

# ACROMEGALIE

Pr KHENSAL

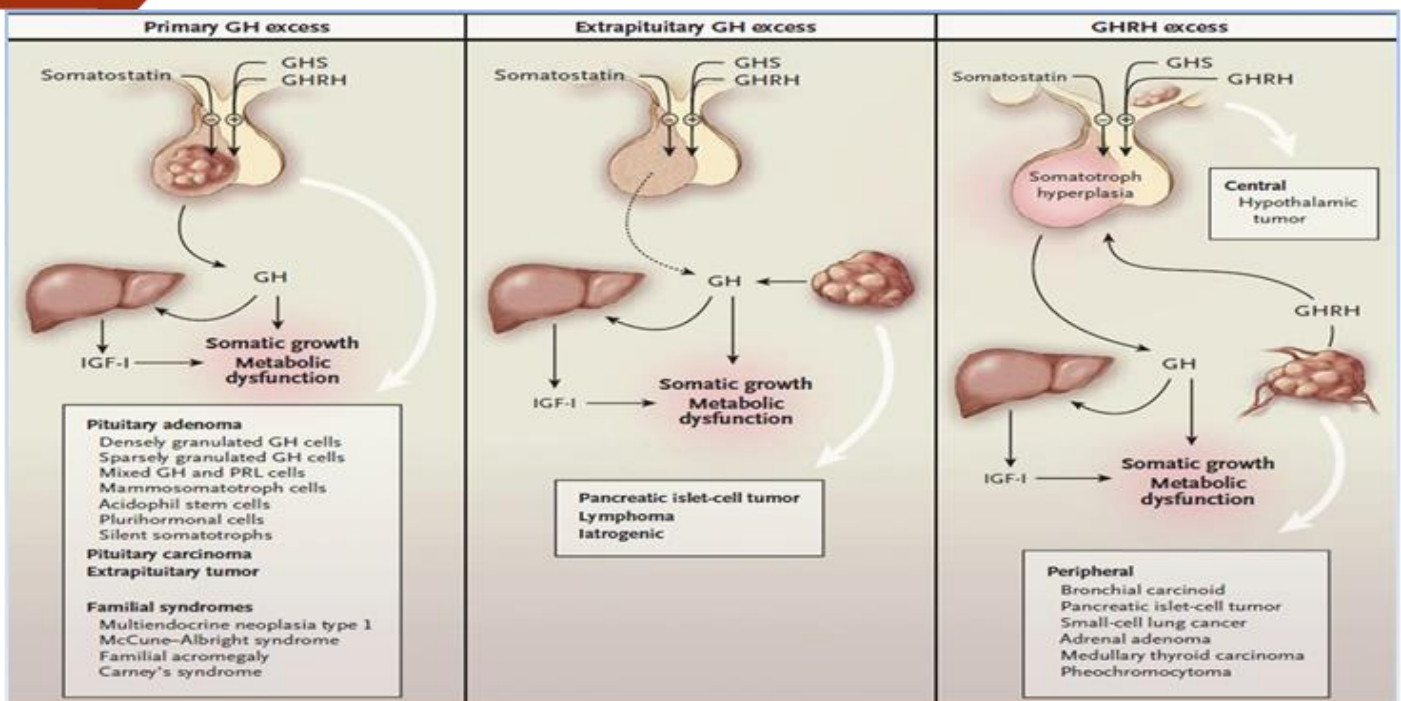
## I/ INTRODUCTION

- Hypersécrétion non freinable et chronique de GH/adénome hypophysaire somatotrope (+ de 95 %).
- Grave :
  - Syndrome dysmorphique acquis (progressif)
  - Conséquences (rhumatologiques, respiratoires, métaboliques, cardiovasculaires....) : conditionnent le pc
  - Tumeur hypophysaire/syndrôme tumoral, marquée par des céphalées et/ou des troubles visuels.

