

Acromégalie

I - Introduction – Définition

L'acromégalie est un ensemble de signes cliniques, biologiques et radiologiques lié à une hypersécrétion chronique et non freinable d'hormone de croissance (GH) par un adénome hypophysaire le plus souvent.

Le début de la maladie est très insidieux d'où le retard diagnostique habituel de 4 à 10 ans avec un âge moyen de découverte de 40 ans.

Le diagnostic repose sur la constatation de concentrations sériques élevées de l'IGF1 « l'Insulin-Like Growth Factor 1 » ainsi que de la GH qui est non freinable par une charge glucosée.

L'objectif du traitement est de contrôler le volume tumoral et l'hypersécrétion hormonale par un traitement médical, chirurgical ou radiothérapie.

Le pronostic de la maladie, qui est toujours évolutive en l'absence de traitement, est conditionné par ses complications principalement : cardiovasculaires, respiratoires, métaboliques, rhumatologiques mais également néoplasiques.

II- Epidémiologie

L'acromégalie est une maladie rare, décrite pour la première fois par Pierre Marie en 1886. Sa prévalence est de 40-70 cas par million d'habitants avec une incidence de 3-4 cas par million par an.

Du fait de son caractère insidieux et progressif, il existe souvent un retard de diagnostic de la maladie vers l'âge de 40 ans.

III- Physiopathologie

Rappel physiologique : L'hormone de croissance est sécrétée par les cellules somatotropes hypophysaires sous le contrôle hypothalamique de 2 facteurs hormonaux principaux: la GHRH (facteur stimulant) et la Somatostatine (facteur inhibiteur). Le mécanisme d'action de la GH est indirect passant par l'intermédiaire de facteurs de croissance: les somatomédines : IGF-I et IGF-II.

L'effet principal de la GH est de stimuler la synthèse hépatique des somatomédines (exerçants un feedback négatif en cas d'excès); ce qui permet:

- la stimulation de la croissance des cartilages épiphysaires
- la stimulation de l'anabolisme musculaire
- la stimulation globale de la mitogénèse et de la croissance cellulaire
- une hyperglycémie, un hyperinsulinisme et une activation de la lipolyse.

L'acromégalie est due à un adénome hypophysaire dans plus de 95 % des cas.

L'adénome somatotrope peut être pur dans 60 % des cas (ne sécrétant que de la GH) ou mixte : sécrétant GH et prolactine le plus souvent, ou GH et thyroestimuline (TSH) plus rarement ; une sécrétion mixte de GH et de gonadotrophines ou d'ACTH (corticotrophine) est exceptionnelle.

Syndromes génétiques associé à une acromégalie :

-Le syndrome de McCune-Albright : associe une dysplasie fibreuse osseuse multiple, une puberté précoce et des taches café-au-lait. Il est du à une mutation somatique activatrice de la sous unité alpha de la protéine Gs.

-Une néoplasie endocrinienne multiple de type1 (NEM1) : associant une hyperparathyroïdie, une tumeur endocrine digestive, un adénome surrénalien et un adénome hypophysaire (qui peut être à

GH). Il s'agit d'une maladie autosomique dominante liée à une mutation du gène MEN1 qui code la ménine.

-Complexe de Carney : L'association d'une acromégalie avec une hyperplasie micronodulaire pigmentée bilatérale des surrénales (à l'origine d'un hypercorticisme ACTH-indépendant) et des myxomes cutanés ou cardiaques doit faire évoquer un complexe de Carney, en rapport avec une mutation germinale de la sous-unité régulatrice 1-a de la protéine kinase A (PRKAR1A).

-Il existe aussi des acromégalies familiales liées à des mutations germinales du gène AIP (aryl hydrocarbon receptor interacting protein).

L'acromégalie peut être exceptionnellement d'origine extra-hypophysaire :

-Elle est alors secondaire à une hypersécrétion de la **GHRH** (growth hormone releasing hormone) d'origine hypothalamique (gangliocytome, hamartome, gliome...) ou plus souvent ectopique (tumeur endocrine pancréatique ou bronchique, de type carcinoïde).

