

## ACROMEGALIE-GIGANTISME

### Signes, Diagnostic, Traitement

## 1. GENERALITES

### 1.1. Définition

L'acromégalie désigne chez l'adulte, l'ensemble de signes cliniques, biologiques et radiologiques liés à une hypersécrétion chronique et non freinable d'hormone de croissance (GH) par un adénome hypophysaire le plus souvent. Elle correspond chez l'enfant au Gigantisme par absence de fusion préalable du cartilage de conjugaison des épiphyses osseuses.

### 1.2 Intérêt

- Affection rare à symptomatologie insidieuse
- Complications multiples pouvant engager le pronostic fonctionnel et vital
- Pronostic dépend de la précocité de la prise en charge visant à contrôler le volume tumoral et l'hypersécrétion hormonale par un traitement médical, chirurgical ou radiothérapie.

### 1.3 Rappels

#### – Physiologie de l'hormone de croissance

L'hormone de croissance ou GH (Growth Hormon) ou somathormone est sécrétée par les cellules somatotropes de l'antéhypophyse. La GH a un effet qui favorise la croissance (au niveau des os) et un effet sur les métabolismes lipidique et glucidique. Il y a un effet direct de la GH sur la croissance et un effet indirect sur le métabolisme, par l'intermédiaire des somatomédines (IGF = Insuline Like Growth Factor) : la GH va stimuler la libération d'IGF par le foie (effet de type stimuline). La GH n'a pas d'effet sur la prolifération des cellules, alors que si l'on rajoute de l'IGF, la multiplication cellulaire s'accélère. La sécrétion de GH est contrôlée au niveau hypothalamique en mettant en jeu deux types de libérines :

- La somatocrine (ou GH-RH) qui a un effet excitateur.
- La somatostatine (ou SR-IF) qui a un effet inhibiteur

#### – Physiopathologie

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

-Une néoplasie endocrinienne multiple de type 1 (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)

## 2. SIGNES

### 2.1. Type de description : acromégalie de l'adulte dûe à un adénome hypophysaire

#### 2.1.1 Circonstances de découverte

- Devant un syndrome sécrétant qui associe 4 éléments :
  - o Syndrome dysmorphique
  - o Troubles métaboliques
  - o Manifestations cardio-vasculaires
  - o Susceptibilité aux tumeurs
- Devant un syndrome tumoral hypophysaire
- Devant un syndrome d'insuffisance antéhypophysaire

#### 2.1.2 Phase d'état

##### 2.1.2.1 Signes cliniques

##### a. Modifications morphologiques

Elles sont d'installation progressive et insidieuse sur 4 à 8 ans, prédominant à la tête et aux extrémités

- La peau est épaissie avec séborrhée et hypersudation +++
- Le **visage** est caractéristique : le nez est élargi, épaissi. Les pommettes sont saillantes, le front bombé avec saillie des arcades sourcilières, les lèvres épaisses, les rides sont marquées. Il existe une tendance au prognathisme avec perte de l'articulée dentaire et un écartement des dents.
- Les **extrémités** : élargissement des pieds (mains, pieds) sont élargies, en "battoir", les doigts sont élargis, épaissis, boudinés, la peau de la paume des mains et de la plante des pieds est épaissie. Le patient a dû faire élargir bague ou alliance et a changé de pointure
- les **déformations peuvent aussi toucher le reste du squelette** : cyphose dorsale, sternum projeté en avant, voire exceptionnellement l'aspect en «polichinelle». la déformation thoracique peut se compliquer de syndrome restrictif pulmonaire. l'atteinte articulaire peut se compliquer de rhumatisme.
- **L'hypertrophie des nerfs explique le syndrome du canal carpien**
- **La Viscéromégalie** : Cardiomégalie : goitre, hépatomégalie, splénomégalie ; macroglossie, syndrome d'apnée du sommeil.

##### b. Troubles métaboliques

- Anomalies exocrines : hypersudation, hyper séborrhée, parfois hypertrichose
- Métaboliques : Diabète ou intolérance au glucose.
- Hypercalciurie et hyperphosphorémie avec risque de lithiase urinaire.

