

**UNIVERSITE DE LIMOGES**

**FACULTE DE MEDECINE**

---

ANNEE 1997



THESE N° 173 / /

**ACROMEGALIE : OBSERVATION A PROPOS DE 23 CAS**



---

**THESE**

**POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**

**Présentée et soutenue publiquement le 28 Novembre 1997**

**PAR**

**Laurent FAUVET**

**né le 26 Septembre 1969 à Guéret**

---

**EXAMINATEURS DE LA THESE**

Madame le Professeur **VIDAL**  
Monsieur le Professeur **DUPUY**  
Monsieur le Professeur **MOREAU**  
Monsieur le Professeur **VANDROUX**  
Madame le Docteur **NADALON-CHAMBRIER**  
Monsieur le Docteur **VIDAL**

Président  
Juge  
Juge  
Juge  
Membre invité  
Membre invité

**UNIVERSITE DE LIMOGES**  
**FACULTE DE MEDECINE**

---

ANNEE 1997

THESE N° 73

ACROMEGALIE : OBSERVATION A PROPOS DE 23 CAS



---

**THESE**

**POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**

**Présentée et soutenue publiquement le 28 Novembre 1997**

**PAR**

**Laurent FAUVET**

né le 26 Septembre 1969 à Guéret

---

**EXAMINATEURS DE LA THESE**

Madame le Professeur **VIDAL**  
Monsieur le Professeur **DUPUY**  
Monsieur le Professeur **MOREAU**  
Monsieur le Professeur **VANDROUX**  
Madame le Docteur **NADALON-CHAMBRIER**  
Monsieur le Docteur **VIDAL**

Président  
Juge  
Juge  
Juge  
Membre invité  
Membre invité

# UNIVERSITE DE LIMOGES

## FACULTE DE MEDECINE

---

**DOYEN DE LA FACULTE:**

Monsieur le Professeur PIVA Claude

**ASSESEURS:**

Monsieur le Professeur VANDROUX Jean-Claude

Monsieur le Professeur DENIS François

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS:**

ADENIS Jean-Paul * (C.S)	OPHTALMOLOGIE
ALAIN Jean-Luc (C.S)	CHIRURGIE INFANTILE
ALDIGIER Jean-Claude	NEPHROLOGIE
ARCHAMBEAUD Françoise	MEDECINE INTERNE
ARNAUD Jean-Paul (C.S)	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
BARTHE Dominique (C.S)	HISTOLOGIE EMBRYOLOGIE CYTOGENETIQUE
BAUDET Jean (C.S)	CLINIQUE OBSTETRICALE ET GYNECOLOGIE
BENSAID Julien (C.S)	CLINIQUE MEDICALE CARDIOLOGIQUE
BERNARD Philippe	DERMATOLOGIE
BERTIN Philippe	THERAPEUTIQUE
BESSEDE Jean-Pierre	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
BONNAUD François (C.S)	PNEUMOLOGIE
BONNETBLANC Jean-Marie (C.S)	DERMATOLOGIE
BORDESSOULE Dominique (C.S)	HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION
BOULESTEIX Jean (C.S)	PEDIATRIE
BOUQUIER Jean-José	CLINIQUE DE PEDIATRIE
BOUTROS-TONI Fernand	BIOSTATISTIQUE ET INFORMATIQUE MEDICALE
BRETON Jean-Claude (C.S)	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
CATANZANO Gilbert (C.S)	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUE
CHRISTIDES Constantin	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
COGNE Michel	IMMUNOLOGIE
COLOMBEAU Pierre (C.S)	UROLOGIE
CUBERTAFOND Pierre (C.S)	CLINIQUE DE CHIRURGIE DIGESTIVE
DARDE Marie-Laure (C.S)	PARASITOLOGIE
DE LUMLEY WOODYEAR Lionel (C.S)	PEDIATRIE
DENIS François (C.S)	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
DESCOTTES Bernard (C.S)	ANATOMIE
DUDOGNON Pierre	REEDUCATION FONCTIONNELLE
DUMAS Jean-Philippe	UROLOGIE
DUMAS Michel (C.S)	NEUROLOGIE
DUMONT Daniel	MEDECINE DU TRAVAIL
DUPUY Jean-Paul (C.S)	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
FEISS Pierre (C.S)	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
GAINANT Alain	CHIRURGIE DIGESTIVE
GAROUX Roger (C.S)	PEDOPSYCHIATRIE
GASTINNE Hervé	REANIMATION MEDICALE
GAY Roger (C.S)	REANIMATION MEDICALE
GERMOUTY Jean	PATHOLOGIE MEDICALE ET RESPIRATOIRE
HUGON Jacques	HISTOLOGIE-EMBRYOLOGIE-CYTOGENETIQUE

