



Module d'Endocrinologie-Diabétologie
Cours à l'intention des étudiants de 5ème Année de Médecine

Acromégalie

Préparé par le Dr. A. BOUKRI

Année 2019-2020

Objectifs

- I. Reconnaitre un morphotype acromégaloïde
- II. Savoir confirmer ou infirmer le diagnostic d'une acromégalie
- III. Savoir déterminer le diagnostic étiologique
- IV. Connaître les diagnostics différentiels
- V. Connaître les complications de la maladie
- VI. Connaître les modalités thérapeutiques

Plan

- I. Introduction – Définition
- II. Epidémiologie
- III. Physiopathologie
- IV. Tableau Clinique
- V. Diagnostic différentiel
- VI. Diagnostic biologique
- VII. Diagnostic morphologique
- VIII. Retentissement et complications de la maladie
- IX. Prise en charge thérapeutique

I – Introduction – Définition :

- L'acromégalie est caractérisée par des signes cliniques, biologiques et radiologiques lie a une hypersécrétion chronique et non freinable d'hormone de croissance (GH) par un adénome hypophysaire le plus souvent.
- Le début de la maladie est insidieux d'où le retard diagnostic.
- Le diagnostic est biologique.
- L'objectif du traitement est de contrôler le volume tumoral et l'hypersécrétion hormonale.
- Le pronostic de la maladie évolutive est conditionné par ses complications.

II- Epidemiologie:

- L'acromégalie est une maladie rare, décrite pour la première fois par Pierre Marie en 1886.
- Sa prévalence est de 40-70 cas / million d'habitants.
- Son incidence est de 3-4 cas / million / an.
- Du fait de son caractère insidieux et progressif, il existe souvent un retard de diagnostic de 4 à 10 ans avec un âge moyen de découverte de 40 ans.

III- Physiopathologie:

A- Rappel physiologique :

- La GH est sécrétée par les cellules somatotropes hypophysaires sous le contrôle hypothalamique de 2 facteurs hormonaux principaux : la somatolibérine (facteur stimulant) et la Somatostatine (facteur inhibiteur).
- L'action de la GH est indirect, en stimulant la synthèse hépatique de facteurs de croissance : les somatomedines : Insuline like growth factors I et II (IGF-I et IGF-II) ; 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.

B- Physiopathologie :

1/ Adénome hypophysaire : 95 % des cas.

-II peut être :

- a- **Pur** : dans 60 % des cas (ne sécrétant que de la GH)
- b- **Mixte** : GH et prolactine, GH et thyrostimuline, GH et gonadotrophines ou corticotrophine

-II peut être :

- a- **Isolé**
- b- **Reentrant dans le cadre d'un syndrome génétique**
- c- **Carcinome à GH**: si présence de métastases à distance
- d- **Adénome somatotrope silencieux** : tumeur opérée à l'occasion d'un syndrome tumoral, sans sécrétion périphérique de GH et sans acromégalie clinique, mais positif pour la GH à l'immunomarquage.

2/ Extra-hypophysaire :

-**Secondaire a une hypersécrétion de la GHRH** (growth hormone releasing hormone) : qui entraine une hypersécrétion de GH par l'hypophyse devenant hyperplasique :

- a- **Origine hypothalamique** (gangliocytome, hamartome, gliome...)
- b- **Ectopique** (tumeur endocrine pancréatique ou bronchique, de type carcinoïde)

-Une hypersécrétion de GH :

- a- **Un adénome hypophysaire ectopique** : sinus sphénoïdal, os temporal pétreux, cavité nasopharyngée
- b- **Une tumeur périphérique** : tumeur pancréatique de type insulaire ou lymphome

IV- Tableau Clinique:

A- Syndrome dysmorphique :

-Il est acquis, intéressant le visage, les extrémités et le rachis,

-Il est dû 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 – Le crâne :

*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 macro-glossie.

*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 : - hypertrophie des sinus frontaux,

- voûte épaissie,

- saillies exagérées des mastoïdes et des protubérances occipitales.

- Les mains :

*Elles sont épaissies ;

*Les doigts sont boudinés (signe de l'alliance).

*A la radiologie : -interlignes articulaires épaissies par hypertrophie du cartilage,

-aspect en houppe des phalangettes.

- Les pieds :

*Ils sont épaissis et carrés ;

*le coussinet plantaire épais avec augmentation de la pointure.

