 et 30 %.

La surveillance en cours de grossesse s'impose dans tous les cas de macroadénomes. Elle était trimestrielle systématique à la fois au niveau clinique mais aussi du champ visuel. Les dernières recommandations de l'*European Society of Endocrinology* ont modifié cette surveillance [3]. Ainsi, celle-ci comporte une évaluation de la symptomatologie clinique mensuelle conduisant éventuellement à la réalisation d'un examen ophtalmologique avec champ visuel et OCT (tomographie par cohérence

optique), qui permet d'analyser la rétine et le nerf optique. Toute suspicion de développement tumoral impose la pratique d'une IRM hypophysaire sans injection de gadolinium. Un accroissement du volume de l'adénome nécessite une reprise thérapeutique, préférentiellement par cabergoline. La chirurgie, par voie transphénoïdale, peut être indiquée en cas de traitement médicamenteux inefficace chez des patientes symptomatiques par augmentation du volume tumoral (troubles de la vision ou céphalées sévères). La chirurgie est à éviter au premier trimestre de la grossesse mais peut être proposée au troisième trimestre en cas de nécessité. Le traitement par radiothérapie n'est jamais indiqué durant la grossesse.

Conséquences de la grossesse sur l'adénome hypophysaire

Au décours de la grossesse, une diminution de l'hyperprolactinémie est souvent rapportée, pour certains auteurs chez plus de 50 % des femmes. Une réduction du volume tumoral ainsi qu'une guérison est possible. Cette évolution est à rapporter aux modifications vasculaires de la grossesse entraînant une nécrose de la tumeur [10, 21]. Une étude récente a analysé le suivi à long terme de 143 grossesses chez 91 femmes ayant un adénome à prolactine dont 10 macroadénomes [22]. Dans 68 % des cas, aucun traitement n'a été réintroduit après 60 mois de suivi. Aucune augmentation de la taille tumorale n'a été observée par IRM 3 à 6 mois après l'accouchement. Seulement trois des femmes ayant un macroadénome avaient repris le traitement dopaminergique. De même, l'étude de Dominique et al. rapporte une normalisation du taux de prolactine sans traitement chez 41 % des 73 femmes évaluées [23]. De plus, les taux de prolactine après la grossesse sont dans la plupart des cas plus bas qu'avant la grossesse.

La grossesse a donc souvent un effet positif sur cette pathologie. La guérison n'est pas exceptionnelle.

Suivi en post-partum

En post-partum immédiat se pose le problème de l'autorisation de l'allaitement. Il faut là encore distinguer le cas du microadénome de celui du macroadénome [10].

En cas de microadénome, l'allaitement est autorisé sans restriction. Ce dernier entraîne même souvent une rémission secondaire de l'hyperprolactinémie.

En cas de macroadénome, l'allaitement peut dans certains cas être autorisé, repoussant ainsi la reprise du traitement antidopaminergique. Deux situations cliniques doivent être distinguées :

- si la grossesse s'est déroulée sans aucun signe clinique tumoral et si le macroadénome est purement intrasellaire non menaçant pour les voies optiques, l'allaitement peut être autorisé ;
- en revanche, si le traitement antidopaminergique a été repris pendant la grossesse ou si l'extension de l'adénome menace le chiasma optique, l'allaitement est contre-indiqué.

Dans le post-partum plus tardif, il est impératif de prévoir un bilan hypophysaire biologique et morphologique, afin d'apprécier l'évolution de l'adénome : disparition, augmentation ou stabilité. Les études retrouvent dans 40 % des cas en moyenne une disparition des prolactinomes après la grossesse et l'allaitement (46 % pour les microadénomes et 26 % pour les macroadénomes). Une évaluation entre 1 mois et 3 mois après la fin de l'allaitement comprend un examen clinique, un dosage de prolactine et une IRM hypophysaire. En cas de guérison, une récurrence peut cependant se rencontrer à distance dans 65 % des cas (recommandations ESE [3]).

Références

- [1] Delemer B. Adénomes à prolactine: diagnostic et prise en charge. *Presse Med* 2009;38:117-24.
- [2] Soto-Ares G, Cortet-Rudelli C, Delaire C, Pruvo JP. Pituitary adenomas and pregnancy: morphological MRI features. *J Radiol* 2002;83:329-35.
- [3] Luger A, Broersen LHA, Biermasz NR, et al. Functioning and non functioning pituitary adenomas in pregnancy. An ESE clinical practice guidelines 2021. <https://www.ese-hormones.org/media/3084/ese-clinical-practice-guideline.pdf>.
- [4] Colao A, Lombardi G. Growth-hormone and prolactin excess. *Lancet* 1998;352:1455-61.
- [5] Daly AF, Rixhon M, Adam AF, et al. High prevalence of pituitary adenomas: a cross-sectional study in the province of Liège. *Belgium J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:4769-75.
- [6] Sauder SE, Frager M, Case GD, et al. Abnormal patterns of pulsatile luteinizing hormone secretion in women with hyperprolactinemia and amenorrhea:

