

Rare et souvent détectée tardivement

Acromégalie: diagnostic et traitement en 2016

Dr méd. Lenka Radoš, Dr méd. Stefan Jenni, Prof. Dr méd. et phil. Emanuel Christ

Universitätspoliklinik für Endokrinologie, Diabetologie und Klinische Ernährung, Universitätsklinik Bern, Inselspital, Bern

L'acromégalie est une affection rare et n'est souvent détectée que tardivement, qui est associée à une morbidité et mortalité accrues ainsi qu'à une limitation de la qualité de vie. En raison de la progression discrète et lente des signes cliniques d'acromégalie, il n'est pas rare que le diagnostic clinique ne soit posé qu'après des années.

Introduction

L'acromégalie est provoquée par l'hypersécrétion autonome d'hormone de croissance (HC). L'HC stimule la sécrétion hépatique d'Insulin-like growth factor 1 (IGF-1), qui est responsable de bon nombre des manifestations cliniques de l'acromégalie.

En Europe, la prévalence annuelle de la maladie s'élève à 30–70 cas/1 million [1], avec une incidence annuelle de 3–4/1 million d'habitants [2], mais des études récentes suggèrent une prévalence nettement plus élevée [3]. Les hommes et les femmes semblent être affectés à part égale par la maladie, dont le diagnostic est en moyenne posé vers l'âge de 44 ans [2].

Un excès d'HC durant l'enfance, avant la fermeture des plaques de croissance épiphysaires, est très rare et est à l'origine d'un gigantisme hypophysaire. Il s'agit là d'une affection particulièrement grave qui, selon des données récentes, pourrait reposer sur un terrain génétique [4]. La cause la plus fréquente de l'acromégalie est l'adénome somatotrope de l'antéhypophyse sécrétant de l'HC (>95%) [5]. Les autres causes potentielles, telles qu'une tumeur hypothalamique sécrétant de l'hormone de libération de l'hormone de croissance («growth hormone-releasing hormone», GHRH) ou une sécrétion ectopique d'HC/GHRH par une tumeur neuroendocrine (poumon, pancréas), sont très rares [6, 7]. Un autre cas de figure très rare est la survenue à l'âge adulte d'une acromégalie dans un contexte génétique (néoplasie endocrinienne multiple de type 1 [NEM1], complexe de Carney, acromégalie familiale, syndrome de McCune-Albright).

Nous considérons qu'il est essentiel de faire un rappel sur cette maladie rare avec ses différentes formes cliniques, notamment parce qu'un diagnostic précoce permet d'influencer positivement la morbidité, la mortalité et la qualité de vie des patients concernés.



Physiopathologie

Durant l'enfance, l'HC est responsable de la croissance (staturale). La croissance peut également être considérée comme un état extrême d'anabolisme. L'HC soutient la formation musculaire et osseuse en exerçant une action anabolisante directe sur le métabolisme protéique et osseux. En parallèle, l'HC a un effet lipolytique, mettant ainsi à la disposition de l'organisme un substrat hautement énergétique pour ses activités anaboliques. Chez les adultes, la sécrétion d'HC diminue quantitativement avec l'âge, alors que l'action métabolique est maintenue.

La sécrétion hypophysaire d'HC est contrôlée par deux hormones hypothalamiques: la GHRH à action stimulante et la somatostatine à action inhibitrice (fig. 1). La



Lenka Radoš

sécrétion d'HC est également influencée par des hormones adrénérergiques et dopaminergiques, ainsi que par d'autres facteurs nerveux centraux et métaboliques (acides aminés, glucose).

L'HC est sécrétée de façon pulsatile, avec des pics nocturnes. Les effets périphériques de l'HC sont médiés par

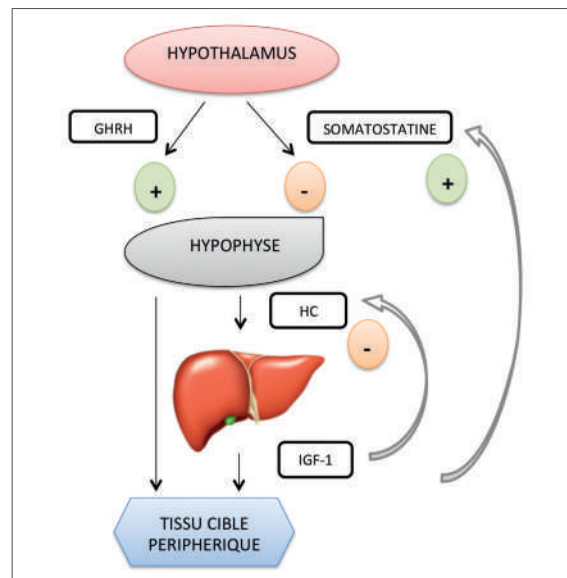


Figure 1: Physiopathologie du circuit de régulation hypothalamo-hypophysaire de l'hormone de croissance.
GHRH: Growth hormone-releasing hormone
HC: Hormone de croissance
IGF-1: Insulin-like growth factor 1

l'IGF-1 qui, d'une part, est synthétisé dans le foie sous la stimulation de l'HC et d'autre part, est également sécrété de manière paracrine dans de nombreux tissus. L'IGF-1, qui est lié à au minimum six protéines de liaison différentes, a une demi-vie nettement plus longue que l'HC et il intervient dans le rétrocontrôle négatif de la sécrétion d'HC. Or, dans l'acromégalie, ce circuit de régulation est perturbé en raison de la sécrétion autonome d'HC.

Diagnostic

Manifestations cliniques

Le tableau clinique de l'acromégalie est marqué par les effets somatiques et métaboliques périphériques relatifs à la concentration accrue d'HC/IGF-1, par les complications locales de l'adénome hypophysaire et par les déficits hormonaux au niveau des autres axes hypophysaires. Étant donné que l'HC exerce son action au sein de différents organes périphériques, les symptômes cliniques sont très variés et il n'est pas rare que le diagnostic clinique de suspicion soit posé sur la base de la survenue concomitante de plusieurs symptômes et troubles qui sont fréquents lorsqu'ils surviennent de façon isolée (par ex. douleurs articulaires, hyperhidrose, syndrome d'apnée du sommeil, syndrome du canal carpien, diabète, hypertension, etc.) (tab. 1).