LABROUSSE Claude (C.S)	REEDUCATION FONCTIONNELLE
LABROUSSE François	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUE
LASKAR Marc (C.S)	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
LAUBIE Bernard (C.S)	ENDOCRINOLOGIE ET MALADIES METABOLIQUES
LEGER Jean-Marie (C.S)	PSYCHIATRIE D'ADULTES
LEROUX-ROBERT Claude (C.S)	NEPHROLOGIE
LIOZON Frédéric	CLINIQUE MEDICALE
MABIT Christian	ANATOMIE
	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
MELLONI Boris	PNEUMOLOGIE
MENIER Robert (C.S)	PHYSIOLOGIE
MERLE Louis	PHARMACOLOGIE
MOREAU Jean-Jacques (C.S)	NEUROCHIRURGIE
MOULIES Dominique	CHIRURGIE INFANTILE
NATHAN-DENIZOT Nathalie	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
PECOUT Claude (C.S)	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
PERDRISOT Rémy	BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE
PILLEGAND Bernard (C.S)	HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
PIVA Claude (C.S)	MEDECINE LEGALE
PRALORAN Vincent (C.S)	HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION
RAVON Robert (C.S)	NEUROCHIRURGIE
RIGAUD Michel (C.S)	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
ROUSSEAU Jacques (C.S)	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
SAUTEREAU Denis	HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
SAUVAGE Jean-Pierre (C.S)	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
TABASTE Jean-Louis (C.S)	GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE
TREVES Richard (C.S)	RHUMATOLOGIE
TUBIANA-MATHIEU Nicole (C.S)	CANCEROLOGIE
VALLAT Jean-Michel	NEUROLOGIE
VALLEIX Denis	ANATOMIE
VANDROUX Jean-Claude (C.S)	BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE
VIDAL Elisabeth (C.S)	MEDECINE INTERNE
WEINBRECK Pierre (C.S)	MALADIES INFECTIEUSES

**PROFESSEUR ASSOCIE A MI-TEMPS:**

MOULIN Jean-Louis

3ème CYCLE DE MEDECINE GENERALE

**SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS:**

POMMARET Maryse

\*C.S = Chef de Service

A NOTRE PRESIDENT ET DIRECTEUR DE THESE

MADAME LE PROFESSEUR ELISABETH VIDAL

Professeur des Universités de Médecine Interne

Chef de Service

Vous me faites le grand honneur d'accepter la  
présidence de cette thèse.

Vous m'avez toujours reçu avec bienveillance.

Veillez trouver dans cet ouvrage le témoignage de  
mon profond respect.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR JEAN-PAUL DUPUY

Professeur des Universités de Radiologie et Imagerie Médicale

Electroradiologiste des hôpitaux

Chef de Service

Vous me faites le grand honneur d'avoir accepté de  
participer à ce jury.

Soyez-en ici remercié.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR JEAN-JACQUES MOREAU

Professeur des Universités de Neurochirurgie

Neurochirurgien des hôpitaux

Chef de Service

Je vous remercie de juger ce travail et je vous assure  
de ma profonde reconnaissance pour la qualité de  
votre enseignement.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR JEAN-CLAUDE VANDROUX

Professeur des Universités de Biophysique et Traitement de l'Image

Biologiste des hôpitaux

Chef de Service

En hommage à la qualité de votre enseignement,  
trouvez ici le témoignage de toute ma gratitude  
et de mes remerciements pour votre participation  
à ce jury.

A MADAME LE DOCTEUR SYLVIE NADALON-CHAMBRIER

Médecin Endocrinologue

Membre invité

Je vous remercie de l'attention que vous avez portée à  
ce travail, ainsi que de votre aide.

A MONSIEUR LE DOCTEUR JACKY VIDAL

Neurochirurgien

Membre invité

Merci de participer à ce jury.

Je garde le meilleur souvenir de mon passage comme  
externe en neurochirurgie où vous m'avez permis  
d'assister à vos interventions.

A Monsieur le Docteur Eric LIOZON, pour m'avoir aimablement confié les documents photographiques ayant permis d'illustrer cette thèse.

A Madame le Docteur Marie-Paule MARTEL-BONCOEUR, pour le temps et l'attention qu'elle m'a accordés ainsi que pour les connaissances qu'elle m'a fait partager.

A mes Parents pour toute l'aide et le soutien qu'ils ont su m'apporter pendant ces nombreuses années.

A Céline et sa famille.

A mes Amis.

A Monsieur Jean LASSANDRE pour avoir fait naître en moi la vocation.

A Monsieur le Docteur Jean-Olivier VERGUET, en souvenir de mon passage dans son Service et des connaissances qu'il m'a transmises.

A Monsieur le Docteur Alfred BRUNONI, en remerciement de sa gentillesse et de son enseignement.

A Monsieur François BARNAUD pour ses conseils et son appui technique sans lesquels ce travail n'aurait pu être réalisé.