##### c. Manifestations cardio-vasculaires

Elles représentent une cause majeure de mortalité chez l'acromégale.

La forme la plus courante est l'insuffisance cardiaque consécutive à une cardiomyopathie hypertrophique. L'HTA est retrouvé chez 50 % des cas ; des valvulopathies ont également été décrites

##### d. La susceptibilité aux tumeurs

Les cancers sont plus fréquents chez les acromégales. Les plus fréquentes tumeurs sont les cancers du côlon et les polypes coliques précancéreux ; d'où l'intérêt d'une coloscopie tous les 3 ans.

##### e. Syndrome tumoral hypophysaire

Ce syndrome tumoral est lié à l'envahissement ou à la compression des structures avoisinantes par un macro-adénome plus rarement un micro-adénome.

- Céphalées : habituellement rétro-orbitaires, localisées.
- Troubles visuels liés à la compression des nerfs optiques : au début une quadrantanopsie temporale supérieure puis à un stade plus avancée, une hémianopsie bitemporale.
- Atteinte des paires crâniennes 3, 4,5 et 6 : paralysie oculomotrice avec diplopie binoculaire

- Hypertension intracrânienne : impose un scanner en urgence
- Susceptibilité aux infections du système nerveux central : due à l'érosion du plancher sellaire et du sinus sphénoïdal. Il existe alors une rhinorrhée (rhinorrhée de LCR, pouvant être mis en évidence par une Bandelette urinaire qui retrouve du glucose dans le Liquide. Prédipose à des infections, en particulier à pneumocoque

#### f. Syndrome d'insuffisance antéhypophysaire (cf leçon correspondante)

### 2.1.2.2 Signes paracliniques

#### a. Dosages hormonaux

Dosages statiques : dosage de GH de base et celui d'IGFI qui sont élevés

Tests dynamiques : on utilise le test de freinage par le glucose (dosage de la GH après HGPO) : dosage de la GH à différents temps durant 3 heures après absorption de glucose. Normalement la GH est freinée. Une absence de freinage voire une augmentation paradoxale signe l'acromégalie.

Le diagnostic de l'acromégalie doit être adapté selon deux situations cliniques :

-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.

-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.

#### b. Signes radiologiques standard

\* Au niveau du crâne:

- hyperostose frontale et épaissement de la voûte du crâne
- Pneumatisation des mastoïdes et hypertrophie des sinus (frontaux, maxillaires)

Hypertrophie du maxillaire inférieur avec perte de l'articulé dentaire

\* Au niveau des mains et des pieds:

Augmentation des espaces inter-digitaux liés à l'hypertrophie des parties molles. Ostéophytes distaux en forme d'ancres de marine. Elargissement de la base des phalanges.

\* Au niveau du rachis

Cyphose dorsale, lordose lombaire, scoliose. Augmentation de volume des corps vertébraux avec aplatissement et élargissement (platispondylis)

Au niveau du thorax : cardiomégalie

#### c. IRM (ou à défaut) scanner hypophysaire : met en évidence l'adénome 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.

### 2.1.3 Evolution

Elle est favorable si le diagnostic et la prise en charge est précoce et radicale. En l'absence de traitement rapide, l'évolution se fait vers des complications des différents troubles et dysfonctions associés des appareils et systèmes. Elles feront pour cela l'objet d'un bilan de retentissement systématique et exhaustif

## 2.2. Formes cliniques

### - Formes selon le terrain

- Forme de l'enfant : Gigantisme simple et harmonieux
- Forme de l'adolescent : acromégalo-gigantisme : gigantisme associé à un syndrome dysmorphique.

- **Formes étiologique**
- Production paranéoplasique de GH par un lymphome ou une tumeur endocrine du pancréas
- Adénomes somatotropes ectopiques dans le sinus sphénoïdal ou la cavité naso-pharyngée
- Production excessive de somatolibérine par gangliocytome, hamartome ou gliome.
- Production paranéoplasique de somatolibérine par les tumeurs carcinoïdes bronchiques ou pancréatiques.