- responses to bromocriptine. *J Clin Endocrinol Metab* 1984;59:941–8.
- [7] Ramasharma K, Li CH. Human pituitary and placental hormones control human insulin-like growth factor II secretion in human granulosa cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987;84:2643–7.
- [8] Demura R, Ono M, Demura H, et al. Prolactin directly inhibits basal as well as gonadotropin-stimulated secretion of progesterone and 17 beta-estradiol in the human ovary. *J Clin Endocrinol Metab* 1982;54:1246–50.
- [9] Christin-Maitre S, Delemer B, Touraine P, Young J. Adénomes à prolactine et œstrogènes : grossesse, contraception, traitement hormonal estroprogestatif. *Ann Endocrinol* 2007;68:106–12.
- [10] Molitch ME. Prolactinoma in pregnancy. *Best Pract & Res Clin Endocrinol Metab* 2011;25:885–96.
- [11] Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, et al. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:273–88.
- [12] Casanueva FF, Molitch ME, Schlechte JA, et al. Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas. *Clin Endocrinol* 2006;65:265–73.
- [13] Brue T, Delemer B, et al. Diagnostic et prise en charge des hyperprolactinémies : Consensus d'experts de la Société française d'Endocrinologie (SFE). *Med Clin Endocrinol Diab* 2008;9:1–7.
- [14] Fatfouta I, Delotte J, Mialon O, Isnard V, Bongain A. Adénome à prolactine : du désir de grossesse à l'accouchement. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2013;42:316–24.
- [15] Molitch ME. Pituitary disorders during pregnancy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2006;35:99–116.
- [16] Raymond JP, Goldstein E, Konopka P, et al. Follow-up of children born of bromocriptine-treated mothers. *Horm Res* 1985;22:239–46.
- [17] Ono M, Miki N, Amano K, et al. High-dose cabergoline therapy for hyperprolactinemic infertility in women with micro- and macroprolactinomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:2672–9.
- [18] Webster J, Piscitelli G, Polli A, et al. For the cabergoline comparative study group. A comparison of cabergoline and bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemic amenorrhea. Cabergoline Comparative Study Group. *N Engl J Med* 1994;331:904–9.
- [19] Caron P. Grossesse associée à un adénome hypophysaire sécrétant ou non sécrétant: conduite à tenir. *Mises au point cliniques d'endocrinologie* 2008;69–78.
- [20] Gillam MP, Molitch MP, Lombardi G, et al. Advances in the treatment of prolactinomas. *Endocr Rev* 2006;27:485–534.
- [21] Bricaire C, Kerlan V, Kuttenn F, Mauvais-Jarvis P. La grossesse, une modalité de guérison des adénomes à prolactine? Dix-huit observations *Presse Med* 1998;17:2117–9.
- [22] Auriemma RS, Perone Y, Di Sarno A, et al. Results of a single-center observational 10-year survey study on recurrence of hyperprolactinemia after pregnancy and lactation. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:372–9.
- [23] Domingue ME, Devuyt F, Alexopoulou O, Corvilain B, Maiter D. Outcome of prolactinoma after pregnancy and lactation: a study on 73 patients. *Clin Endocrinol* 2014;80(5):642–8.

3.4. Insuffisance surrénale

M.-V. Sénat, J.-F. Young

Points clés

- La grossesse constitue un surrisque de décompensation aiguë lorsque le diagnostic d'insuffisance surrénale est méconnu.
- Le diagnostic est difficile car les signes cliniques sont parfois les mêmes que ceux de la grossesse (vomissement, asthénie, hypotension, etc.).
- Au moindre doute diagnostique, après réalisation rapide des explorations hormonales simples, une substitution par hydrocortisone sera mise en route sans tarder.

La survenue d'une insuffisance surrénale (IS) chez une femme enceinte est un événement heureusement rare, mais potentiellement grave du fait de la vulnérabilité cardiovasculaire et métabolique qu'entraîne l'état gravide. Ce terrain constitue donc un surrisque de décompensation aiguë lorsque le diagnostic d'IS est méconnu. La rareté de l'IS est responsable d'une méconnaissance des présentations de cette maladie par les médecins en général mais aussi dans le milieu obstétrical, où des priorités médicales nettement plus fréquentes occupent l'attention des équipes soignantes. À cette rareté s'ajoute l'existence de signes cliniques confondants qui sont fréquents chez les femmes enceintes (nausées, vomissements, tendance à l'hypotension) mais qui constituent aussi le mode de présentation habituel de l'IS. Ainsi, lorsque l'IS n'est pas connue, un retard diagnostique est malheureusement souvent la règle. Ce dernier aboutit à une aggravation de l'état clinique de la femme enceinte pouvant mettre en jeu le pronostic maternel et fœtal. Au moindre doute diagnostique, après avoir procédé rapidement à des explorations hormonales simples, une substitution par hydrocortisone sera mise en route sans tarder. Cette prise en charge sera optimale s'il existe une coordination étroite entre les gynécologues obstétriciens et les endocrinologues où chacun va apporter son expertise spécifique.

Lorsque le diagnostic d'IS a été fait préalablement à la grossesse, la situation est plus facile. En effet, la substitution hormonale, accompagnée d'une éducation thérapeutique adéquate et d'une

carte d'IS, permet le déroulement normal de la grossesse sans intervention particulière. Chez un certain nombre de patientes, les doses du traitement substitutif doivent être augmentées pour maintenir l'équilibre thérapeutique perturbé par la grossesse [1, 2]. Pendant l'accouchement ou une césarienne qui sont des situations de stress physique, la décompensation peut être aisément prévenue par l'administration transitoire de fortes doses de cortisol par voie parentérale.