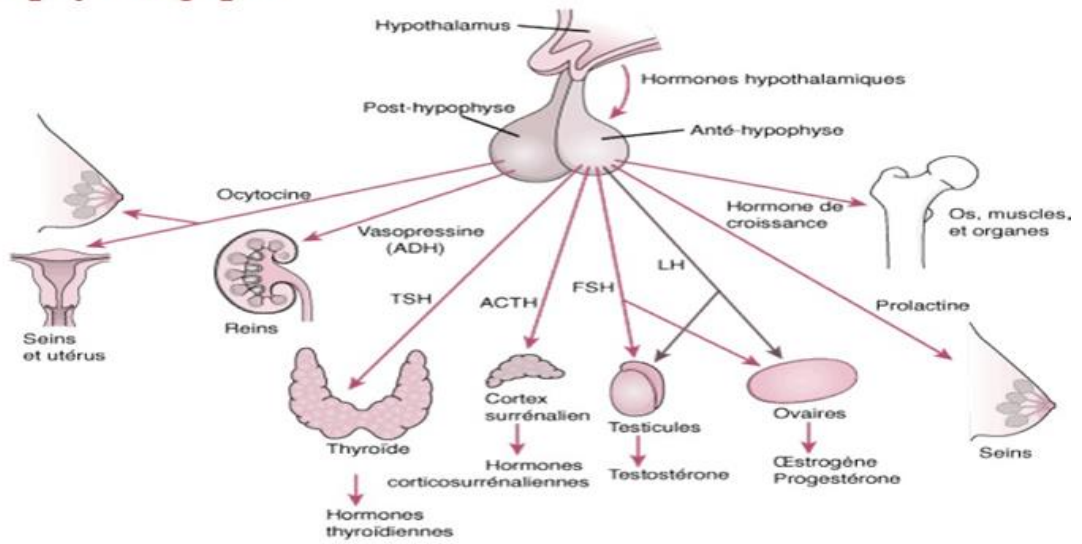
## II/ ÉPIDEMIOLOGIE

- Pathologie rare :
  - Prévalence : 80 à 130 cas /million d'habitants
  - Incidence de 3 à 4 cas / million/ an).
- Caractère insidieux, le diagnostic est souvent fait avec retard (4 à 10 ans, en moyenne à 40 ans). Elle touche aussi bien les H que les F.