Aux secrétaires du Service de Médecine Interne A pour leur patience, leur gentillesse et leur disponibilité.

**PLAN :**

**PREMIERE PARTIE : POINT SUR LA QUESTION**

**I INTRODUCTION**

**II HISTORIQUE**

**III EPIDEMIOLOGIE**

**IV SYNDROME D'HYPERSECRETION D'HORMONE DE CROISSANCE**

**IV-1 Hypertrophie cutanée**

**IV-2 Modifications osseuses**

**IV-3 Neuropathies périphériques**

**IV-4 Manifestations cardio-vasculaires**

**IV-5 Organomégalie**

**IV-6 Autres manifestations cliniques**

**IV-7 Modifications du métabolisme énergétique**

**IV-8 Hypersécrétion de GH et de somatomédine C ou IGF1**

**V MANIFESTATIONS TUMORALES**

**VI IMAGERIE**

**VII EVOLUTION**

**VIII FORMES CLINIQUES**

**IX ANATOMIE PATHOLOGIQUE DES ADENOMES SOMATOTROPES**

**X TRAITEMENT**

**DEUXIEME PARTIE : OBSERVATION DE LA SERIE**

**I INTRODUCTION**

**II METHODOLOGIE**

**III RESULTATS**

**TROISIEME PARTIE : DISCUSSION, REVUE DE LA LITTERATURE**

**I INTRODUCTION**

**II CLINIQUE**

**III PARACLINIQUE**

**IV TRAITEMENT**

**V EVOLUTION**

**CONCLUSION**

**PREMIERE PARTIE**

---

**POINT SUR LA QUESTION**

## **I - INTRODUCTION**

Affection rare, l'acromégalie est liée à l'hypersécrétion permanente non freinable d'hormone de croissance (ou GH pour Growth Hormone), par une tumeur hypophysaire (adénome somatotrope éosinophile), dans la plupart des cas.

Cette maladie caractérisée par un syndrome dysmorphique acquis, auquel elle doit son nom, a une évolution dominée par des complications cardiovasculaires.

Seul, un traitement le plus précoce possible permet d'espérer une guérison, de limiter les déformations et d'éviter les complications. Celui-ci consiste en la chirurgie et/ou en un traitement médical à l'aide d'analogues de somatostatine, et/ou en la radiothérapie.

## II- HISTORIQUE

L'histoire de l'acromégalie est liée à la connaissance de l'hypophyse.

Anatomiquement décrite avant la fin du XIX<sup>ème</sup> siècle, sa physiologie n'est connue que depuis un peu plus d'un siècle.

### II-1 PREMIERES DESCRIPTIONS ET RELATION AVEC UNE TUMEUR HYPOPHYSAIRE :

C'est en 1679 que BONETUS décrit, dans « Sepulchrum », un kyste de l'hypophyse.

En 1838, RATHKE précise l'anatomie de la glande caractérisée par sa double origine embryologique : une partie d'origine diencephalique, l'autre émanant de l'invagination du toit du stomodéum.

En 1886, dans son «Traité sur l'acromégalie», PIERRE MARIE identifie anatomiquement et cliniquement la maladie en dépeignant « cette hypertrophie singulière, non congénitale des extrémités », correspondant à une tumeur de l'hypophyse. Il imagine que ladite tumeur provoque la morphologie particulière constatée, en gênant le bon fonctionnement du tissu sain, à qui il attribue un rôle inhibiteur de la croissance.

L'année suivante, MINKOWSKI affirme la relation fonctionnelle entre l'adénome et la maladie.

### II-2 HISTOLOGIE :

SHÖNEMAN découvre, en 1892, trois types cellulaires au niveau de l'hypophyse : éosinophile, basophile et chromophile.

BENDA, en 1900, démontre que la croissance est en corrélation avec la présence de cellules éosinophiles au niveau du lobe antérieur de l'hypophyse.

FRANKEL, un an plus tard, établit que l'hyperplasie des cellules éosinophiles entraîne une acromégalie.

En 1964, HERLANT et RACADOT affinent, grâce à l'apport de l'histochimie et de la microscopie électronique, l'approche de l'histologie hypophysaire, et précisent une nouvelle classification des types cellulaires.

### II-3 LES PROGRES DE LA CHIRURGIE ET DU TRAITEMENT :

La première intervention chirurgicale sur l'hypophyse aurait été pratiquée en 1889 par HORSLEY, par voie sous-frontale. Cependant, ce dernier n'ayant pas publié, ce sont plus généralement CATON et PAUL qui sont considérés comme les pionniers de cette technique (1893).

En 1907, SCHLOFFER relate la première intervention par voie transsphénoïdale, technique perfectionnée en 1910 par HIRSCH en pratiquant une voie d'abord sous-muqueuse.