Insuffisance surrénale

Définition

L'IS est définie par un état morbide où il existe un déficit du fonctionnement du cortex surrénalien, qui est la région de cette glande où sont synthétisés le cortisol (glucocorticoïde de l'espèce humaine), l'aldostérone (principal minéralocorticoïde) et des précurseurs androgéniques (déhydroépiandrostérone, ou DHEA, et son dérivé sulfate le SDHEA). Dans l'IS, le déficit en cortisol peut être isolé, avec une sécrétion d'aldostérone conservée, s'il s'agit d'une IS secondaire à un déficit en ACTH hypophysaire — on parle d'IS centrale ou « haute », cf. infra. Dans l'IS primitive, dite maladie d'Addison, il existe dans l'immense majorité des cas un double déficit en cortisol et en aldostérone. La sévérité de la maladie est liée ici au déficit en cortisol qui est aggravé par celui en aldostérone. L'IS primitive a donc un potentiel de gravité supérieur à l'IS secondaire.

Cadres étiologiques

Dans l'IS, on distingue deux grands cadres étiologiques qui posent des problèmes diagnostiques et thérapeutiques particuliers.

Insuffisance surrénale dite primitive (ISP)

Il s'agit de maladies où le cortex est lésé ou détruit de façon plus ou moins complète par des processus

Tableau 3.1. Principales causes d'insuffisance surrénale primitive ou secondaire.

Insuffisance surrénale primitive (maladie d'Addison)	Insuffisance surrénale secondaire par déficit corticotrope*
<ul style="list-style-type: none"> – Auto-immune (80 %) : <ul style="list-style-type: none"> • Femme (3:1), terrain personnel et familial de maladies auto-immunes (hypothyroïdie, diabète de type 1, etc.) • Petites surrénales au scanner • Anticorps anti-21-hydroxylase positifs – Tuberculose (10 à 20 %) : <ul style="list-style-type: none"> • Adrénoleucodystrophie (touche les garçons) • Immunodéprimé (VIH ++, diabétique) • Transplanté, antécédent de tuberculose • Surrénales calcifiées, signes radiographiques de tuberculose – Métastases surrénaliennes et lymphome – Autres : infection du VIH – Blocs enzymatiques (bloc en 21 classique, le plus fréquent) 	<ul style="list-style-type: none"> – Corticothérapie chronique +++ – Adénome ou autre tumeur hypophysaire – Signes d'insuffisance antéhypophysaire, céphalées, troubles visuels – Importance de l'IRM hypophysaire – Hypophysite lymphocytaire, fin de grossesse et post-partum +++ – Syndrome de Sheehan (accouchement avec hémorragie massive et choc, exceptionnel en France)

* Déficit hypophysaire en ACTH.

pathologiques d'origine auto-immune, infectieuse, inflammatoire ou tumorale ou par des agressions thérapeutiques médicamenteuses ou chirurgicales (tableau 3.1). Il existe ici des lésions diffuses de la glande affectant les trois zones du cortex [3]. La conséquence est habituellement un déficit global de la production hormonale de la surrénale qui aboutira à une double carence en cortisol et en aldostérone qui explique toute sa sévérité. Deux examens de première ligne sont réalisés dans ce contexte : le scanner des surrénales et la mesure des anticorps anti-21-hydroxylase circulants [3]. La difficulté au cours de la grossesse pour arriver au diagnostic étiologique découle de la contre-indication à réaliser un scanner des surrénales qui est l'examen le plus performant pour déceler des lésions bilatérales (tumeurs, hypertrophie ou calcifications), orientant par exemple vers une tuberculose, des métastases ou au contraire devant une atrophie du cortex vers une ISP auto-immune. Chez la femme enceinte, le scanner des surrénales peut être remplacé par une IRM des surrénales dont la sensibilité est correcte, alors que l'échographie de la loge surrénale ne permet habituellement de déceler que des lésions bilatérales de grande taille.

Insuffisance surrénale secondaire (ISS), ou déficit corticotrope

Les ISS résultent d'un dysfonctionnement des zones fasciculée et réticulée du cortex consécutif à une sécrétion absente ou insuffisante de l'hormone trophique ACTH par les cellules corticotropes de l'antéhypophyse [3]. Il s'agit ici de maladies hypothalamo-hypophysaires d'origine médicamenteuse (corticoïdes), tumorale, inflammatoire ou résultant de lésions thérapeutiques chirurgicales ou post-radiques (tableau 3.1). Dans ce contexte et en dehors d'une corticothérapie au long cours, il faut insister sur l'imagerie par IRM de la région hypophysaire qui est l'examen crucial au plan étiologique. La réalisation d'une IRM, tout à fait possible chez la femme enceinte, est particulièrement importante lorsque l'ISS est suspectée en fin de grossesse ou au moment de l'accouchement, car il s'agit là de périodes à risque où la survenue d'ISS suite à des apoplexies hypophysaires et d'hypophysites lymphocytaires est plus fréquente (figure 3.6).