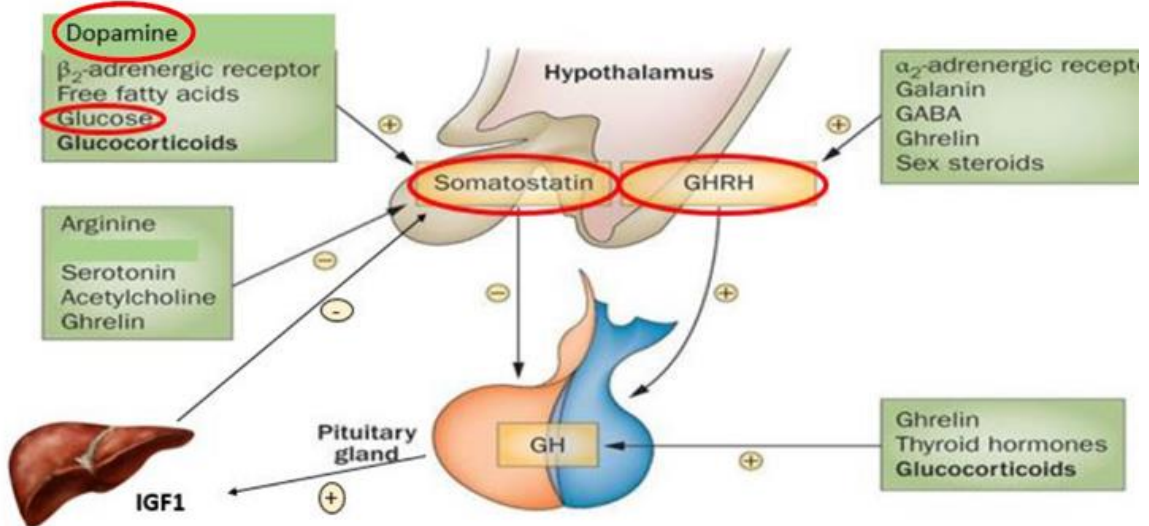
## III/ PATHOGENIE



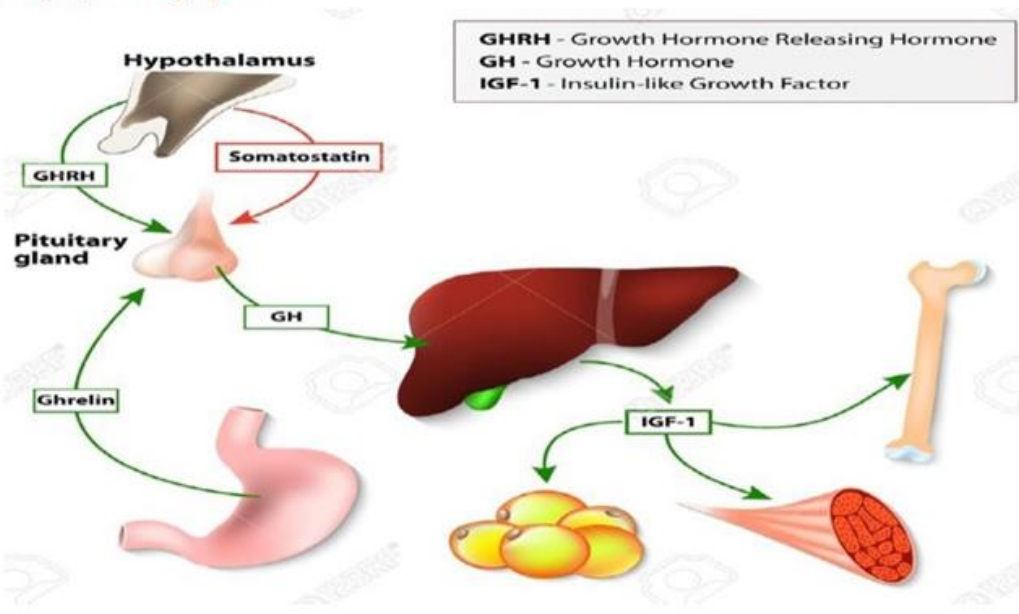
**A- Rappel physiologique :**



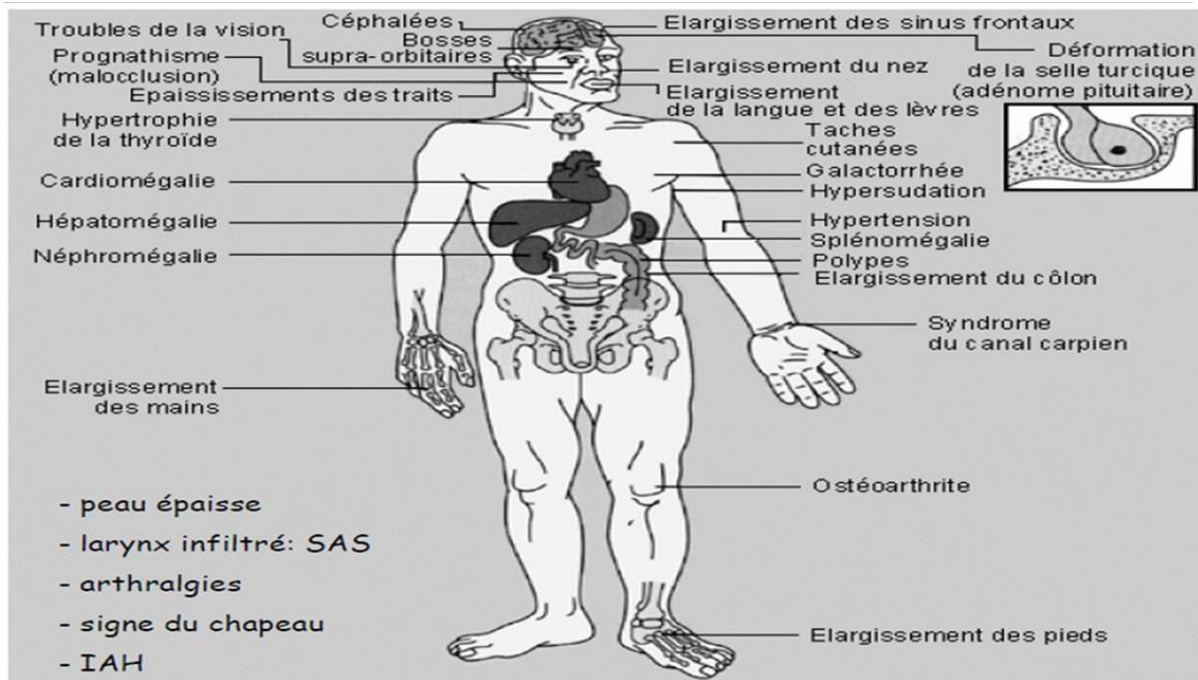
**A- Rappel physiologique :**



**A- Rappel physiologique :**



## IV/ MANIFESTATIONS CLINIQUES



### **A) Syndrome dysmorphique acquis :**

Les extrémités (main, pieds) : élargies en battoir, les doigts sont élargis, épais, boudinés, la peau de la paume des mains et des plantes des pieds est épaisse.