L'hypersécrétion de la GHRH va stimuler une hypersécrétion secondaire de GH par l'hypophyse normale devenant hyperplasique. Le dosage plasmatique de GHRH, la mise en évidence de la tumeur (bronchique ou pancréatique généralement) permettent de faire le diagnostic.

-Une hypersécrétion de **GH** a également été observée, soit à partir d'un adénome hypophysaire **ectopique** (sinus sphénoïdal, os temporal pétreux, cavité nasopharyngée), soit, mais c'est exceptionnel, à partir d'une tumeur périphérique (tumeur pancréatique de type insulaire ou lymphome)

IV- Tableau clinique

IV- A- Syndrome dysmorphique : il est acquis, intéressant le visage, les extrémités et le rachis, du à l'épaississement osseux et à une hypertrophie des parties molles. Le début est insidieux s'étalant sur plusieurs années et passe inaperçu d'où le recours aux photos antérieures.

- *La Face* : Elle est Allongée avec saillies osseuses exagérées (bosses frontales, arcades sourcilières, pommettes). Les paupières, le nez et les oreilles sont épaissies. Les lèvres sont charnues avec une macroglossie. Il existe aussi un prognathisme avec troubles de l'articulé dentaire. La peau est terne, grisâtre. L'aspect global est "chevalin" avec une voix rauque. A la radiographie, on trouve une voue épaissie avec une hypertrophie des sinus frontaux.

- *Le crâne* : Saillies exagérées des mastoïdes et des protubérances occipitales.

- *Les mains* : Elles sont épaissies; les doigts sont boudinés (signe de l'alliance). A la radiologie on trouve des interlignes articulaires épaissies par hypertrophie du cartilage, l'aspect en houppe des phalangettes.

- *les pieds* : Ils sont épaissis et carrés; le coussinet plantaire épais avec augmentation de la pointure. La Radiographie confirme l'augmentation de l'épaisseur du coussinet talonnier passant à 30 mm (12 à 20 mm chez le sujet normal).

- *Le tronc* : Le rachis est déformé avec cyphose dorsale et hyperlordose lombaire. Le thorax est déformé par une saillie de la partie inférieure du sternum et par allongement des côtes du à la croissance des articulations chondrocostales. La radiographie: ostéophytose pouvant former une coulée osseuse sur la face antérieure des vertèbres formant la spondylose d'Erdheim + corps vertébraux élargis et aplatis (platispondylie)

- *La peau* : Hypertrophie du derme et de l'épiderme ainsi que des structures pilosébacées d'où l'hypersudation et l'hypertrichose.

IV – B – Organomégalie :

- Cardiomégalie avec hypertrophie du ventricule gauche principalement septale
- Hépatomégalie, splénomégalie et augmentation de la taille rénale avec une hyperfiltration glomérulaire (des lithiases calciques sont possibles).
- Mégadolichocolon (les polypes sont susceptibles de dégénérer d'où l'intérêt d'une surveillance colonoscopique régulière).
- Hypertrophie des glandes salivaires.
- Exophtalmie par hypertrophie de la graisse périorbitaire
- infiltration des trompes d'EUSTACHE avec risque de surdité
- Hypertrophies des glandes endocrines : la thyroïde (avec possibilité de goitre multinodulaire), surrénales et organes génitaux externes.

IV – C – Manifestations cardiovasculaires :

- Hypertension artérielle : L'HTA est présente chez 20 à 50 %des patients (d'autant plus fréquente que la maladie est plus ancienne, la GH plus élevée et l'âge des patients supérieur). Elle est, au moins en partie, en rapport avec une hypervolémie chronique, par augmentation de la réabsorption de sodium au niveau du tube contourné distal ; elle est aussi le résultat d'un dysfonctionnement endothélial.
- Cardiomyopathie spécifique de l'acromégalie : On décrit une cardiomyopathie spécifique de l'acromégalie qui est constante mais d'expression variable. Au début, elle est asymptomatique (du moins au repos), marquée par une hypertrophie myocardique (septum et paroi postérieure du ventricule gauche), décelable à l'échographie (hypertrophie concentrique). Elle peut être observée en l'absence d'HTA ou de diabète, même chez les sujets jeunes, témoignant du rôle propre de la GH. Il existe deux stades évolutifs de cette cardiomyopathie : Cardiomyopathie hypertrophique hyperkinétique et la Cardiomyopathie congestive.
- Anomalies valvulaires : Une prévalence élevée d'anomalies valvulaires a été aussi notée chez les acromégales.