Tableau 1: Manifestations cliniques de l'acromégalie.

Effets locaux centraux

| | |
|-------------------------|---|
| Système nerveux central | Céphalées, perte de l'acuité visuelle (hémianopsie bitemporale), atteintes des nerfs crâniens (nerfs crâniens III, IV, VI) |
| Fonction hypophysaire | Insuffisance gonadotrope (oligoménorrhée/aménorrhée, bouffées de chaleur, dysfonction érectile, perte de libido) due à la taille de l'adénome Hyperprolactinémie (galactorrhée) Insuffisance thyroïdienne et insuffisance corticotrope plutôt rares |

Effets périphériques liés aux lésions d'organes cibles par l'HC/IGF-1

| | |
|---------------------------|---|
| Tissu conjonctif/peau | Épaississement de la peau, séborrhée, mains et pieds agrandis et enflés, traits du visage épaissis, sillon naso-génien profond, élargissement du nez, front bombé en raison d'une croissance osseuse appositionnelle, lèvres épaissies, macroglossie, voix grave, syndrome du canal carpien, hyperhidrose |
| Dents/mâchoires | Prognathie mandibulaire/maxillaire (saillie en avant de la mâchoire supérieure) et macrogнатhie (agrandissement de la mâchoire) à l'origine d'une malocclusion, écartement des dents |
| Os/articulations | Gigantisme durant l'enfance (avant la fermeture des plaques de croissance épiphysaires), pas d'altération de la taille corporelle à l'âge adulte, troubles articulaires liés à une arthropathie hypertrophique provoquée par la croissance synoviale et cartilagineuse (genoux, chevilles, hanches, colonne vertébrale) |
| Effets viscéraux | Organomégalie (thyroïde, cœur, foie, poumons, reins, prostate) |
| Thyroïde | Goitre multinodulaire diffus (euthyroïdien) |
| Système cardiovasculaire | Hypertension artérielle, hypertrophie ventriculaire gauche, dysfonction diastolique, arythmies, insuffisance cardiaque |
| Poumons | Syndrome d'apnée obstructive du sommeil |
| Effets métaboliques | Insulino-résistance, diabète sucré, hypertriglycéridémie, hypercalciurie, hyperphosphatémie |
| Système gastro-intestinal | Diverticules, polypes avec risque potentiellement accru d'adénocarcinome du côlon |

Abréviations:

HC: Hormone de croissance

IGF-1: Insulin-like growth factor 1

Effets somatiques et métaboliques périphériques

Les concentrations hormonales élevées favorisent la croissance de nombreux tissus, tels que le tissu conjonctif, la peau, le cartilage, les os et les organes viscéraux. Sur le plan clinique, il peut en résulter des symptômes musculo-squelettiques (troubles articulaires, agrandissement des extrémités, épaissement des traits du visage), neurologiques (céphalées, syndrome du canal carpien [8]), pulmonaires (syndrome d'apnée du sommeil) et dentaires (difficultés de soins dentaires, écartement des dents). Par ailleurs, l'effet métabolique lié à l'antagonisme de l'insuline peut être à l'origine d'un diabète sucré ou aggraver un diabète sucré préexistant. En raison de l'effet rénal direct de l'HC (rétention hydrique), une hypertension artérielle peut également survenir.

Complications locales

Les adénomes hypophysaires somatotropes peuvent provoquer des symptômes locaux en raison de leur taille souvent déjà >1 cm (macro-adénomes): les détériorations du champ visuel, survenant typiquement sous forme d'hémianopsie bitemporale, sont provoquées par une compression du chiasma optique; plus rarement, des paralysies oculomotrices peuvent survenir par envahissement caverneux.

Axes hypophysaires

Une défaillance des autres axes hypophysaires par compression des autres zones productrices d'hormones est possible, l'insuffisance gonadotrope étant la plus fréquente [9]. Une hyperprolactinémie additionnelle s'observe dans un tiers des cas; elle résulte soit de la sécrétion concomitante d'HC et de prolactine par l'adénome hypophysaire somato-mammotrope soit du blocage de l'action inhibitrice de la prolactine exercée par la dopamine en raison de la perturbation de la circulation sanguine hypothalamo-hypophysaire dans la tige pituitaire liée à la taille du macro-adénome.

Dépistage

Les signes cliniques évocateurs d'une acromégalie incluent l'hypertrophie de la mâchoire (macrognathie, prognathie), l'épaississement des traits du visage, ainsi que l'agrandissement des pieds (avec augmentation correspondante de la pointure) et des mains (les bagues ou les gants sont devenus trop petits) (fig. 2 et 3). Dans l'ensemble, les altérations évoluent souvent très lentement, de sorte que les patients les remarquent rarement eux-mêmes. En cas de traits du visage frappants, il s'avère souvent utile de faire une comparaison par rapport à une photo d'identité plus ancienne ou d'interroger une tierce personne.

Parmi les autres comorbidités suspectes figurent l'hypertension artérielle, les affections cardiovasculaires, le diabète sucré, les arthropathies, le syndrome du canal carpien, le syndrome d'apnée du sommeil, l'hyperhidration et les troubles neurologiques. Considérées de manière isolée, toutes ces affections sont cependant fréquentes et c'est par conséquent la présence concomitante de ces comorbidités qui doit amener à procéder à un dépistage de l'acromégalie [5].

Le plus souvent, les patients se présentent en premier lieu chez le médecin de famille, le neurologue, le rhumatologue, le pneumologue ou le dentiste [10]. En raison de la rareté de la maladie et des différents interlocuteurs, le diagnostic est souvent uniquement posé alors que le patient présente des symptômes depuis bon nombre d'années (en moyenne 12 ans) [11].



Figure 2: Traits du visage typiques de l'acromégalie, avec traits du visage épaissis, croissance osseuse appositionnelle au niveau du front et prognathie, au moment du diagnostic. Publié avec le consentement du patient.