En 1909, CUSHING et ASCHNER font état d'un cas de guérison d'acromégalie, après ablation d'un adénome par voie sous-frontale, et exérèse d'un tiers du lobe antérieur, apportant ainsi la preuve clinique que l'hyperplasie de certaines cellules hypophysaires est à l'origine de la maladie.

CUSHING rédige d'ailleurs une communication destinée à l'American Medical Association intitulée « The Hypophysis Cerebri », où il distingue les hyperfonctionnements qui entraînent acromégalie et gigantisme, des hypofonctionnements induisant le nanisme hypophysaire.

A l'époque, les partisans de la voie sous-frontale et ceux de la voie transsphénoïdale s'opposent. Ainsi, CUSHING défend la voie d'abord transsphénoïdale, alors que FRAZIER s'attache à parfaire la voie d'abord sous-frontale.

Dès 1909, la radiothérapie de l'adénome hypophysaire hypersécrétant est adjointe à certains traitements, par GRAMEGNA. TOWNE (1926), DYKE et GROSS (1931) et GRANT (1939) perfectionnent, par la suite, cette technique.

JOPLIN (1961), KAUFMAN (1966) et MUNDINGER (1969) procèdent à l'implantation intra-sellaire d'isotopes radioactifs par voie transsphénoïdale.

LAWRENCE, LINFOOT et TOBIAS (1962) pratiquent des irradiations par particules lourdes.

RAND (1964) réalise une cryohypophysectomie.

HARDY (1969) applique la microchirurgie à la voie transsphénoïdale.

LEE (1970) procède à une biopsie stéréotaxique et à une radiothérapie combinées de l'hypophyse.

#### II-4 PHYSIOPATHOLOGIE :

EVANS et LONG découvrent, en 1920, l'hormone de croissance et parviennent même à reproduire expérimentalement un gigantisme, en inoculant des extraits antéhypophysaires.

Dès 1935, EVANS administre des extraits d'hypophyse afin de traiter le nanisme.

C'est en 1944 que l'hormone de croissance bovine est isolée par LI, EVANS et SIMPSON.

En 1947, GREEN et HARRIS établissent le concept neuro-vasculaire, constatant que l'anté-hypophyse est contrôlée par le système nerveux central.

Son mode d'action est cerné avec précision, en 1957, par DAUGHADAY qui remarque un médiateur de son action sur le tissu osseux : le facteur de sulfatation ou somatomédine C synthétisée par le foie.

A partir des années 60, la recherche a surtout porté sur les mécanismes régulateurs de la sécrétion de l'hormone de croissance et l'hypothèse d'un dérèglement central primaire : en 1965, GLICK montre qu'il est possible de ralentir la sécrétion et la libération d'hormone de croissance sous hyperglycémie provoquée ; la même année, SCHALLY isole une substance à activité GH-RH, sécrétée par l'hypothalamus, déjà mise en évidence en 1959.

Après les travaux de KRULICH, GUILLEMIN découvre la possibilité d'inhiber la sécrétion de GH par le GH-RIH ou somatostatine dont la structure est identifiée et la synthèse réalisée.

LI et DIXON identifient la structure primaire de l'hormone de croissance humaine, en 1971.

### III- EPIDEMIOLOGIE

L'acromégalie est rare : les prévalences relevées dans une étude britannique (38) montrent: - 55/1 000 000 habitants dans la région de Newcastle.

- 63/1 000 000 habitants en Irlande du Nord

- 69/1 000 000 habitants dans la région de Göteborg (Suède).

Les incidences respectives sont les suivantes :

- 3,5/1 000 000 habitants dans la région de Newcastle,

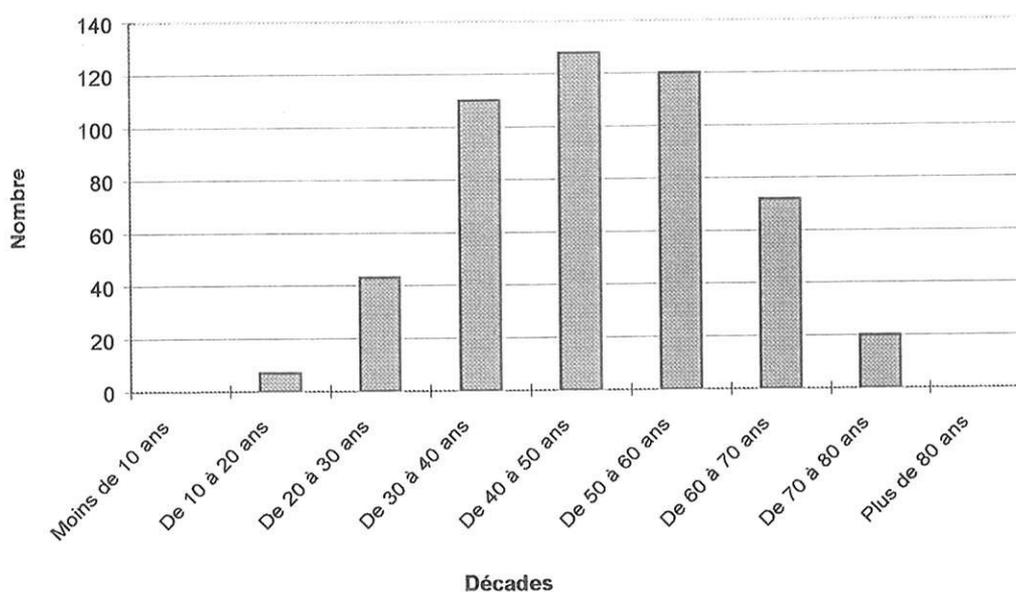
- 4/1 000 000 habitants en Irlande du Nord,