IV – D - Autres signes cliniques :

- Syndrome tumoral intracrânien en rapport avec l'adénome hypophysaire : fait principalement de céphalées et troubles visuels.
- Asthénie intense avec fatigabilité et faiblesse des muscles proximaux (myopathie acromégalique).
- Apathie voire tendance dépressive
- Somnolence diurne faisant suspecter un syndrome d'apnée du sommeil (SAS) : ce syndrome touche 60-80 % des acromégales (plus souvent les hommes). Surtout obstructives, elles sont liées aux modifications anatomiques entraînées par la croissance mandibulaire et maxillaire, l'épaississement des tissus mous, en particulier au niveau du palais et de la luette ainsi qu'aux modifications dans l'angulation des différents segments osseux. L'hypertrophie de la langue et des glandes sous-maxillaires joue également un rôle. Le SAS contribue à la pathologie cardiovasculaire.
- Signes de neuropathies périphériques : syndrome du canal carpien lié principalement à l'œdème du nerf médian plus qu'à une compression extrinsèque par les tissus cutanés hypertrophiés.
- Douleurs rachidiennes et articulaires

- Troubles génitaux : peuvent exister même en l'absence d'atteinte de la fonction gonadotrope :

*chez l'homme : dysfonction érectile avec baisse de la libido, gynécomastie.

* chez la femme : frigidité et troubles des règles voire aménorrhées.

La galactorrhée peut survenir chez les hommes et les femmes en rapport avec l'action lactotrope de la GH, une déconnexion hypothalamohypophysaire ou la présence d'un adénome hypophysaire mixte sécrétant la GH et la prolactine.

IV – E- Formes cliniques :

-Formes avec dysmorphie discrète: Sont les formes débutantes ou bien lors de la nécrose de l'adénome hypophysaire.

-Acromégalogigantisme : Lorsque l'hypersécrétion de GH apparaît avant la soudure des cartilages de conjugaisons, le gigantisme est plus marqué que l'acromégalie et devient encore plus important si l'adénome hypophysaire entraîne un hypogonadisme empêchant la soudure des cartilages.

-Formes associées : L'acromégalie peut être associée à certains syndromes génétiques (Voir physiopathologie).

- Formes compliquées.

V - Diagnostic biologique

Selon le consensus Français sur la prise en charge de l'acromégalie paru en 2009, le diagnostic de l'acromégalie doit être adapté selon deux situations cliniques :

1-Suspicion clinique modérée (tel qu'un patient vu pour une autre raison et dont l'aspect clinique fait évoquer le diagnostic au clinicien) : La démarche diagnostique vise surtout, dans ce cas, à éliminer l'acromégalie. Un dosage d'IGF-1 et une seule mesure de GH sont conseillés :

Devant une concentration sérique d'IGF-1 normale et une concentration de GH inférieure à 0,4 µg/l (< 1,2 mUI/l), le diagnostic est éliminé.

Si ce n'est pas le cas, un dosage de GH au cours d'une hyperglycémie provoquée orale (HGPO) est recommandé.

2-Devant une forte présomption clinique : L'objectif est différent et vise à affirmer l'acromégalie.

Une concentration d'IGF-1 très élevée pose, à elle seule, le diagnostic d'acromégalie. L'HGPO est inutile mais reste néanmoins intéressante pour indiquer, avant traitement, le niveau de GH et celui du nadir:

- concentrations d'IGF-1 augmentée et de GH/HGPO non freinée: acromégalie certaine ;
- concentrations d'IGF-1 normale et de GH/HGPO freinée : pas d'acromégalie (diagnostic éliminé).

Le seuil de GH au moment du nadir au cours de l'HGPO (75 g) est fixé à 0,3µg/l en cas de dosage de GH ultrasensible. Ce seuil de 0,3µg/l correspondait autrefois, avec les dosages moins sensibles (RIA), à un seuil d'environ 1µg/l.