Figure 3: Mains déformées et agrandies, avec doigts enflés, d'un patient atteint d'acromégalie (* = comparaison de la main du médecin). Publié avec le consentement du patient.

La plupart du temps, les endocrinologues réalisent un dépistage de l'acromégalie en cas de mise en évidence d'un processus expansif hypophysaire, découvert dans un autre contexte diagnostique («incidentalome») [12].

Exemple de cas (partie 1)

Un patient de 44 ans a été adressé à la consultation endocrinologique pour l'évaluation d'un macro-adénome hypophysaire, qui a été découvert dans le cadre d'examens réalisés pour la mise au point de céphalées. Le patient a déclaré souffrir de céphalées «en casque» depuis 2 mois, mais suite à un interrogatoire plus ciblé, il a également signalé la présence d'arthralgies diffuses depuis 5 mois, d'un épaissement des doigts (impossibilité d'enlever son alliance) et d'une sensation d'oppression lors du port de chaussures. Les mesures physiothérapeutiques jusqu'alors initiées par le médecin de famille, qui soupçonnait une tension musculaire dans la nuque, se sont avérées inefficaces, raison pour laquelle une consultation chez un rhumatologue était planifiée, mais a été reportée en raison de l'adénome hypophysaire. Par ailleurs, le patient a décrit une sorte d'indifférence et de manque d'entrain, et il avait donc déjà suivi au préalable des séances de psychothérapie par la parole chez un psychiatre.

Dans l'anamnèse personnelle, le patient a signalé avoir subi une décompression chirurgicale pour un syndrome du canal carpien 2 ans auparavant.

Dans l'anamnèse par système, le patient a rapporté qu'il présentait effectivement un ronflement prononcé sans pauses respiratoires, mais a déclaré ne pas souffrir d'hypersudation.

A l'examen clinique, le patient avait un poids normal et était en bon état général, avec une pression artérielle de 120/80 mm Hg et un pouls régulier de 72/min. L'état cardio-pulmonaire du patient était sans particularité et compensé. L'examen périmétrique par confrontation au doigt n'a montré aucune limitation du champ visuel, ce qui a été pu être confirmé lors de l'examen périmétrique réalisé par un ophtalmologue. Du reste, le patient présentait un agrandissement discret des extrémités, des arcades sourcilières saillantes et une base du nez élargie (après comparaison avec d'anciennes photos du patient), mais pas de macroglossie (fig. 2).

Analyses de laboratoire

En cas de suspicion clinique ou de mise en évidence d'une masse hypophysaire, il convient de réaliser un bilan biologique des axes hormonaux hypophysaires. En cas de valeurs d'IGF-1 normales par rapport à l'âge du patient, une acromégalie peut être exclue avec une grande certitude (fig. 4). Des valeurs faussement basses s'observent en cas d'hypothyroïdie, de malnutrition, d'insuffisance hépatique et rénale, de diabète mal contrôlé et de traitement œstrogénique [13, 14]. En cas de valeurs d'IGF-1 élevées et en présence de manifestations cliniques équivoques, il peut s'avérer utile de réaliser en plus un test oral de tolérance au glucose avec mesure de l'HC 2 heures après la prise de 75 g de glucose, ce qui permet de mettre en évidence la sécrétion autonome d'HC par l'adénome. Normalement, l'augmentation de la glycémie supprime la sécrétion de l'HC. Une absence de suppression indique une sécrétion autonome d'HC. En même temps, ce test permet d'évaluer la tolérance au glucose. Une mesure isolée et «aléatoire» de l'HC en association avec une mesure concomitante de la glycémie peut s'avérer utile, mais elle n'est pas recommandée d'une manière générale. L'interprétation de la mesure aléatoire de l'HC peut être difficile en raison de la sécrétion pulsatile de l'hormone, de sa courte demi-vie ainsi que de l'impact du jeun, de l'activité physique, du stress et du sommeil.

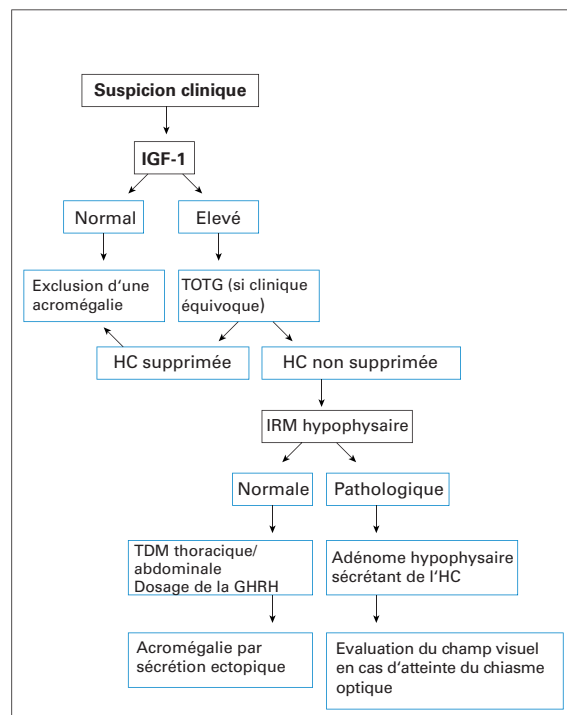


Figure 4: Etapes diagnostiques en cas de suspicion clinique d'acromégalie.