- 3,3/1 000 000 habitants dans la région de Göteborg.

Dans cette étude, l'âge moyen de début de l'acromégalie est de 32 ans, alors que l'âge moyen de diagnostic est de 42 ans, soit un délai diagnostic moyen de 10 ans.

L'acromégalie semble frapper avec une égale fréquence les hommes et les femmes.

**DISTRIBUTION SELON L'AGE DE 500 ACROMEGALES.**



## IV - SYNDROME D'HYPERSECRETION D'HORMONE DE CROISSANCE

### IV-1 HYPERTROPHIE CUTANEE :

Elle est due à une accumulation de mucopolysaccharides, ce qui entraîne un oedème interstitiel, suivi d'une collagénisation progressive du derme, par synthèse accrue de procollagène III. A cette hypertrophie du derme, s'associe une hyperplasie de l'épiderme et des structures pilosébacées. Il en résulte un épaissement de la peau qui devient rugueuse, grasse et transpirante.

Elle est souvent pigmentée avec possibilité d'acrochordons, (surtout au tronc), qui sont des marqueurs des polypes coliques (syndrome de Gardner), voire d'acanthosis nigricans. La pilosité ambosexuelle est abondante, voire excessive, surtout sur les membres : l'acromégale présente fréquemment un hirsutisme.

L'épaississement de la peau est particulièrement patent aux extrémités, tant cliniquement que radiologiquement :

- *Aux mains* : les coussinets palmaires sont hypertrophiés et les doigts sont épaissis, ayant conduit à l'élargissement ou à l'abandon des bagues et gants.

- *Aux pieds* : l'épaississement des coussinets plantaires est très supérieur à la normale, de 22 mm sur les clichés de profil.

L'élargissement des pieds nécessite l'augmentation de la pointure des chaussures.

- *Au visage* : le plissement de la peau sur le derme hypertrophié peut réaliser un aspect cérébriforme du front et durcit les traits : creusement du sillon nasogénien, hypertrophie du nez, des lèvres qui deviennent lippues et éversées, des oreilles et des paupières épaissies.

#### IV-2 MODIFICATIONS OSSEUSES :

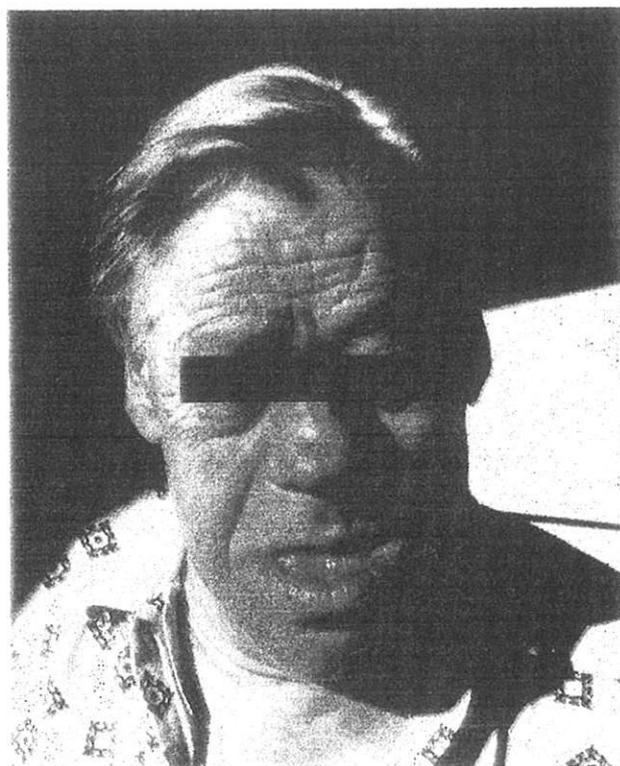
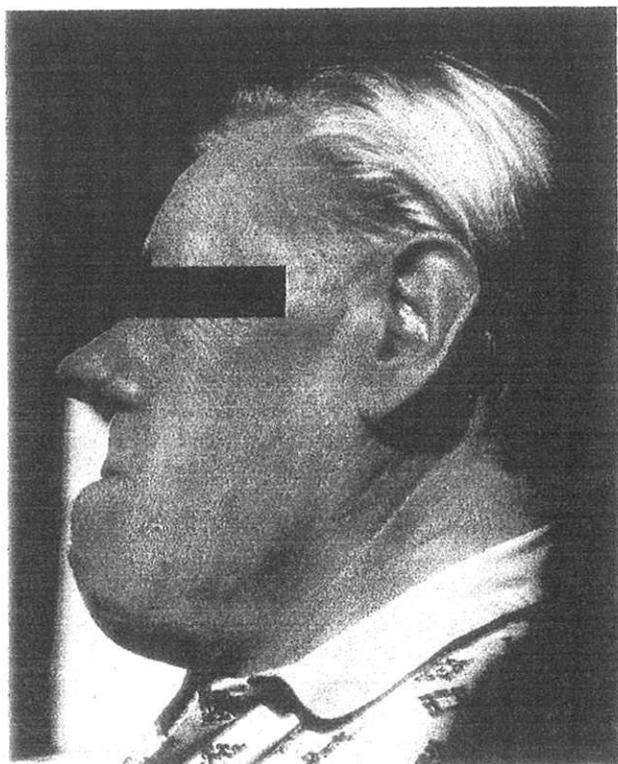
Elles participent au syndrome dysmorphique, moins aux mains et aux pieds qu'à la face :