Examens non conseillés pour le diagnostic

- GH sous TRH ;
- profil de GH sur 24 heures
- GH urinaire.

VI – Bilan de retentissement et des complications au moment du diagnostic :

Les examens suivants sont conseillés lors du diagnostic de l'acromégalie, afin de préciser le retentissement et de dépister les complications de l'acromégalie:

VI - A – Evaluation du retentissement de l'acromégalie

1. Sur le plan métabolique

- recherche d'un diabète ou d'une intolérance au glucose : glycémie à jeun, HGPO et HbA1C ;
- dyslipidémie : évaluation d'une anomalie lipidique (EAL).

2. Sur le plan cardiopulmonaire

- Mesures tensionnelles répétées ; ECG ; échographie cardiaque, en demandant une mesure précise de la fonction diastolique (rapport E/A), de la FEVG, des épaisseurs du septum interventriculaire et de la paroi postérieure et une évaluation de l'état des valves ;
- dépistage systématique d'un syndrome d'apnées du sommeil (SAS). La polysomnographie est l'examen de référence.

3. Sur le plan digestif : Colonoscopie préconisée lors du diagnostic dès l'âge de 20 à 30 ans, vu la possibilité de l'existence de polypes même avant 40 ans (20% des cas).

4. Sur le plan thyroïdien :TSH, T3L, T4L, à la recherche d'une hyperthyroïdie associée; échographie cervicale en cas de goitre.

5. Autres examens recommandés

- bilan phosphocalcique sanguin et urinaire : La calcémie en règle est normale, un dosage de la PTH est recommandé en cas de présence d'une hypercalcémie. L'hypercalciurie retrouvée est liée à la stimulation par la GH de la 1 α hydroxylase rénale à l'origine de l'augmentation du taux de la 1,25 hydroxycholécalférol d'où la diminution de la réabsorption tubulaire de calcium.
- NFS : anémie par hémodilution (augmentation de la filtration glomérulaire)
- échographie abdominale et rénale : recherche de lithiases vésiculaires en cas de traitement par analogues de la somatostatine ou de calculs rénaux ;
- radiographies osseuses orientées en cas de problème rhumatologiques;
- ostéodensitométrie pour mesurer la densité minérale osseuse en cas d'hypogonadisme ;

VI – B - évaluation du retentissement hypophysaire de la lésion tumorale et recherche d'une hypersécrétion associée

- L'imagerie hypophysaire : la radiographie standard et la TDM sont abandonnées au profit de l'IRM hypophysaire qui permet la confirmation de la présence d'un adénome, de préciser ses rapports avec les organes de voisinage et d'assurer le suivi après traitement.
- recherche d'un déficit hypophysaire : cortisolémie plasmatique, et éventuel test de stimulation, T4L, T3L et TSH, Testostérone ou E2, FSH, LH ;
- dosages de prolactine, sous-unité alpha libre des gonadotrophines.

VI – C- évaluation du retentissement psychologique

Un questionnaire de qualité de vie (AcroQol) peut être proposé au patient. Toutefois, ce n'est pas considéré comme un critère d'évolutivité de la maladie.

VII - Prise en charge thérapeutique

VII – A- But du traitement

L'objectif idéal du traitement, permettant de parler de « guérison », est de restaurer une dynamique normale de l'axe somatotrope, définie par:

- une concentration de GH moyenne $< 2,5 \mu\text{g/l}$ ($7,5 \text{ mUI/l}$) ;
- un nadir de la concentration de GH sous HGPO $< 0,4 \mu\text{g/l}$ (nouveaux dosages ultrasensibles) ;
- une concentration d'IGF-1 normale pour l'âge et le sexe.

La surveillance doit être à vie, même chez les patients guéris.

VII – B - Moyens :

1-Traitement médical :

Agonistes dopaminergiques (DA) : La bromocriptine diminue modestement les symptômes de l'acromégalie et la concentration de GH mais ne normalise l'IGF-I que dans 10 % des cas. La cabergoline (Dostinex®) serait plus efficace.