GHRH: Growth hormone-releasing hormone

HC: Hormone de croissance

IGF-1: Insulin-like growth factor 1

IRM: Imagerie par résonance magnétique

TDM: Tomodensitométrie

TOTG: Test oral de tolérance au glucose

Imagerie

En cas de sécrétion autonome d'HC confirmée par les analyses de laboratoire, l'étape diagnostique suivante recommandée est l'imagerie par résonance magnétique (IRM) de l'hypophyse, ce qui permet de détecter des micro-adénomes d'une taille $\geq 2-3$ mm. Dans plus de trois quarts des cas, un macro-adénome (>1 cm) est déjà retrouvé, avec une possible extension parasellaire et suprasellaire. En cas d'IRM hypophysaire et crânienne normale, une acromégalie due à une sécrétion hormonale ectopique doit être soupçonnée, un examen d'imagerie thoraco-abdominale doit être réalisé et la GHRH doit être mesurée [15]. D'autres examens

peuvent éventuellement s'avérer nécessaires (par ex. scintigraphie des récepteurs de la somatostatine ou tomographie par émission de positons [TEP] au ^{68}Ga -DO-TATATE). Une mesure du champ visuel par périmétrie statique (Octopus®) est recommandée si l'IRM révèle une atteinte du chiasme optique par l'adénome.

Exemple de cas (partie 2)

L'IRM a révélé un volumineux macro-adénome intra- et supra-sellaire (22 × 24 × 36 mm) avec infiltration du sinus caverneux gauche et effet compressif sur le chiasme optique surélevé.

L'exploration formelle du champ visuel n'a cependant pas révélé d'anomalie.

Un bilan de laboratoire des axes hypophysaires a été réalisé, montrant des valeurs suffisantes pour les axes corticotrope, thyrotrope, gonadotrope et mammothrope (prolactine), mais des valeurs accrues d'IGF-1 (1,6 fois supérieures à la limite supérieure de la normale en fonction de l'âge) et des valeurs très élevées d'HC. Un test oral de tolérance au glucose a été réalisé. Face à une HC non supprimée par une charge de glucose, le diagnostic définitif d'acromégalie a été posé. Par la même occasion, l'absence d'intolérance au glucose a été documentée.

Traitement

Après concertation au sein d'un « conseil hypophysaire » interdisciplinaire (disciplines participantes: endocrinologie, neuroradiologie, neurochirurgie, radio-oncologie, neuropathologie), un traitement chirurgical de l'adénome hypophysaire (résection microchirurgicale de l'adénome par voie transsphénoïdale sous contrôle microscopique ou endoscopique par un neurochirurgien expérimenté) est généralement tenté en premier lieu (fig. 5).

Si la concentration d'IGF-1 reste élevée après l'intervention (mesure fiable après 3 mois), l'acromégalie est considérée comme non contrôlée, ce qui impose un traitement médicamenteux. En fonction du degré de la sécrétion autonome persistante, un traitement médicamenteux est initié (voir ci-dessous).

En général, de premiers examens d'imagerie de contrôle sont réalisés 3 mois après l'opération; ensuite, ces examens d'imagerie sont répétés chaque année dans un premier temps, puis ensuite uniquement en cas d'altération biochimique. Des contrôles pré- et postopératoires du champ visuel sont uniquement nécessaires en cas d'atteinte du chiasme optique, tout en sachant que le nerf optique peut mettre plusieurs mois à récupérer après l'opération. En cas d'évolution tenace, la radiothérapie reste une ultime option supplémentaire.

Chirurgie

Le résultat postopératoire dépend principalement de l'expérience du neurochirurgien. Lorsque l'intervention est réalisée par des chirurgiens expérimentés, des taux de rémission >85% sont obtenus pour les micro-adénomes non infiltrants et des taux de rémission de 40–60% pour les macro-adénomes [17]. L'examen histopathologique est essentiel pour obtenir une caractérisation supplémentaire de la tumeur en termes d'agressivité, d'envahissement dural et de dégranulation, ce qui a un impact sur la réponse au traitement médicamenteux.

Parmi les complications postopératoires figurent les hémorragies, les fuites de liquide céphalo-rachidien, les infections (méningite), le développement d'un diabète insipide, une sécrétion inadéquate d'hormone antidiurétique (HAD), ainsi que l'insuffisance antéhypophysaire. Toutefois, ces complications sont très rares dans les centres de référence. La lésion de l'artère carotide et la cécité sont même d'une rareté absolue [16].

Un traitement médicamenteux est uniquement proposé en première intention chez les patients ayant un risque opératoire très élevé en raison de comorbidités graves potentiellement causées par la maladie elle-même (insuffisance cardiaque, épaissement du tissu

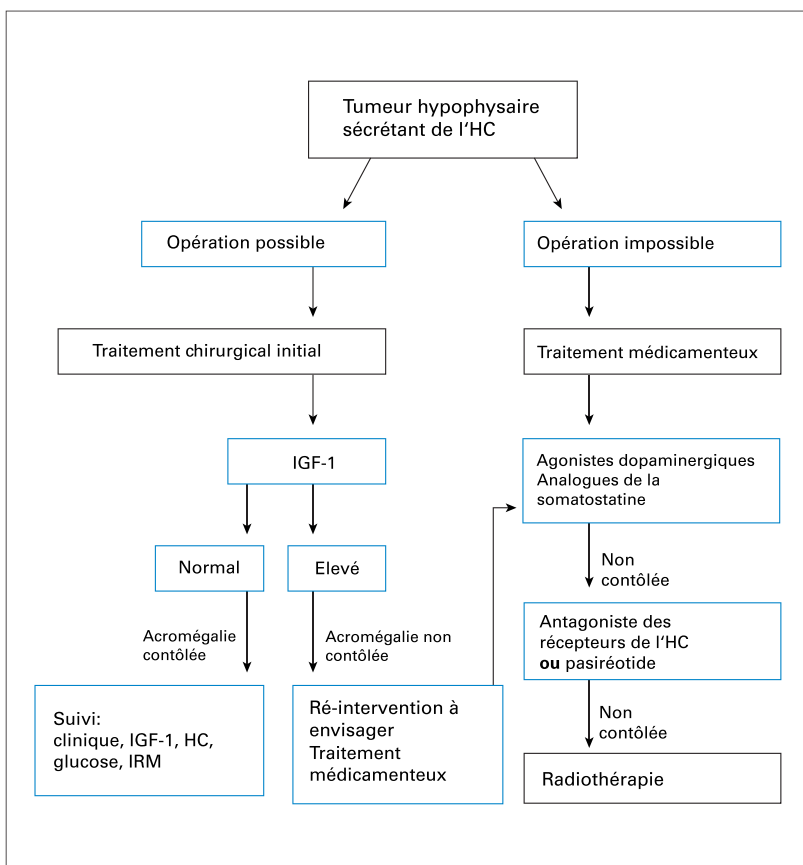


Figure 5: Démarche thérapeutique après la pose du diagnostic d'acromégalie.