Dans ce cadre, il existe un déficit prédominant ou exclusif en cortisol qui peut être complet, tandis que la sécrétion d'aldostérone est dans la grande majorité des cas conservée. Dans ce contexte, d'autres déficits hypophysaires seront recherchés,

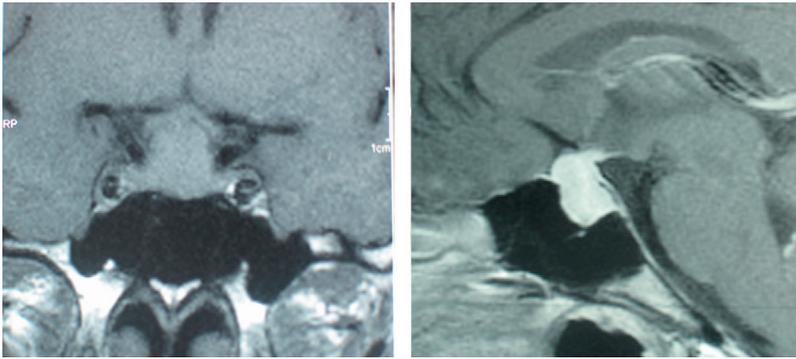


Figure 3.6. Aspect en IRM hypophysaire (coupe coronale à gauche et coupe sagittale à droite) chez une patiente vers le 8^e mois de grossesse présentant une hypophysite lymphocytaire.

L'imagerie hypophysaire a été réalisée devant des céphalées intenses et une hypotension artérielle. La mesure du cortisol sérique a montré un taux très bas ($2 \mu\text{g/dl}$; $N = 8\text{--}22$) le matin. Au moment du diagnostic, la glycémie était à 2 mmol/l et la natrémie à 128 mmol/l .

surtout une insuffisance thyroïdienne, où le déficit en TSH aboutit à une hypothyroïdie « centrale ». Un déficit en prolactine peut être responsable d'une absence de montée laiteuse et donc de l'impossibilité d'allaiter.

Conséquences et risques de l'insuffisance surrénale indépendamment de la cause et du contexte de grossesse

Sur le plan vasculaire

La carence en cortisol va entraîner une baisse du tonus artériel adrénergique. Le cortisol est en effet responsable de l'induction de l'expression des récepteurs adrénergiques indispensables au maintien de la pression artérielle. Cette vasoplégie fait déjà courir un risque d'hypotension artérielle qui peut dans les situations aiguës conduire à un collapsus vasculaire [4–8].

Métabolisme glucidique

Le cortisol joue aussi un rôle crucial au niveau de la néoglucogénèse hépatique et permet de maintenir la production hépatique de glucose dans les situations de jeûne ou de stress. De ce fait, la carence en glucocorticoïde caractérisant l'ISP ou l'ISS peut exposer en cas de décompensation aiguë à une hypoglycémie parfois profonde pouvant conduire à un coma [3].

Troubles ioniques

Le déficit en cortisol va être responsable d'une augmentation de l'hormone antidiurétique (ADH) par dé-répression du gène codant le précurseur de cette neuro-hormone. L'augmentation de l'ADH va aboutir à un état d'anti-diurèse qui sera responsable d'une hyperhydratation intracellulaire et donc d'une hyponatrémie [3, 4, 8]. S'ajoutera un effet rénal du déficit en cortisol au niveau des aquaporines 2 du tube contourné distal rénal qui va exacerber l'effet de l'ADH sur la réabsorption d'eau et aggraver la tendance à l'hyponatrémie [9].

Le déficit en aldostérone est responsable d'une altération de la réabsorption du sodium au niveau du tube contourné distal rénal. Il s'ensuit une perte urinaire de sodium qui va provoquer une déshydratation extracellulaire. Celle-ci aura deux conséquences délétères : d'une part une aggravation de l'hypotension artérielle par l'hypovolémie obligatoirement associée à la déshydratation extracellulaire; d'autre part, une majoration de l'hyponatrémie par l'augmentation majeure de l'ADH stimulée elle aussi par la déshydratation extracellulaire.

Le déficit aigu en aldostérone, caractéristique de l'ISP, va aussi entraîner une perte de l'excrétion rénale physiologique de potassium. Il s'ensuivra une accumulation pathologique des ions K^+ , et donc une hyperkaliémie [3]. Celle-ci est dangereuse car elle peut entraîner des troubles du rythme cardiaque graves comme des fibrillations

ventriculaires responsables d'asystolie qui peuvent être mortelles dans les hyperkaliémies majeures.

Présentation clinique et biologique de l'insuffisance surrénale non traitée, en dehors de la grossesse

Il est utile pour les soignants susceptibles de prendre en charge une femme enceinte avec déficit surrénalien connu de bien connaître la présentation clinique de l'IS de façon à dépister une décompensation de la maladie avant que le tableau clinique s'aggrave. La connaissance de cette sémologie clinique est aussi intéressante pour évoquer, avant aggravation, le diagnostic chez une femme enceinte dont l'affection n'a pas préalablement été diagnostiquée. La difficulté tient au fait que des nombreux signes cliniques et biologiques sont aussi observés dans l'état gravide. C'est leur caractère inhabituellement prononcé qui doit attirer l'attention. Ces signes cliniques sont résumés dans le [tableau 3.2](#). L'asthénie prononcée est un signe très prévalent mais qui malheureusement manque de spécificité. L'amaigrissement, lorsqu'il est réel, est aussi un signe cardinal qui doit attirer l'attention de tout soignant. Il doit toujours inquiéter chez une femme enceinte et faire évoquer une IS parmi d'autres endocrinopathies comme un diabète décompensé, une hyperthyroïdie ou une hypercalcémie sévère [10]. Les nausées et les vomissements associés à des douleurs abdominales sont d'autres signes d'IS qui témoignent en plus d'un stade avancé de la maladie. L'hypotension artérielle, dont les mécanismes ont été expliqués plus haut, est aussi une manifestation classique qui reflète un certain degré de gravité [4-8]. L'existence d'une mélanodermie sera un argument en faveur d'une ISP, alors que la pâleur plaidera pour une ISS ([figure 3.7](#)).