*A la Radiographie : augmentation de l'épaisseur du coussinet talonnier passant à 30 mm (N :12-20 m)

- Le tronc :

*Le rachis est déformé avec cyphose dorsale et hyperlordose lombaire.

*Le thorax en tonneau : saillie de la partie inférieure du sternum, allongement des côtes dû à la croissance des articulations chondro-costales.

*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 :

*Accumulation de mucopolysaccharides qui entraîne un œdème interstitiel, suivi d'une collagénisation du derme.

*Hypertrophie du derme, de l'épiderme et des structures pilosébacées d'où l'hypersudation et l'hypertrichose.

B - Organomégalie:

- **Cardiomégalie**

- **Hépatomégalie, splénomégalie**

- **Néphromégalie** avec une hyper filtration glomérulaire

- **Mégadolichocôlon** (surveillance colonoscopie régulière lors du diagnostic, même avant 40 ans, vu la possibilité de l'existence de polypes qui sont susceptibles de dégénérer)

- **Hypertrophie des glandes salivaires.**

- **Exophtalmie** : hypertrophie de la graisse périorbitaire

- **Infiltration des trompes d'EUSTACHE** : risque de surdité

- **Larynx** : voix rauque et cavernueuse

- **Hypertrophies des glandes endocrines** : thyroïde (goitre multi nodulaire), surrénales

- **Hypertrophie des organes génitaux externes.**

C - Manifestations cardiovasculaires :

- Hypertension artérielle :

*Sa fréquence augmente avec l'ancienneté de la maladie, le taux de la GH et l'âge des patients.

*Résultat d'une hyper volémie chronique (augmentation de la réabsorption de sodium au niveau du tube contourné distal) + un dysfonctionnement endothélial.

- Cardiomyopathie spécifique de l'acromégalie :

*Constante mais d'expression variable.

*Observée même en l'absence d'HTA, de diabète sucré et chez le sujet jeune : rôle propre de la GH.

*Au début, asymptomatique au repos, une hypertrophie concentrique du myocarde (septum et paroi postérieure du ventricule gauche).

*Stades évolutifs : Cardiomyopathie hypertrophique hyperkinétique et Cardiomyopathie congestive.

- Anomalies valvulaires

D - Autres signes cliniques :

-Syndrome d'apnée du sommeil (SAS) :

*Touche 60-80 % des acromégales, plus souvent les hommes

*Surtout obstructives, par :

- Modifications anatomiques entraînées par la croissance mandibulaire et maxillaire,
- Epaissement des tissus mous, en particulier au niveau du palais et de la luette,
- Modifications dans l'angulation des différents segments osseux,
- Hypertrophie de la langue et des glandes sous-maxillaires.

*Facteur de risque cardio-vasculaire : à dépister systématiquement au diagnostic par une polysomnographie.

-Signes de neuropathies périphériques : syndrome du canal carpien lié à l'œdème du nerf médian + compression extrinsèque par les tissus cutanés hypertrophiés.

-Douleurs rachidiennes et articulaires

-Myopathie acromégalique : asthénie intense avec fatigabilité et faiblesse des muscles proximaux.

-Apathie et tendance dépressive

-Troubles génitaux : même en l'absence d'atteinte de l'axe gonadotrope :

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

*chez la femme : frigidité, troubles des règles, aménorrhées.

-La galactorrhée : chez les deux sexes en rapport avec : l'action lactotrope de la GH ou une déconnexion hypothalamohypophysaire ou un adénome hypophysaire mixte GH + prolactine.

E- Formes cliniques :

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

b-Acromégalo-gigantisme : 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.

c-Formes rentrant dans le cadre d'un syndrome génétique :

***Le syndrome de McCune-Albright :**

-Il associe aussi une dysplasie fibreuse osseuse multiple, une puberté précoce, des taches café-au-lait.

-Il est dû à une mutation somatique activatrice de la sous-unité alpha de la protéine Gs.

***Une néoplasie endocrinienne multiple de type 1 (NEM1) :**

-Elle associe aussi une hyperparathyroïdie, une tumeur endocrine digestive, un adénome surrénalien.

-Il s'agit d'une maladie autosomique dominante liée à une mutation du gène MEN1 qui code la menine.

***Complexe de Carney :**

-Il associe aussi une hyperplasie micronodulaire pigmentée bilatérale des surrénales (hypercorticisme ACTH-indépendant) et des myxomes cutanés, cardiaques, tumeur testiculaires...

-Il est en rapport avec une mutation germinale de la sous-unité régulatrice 1-a de la protéine kinase A (PRKAR1A).