HC: Hormone de croissance

IGF-1: Insulin-like growth factor 1

IRM: Imagerie par résonance magnétique

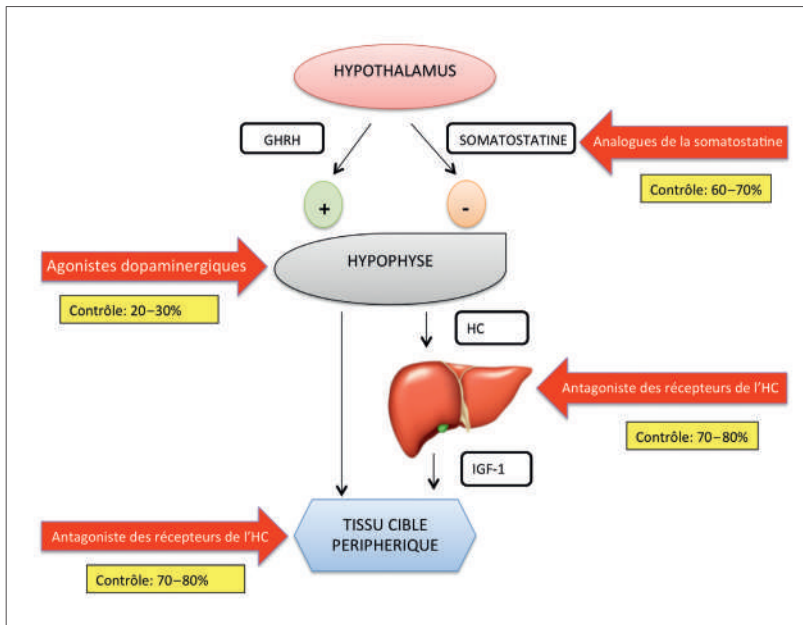


Figure 6: Site d'action du traitement médicamenteux.

GHRH: Growth hormone-releasing hormone

HC: Hormone de croissance

IGF-1: Insulin-like growth factor 1

conjonctif pharyngé compliquant l'intubation) ou chez les patients refusant l'opération; dans ce cas de figure, le traitement chirurgical est à nouveau évalué dans un second temps. En cas de macro-adénomes volumineux non résécables avec envahissement du sinus caverneux, une chirurgie de réduction tumorale est tentée, car une résection complète est impossible.

Traitement médicamenteux

Les agonistes dopaminergiques (le plus souvent, cabergoline; très rarement, bromocriptine ou quinagolide) sont initiés comme monothérapie de première intention en cas d'élévation légère de l'IGF-1 avec ou sans hyperprolactinémie (fig. 6). Le profil d'effets indésirables inclut troubles gastro-intestinaux, congestion nasale, fatigue, céphalées, hypotension orthostatique et, rarement, humeur dépressive. Des valvulopathies cardiaques ont été observées en cas de traitement par agonistes dopaminergiques à doses élevées chez des patients atteints de la maladie de Parkinson; de tels événements n'ont néanmoins pas été observés en cas de traitement à faible dose dans le cadre d'une affection hypophysaire [18].

En cas de réponse insuffisante, les agonistes dopaminergiques sont délaissés au profit d'un analogue de la somatostatine (octréotide ou lanréotide). En cas d'activité très élevée de la maladie, un traitement par analogue de la somatostatine est souvent initié en premier lieu. Les analogues de la somatostatine se lient aux récepteurs de la somatostatine et inhibent la sécrétion

d'HC, entraînant un rétrécissement de l'adénome dans env. 50–60% des cas [19]. L'octréotide et le lanréotide sont administrés à des intervalles mensuels, le premier par voie intramusculaire et le second par voie sous-cutanée profonde. Les effets indésirables, souvent transitoires, incluent les nausées, les ballonnements, les troubles abdominaux, les selles molles et la malabsorption des graisses. En provoquant une réduction de la contractilité de la vésicule biliaire en période postprandiale, les analogues de la somatostatine peuvent être à l'origine d'une formation accrue de calculs biliaires. Dans de rares cas, des troubles du métabolisme du glucose peuvent survenir en raison de l'action inhibitrice sur la sécrétion d'insuline.

Si les analogues de la somatostatine (± agonistes dopaminergiques) ne parviennent toujours pas à contrôler l'activité de la maladie, ils sont délaissés au profit des antagonistes des récepteurs de l'HC (pegvisomant), administrés sous forme d'injection sous-cutanée quotidienne. Le pegvisomant occupe les récepteurs périphériques de l'HC sous forme d'HC polymérisée, ce qui bloque la production périphérique d'IGF-1. Ainsi, il bloque principalement l'action de l'HC et non pas sa sécrétion; par conséquent, la concentration d'HC augmente fréquemment et ne peut donc être utilisée comme paramètre pour contrôler l'efficacité du traitement. Le traitement par antagonistes des récepteurs de l'HC est très efficace [21]. Etant donné que le pegvisomant n'a pas d'effet supprimeur de tumeur, une croissance de l'adénome peut se produire dans de très rares cas. Dès lors, des contrôles réguliers par IRM sont recommandés [22]. Le pegvisomant peut avoir des effets délétères au niveau du foie et la fonction hépatique doit donc être contrôlée régulièrement; un triplement des transaminases impose un arrêt du traitement. Par ailleurs, des réactions locales au site d'injection (douleurs, lipodystrophie et lipoatrophie) ont été observées. Depuis peu, le pasiréotide, un successeur de l'octréotide légèrement plus puissant, est également autorisé en Suisse en tant que traitement de deuxième ligne. A la différence de l'octréotide et du pegvisomant, il n'est pas rare que cette molécule provoque une perturbation du métabolisme du glucose [20].