Sur le plan ionique, un des signes majeurs de l'IS est l'hyponatrémie. Les mécanismes sous-jacents ont été expliqués plus haut. L'ISP doit être évoquée si à l'hyponatrémie s'associe une natriurèse augmentée [3]. En cas d'ISS, la natriurèse est variable en fonction des apports sodés; elle peut être dimi-

Tableau 3.2. Signes cliniques et biologiques des insuffisances surrénales primitive et secondaire.

Signes communs aux insuffisances surrénales primitive et secondaire
<ul style="list-style-type: none"> – Asthénie – Anorexie, amaigrissement – Hypotension artérielle avec hypotension orthostatique – Troubles digestifs (nausées et vomissements, douleurs abdominales) – Hypoglycémie (surtout dans les ISS avec insuffisance antéhypophysaire globale) – Cortisol de base ou sous stimulation bas
Signes en faveur d'une insuffisance surrénale primitive
<ul style="list-style-type: none"> – Mélanodermie (figure 3.7) – Pathologie auto-immune associée – Hyperkaliémie – Hyponatrémie avec déshydratation extracellulaire (insuffisance rénale fonctionnelle, hémococoncentration avec protides et hématoctrite élevés) – ACTH élevée
Signes en faveur d'une insuffisance surrénale secondaire
<ul style="list-style-type: none"> – Pâleur cutanée (figure 3.7) – Signes d'atteinte tumorale hypophysaire : céphalées, troubles visuels (diminution acuité et atteinte du champ visuel) – Hyponatrémie de dilution (urée, créatinine basses) – Kaliémie normale – ACTH basse ou « normale » (inappropriée à l'effondrement du cortisol)

nuée en cas de vomissements répétés. L'hyperkaliémie est un signe biologique qui oriente vers l'ISP et en même temps un marqueur de gravité. Dans l'ISS, l'hyponatrémie de dilution est accompagnée d'une baisse de l'urée et de l'acide urique, alors que dans l'ISP la déshydratation extracellulaire peut aboutir à une hypoperfusion rénale et donc à une augmentation de l'urée supérieure à celle de la créatinine, ce qui signe l'insuffisance rénale fonctionnelle.



Figure 3.7. Insuffisance surrénale chez deux femmes.

À gauche, insuffisance surrénale secondaire par tumeur hypophysaire avec la pâleur caractéristique. À droite, insuffisance surrénale primitive (maladie d'Addison) avec la mélanodermie typique.

Outils disponibles pour le diagnostic hormonal de l'insuffisance surrénale

Pour le diagnostic d'une ISP, le dosage concomitant matinal de base de l'ACTH et du cortisol sériques constitue le test diagnostique de première ligne [3]. En cas de baisse significative du cortisol associée à une augmentation importante de l'ACTH, le diagnostic d'ISP est facilement posé. Dans les ISP débutantes partielles, le diagnostic est un peu plus délicat car les médecins n'ont pas le réflexe de demander un dosage d'ACTH. Il nécessite de faire le matin un test dynamique de stimulation non agressif comme le Synacthène®. En cas de suspicion d'ISS, le test de première ligne est toujours la mesure matinale du couple cortisol/ACTH sérique. Dans les cas typiques où le cortisol est très bas ($< 3 \mu\text{g}/\text{dl}$), le diagnostic d'IS est aisément posé. L'origine centrale (hypothalamo-hypophysaire) de l'IS est ici établie devant l'absence d'élévation de l'ACTH matinale. Cette hormone hypophysaire peut être très basse, ce qui rend le diagnostic particulièrement facile. Cependant, même si l'ACTH est dans la zone des «valeurs normales» devant un cortisol bas, le diagnostic d'ISS est posé. C'est lorsque le déficit est partiel que l'on fait appel aux

tests dynamiques de stimulation, qui ont une place en deuxième ligne. Plusieurs tests dynamiques ont été proposés chacun ayant des atouts et des inconvénients.

Influence de la grossesse sur les fonctions corticosurrénales maternelles

La grossesse a, chez une femme en bonne santé, des effets considérables sur le fonctionnement de la surrénale [4–8, 11–14]. Tout d'abord, l'élévation majeure de l'estradiol va induire au niveau hépatique une augmentation très importante de la production de la protéine porteuse du cortisol (CBG, *Cortisol Binding Globulin*). Celle-ci va entraîner une augmentation des concentrations de cortisol total circulant chez la femme enceinte, ce qui aura comme corollaire de modifier les valeurs normales de cortisol qui vont être supérieures à celle de la femme non enceinte [11–14]. Outre ce phénomène, on observe une augmentation du facteur hypothalamique CRH (*Corticotropin Releasing Hormone*) et de l'hormone pituitaire ACTH qui, en fin de grossesse, va contribuer à une élévation des cortisols libres sérique, salivaire et urinaire [8]. Le mécanisme de l'élévation de ces hormones de la commande corticotrope n'est pas complètement élucidé. Il est possible que l'état gravide induise une augmentation du «set-point» hypothalamo-hypophysaire par l'effet antigluco-corticoïde que pourrait provoquer la progestérone circulante à forte concentration.