*-Aux mains et aux pieds :* les clichés radiographiques montrent une hypertrophie de la houppe des phalanges, un élargissement de la base des phalanges parfois hérissées d'ostéophytes, un épaissement des corticales diaphysaires sans liséré périosté, un épaissement des interlignes par hypertrophie du cartilage articulaire.

*-L'aspect de la tête :* caractéristique, avec une hypertrophie qui prédomine sur le massif facial et allonge le visage. Par contraste, le front paraît bas et le crâne peu modifié, encore qu'il existe une saillie exagérée des mastoïdes et surtout de la protubérance occipitale externe (chignon acromégalique). Les modifications faciales sont les plus frappantes, avec des traits encore durcis par la saillie des arcades sourcillières et des pommettes, et par la proéminence considérable du menton (prognathisme), voire du nez dont la base est élargie. Tout ceci donne au visage un aspect simien ou chevalin (selon que l'emporte l'hypertrophie des saillies ou l'allongement du massif facial), rude et vieilli avec, chez la femme, une nuance androïde. L'articulé dentaire est troublé, avec un écartement des dents et une articulation des incisives inférieures en avant des supérieures, du fait de l'hypertrophie du maxillaire inférieur qui ouvre l'angle mandibulaire.

Les radiographies retrouvent ces modifications et montrent un épaissement de la voûte crânienne et de ses protubérances, une hyperostose frontale (surtout chez la femme), une condensation des parois sellaires malgré la présence de l'adénome avec hypertrophie des clinoides antérieures et postérieures et saillie du tubercule de la selle en bec acromégalique. Non moins frappante est l'hypertrophie des sinus, notamment frontaux, mais plus encore maxillaires supérieurs. C'est en partie à cette hypertrophie sinusienne, en partie aux modifications des parties molles et des cartilages laryngés que sont dues les modifications de la voix des acromégales, qui devient profonde et caverneuse.

Iconographie : Mr L . 67 ans.



- *Au niveau du tronc* : le rachis est le siège d'une cyphose dorsale haute avec hyperlordose lombaire compensatrice, élargissement des vertèbres dont la hauteur n'augmente pas, d'où une platyspondylie relative, une ostéophytose marquée, voire une véritable coulée osseuse à la face antérieure des vertèbres. Ces déformations peuvent être asymptomatiques ou susciter des douleurs dorsales, lombaires ou sciatiques. Le thorax peut être déformé par une saillie de la partie inférieure du sternum par allongement des côtes, due à la croissance des articulations chondrocostales qui peuvent être élargies, réalisant un véritable signe du chapelet costal. Les déformations thoraciques sont surtout marquées dans les formes très évoluées où le malade a un aspect « néandertalien ».

- *Les membres* : ils sont peu touchés, en dehors de leurs extrémités, mais les radiographies montrent un épaississement de la corticale diaphysaire des os longs et un épaississement des interlignes articulaires avec possible ostéophytose. L'atteinte articulaire peut évoluer vers une arthrose qui touche surtout la hanche, le genou et l'épaule.

Sur le plan biologique, ces remaniements osseux s'accompagnent d'une élévation des marqueurs de l'accrétion calcique (ostéocalcine et phosphatase alcaline sériques), témoignant de l'augmentation du renouvellement osseux. De même, calciurie (risque de lithiase) et hydroxyprolinurie sont augmentées, marquant d'une résorption osseuse accrue. Quant à l'hyperphosphorémie, elle résulte essentiellement de l'action rénale de la GH qui inhibe la réabsorption tubulaire des phosphates.