En cas de progression de l'acromégalie sur le plan clinique, biologique ou à l'imagerie malgré l'intensification du traitement médicamenteux et la combinaison de différents médicaments, une nouvelle opération ou une radiothérapie sont envisagées.

Radiothérapie

La radiothérapie est efficace pour obtenir un contrôle macroscopique et biologique de l'acromégalie, mais le succès thérapeutique peut parfois uniquement inter-

venir après 5–10 ans. D'ici là, le traitement médicamenteux est poursuivi. Par ailleurs, la radiothérapie est responsable d'une insuffisance des autres axes hormonaux hypophysaires dans au moins 50% des cas [23], l'insuffisance de l'axe gonadotrope étant la plus fréquente (rôle déterminant en cas de désir d'enfant), suivie de l'insuffisance des axes corticotrope et thyroïdienne. Par ailleurs, l'effet thérapeutique souhaité entraîne non seulement un contrôle de l'excès d'HC, mais il peut même provoquer un déficit d'HC, ce qui a également un impact sur la qualité de vie. Parmi les autres complications rares figurent la paralysie des nerfs crâniens, la perte de l'acuité visuelle, les déficits mentaux, l'accident vasculaire cérébral, ainsi que les tumeurs cérébrales secondaires.

En cas de succès thérapeutique, la croissance des tissus conjonctifs régresse fréquemment et les maladies découlant de l'acromégalie s'améliorent lentement (amélioration du syndrome de canal carpien, du syndrome d'apnée du sommeil, de la fraction d'éjection du ventricule gauche, de l'hyperhidrose, des céphalées, du diabète sucré et de l'hypertension artérielle). Malheureusement, une régression complète de tous les symptômes (en particulier des déformations osseuses) n'est le plus souvent pas obtenue, de sorte que la qualité de vie des patients atteints d'acromégalie reste nettement altérée, même en cas de contrôle biologique de la maladie. L'apparence extérieure des patients contribue largement à l'altération de la qualité de vie [24, 25]. Par conséquent, le diagnostic précoce de cette maladie doit constituer un objectif primordial.

Exemple de cas (partie 3)

Une concertation interdisciplinaire a eu lieu dans le cadre d'un «conseil hypophysaire»; l'indication d'une extirpation transnasale/transsphénoïdale a été posée et cette intervention a été réalisée. L'examen histologique a confirmé un adénome hypophysaire et l'expression de l'HC dans l'adénome a été documentée par immunohistochimie. Les céphalées se sont légèrement améliorées après l'opération, de même que les arthralgies, mais sans régression complète. Les analyses de laboratoire ont révélé une baisse des concentrations d'IGF-1 et d'HC, qui ne se sont toutefois pas normalisées, ce qui n'était pas étonnant au vu de l'infiltration connue de l'adénome dans le sinus caverneux qui n'a pas pu être traitée en totalité par chirurgie. L'IRM réalisée 3 mois après l'opération a montré une situation postopératoire satisfaisante, sans signe d'adénome résiduel (fig. 7). Avec des injections d'analogues de la somatostatine toutes les 3 à 4 semaines, une amélioration clinique supplémentaire a été obtenue et l'acromégalie était contrôlée sur le plan biologique. A ce jour, d'autres déficits des axes hypophysaires ne sont pas survenus.

Suivi

Un état des lieux des complications de l'excès d'HC devrait être réalisé au plus tard après le traitement initial (opération). Ce bilan doit inclure une coloscopie (fréquence accrue de polypes et de cancers du côlon [26]), une évaluation cardiologique (fréquence accrue de cardiomyopathies, d'hypertension artérielle et d'hypertrophie du ventricule gauche [27]) et en cas de suspicion clinique, un dépistage du syndrome d'apnée du sommeil [51]. Certains endocrinologues préconisent le dépistage de nodules thyroïdiens, mais les données disponibles à ce sujet sont légèrement moins cohérentes

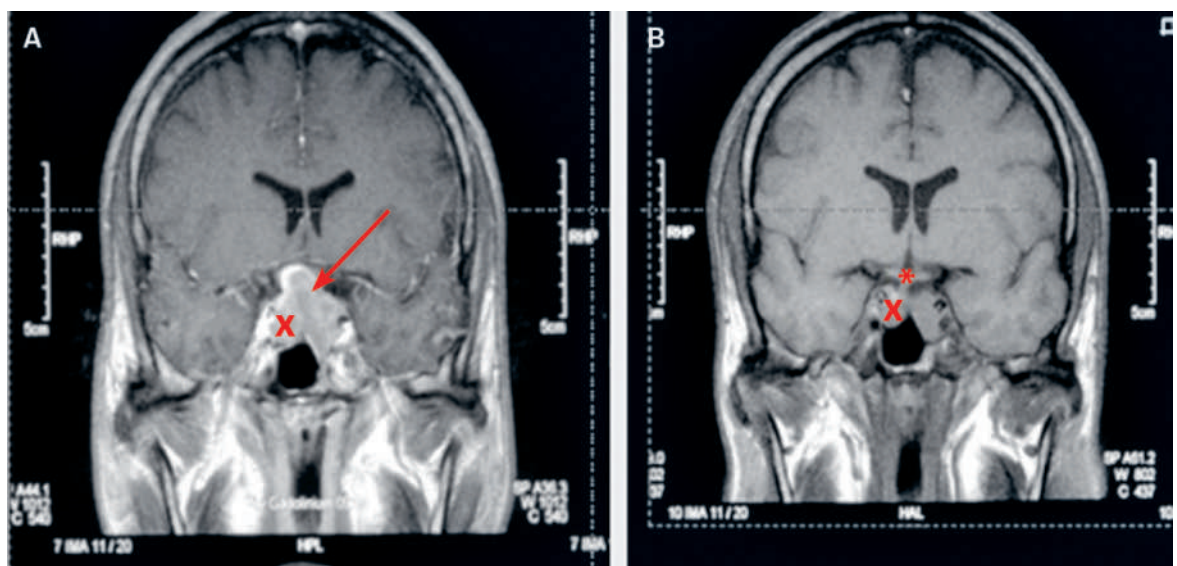


Figure 7: A: Imagerie par résonance magnétique (IRM) de la selle turcique au moment du diagnostic (macro-adénome désigné par la flèche; x = infiltration du sinus caverneux). B: IRM de la selle turcique 3 mois après l'opération (x = infiltration du sinus caverneux; * = nerf optique). Publié avec le consentement du patient.