Le patient a dû au cours des dernières années à faire élargir la bague d'alliance et changer de pointure.

Le visage : caractéristique (tous les acromégales se ressemblent) : le nez est élargi et épais, les lèvres ; les pommettes sont saillantes, le front bombé, les yeux sont épais et les rides sont marquées.

Les déformations peuvent aussi toucher le reste du squelette : cyphose dorsale, sternum projeté en avant, voire aspect en polichinelle.

### **B) Signes fonctionnels**

- Sueurs, nocturnes, malodorantes
- Céphalée
- Paresthésies des mains
- Douleurs articulaires
- Asthénie fréquente
- Parfois un syndrome dépressif
- Une HTA est trouvée chez près d'un acromégale/2
- Ronflement nocturne

### **C) Complication de l'acromégalie**

#### **1/Articulaires**

- Quasi constante.
- Articulations périphériques + rachis.
- Marquée par des douleurs, des déformations non spécifiques.
- Les signes RX sont + caractéristiques.

## 2/Neuropathie

- Un syndrome de canal carpien symptomatique est fréquent (20 et 50 %, et jusqu'à 75 % au moment du diagnostic).
- Plutôt qu'une compression extrinsèque, le mécanisme en serait un « œdème » du nerf médian.

## 3/Cardiovasculaires

- L'HTA : Présente chez 20 à 50 % des patients, elle est d'autant plus fréquente que la maladie est plus ancienne, la GH +  $\nearrow$  et l'âge des patient supérieur. En rapport avec :

- une hypervolémie chronique secondaire à une  $\nearrow$  de la réabsorption de NA au niveau du tubule distal
- un dysfonctionnement endothélial

- Cardiomyopathie spécifique : constante, spécifique, indépendante.

- Au début, elle est asymptomatique : **hypertrophie concentrique**.
- La fonction diastolique est altérée.
- Traduction clinique = dyspnée d'effort.
- Le syndrome hyperkinétique est constant.
- Meme à 1 stade précoce, des troubles du rythme et/ou de la conduction++ (remodelage, à l'hypertrophie et à la fibrose).
- Si l'atteinte cardiaque évolue = **insuffisance cardiaque congestive**.

- Valvulopathie :

- Une prévalence accrue.
- Elle augmente avec l'ancienneté de la maladie et persiste souvent malgré un traitement efficace de l'acromégalie.

## 4/Métaboliques :

- La prévalence du DS : 20 à 56 %, et l'intolérance au glucose de 16 à 46 %.
- Hypercalciurie
- Hypercalcémie

## 5/Respiratoires :

- Apnées du sommeil : 60 à 80% (H++), typiquement obstructives.
- Altération de la fonction respiratoire : fréquente, moins connue (troubles de ventilation).

## 6/Risque néoplasique de l'acromégalie :

### Tumeurs digestives :

- prévalence  $\nearrow$  de polypes coliques, susceptibles de dégénérer.
- Des polypes coliques sont trouvés chez 45 % des patients acromégales
- Le risque de cancer colique est X / 2 à 3.
- Sauf en cas de symptômes intestinaux, préalables, la 1<sup>er</sup> coloscopie sera proposée à partir de l'âge de 40 ans
  - En cas de polype adénomateux colique ou si l'IGF-I reste élevée, un contrôle après 3 ans semble opportun.
  - En l'absence de polype et si l'IGF-1 est normalisé, une coloscopie de contrôle / tous les 5 à 10ans

## **Tumeurs thyroïdienne :**

- Un goitre est trouvé chez 25 à 90% des cas
- Le risque de développer des nodules augmente avec l'ancienneté de la maladie.
- Le goitre multinodulaire peut être autonome « toxique » chez 10 à 20% des patient et parfois à l'origine d'une hyperthyroïdie patente.
- Les nodules thyroïdiens sont généralement bénins.