#### IV-3 NEUROPATHIES PERIPHERIQUES :

Le nerf médian peut être comprimé par le tissu sous-cutané dans le canal carpien. Les modifications rachidiennes peuvent entraîner une compression des racines, notamment lombaires.

## IV-4 MANIFESTATIONS CARDIO-VASCULAIRES :

### IV-4-1 Hypertension artérielle :

On la retrouve 2 à 3 fois plus fréquemment que dans la population générale. Elle semble en grande partie due à l'hypervolémie caractéristique de l'acromégale, celle-ci résultant de l'augmentation du pool sodique due à l'action stimulante que la GH exerce sur la pompe à sodium-potassium-ATP dépendante des cellules tubulaires rénales. L'hypervolémie augmente le débit sanguin rénal et la filtration glomérulaire, ce qui freine le système rénine-angiotensine : il s'agit donc d'une hypertension artérielle volémique dépendante à rénine basse.

### IV-4-2 Cardiomyopathie :

#### IV-4-2-1 Cardiomyopathie hypertrophique hyperkinétique :

L'hypertrophie ventriculaire gauche est soit concentrique, ou prédominante sur le septum (ce qui est particulier à l'acromégalie), ou encore septale isolée.

Elle peut s'observer même en l'absence d'hypertension artérielle, de coronaropathie, de valvulopathie et de diabète sucré, faisant alors parler de cardiomyopathie acromégalique. De plus, elle ne s'accompagne pas d'altération de la fonction ventriculaire.

Les études hémodynamiques montrent que le débit cardiaque est augmenté : la fréquence cardiaque est modérément accélérée, mais surtout le volume d'éjection systolique est très augmenté.

Cette cardiomyopathie acromégalique hypertrophique et hyperkinétique pourrait résulter de l'action directe de la GH sur le myocarde (augmentation de la masse ventriculaire, de la contractilité), ainsi que représenter une adaptation cardiaque à l'hypervolémie chronique et/ou à l'hypermétabolisme caractéristiques de l'acromégalie.

#### IV-4-2-2 Cardiopathie congestive :

Probable stade évolutif de la précédente, elle réalise un tableau d'insuffisance cardiaque gauche ou globale. Des troubles du rythme ventriculaire ou de la conduction peuvent se surajouter. Une coronaropathie liée à l'hypertension artérielle et/ou un diabète pourraient précipiter l'évolution de la cardiomyopathie vers le stade congestif.

Même à ce stade, la réduction des taux de GH peut entraîner une amélioration de l'insuffisance cardiaque, à court (79) ou à moyen terme (21).

#### IV-4-2-3 Etudes histologiques (51) :

Elles montrent que l'hypertrophie des fibres myocardiques est quasiment constante et qu'une fibrose interstitielle lui est très souvent associée.

Une infiltration lymphocytaire, pouvant aller jusqu'à une myocardite, est fréquente. Une coronaropathie et une athéromatose peuvent être associées, mais semblent surtout être le fait des malades âgés.

#### IV-4-3 Athéromatose coronarienne :

Décrite dans 3 à 15 % des cas (51), elle peut aggraver la cardiomyopathie acromégalique.

#### IV-5 ORGANOMEGALIE :

Outre le coeur, elle intéresse aussi :

- *Les poumons* (66) avec possibilité d'augmentation de la capacité pulmonaire totale, mais aussi de distension par emphysème ou d'obstruction par diminution du calibre bronchiolaire (épaississement des muqueuses) ;

- *Le foie et la rate*, mais non décelable cliniquement ;

- *Le côlon* : mégadolichocôlon, voire polypes susceptibles de dégénérer ;

- *Les reins* avec hyperfiltration glomérulaire ;

- *Les organes génitaux externes* ;

- *Les glandes salivaires* dont l'hypertrophie peut être décelée cliniquement ;

- *La thyroïde* : goitre euthyroïdien diffus ou multinodulaire.

- *La langue* : macroglossie.

#### IV-6 AUTRES MANIFESTATIONS CLINIQUES :

- *Céphalées fréquentes* : elles sont tenaces, rebelles, invalidantes.
- *Somnolence diurne* : elle doit faire rechercher des apnées du sommeil. Celles-ci sont dues à une obstruction de la filière glottique par la muqueuse épaissie et turgescence de l'hypopharynx et/ou à une chute en arrière de la macroglossie. Les voies aériennes supérieures peuvent même venir à être obstruées au point d'entraîner un syndrome d'insuffisance respiratoire aiguë, nécessitant une trachéotomie en urgence(16).
- *Asthénie* intense avec fatigabilité et faiblesse des muscles proximaux (myopathie acromégalique).
- *Apathie ou tendance dépressive*.
- *Troubles génitaux* : ils peuvent exister, même si la fonction gonadotrope est normale. Ils portent sur la libido et/ou la puissance sexuelle et/ou les règles.
- *Galactorrhée* : elle résulte soit de l'action lactotrope de la GH (structure chimique proche de celle de la prolactine), soit d'une sécrétion accrue de prolactine (par l'adénome ou par l'hypophyse déconnectée de l'hypothalamus), soit d'adénomes mixtes sécrétant à la fois GH et prolactine.