L'état gravide est par ailleurs caractérisé par une activation importante du système rénine-angiotensine-aldostérone [4–8, 11–14]. Celle-ci contribue à l'expansion volémique de la gestation. Chez une femme enceinte normale, l'effet antiminérocorticoïde de la progestérone est compensé en partie par l'inhibition de l'enzyme 11β -hydroxystéroïde déshydrogénase que ce progestatif naturel provoque [4, 8, 12]. Cette inactivation enzymatique au niveau rénal va permettre au cortisol de pleinement exercer son effet minéralocorticoïde au niveau des récepteurs de l'aldostérone rénal et donc de compenser l'effet antiminérocorticoïde de la progestérone. Un autre mécanisme de compensation implique l'augmentation de la

rénine rénale et extrarénale à laquelle s'ajoute la stimulation par l'estradiol de la synthèse et libération d'angiotensinogène hépatique. Ces deux phénomènes vont aboutir à une stimulation de la production d'angiotensine II qui est un puissant stimulateur de la synthèse d'aldostérone. On voit bien qu'un déficit combiné en cortisol et en aldostérone de l'ISP pourra être démasqué par l'effet antiminérocorticoïde induit par la production placentaire massive de progestérone. À côté de ce facteur aggravant, il faut aussi signaler l'activité majeure au niveau placentaire de l'enzyme 11β -hydroxystéroïde déshydrogénase de type 2. Celle-ci est responsable d'une inactivation du cortisol maternel par sa conversion en un métabolite inactif, la cortisone. Ainsi, globalement, l'état gravide expose à la décompensation d'une IS sous-jacente par inhibition des effets de l'aldostérone et inactivation du cortisol.

Risques potentiels de l'insuffisance surrénale sur la mère

Jusqu'à la fin des années 1950, l'IS s'accompagnait d'une mortalité élevée du fait de l'absence de traitement substitutif disponible. À partir des années 1960, la mortalité s'est réduite de façon spectaculaire avec l'introduction puis la diffusion des thérapeutiques gluco- et minéralocorticoïdes [4, 8].

Présentation clinique de l'insuffisance surrénale, non préalablement diagnostiquée, pendant la grossesse

Les signes cliniques et biologiques de l'ISP et secondaire ont été indiqués plus haut. Sur le plan clinique, la présentation sémiologique est similaire chez la femme enceinte. La difficulté sur ce terrain tient simplement au fait que les signes d'IS, non spécifiques, sont souvent déjà présents à une échelle moindre, chez des femmes enceintes sans IS. Le médecin doit donc être attentif à leur importance et au moindre doute demander les explorations hormonales. Chez la femme enceinte

non malade, il existe une tendance à l'hyponatrémie modérée. Cette caractéristique physiologique peut amener le médecin à sous-estimer ce signe biologique, évocateur d'IS. L'hyperemesis gravidarum est une d'une façon générale une situation clinique qui doit faire soulever l'hypothèse d'une endocrinopathie comme une hyperthyroïdie, une acidocétose diabétique ou une insuffisance surrénale [4, 8, 10, 15–18].

En cas de vomissements intenses, une IS est d'autant plus probable qu'elle est associée à une hyponatrémie nettement inférieure à 135 mmol/l, à une hypotension orthostatique et une fièvre. Une difficulté supplémentaire peut être introduite par les vomissements abondants qui peuvent masquer la baisse de la natrémie et atténuer l'acidose métabolique de l'ISP.

Une hypoglycémie inférieure à 0,6 g/l (< 3,3 mmol/l) doit aussi faire évoquer une IS, particulièrement une ISS où un déficit en hormone de croissance — qui est, comme le cortisol, une hormone hyperglycémiant — peut exister dans le cadre d'un panhypopituitarisme.

La mélanodermie est un signe évocateur d'ISP, lié à l'augmentation de l'ACTH qui va stimuler les récepteurs MCR1 exprimés à la surface des mélanocytes. Ce signe clinique est intéressant pour le diagnostic d'ISP mais se heurte à deux difficultés. D'une part à la variabilité ethnique des patientes qui rend moins facile sa détection par des médecins « caucasiens » lorsque les femmes ne sont pas de cette origine. D'autre part, un diagnostic différentiel chez une femme enceinte est le chloasma, appelé aussi mélasme, qui est aussi secondaire à une activation mélanocytaire responsable d'une sorte de mélanodermie parfois focalisée prédominant sur le visage et les parties découvertes exposées au soleil. Ce diagnostic différentiel dermatologique est possiblement provoqué par l'élévation des estrogènes et la progestérone de la grossesse [8]. Dans tous les cas, il paraît licite d'écarter une ISP devant ce tableau clinique.

Devant un tableau clinico-biologique d'IS, certains signes doivent orienter vers l'origine hypothalamo-hypophysaire du déficit, tels qu'une pâleur extrême non expliquée par une anémie profonde, des céphalées intenses ou des troubles visuels, qu'ils soient à type de diminution du champ visuel ou de l'acuité visuelle ou bien des anomalies de l'oculomotricité (diplopie), qui peuvent leur être

associés ou isolés. Dans tous ces cas, une IRM de la région hypothalamo-hypophysaire avec ou non injection de gadolinium doit être réalisée de façon urgente pour rechercher un processus expansif, tumoral ou inflammatoire de cette région.