### 3. DIAGNOSTIC

#### 3.1. Diagnostic positif :

En cas de suspicion, il faut commencer par les dosages hormonaux statiques. Un dosage conjoint de GH et IGF-1 normal élimine une acromégalie. En cas de discordance un dosage de GH sous HGPO est indispensable.

#### 3.2 Diagnostic différentiel

##### – Chez l'enfant :

- **Gigantisme constitutionnel : souvent les parents sont de grande taille**
- **Eunuchoïdisme** : à la puberté dans les hypogonadismes

##### – Chez l'adulte:

- **Syndrome de Marfan** : Les signes squelettiques peuvent comprendre une dolichosténomélie (longueur excessive des extrémités), une grande taille, une arachnodactylie, , une déformation scolioïtique, une protrusion acétabulaire, une déformation du thorax en pectus carinatum ou en pectus excavatum, une dolichocéphalie en axe antéropostérieur, un micrognathisme ou une hypoplasie malaire. L' hypermobilité articulaire ne se voit pas dans les acromégalies. L'atteinte cardiaque du marfan est souvent valvulaire....

#### 3.3 Diagnostic de retentissement

##### a. Sur le plan métabolique

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

##### b. 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.

##### c. 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).

##### d. Sur le plan thyroïdien :

TSH, T4L, à la recherche d'une hyperthyroïdie associée  
Echographie cervicale en cas de goitre.

##### e. 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  $\alpha$  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)
- Echographie 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 manifestations rhumatologiques;
- Ostéodensitométrie pour mesurer la densité minérale osseuse en cas d'hypogonadisme
- 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.

## 4. TRAITEMENT

### 4.1. Buts

- Eradication ou réduction du volume de la tumeur
- Normalisation permanent de l'hyperproduction hormonale
- Corrections des éventuels déficits hormonaux
- Prise en charge symptomatique des conséquences de la maladie.

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.

### 4.2. Moyens

#### - Chirurgie

La chirurgie transsphénoïdale est le traitement de choix pour les micro-adénomes intrasellaires, les macro-adénomes non invasifs et les tumeurs compressives. L'approche chirurgicale (lors d'invasion du sinus caverneux ou d'invasion osseuse) est une chirurgie de *debulking* (chirurgie de réduction tumorale).

#### - Traitement médical :

**Analogues de la somatostatine** : Environ 90% des adénomes somatotropes expriment des récepteurs à la somatostatine. Il existe deux analogues de longue durée l'octréotide (Sandostatine/LAR) (injection en IM) et le lanréotide (Somatuline Autogel) (injection en SC). Les effets secondaires sont essentiellement des troubles digestifs et des lithiases biliaires

**Agonistes dopaminergiques** : les adénomes sécrétant de la GH peuvent exprimer des récepteurs dopaminergiques (30 à 35%). Ils sont peu utilisés.

**Antagonistes des récepteurs de la GH** : le pegvisomant (Somavert®) est un antagoniste des récepteurs à la GH administré 1 x/jour par voie sous-cutanée et qui inhibe la sécrétion d'IGF-1. Il est introduit lors d'un échec des analogues de la somatostatine, généralement en monothérapie.

### Site d'action du traitement médicamenteux.

#### - Radiothérapie

La radiothérapie conventionnelle fractionnée en une vingtaine de séances quotidiennes délivrant en moyenne 50 Gy obtient de bons résultats sur le volume tumoral et sur l'hyperproduction hormonale. Inconvénients : risque d'hypopituitarisme et risque ischémique vasculaire cérébrale.

La radiochirurgie stéréotaxique ne concerne que les lésions de petite dimension, suffisamment distantes des voies optiques.

### 4.3. Indications

-Les patients atteints d'acromégalie sont proposés pour la chirurgie en première intention parfois après une préparation avec un analogue de la somatostatine.

-En cas d'adénome invasif, une chirurgie de Débulking peut être envisagé complété d'un traitement par les analogues de la somatostatine. Le Somavert est introduit en cas d'échec avec les analogues de la somatostatine.

-La radiothérapie est indiquée en troisième intention c'est-à-dire chez les patients avec une croissance tumorale après la chirurgie ou un non-contrôle biologique après échec de la chirurgie ou du traitement médicamenteux.

## CONCLUSION

- 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.