Correspondance:
 Prof. Dr méd. et phil.
 Emanuel Christ
 Universitätsklinik für
 Diabetologie, Endokrinologie
 und Metabolismus (UDEM)
 Universitätsspital Bern
 Inselspital
 CH-3010 Bern
 emanuel.christ[at]insel.ch

[29]. Toutefois, un examen clinique de la thyroïde devrait sans aucun doute être réalisé. Bien entendu, une attention toute particulière doit être accordée aux facteurs de risque cardiovasculaire (diabète sucré, hypertension artérielle, dyslipidémie), même si la mortalité accrue associée à cette affection n'est généralement pas due à une cardiopathie coronaire typique mais à la cardiomyopathie associée et à l'insuffisance cardiaque et aux arythmies qui en résultent [27].

Outre la possible sécrétion autonome persistante d'HC, il convient de réaliser des contrôles cliniques et biologiques pour détecter d'éventuelles défaillances au niveau des autres axes hypophysaires et le cas échéant, d'initier une substitution.

Exemple de cas (partie 4)

Dans le cadre du contrôle des atteintes d'organes cibles, une coloscopie a été réalisée. Durant cette procédure, deux petits polypes ont été réséqués dans le côlon ascendant. L'examen histologique a révélé un adénome tubuleux avec une légère dysplasie épithéliale. Lors de la coloscopie de contrôle réalisée tout juste 3 ans plus tard, seuls de minuscules polypes hyperplasiques ont été détectés au niveau du rectum et ils ont été laissés en place.

L'essentiel pour la pratique

- L'acromégalie (incidence de 2–4/1 million d'habitants/an) est provoquée par une sécrétion autonome d'hormone de croissance (HC), dans la grande majorité des cas au niveau de l'hypophyse.
- L'HC stimule la sécrétion hépatique d'Insulin-like growth factor 1 (IGF-1), qui est co-responsable des manifestations cliniques de l'acromégalie.
- L'IGF-1 et l'HC stimulent la croissance des tissus conjonctifs, de la peau, des os et du cartilage, ce qui est à l'origine des caractéristiques cliniques typiques de l'acromégalie, incluant traits du visage épaissis, croissance des extrémités et lésions d'organes cibles.
- La présence concomitante de diverses affections fréquentes, telles que l'hypertension artérielle, le diabète de type 2, les arthropathies, le syndrome de canal carpien, le syndrome d'apnée du sommeil, l'hyperhidrose et les troubles neurologiques (complications locales de l'adénome hypophysaire), devrait amener à réaliser un dépistage de l'acromégalie en cas de manifestations physiques suspectes.
- Le dépistage de l'acromégalie repose sur la détermination de la concentration d'IGF-1.
- Malgré les avancées accomplies au niveau des options thérapeutiques neurochirurgicales et médicamenteuses, qui ont permis d'améliorer le pronostic de cette affection rare, la mortalité et la morbidité restent accrues. La qualité de vie des patients atteints d'acromégalie est limitée, même après contrôle chirurgical et médicamenteux de la maladie.
- La mortalité accrue associée à cette maladie est essentiellement imputable à la cardiomyopathie, ainsi qu'à l'insuffisance cardiaque et aux arythmies qui en résultent.
- Les patients atteints d'acromégalie devraient être pris en charge dans un centre de référence doté d'un «conseil hypophysaire» interdisciplinaire.

Le bilan cardiologique a permis d'objectiver une légère insuffisance aortique insignifiante, ainsi qu'un index de masse ventriculaire gauche légèrement accru, avec une fraction d'éjection (FE) préservée. Après 3 années, la situation était inchangée. Le bilan cardiologique réalisé après 3 nouvelles années a montré une légère progression de l'insuffisance aortique, avec une FE ventriculaire gauche toujours préservée.

Conclusions du cas présenté

Le cas décrit présente les caractéristiques suivantes de l'acromégalie:

- Les symptômes dominants peuvent être très variés et ils concernent souvent différentes sous-spécialités de la médecine interne. Seule la présence concomitante de différents symptômes dominants fréquents (tels que les céphalées et les arthralgies) permet de poser le diagnostic clinique de suspicion.
- Le diagnostic de laboratoire est simple et il inclut la mesure de l'IGF-1, qui est un test de dépistage fiable.
- Outre l'IRM (focalisée sur l'hypophyse), un test du champ visuel est indiqué en cas d'extension de l'adénome jusqu'au chiasme optique.
- L'acromégalie est fréquemment associée à des macro-adénomes, qui ne peuvent pas toujours être réséqués en totalité par neurochirurgie, notamment en cas d'infiltration dans le sinus caverneux, comme chez ce patient. Dès lors, un traitement médicamenteux consécutif à l'intervention chirurgicale est nécessaire dans jusqu'à 50% des cas.
- Une évaluation des possibles lésions d'organes cibles (échocardiographie, coloscopie, palpation de la thyroïde) devrait être réalisée.
- Malgré une réponse clinique à toutes les mesures et un contrôle objectif de la maladie, il est rare que les symptômes se normalisent totalement, ce qui peut altérer la qualité de vie des patients, comme en atteste l'histoire de ce patient.

Remerciements

Nous remercions le Docteur Jörg F. Rohrer, spécialiste en médecine interne et membre de la FMH, dont le cabinet de médecine de famille est situé à Berne, pour la relecture critique du manuscrit et les suggestions constructives; nous remercions aussi les collègues du service de neuroradiologie de l'Inselspital pour les clichés radiologiques mis à disposition, ainsi que notre patient pour les photos fournies.