## **IV/DIAGNOSTIC POSITIF DE L'ACROMEGALIE**

### **Aspects diagnostiques :**

\* Selon l'Endocrine Society Clinical Practice Guideline (JCEM November 2014). L'acromégalie doit être suspectée systématiquement devant :

- Morphotype acromégaloïde acquis
- Association : syndrome d'apnée du sommeil, diabète sucré type 02, arthrite, syndrome du canal carpien, HTA, hyperhydrose.
- 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 :**

- Patient vu pour une autre raison et l'aspect clinique fait évoquer le diagnostic
- L'objectif : éliminer l'acromégalie
- Dosage d'IGF 1 + une seule mesure de GH :
  - IGF 1 normale ++[GH] < 0,4 pg /l (< 1,2 mUI /l ) = diagnostic éliminé
  - Si ce n'est pas le cas → dosage de GH / HGPO:
    - Nadir de GH / HGPO < 0.3 pg /l (3 mUI /l) = acromégalie éliminée
    - Nadir de GH / HGPO > 0.3 pg /l (3 mUI /l) = acromégalie confirmée

### **2- Forte présomption clinique :**

- L'objectif : affirmer l'acromégalie.
  - IGF 1 élevée → acromégalie confirmée
  - HGPO inutile mais intéressante pour indiquer le taux de GH et du nadir avant traitement
- Le seuil de GH au moment du nadir / HGPO (75 g) :
  - 0,3 pg /l si on utilise un dosage de GH ultrasensible
  - 1 pg /l avec les dosages moins sensibles (RIA)

### **Dosa ge d'IGF-I :**

- Les dosages d'IGF-I doivent être calibrés vis-à-vis du standard international IS 02/254 .
- La concentration d'IGFI augmente de façon parallèle à celle de la GH.
- Doit être appréciée selon des normes établies en fonction de l'âge (l'IGF-I diminue avec l'âge).
- La grossesse et la puberté ainsi que la période postpubertaire s'accompagnent de concentrations élevées d'IGF-I.

## VI/ EVALUATION TUMORALE ET FONCTIONNELLE HYPOPHYSAIRE

### **Syndrome tumoral :**

- **Céphalées** : très fréquentes, typiquement rétro-orbitaires ou frontales. liées à l'adénome mais aussi à l'hypersécrétion de GH.

- **Troubles visuels** : Lorsque l'adénome se développe vers le haut, il peut comprimer le chiasma optique, ce qui se traduit par une atteinte du champ visuel qui débute en moyenne périphérie, dans les secteurs temporaux supérieurs, puis évolue vers une hémianopsie bitemporale. Si la compression persiste, une cécité peut se développer.

L'étude du champ et de l'acuité visuels est donc systématique.

- Autres manifestations du syndrome tumoral

Si l'adénome se développe vers le haut, jusque dans le 3<sup>ème</sup> ventricule, puis obstrue les trous de Monro, une hydrocéphalie avec HIC peut être observée.

Rarement l'acromégalie peut être révélée ou se compliquer d'une apoplexie hypophysaire avec céphalées brutales très violentes, atteinte oculomotrice, voire atteinte visuelle

### **Imagerie :**

Le scanner cérébral n'est utilisé qu'en cas d'impossibilité d'avoir recours à l'IRM → **L'IRM est l'examen de référence.**

Il montre un microadénome (<10 mm) dans 20% des cas environ ou un macroadénome (>10 mm).

L'absence d'image évidente d'adénome à l'IRM ou un aspect d'ypophyse bombée, hyperplasique, doit faire évoquer une acromégalie secondaire à une sécrétion ectopique de GHRH.

### **Bilan fonctionnel hypophysaire**

En se développant dans la loge sellaïre, l'adénome comprime l'hypophyse saine (ou la tige pituitaire) et peut altérer les sécrétions hypophysaires physiologiques.

- Un déficit gonadotrope est fréquent.

- Une hypersécrétion de PRL dans 30% de cas (soit hyperprolactinémie de déconnexion/compression de la TP interrompant l'arrivée de la dopamine habituellement freinatrice sur la sécrétion de PRL, soit adénome mixte sécrétant PRL et GH),

de sous-unité alpha libre dans 20 à 40% des cas, de TSH beaucoup plus rarement, voire de PRL et de TSH, ou (mais c'est exceptionnel) de gonadotrophines ou d'ACTH, peuvent s'observer.