Diagnostic hormonal d'insuffisance surrénale chez la femme enceinte

Il repose aussi chez la femme enceinte sur les dosages simultanés du cortisol et de l'ACTH sériques, qui sont de réalisation simple et réalisés en première ligne [3]. Le diagnostic d'ISP est facilité par la mesure de l'ACTH, qui va être élevée très précocement. Chez une femme enceinte, une valeur d'ACTH supérieure à 100 pg/ml est déjà évocatrice du diagnostic et la valeur diagnostique est d'autant plus forte que l'élévation de cette hormone hypophysaire est importante. L'interprétation des dosages de cortisol sérique est plus délicate. Comme cela a été vu plus haut, le cortisol total circulant est augmenté pendant la grossesse normale. La première précaution est donc de posséder des valeurs normales de ce stéroïde spécifiques de la grossesse. Cette base de travail élémentaire n'est malheureusement pas habituellement assurée par les laboratoires d'hormonologie qu'ils soient de ville ou hospitaliers, ce qui rend particulièrement délicate l'interprétation d'une cortisolémie. Certes, quand le cortisol est très bas (par exemple $< 5 \mu\text{g/dl}$; équivalences : $< 50 \text{ ng/ml}$ ou $< 135 \text{ nmol/l}$, en fonction des unités utilisées par les différents laboratoires), le diagnostic d'IS est probable. Le diagnostic d'ISP sera renforcé par l'élévation importante est très précoce de l'ACTH.

En cas d'ISS par déficit corticotrope, le diagnostic, en dehors des cas caricaturaux, est plus difficile car l'élévation de l'ACTH est absente. En cas de déficit corticotrope sévère avec ACTH et cortisol simultanément effondrés, le diagnostic hormonal positif va rester aisé. En revanche, lorsque le déficit est partiel, la baisse du cortisol peut être masquée artificiellement par l'élévation de la CBG. Cette difficulté va être majorée par des niveaux d'ACTH qui ne seront pas forcément bas mais situés dans la zone des valeurs normales, bien que non adaptés à la baisse de la production de cortisol. Comme on l'a

vu précédemment, chez les femmes non enceintes dans ce contexte de déficit partiel, on utilise les tests dynamiques de stimulation pour affirmer ou écarter formellement une IS. Mais la grossesse ajoute ici plusieurs difficultés. La première est l'agressivité de certaines explorations dynamiques comme l'hypoglycémie insulinique ou le test à la métopirone qui sont déconseillés chez une femme enceinte. Restent les explorations dynamiques par le test de stimulation au Synacthène® ordinaire ou par le test à la CRH. La difficulté avec ce dernier est tout d'abord l'absence de valeurs de référence de cortisol et d'ACTH stimulées chez les femmes enceintes normales aux différents stades de la gestation. Aucune interprétation fiable n'est donc possible tant que des valeurs normales n'auront pas été établies. Pour le test au Synacthène® ordinaire, certains travaux ont montré, sur des échantillons de taille limitée, les limites de la réponse normale du cortisol à cette stimulation pendant la grossesse [2, 4, 8].

Prise en charge de l'insuffisance surrénale aiguë chez une femme enceinte

En dehors de l'urgence

Le traitement de l'IS chez la femme enceinte ne présente pas de particularité majeure par rapport aux autres patients atteints de ces maladies. La base du traitement est la même et repose dans tous les cas sur l'administration d'hydrocortisone par voie orale tant que c'est possible. En cas d'ISP, on administre aussi un médicament ayant un effet minéralocorticoïde, la 9 α -fludrocortisone. En dehors des situations urgentes d'IS aiguë, les posologies habituelles d'hydrocortisone sont comprises entre 20 et 30 mg par jour, réparties en deux ou trois fois par jour avec le maximum de la dose administré le matin. Il est habituel que des posologies un peu supérieures soient nécessaires compte tenu du métabolisme de l'hydrocortisone par le placenta et de l'élévation de la CBG circulante. L'efficacité se mesure sur l'amélioration de l'état clinique de la patiente avec une diminution des signes cliniques et biologiques.

Une éducation thérapeutique sera mise en place de façon à ce que la patiente puisse anticiper toute décompensation aiguë. Celle-ci sera complétée par la remise d'une carte d'insuffisance

surrénale (figure 3.8). L'ensemble de cette prise en charge sera optimal si elle se fait en concertation étroite avec un service d'endocrinologie habitué aux soins de ces maladies.



Figure 3.8. Carte d'insuffisance surrénale que tout patient avec cette maladie, a fortiori une femme enceinte, doit porter en permanence sur lui. Dans cette carte, le protocole de traitement de l'insuffisance surrénale aiguë est décrit.

En cas de décompensation avec insuffisance surrénale aiguë

L'IS aiguë est une urgence vitale qui nécessite une hospitalisation immédiate au mieux dans une unité de soins intensifs tant que la situation n'est pas rétablie et stabilisée. La difficulté chez la femme enceinte est qu'il faut surveiller de près l'état de l'enfant à naître, ce qui suppose l'intervention active d'équipes obstétricales. Cette prise en charge ne peut s'envisager correctement que dans un environnement de maternité de niveau 3 avec une réanimation néonatale.

Lorsque le diagnostic est connu, un traitement efficace peut être rapidement débuté. Il comprend l'administration parentérale d'hémisuccinate d'hydrocortisone (HSHC) à fortes doses (entre 50 mg et 200 mg d'HSHC en IV, qui sera renouvelé toutes 3 à 4 heures en fonction de l'évolution). Ce traitement permet assez rapidement de corriger l'hyperkaliémie de l'ISP aiguë et la vasoplégie artérielle commune à toutes les IS. En parallèle, une réhydratation par sérum physiologique sera commencée. Elle vise à rétablir la volémie pour éviter ou corriger l'insuffisance rénale et la tendance au collapsus spécifique de l'ISP. Sous un monitoring hémodynamique et biologique rapproché, une décroissance de l'intensité de cette thérapeutique combinée sera dès que possible amorcée en fonction de l'évolution des constantes pour éviter les complications iatrogènes. Bien entendu, une cause déclenchante sera recherchée et traitée (infection, par exemple). En cas d'hypoglycémie, un ajout de glucosé (G5 % ou G10 % en fonction de la sévérité) sera mis en route parallèlement à la réhydratation.