Disclosure statement

E.C. a participé à des comités consultatifs de Novartis, Ipsen et Pfizer. Les autres auteurs n'ont pas déclaré des obligations financières ou personnelles en rapport avec l'article soumis.

Crédit photo

© Bernard Dunne | Dreamstime.com

Références

La liste complète et numérotée des références est disponible en annexe de l'article en ligne sur www.medicalforum.ch.

Références

- 1 Ribeiro-Oliveira A Jr, Barkan A. The changing face of acromegaly-advances in diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol* 2012;8:605.
- 2 Holdaway IM, Rajasoorya C. Epidemiology of acromegaly. *Pituitary*. 1999 Jun;2(1):29–41.
- 3 Fernandez A, Karavitaki N, Wass JA. Prevalence of pituitary adenomas: a community-based, cross-sectional study in Banbury (Oxfordshire, UK). *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010;72:377.
- 4 Trivellin G, Daly AF, Faucz FR, et al. Gigantism and acromegaly due to Xq26 microduplications and GPR101 mutation. *N Engl J Med*. 2014;371:2363.
- 5 Melmed S. Medical progress: Acromegaly. *N Engl J Med*. 2006;355:2558.
- 6 Melmed S, Ezrin C, Kovacs K, et al. Acromegaly due to secretion of growth hormone by an ectopic pancreatic islet-cell tumor. *N Engl J Med*. 1985;312:9.
- 7 Altstadt TJ, Azzarelli B, Bevering C, et al. Acromegaly caused by a growth hormone-releasing hormone-secreting carcinoid tumor: case report. *Neurosurgery* 2002;50:1356.
- 8 Jenkins PJ, Sohaib SA, Akker S, et al. The pathology of median neuropathy in acromegaly. *Ann Intern Med* 2000;133:197.
- 9 Katznelson L, Kleinberg D, Vance ML, et al. Hypogonadism in patients with acromegaly: data from the multi-centre acromegaly registry pilot study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2001;54:183.
- 10 Drange MR, Fram NR, Herman-Bonert V, Melmed S. Pituitary tumor registry: a novel clinical resource. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000 Jan;85(1):168–74.
- 11 Colao A, Ferone D, Marzullo P, Lombardi G. Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management. *Endocr Rev*. 2004;25:102.
- 12 Sakharova AA, Dimaraki EV, Chandler WF, Barkan AL. Clinically silent somatotropinomas may be biochemically active. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:2117–21.
- 13 Caregato L, Favaro A, Santonastaso P, et al. Insulin-like growth factor 1 (IGF-1), a nutritional marker in patients with eating disorders. *Clin Nutr*. 2001;20:251–7.
- 14 Weber MM, Auernhammer CJ, Lee PD, Engelhardt D, Zachoval R. Insulin-like growth factors and insulin-like growth factor binding proteins in adult patients with severe liver disease before and after orthotopic liver transplantation. *Horm Res*. 2002;57:105–12.
- 15 Borson-Chazot F, Garby L, Raverot G, et al. Acromegaly induced by ectopic secretion of GHRH: a review 30 years after GHRH discovery. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2012;73:497–502.
- 16 Jane JA Jr, Starke RM, Elzoghby MA, et al. Endoscopic transsphenoidal surgery for acromegaly: remission using modern criteria, complications, and predictors of outcome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:2732–40.
- 17 Starke RM, Raper DM, Payne SC, Vance ML, Oldfield EH, Jane JA Jr. Endoscopic vs microsurgical transsphenoidal surgery for acromegaly: outcomes in a concurrent series of patients using modern criteria for remission. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98:3190–8.
- 18 Maione L, Garcia C, Bouchachi A, et al. No evidence of a detrimental effect of cabergoline therapy on cardiac valves in patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:E1714–9.
- 19 Giustina A, Mazziotti G, Torri V, Spinello M, Floriani I, Melmed S. Meta-analysis on the effects of octreotide on tumor mass in acromegaly. *PLoS One*. 2012;7:e36411
- 20 Colao A, Bronstein MD, Freda P, et al. Pasireotide versus octreotide in acromegaly: a head-to-head superiority study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99:791–9.
- 21 van der Lely AJ, Hutson RK, Trainer PJ, et al. Long-term treatment of acromegaly with pegvisomant, a growth hormone receptor antagonist. *Lancet*. 2001;358:1754–9.
- 22 Buhk JH, Jung S, Psychogios MN, et al. Tumor volume of growth hormone-secreting pituitary adenomas during treatment with pegvisomant: a prospective multicenter study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95:552–8.
- 23 Barrande G, Pittino-Lungo M, Coste J, et al. Hormonal and metabolic effects of radiotherapy in acromegaly: long-term results in 128 patients followed in a single center. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:3779–85.
- 24 Webb SM, Badia X. Quality of life in Acromegaly. *Neuroendocrinology*. 2016;103(1):106–11.
- 25 Trepp R, Everts R, Stettler C, Fischli S, Allemann S, Webb SM, Christ ER. Assessment of quality of life in patients with uncontrolled vs. controlled acromegaly using the Acromegaly Quality of Life Questionnaire (AcroQoL). *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005;63(1):103–10.
- 26 Rokkas T, Pistiolas D, Sechopoulos P, et al. Risk of colorectal neoplasm in patients with acromegaly: a meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2008;14:3484.
- 27 Rizzo M, Montalto G, Rizvi AA, Christ ER. The role of elevated growth hormone on the increased atherosclerosis in patients with acromegaly. *Angiology*. 2012;63(7):492–4. doi: 10.1177/0003319712436578.
- 28 Davi' MV, Dalle Carbonare L, Giustina A, et al. Sleep apnoea syndrome is highly prevalent in acromegaly and only partially reversible after biochemical control of the disease. *Eur J Endocrinol*. 2008;159:533.
- 29 Reverter JL, Fajardo C, Resmini E, et al. Benign and malignant nodular thyroid disease in acromegaly. Is a routine thyroid ultrasound evaluation advisable? *PLoS One*. 2014;9(8):e104174. doi: 10.1371/journal.pone.0104174. eCollection 2014.