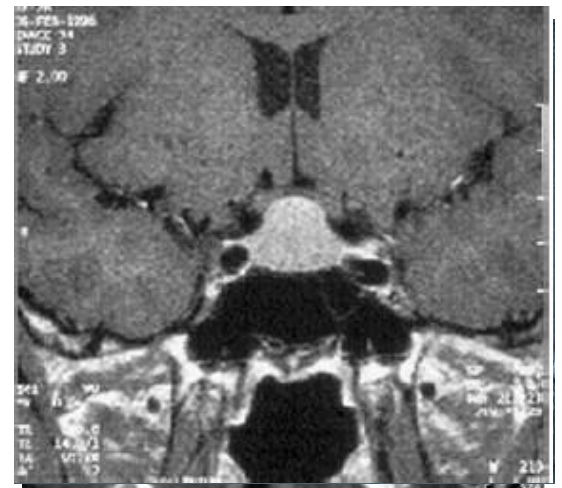
## VII/ TRAITEMENT DE L'ACROMEGALIE

### **Objectifs thérapeutiques**

Cliniques : soulager les symptômes,

Rx : réduire le volume de la tumeur hypophysaire, d'éviter sa récurrence,

Pc: améliorer la morbidité et la mortalité au long cours de l'acromégalie.

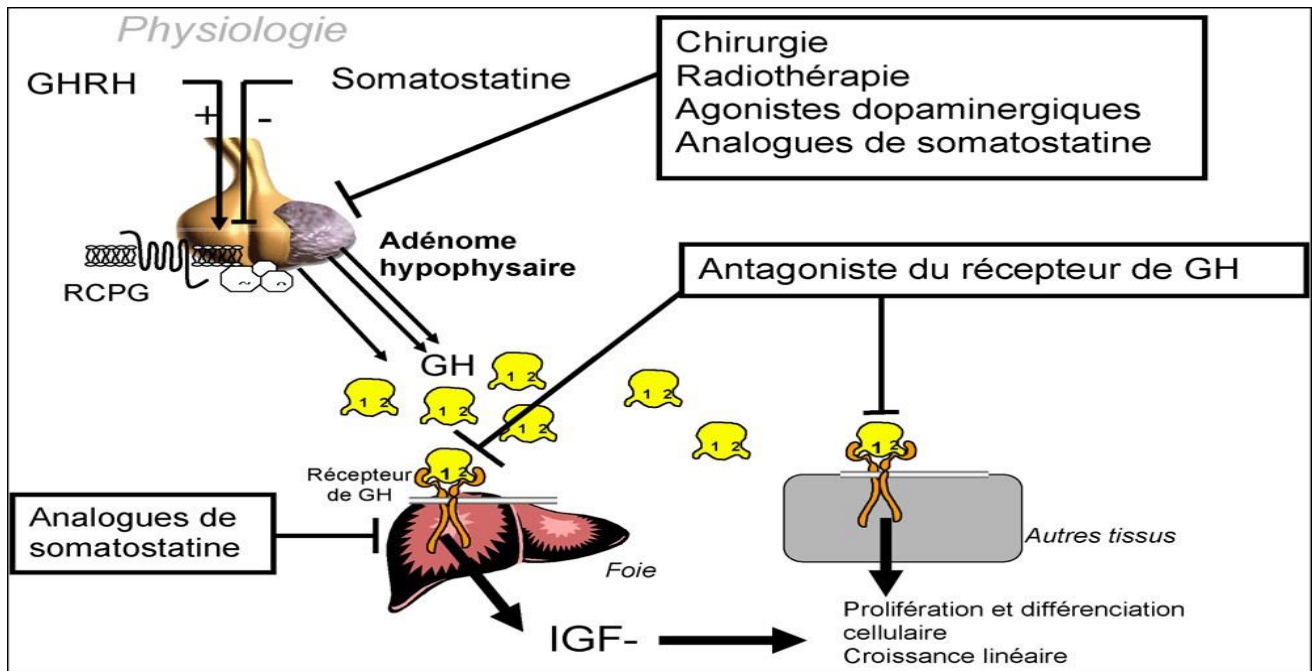


La guérison = Restaurer une dynamique normale de l'axe somatotrope

- Une concentration de GH moyenne < 2,5 pg /l (7,5 mUI /l)
- Un nadir de la concentration de GH sous HGPO < 0,4 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.

Pour parvenir à ces objectifs, une stratégie thérapeutique en plusieurs étapes est souvent nécessaire.



### A) Traitement chirurgical = TRT de première intention.

L'exérèse / voie trans-sphénoïdale le plus souvent, permet une normalisation de GH/IGF-I dans 40 à 70 % des cas environ.