Pour plus de détail consulter : www.orphanet-urgences.fr.

Prévention de l'insuffisance surrénale aiguë pendant la grossesse et l'accouchement

Comme nous l'avons évoqué plus haut, lorsque le diagnostic d'IS a été fait avant la grossesse, la prise en charge et la prévention des décompensations aiguës sont en théorie beaucoup plus simples. La femme enceinte, comme tout patient avec IS, doit toujours porter sur elle sa carte. Elle doit la montrer

à tout médecin ou sage-femme intervenant dans ses soins. Elle et son entourage doivent être entraînés à avoir le réflexe de survie de base : au moindre doute diagnostique sur une décompensation (tableau 3.2), ils doivent prendre contact avec les équipes d'obstétrique et d'endocrinologie ou à défaut avec les urgences médicales. La patiente et son entourage immédiat doivent de plus être entraînés à la pratique d'auto-injections d'HSHC, qui sont efficaces en intramusculaire et même en sous-cutané. Ils doivent toujours posséder à leur domicile au moins deux ampoules d'HSHC avec le matériel (aiguilles et seringues) pour faire les injections.

Pour l'accouchement, les équipes soignantes doivent administrer de l'HSHC de façon à compenser le stress physique du partum. Un protocole indicatif est le suivant : 50 mg IV d'HSHC dès que la patiente débute le travail, à renouveler toutes 6 heures pendant 12 à 24 heures en fonction du déroulement de l'accouchement. Le relais se fait per os à la dose de 30 mg, par exemple. Le protocole est similaire pour la réalisation d'une césarienne.

L'hydrocortisone est une hormone naturelle inactivée par le placenta, le risque d'insuffisance surrénale du nouveau-né est donc très limité même administré à fortes doses chez la mère. Pour les mêmes raisons, aucune contre-indication à l'allaitement n'est légitime.

Références

- [1] Carr BR, Parker Jr CR, Madden JD, MacDonald PC, Porter JC. Maternal plasma adrenocorticotropin and cortisol relationships throughout human pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1981;139:416–22.
- [2] Lindsay JR, Nieman LK. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in pregnancy: challenges in disease detection and treatment. *Endocr Rev* 2005;26:775–99.
- [3] Lefebvre H. In: Young J, Chanson P, editors. Les insuffisances surrénales. Paris: Flammarion; 2007.
- [4] Lindsay JR, Nieman LK. Adrenal disorders in pregnancy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2006;35:1–20.
- [5] Ambrosi B, Barbeta L, Morricone L. Diagnosis and management of Addison's disease during pregnancy. *J Endocrinol Invest* 2003;26:698–702.
- [6] Fux Otta C, Szafrzyk de Mereshian P, Iraci GS, Ojeda de Pruneda MR. Pregnancies associated with primary adrenal insufficiency. *Fertil Steril* 2008;90(1199):e17–20.
- [7] Lekarev O, New MI. Adrenal disease in pregnancy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011;25:959–73.

- [8] Lebbe M, Arlt W. What is the best diagnostic and therapeutic management strategy for an Addison patient during pregnancy? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2013;78:497–502.
- [9] Saito T, Saito T, Kasono K, Otani T, Tamemoto H, Kawakami M, et al. Vasopressin-dependent upregulation of aquaporin-2 gene expression in aged rats with glucocorticoid deficiency. *Acta Physiol (Oxf)* 2009;196:239–47.
- [10] Ozdemir I, Demirci F, Yücel O, Simsek E, Yildiz I. A case of primary Addison's disease with hyperemesis gravidarum and successful pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004;113:100–2.
- [11] Dörr HG, Heller A, Versmold HT, et al. Longitudinal study of progestins, mineralocorticoids, and glucocorticoids throughout human pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1989;68:863–8.
- [12] Magiakou MA, Mastorakos G, Rabin D, et al. The maternal hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the third trimester of human pregnancy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996;44:419–28.
- [13] 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;91:3866–72.
- [14] Trainer PJ. Corticosteroids and pregnancy. *Semin Reprod Med* 2002;20:375–80.
- [15] Allolio B, Hoffmann J, Linton EA, Winkelmann W, Kusche M, Schulte HM. Diurnal salivary cortisol patterns during pregnancy and after delivery: relationship to plasma corticotrophin-releasing-hormone. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1990;33:279–89.
- [16] Verberg MF, Gillott DJ, Al-Fardan N, Grudzinskas JG. Hyperemesis gravidarum, a literature review. *Hum Reprod Update* 2005;11:527–39.
- [17] Ebeling F, Rahkonen L, Saastamoinen KP, Matikainen N, Laitinen K. Addison's disease presenting as hyperemesis, hyponatremia and pancytopenia in early pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2011;90:121–2.
- [18] Verberg MF, Gillott DJ, Al-Fardan N, Grudzinskas JG. Hyperemesis gravidarum, a literature review. *Hum Reprod Update* 2005;11:527–39.