***Acromégalies familiales :**

-Elles sont liées à des mutations germinales du gène AIP (aryl hydrocarbon receptor interacting protein).

d-Formes compliquées.

V- Diagnostic différentiel : sur le plan clinique

a/ pachydermopériostose : dystrophie génotypique comportant des déformations semblables à celle de l'acromégalie : Épaississement plicaturé de la face et du cuir chevelu

b/ ostéopathie hypertrophiante : doigts épaissis + hippocratisme digital

c/ états acromégaloïdes : cas familiaux et constitutionnels

d/ traitement prolongé au diphényle hydantoïde

VI- Diagnostic biologique :

- Selon An Endocrine Society Clinical Practice Guideline (JCEM November 2014), l'acromégalie doit être suspectée systématiquement devant :

1- Morphotype acromégaloïde acquis

2- Association : SAS, DST 2, syndrome du canal carpien, HTA, hyperhydrose

3- Incidentalome hypophysaire

- 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)

-L'objectif est d'éliminer l'acromégalie.

-Un dosage d'IGF-1 et une seule mesure de GH sont conseillées :

*Concentration sérique d'IGF-1 normale et concentration de GH < 0,4 pg/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 :

-Si le nadir de GH / HGPO est < 0.3 pg/l (3 mUI/l), l'acromégalie est éliminée.

-Si le nadir de GH / HGPO est > 0.3 pg/l (3 mUI/l), l'acromégalie est confirmée.

2- Forte présomption clinique :

*L'objectif est d'affirmer l'acromégalie.

*Une concentration d'IGF-1 élevée pose, à elle seule, le diagnostic d'acromégalie.

*L'HGPO est inutile mais reste intéressante pour indiquer, avant traitement, le niveau de GH et celui du nadir

*Le seuil de GH au moment du nadir au cours de l'HGPO (75 g) est fixé à 0,3 pg/l si on utilise un dosage de GH ultrasensible et à 1 pg/l avec les dosages moins sensibles (RIA).

*Examens non conseillés pour le diagnostic : GH sous TRH, profile de GH sur 24 heures, GH urinaire.

VII- Diagnostic morphologique :

*Radiographie standard et TDM : dépassées

*IRM hypophysaire : permet de confirmer la présence d'un adénome, de préciser ses rapports avec les organes de voisinage et d'assurer le suivi après traitement.

VIII- Retentissement et complications de la maladie :

A – Retentissement métabolique

-Métabolisme glucidique : hyperinsulinisme, intolérance au glucose, diabète

-Métabolisme lipidique : lipolyse, hypertriglycéridémie

-Bilan azoté : positif

-Phosphocalciques : hyperphosphatémie > à 45 mg / l, calcémie normale, phosphaturie normale, calciurie est augmentée liée à la stimulation par la GH de la 1 α hydroxylase rénale a l'origine de l'augmentation du taux de la 1,25 hydroxy cholécalciférol d'où la diminution de la réabsorption tubulaire de calcium, ce qui peut être à l'origine de lithiase rénales

-Déminéralisation osseuse/DMO si hypogonadisme

-Anémie modérée due à l'hémodilution (augmentation de la filtration glomérulaire)

B- Retentissement locorégional : le syndrome tumoral intracrânien

-**Céphalées** : Très fréquentes, elles sont variable dans leur siège (typiquement frontales et rétro orbitaires) et dans leur intensité

-**Troubles visuels** : l'extension d'un adénome au-dessus de la selle turcique peut comprimer les voies optiques se traduit par : atteinte du champ visuel qui débute en périphérie dans les secteurs temporaux supérieur (quadri anopsie temporale supérieure) puis évolue vers une hémianopsie bitemporale puis cécité

- **Hydrocéphalie et hypertension intracrânienne** : si forte extension haute par obstruction du trou de MONRO

C- Retentissement hypophysaire de la lésion tumorale et recherche d'une hypersécrétion associée :

1/ les déficits antéhypophysaires :

- Déficit gonadotrope : l'axe le plus fragile, chute de la testostérone chez l'homme et aménorrhée avec chute de l'estradiol chez la femme, le taux de FSH LH n'est pas toujours abaissé à l'état basale et leur réponse à la LH-RH est diminué.

- Déficit thyroïdienne : jugé sur les taux de LT_4 et TSH dont la réponse à la TRH est diminuée parce que l'hypersécrétion de GH augmente le tonus somatostatinergique de l'hypothalamus freine la TSH

- Déficit corticotrope : test au synacthène, hypoglycémie insulinaire

2/ hypersécrétion associée : prolactine, TSH, FSH, LH, ACTH.