En l'absence de guérison ou de bon contrôle après chirurgie ou si la chirurgie est impossible ou C-I, un TRT complémentaire, médicamenteux et, éventuellement, radiothérapie est nécessaire.

### B) Traitement médical

#### Agoniste dopaminergique

- **PARLODEL®** 2,5-5 et 10mg : ↓↓modestement les symptômes de l'acromégalie et la GH mais ne normalise l'IGF-1 que dans 10% des cas.

- Pour améliorer la tolérance digestive, l'administration se fait au milieu des repas
- ½ comprimé le premier jour, 1 comprimé le 2<sup>ème</sup> jour, puis 2 comprimés/jour pendant plusieurs semaines.
- Dose max 15mg/jour

- **La cabergoline DOSTINEX®** Comprimé à 0,5 mg :

- **Dépend de**
  - Taille de la tumeur
    - 75 à 95% des microadénomes
    - 40 à 70% of macro. non invasifs
  - Invasivité...
  - GH/IGF-I préopératoires
- Importance de l'expérience du chirurgien (> 50 opérations de l'hypophyse par an ?)
- Taux faible de complications (<1%)



La plupart des patients sont contrôlés par une dose  $\leq$  à 1 mg/semaine.

Pour améliorer la tolérance, l'administration du médicament doit se faire au milieu du repas, de préférence le soir, ou au coucher avec une légère collation.

### Analogues de la somatostatine

Les SA « classiques » freinent la sécrétion de GH en se liant aux récepteurs de la somatostatine, particulièrement aux sous-types 2 et 5, présents sur la cellule adénomateuse somatotrope.

- **L'octréotide**, par voie sous-cutanée à la dose de 100 à 200  $\mu$ g, 2 à 3 X/ jour, a été le 1<sup>er</sup> analogue mis à disposition (1980).

- **Le lanréotide** à libération P a été la 1<sup>ère</sup> forme retard disponible.

Administré / les 10 à 14 jours par voie IM, disponible en formulation retard injec/ les 28 jours/voie S-cut profonde, dosée à 60, 90 ou 120 mg.

- **L'octréotide LP** est la formulation retard de l'octréotide, administrée / les mois par voie IM.

Le TRT est habituellement démarré à la dose médiane une fois par mois, la dose étant ensuite titrée sur les concentrations de GH/IGF-I.

Le TRT/SA peut parfois être utilisé en 1<sup>ère</sup> intention, particulièrement en cas de comorbidités sévères exposant à un risque de complications périopératoires.

#### Effets secondaires :

- Digestifs, généralement transitoires.
- Lithiase vésiculaire (10 à 20% des cas).
- Perturbations du métabolisme du glucose (une intolérance au glucose ou un DS chez les patients en surpoids).
- Dans d'autres cas, la tolérance au glucose s'améliore du fait de la réduction de l'insulino-résistance entraînée par l'abaissement de GH = surveillance !!!
- Cout est élevé.

- **Le pasiréotide** : nouvel SA qui se lie avec une haute affinité aux sst1, 2, 3 et.

- Semble plus efficace que l'octréotide et permet de normaliser l'IGF-1 et d'obtenir une concentration de GH  $<$  à 2.5g/l chez 15 à 20% des patients non contrôlés par les SA classiques.

- Cependant, les anomalies du métabolisme du glucose sont plus fréquentes avec ce médicament.

### Antagoniste de GH, pegvisomant

Bloque les effets de la GH sur ses organes cibles,/ liaison aux récepteurs de la GH

Pour apprécier l'efficacité du traitement, on ne peut donc se servir que de la mesure de l'IGF-I. Il est administré de manière quotidienne/par voie sous-cut, à la dose de 10, 15 ou 20 mg, voire plus, la dose étant adaptée à la réponse hormonale (normalisation de l'IGF-I).

Son efficacité est remarquable : 70 à 90 % des patients normalisent leur IGF-I sous pegvisomant .

Pour l'instant, ce TRT est réservé aux échecs des SA.

Une  $\nearrow$  du V3 tumoral, non significative,(en rapport avec l'histoire naturelle de l'adénome ? Ou avec une stimulation de la croissance tumorale ? Ou avec un effet rebond après l'arrêt de l'effet antitumoral du SA ?).

Une surveillance du volume tumoral par IRM est donc nécessaire.



Lest effets secondaires sont limités à de rares élévations des enzymes hépatique (2,5% des patient) qui généralement de normalise, soit spontanément, soit après interruption du traitement.