Analogues de somatostatine : Les analogues de somatostatine (SA) freinent la sécrétion de GH en se liant aux récepteurs de la somatostatine présents sur la cellule somatotrope adénomateuse et dont il existe 5 sous types (sst). C'est via les sst2 et 5 que les ligands induisent leurs effets antisécrétoires et antitumoraux. Plusieurs formes de SA sont disponibles :

-L'octréotide (Sandostatine®) : Il existe sous forme injectable retard par voie IM tous les 28 jours.

-Le lanréotide, à libération prolongée : sous forme injectable retard tous les 28 jours par voie SC profonde (Somatuline Autogel®).

Les effets secondaires sont principalement digestifs, généralement transitoires, ainsi que la survenue d'une lithiase vésiculaire dans 10 à 20 % des cas. Leur coût est élevé.

Antagoniste de l'hormone de croissance : L'antagoniste de GH, pegvisomant (Somavert®) a un mécanisme d'action différent : il agit en bloquant les effets de la GH sur ses organes cibles, par liaison aux récepteurs de la GH dont il empêche la dimérisation, ce qui bloque la transduction du signal GH et inhibe donc l'activité de la GH, en particulier la production d'IGF-I. **Les concentrations de GH s'élèvent et ne peuvent donc être utilisées pour évaluer l'efficacité du traitement de même la GH sous HGPO. L'adaptation du traitement se fera donc uniquement sur l'IGF-1.**

Pour l'instant ce traitement est réservé aux échecs des SA. Une augmentation de volume de l'adénome non significative a été observée chez quelques rares patients (en rapport avec l'histoire naturelle de l'adénome? ou avec une stimulation de la croissance tumorale? ou avec l'arrêt des SA ?) justifiant donc une surveillance IRM.

Les effets secondaires sont limités à de possibles lipodystrophies (en particulier quand les patients se piquent sur le même site) et à quelques rares cas d'hépatite, généralement transitoires spontanément ou lors de la diminution des doses du médicament. Des protocoles d'association SA-pegvisomant sont à l'étude. Le coût du traitement par pegvisomant est également très élevé.

2-Traitement chirurgical

L'exérèse se fait par voie trans-sphénoïdale. La voie d'abord nasale plutôt que sus-labiale est préférée. Les résultats dépendent de la taille de la tumeur, des concentrations de GH préopératoires et de l'expérience du chirurgien.

Les techniques endoscopiques semblent permettre d'obtenir les mêmes résultats avec, probablement, moins d'effets secondaires.

Le taux de complications de la chirurgie (diabète insipide, rhinorrhée par fuite de LCR, insuffisance antéhypophysaire. . .), est lié à l'expérience des chirurgiens et au volume tumoral.

Le résultat chirurgical est évalué au troisième mois postopératoire. En l'absence de guérison après chirurgie ou si la chirurgie est impossible ou contre-indiquée, on a recours à un traitement complémentaire par radiothérapie et/ou traitement médical

3-Radiothérapie : irradiation de 45 Gy.

Des effets secondaires graves ont été rapportés avec la radiothérapie « conventionnelle » fractionnée : accidents vasculaires cérébraux (AVC), apparition de secondes tumeurs (méningiomes, tumeurs cérébrales), mais également l'insuffisance antéhypophysaire (la fonction gonadotrope est la plus touchée, limitant l'utilisation de la radiothérapie chez la jeune femme désireuse de grossesse). Le risque relatif de mortalité en rapport avec des AVC est augmenté.

Les alternatives à la radiothérapie fractionnée conventionnelle sont la radiothérapie stéréotaxique fractionnée, l'accélérateur linéaire de particules (LINAC), la radiochirurgie (*gamma-knife*) (la dose est administrée en une seule séance).

VII – C – Indications:

Le traitement de première intention des microadénomes est la chirurgie.

Dans les macroadénomes, la chirurgie sera proposée en première intention si les chances de guérison sont suffisantes (taille de moins de 15 mm, adénome situé à distance du sinus caverneux, adénome peu sécrétant, l'expérience du chirurgien).

Les macroadénomes non opérés sont traités médicalement. Un traitement chirurgical peut être secondairement proposé (chirurgie de réduction tumorale) si le traitement médical est inefficace.