3/ fonction post hypophysaire : presque toujours intacte

D- Retentissement psychologique

Évalué par un questionnaire de qualité de vie (AcroQoI) mais ce n'est pas un critère d'évolutivité de la maladie.

IX-Prise en charge thérapeutique

A- But du traitement :

-Contrôler le volume tumoral pour prévenir et corriger les complications locales de l'adénome

-La guérison = Restaurer une dynamique normale de l'axe somatotrope

- Une concentration de GH moyenne $< 2,5 \text{ pg/l}$ ($7,5 \text{ mUI/l}$) ;

- Un nadir de la concentration de GH sous HGPO $< 0,4 \text{ pg/l}$

- Une concentration d'IGF-1 normale pour l'âge et le sexe.

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

B - Moyens :

1-Traitement chirurgical :

***Voie basse : Trans-sphénoïdale** : narinaire plutôt que sus-labiale : mauvaise vision suprasellaire

-Les techniques endoscopiques : mêmes résultats avec moins d'effets secondaires.

-Complications : rhinorrhée par fuite de LCR et risque de méningite

***voie haute : Trans-frontale :**

-Réservé aux extensions tumorales supra-sellaire ou si l'exérèse complète reste illusoire

-Chirurgie traumatisante avec risque d'insuffisance antéhypophysaire, diabète insipide et déficit visuel.

*** Résultats :**

-Évalué au troisième mois postopératoire, fonction de la taille tumorale, des concentrations de GH préopératoires et de l'expérience du chirurgien.

2-Traitement médical :

a- Agonistes dopaminergiques (DA) :

- La bromocriptine 2.5 mg : prise journalière
- La cabergoline (Dostinex®) 0.5 mg : prise hebdomadaire

b- Analogues de somatostatine (SA) : coût élevé

-Mécanisme d'action : anti sécrétoires de GH et anti tumoraux en se liant aux récepteurs sst 2 et sst 5 de la somatostatine, sur la cellule somatotrope adénomateuse, et dont il existe 5 sous types (sst).

-Formes :

*L'octreotide (Sandostatine®) : forme injectable retard par voie IM tous les 28 jours.

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

-Effets secondaires : digestifs transitoires, lithiase vésiculaire.

c-Antagoniste de la GH : pegvisomant (Somavert®) : coût très élevé

-Mécanisme d'action : liaison aux récepteurs de la GH ce qui bloque la production d'IGF-1.

-Effets secondaires : lipodystrophie, hépatite généralement transitoires.

3-Radiothérapie :

*Radiothérapie « conventionnelle » fractionnée : de 45 Gy

-Complications : accidents vasculaires cérébraux (AVC), apparition de secondes tumeurs (méningiomes, tumeurs cérébrales), insuffisance antéhypophysaire, ...

*Radiothérapie stéréotaxique fractionnée,

*L'accélérateur linéaire de particules (LINAC),

*Radio chirurgie (gamma-knife) (la dose est administrée en une seule séance)

4-Traitement hormonal substitutif des déficits endocriniens associés

5-Traitement des comorbidités : HTA, DS, SAS, ...

C - Indications :

*Adaptée à chaque patient et doit prendre en compte les avantages, les coûts et les inconvénients de chaque type de traitement.

*Micro adénomes : chirurgie en première intention.

*Macro adénomes :

*La chirurgie en première intention si les chances de guérison sont suffisantes (taille < 15 mm, adénome situé à distance du sinus caverneux, peu sécrétant, l'expérience du chirurgien).

*Un traitement médical en première intention si macro adénomes non opérables :

-Si le traitement médical est inefficace : traitement chirurgical secondairement proposé (chirurgie de réduction tumorale)

-Lorsque les SA sont efficaces :

soit la poursuite du traitement médical au long cours

soit la radiothérapie pour 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.

Références :

- <https://doi:10.1016/j.ando.2008.12.010>
- [https://doi.org/10.1016/S0003-4266\(19\)30112-X](https://doi.org/10.1016/S0003-4266(19)30112-X)
- <https://doi.org/10.1016/j.ando.2016.07.367>
- <https://doi.org/10.1016/j.ando.2016.07.378>
- <https://doi.org/10.1016/j.ando.2017.07.329>
- <https://doi.org/10.1016/j.ando.2020.03.010>