### **Indication du traitement médical :**

En premier intention :

- Chirurgie contre-indiquée ou inaccessible.
- Comorbidités sévères (SAS, cardiomyopathie...).
- Acromégalie sur un adénome hypophysaire sans effets de masses locaux.
- Désir du patient

En deuxième intension :

- Echec de la chirurgie.
- Après une chirurgie de réduction tumorale.

### **C) Radiothérapie**

L'irradiation peut être administrée en une séance par radiochirurgie stéréotaxique (RCS) (une dose élevée de 20 à 25 Gy sur une cible de petite taille) ou de manière fractionnée (doses faibles, de 2 à 3 Gy, délivrées sur 5–6 semaines en 25–30 fractions).

La radiothérapie fractionnée (RF) se fait aussi, maintenant, en conditions stéréotaxiques, le plus souvent. Le choix entre la RCS et la RF dépend de la taille de la tumeur et de la proximité des voies visuelles.

Si la lésion mesure moins de 3 cm et est située à plus de 3 à 5 mm des voies optiques, la RCF est intéressante.

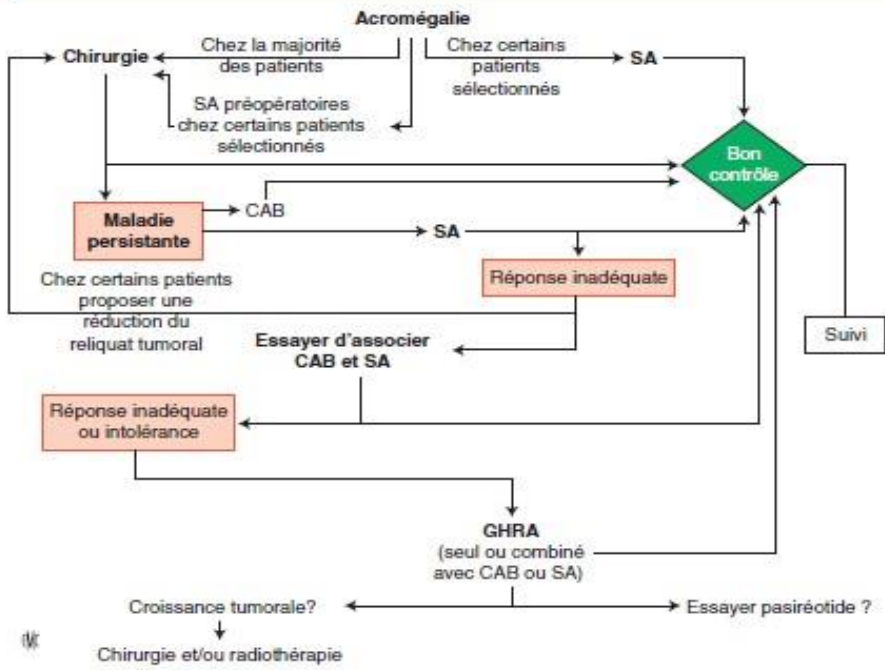
Complications : Insuffisance AH, d'importance variable, dans 50–80 à 100 % des cas après 10 à 15 ans. Les complications à type de radionécrose ou neuropathie optique sont heureusement devenues exceptionnelles.

Les accidents vasculaires cérébraux

### **STRATEGIE THERAPEUTIQUE**

Adaptée à chaque patient

- Doit prendre en compte les avantages mais aussi les coûts et les inconvénients de chaque type de TRT.
- Actuellement, si le TRT chirurgical ne permet pas de guérir l'acromégalie, le traitement médical, avec les SA, est préféré à la radiothérapie. Dans quelques cas sélectionnés (ceux qui ont une augmentation modérée de l'IGF-I), la cabergoline pourrait être essayée en 1ère intention.
- Si les SA ne permettent pas d'obtenir un contrôle de l'acromégalie, on peut proposer de répéter la chirurgie pour enlever le maximum de tumeur avant de réessayer un SA.
- La combinaison avec la cabergoline peut aussi être intéressante si un SA est seulement partiellement efficace. Sinon, le pegvisomant peut être essayé avant de recourir à la radiothérapie



**Figure 2.** Arbre décisionnel. Proposition de stratégie thérapeutique chez les patients porteurs d'une acromégalie. SA: analogues de somatostatine; CAB: cabergoline; GHRA: growth hormone receptor antagonist.