Lorsque les SA sont efficaces, deux attitudes se discutent : soit la poursuite du traitement médical au long cours soit la radiothérapie afin d'essayer de sevrer secondairement le patient de son traitement médical.

Si le contrôle par les SA est partiel: rapprocher les injections, associer DA, pegvisomant, chirurgie, ou radiothérapie

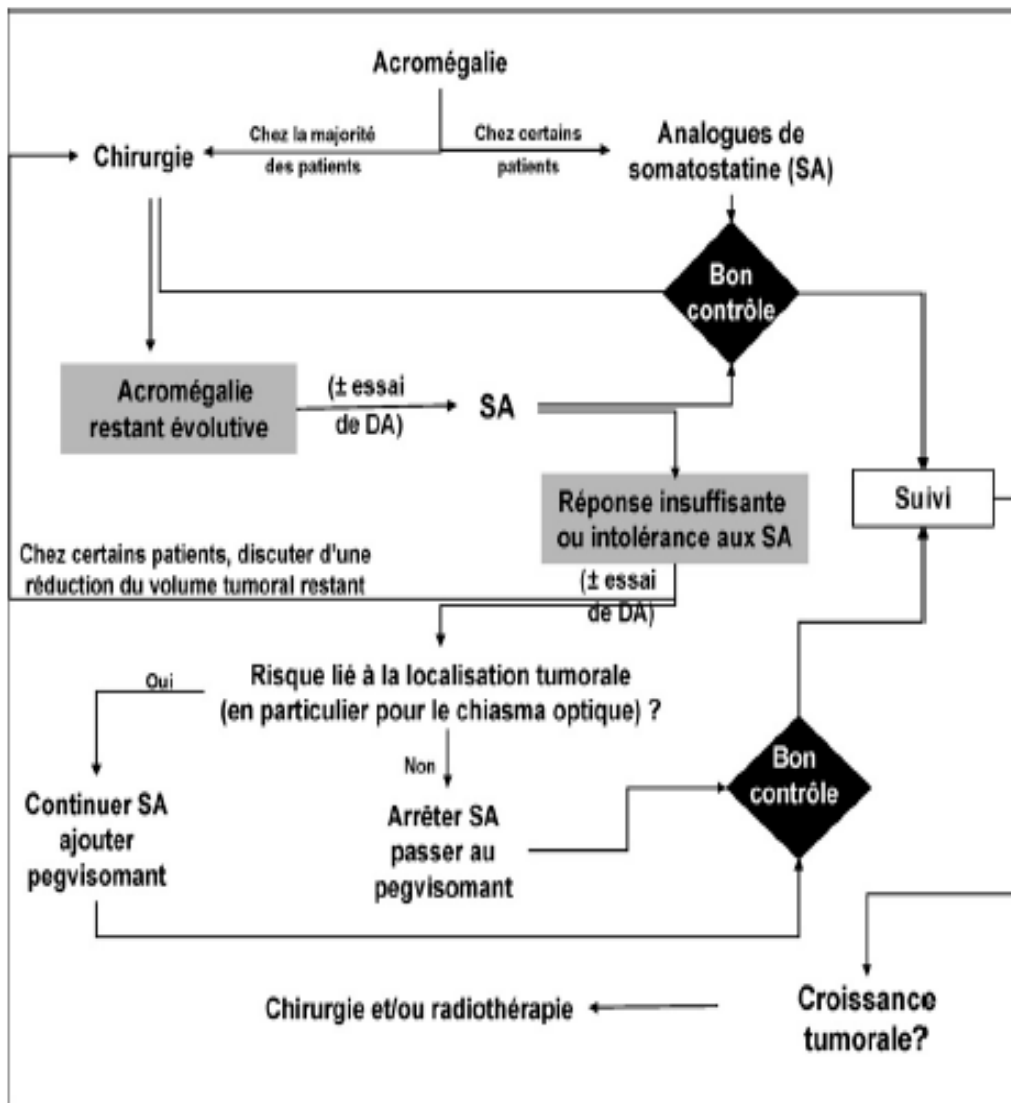


FIGURE
 Stratégie thérapeutique en cas d'acromégalie
 DA : agonistes dopaminergiques ;
 SA : analogues de somatostatine.