#### IV-7 MODIFICATIONS DU METABOLISME ENERGETIQUE :

##### IV-7-1 Glucides :

L'hypersécrétion de GH inhibe l'action de l'insuline sur l'utilisation périphérique du glucose et sur la production hépatique de celui-ci.

Chez 10 à 20% des acromégales, il existe un diabète patent qui nécessite le recours à l'insuline, dans un tiers des cas. Contre toute attente, ce diabète ne se complique que rarement d'une microangiopathie diabétique, mais il joue un rôle aggravant dans l'évolution de la pathologie cardio-vasculaire des acromégales.

La guérison de l'acromégalie entraîne son amélioration, voire sa disparition.

#### IV-7-2 Lipides :

La GH stimule la lipolyse et antagonise l'action antilipolytique de l'insuline, d'où l'augmentation des acides gras non estérifiés. Une hypertriglycéridémie endogène de type 4, par augmentation des VLDL, légère et modérée, est fréquente, de par une synthèse hépatique accrue des VLDL et une diminution de leur catabolisme.

La diminution du taux de GH entraîne celle des triglycérides.

### IV-8 HYPERSECRETION DE GH ET DE SOMATOMEDINE C OU IGF1 :

#### IV-8-1 Taux de base de GH élevé :

Cela peut être une indication, mais ne suffit pas à affirmer une acromégalie.

En effet, le taux de GH est variable chez un sujet normal et peut atteindre 50 ng/ml (60) lors d'un stress comme celui lié à une prise de sang. Il n'est pas non plus absolument nécessaire au diagnostic dans la mesure où de rares cas d'acromégalie à taux de base de GH normal ont été décrits (26), (70).

#### IV-8-2 Absence de freination de GH à l'HGPO :

C'est le fait que la GH ne s'abaisse pas en dessous de 2 ng/ml, qui permet d'affirmer le diagnostic dans l'immense majorité des cas.

#### IV-8-3 Absence de freination de GH à la TRH:

De même sous TRH, la GH ne s'abaisse pas en cas d'acromégalie.

#### IV-8-4 Dosage d'IGF1 ou somatomédine C :

La technique en est difficile et la fiabilité variable. Faite dans des conditions optimales (5), (23), (75), c'est le meilleur signe biologique d'acromégalie. Ce dosage s'avère nécessaire dans les cas d'acromégalie à taux de GH normal, car il fait alors la preuve de la bioactivité accrue de la GH sécrétée (61).

#### IV-8-5 Anomalies de réponse de la GH à divers agents :

L'HGPO peut entraîner une stimulation paradoxale de la GH (7). Il en est de même pour la TRH, voire de la GnRH ou gonadolibérine. La dopamine (54) ou ses agonistes (55), telle la bromocriptine, peuvent freiner la GH de l'acromégale. Cette freination est paradoxale puisque la GH du sujet normal est au contraire stimulée par les agents dopaminergiques.

## V - MANIFESTATIONS TUMORALES

### V-1 CEPHALEES :

Très fréquentes dans l'acromégalie, elles sont généralement dues à l'adénome. Elles sont variables dans leur siège (typiquement rétro-orbitaires ou frontales) et dans leur intensité.

### V-2 RETENTISSEMENTS HYPOPHYSAIRES :

En se développant dans la loge sellaïre, l'adénome comprime l'hypophyse saine et la déconnecte des influx hypothalamiques acheminés à l'hypophyse antérieure par le système porte hypothalamo-hypophysaire.

#### V-2-1 Déficits antéhypophysaires :

Selon la taille de l'adénome, les sécrétions seront variablement touchées, la plus fragile étant la sécrétion gonadotrope :

- Déficit gonadotrope attesté par une impuissance ou par une aménorrhée.
- Déficit thyroïdienne, jugé sur le taux de thyroxine libre plutôt que sur la TSH dont la réponse à la TRH est diminuée, car l'hypersécrétion de GH augmente le tonus somatostatinergique de l'hypothalamus, la somatostatine freinant la TSH.

- Déficit corticotrope.

#### V-2-2 Prolactine :

Elle est en règle soit normale, soit augmentée si la connexion entre hypothalamus et hypophyse est interrompue ou si l'adénome est plurisécrétant. Le mode de révélation est alors une association gynécomastie-galactorrhée-aménorrhée.

### V-2-3 Hypersécrétion associée :

L'adénome peut sécréter d'autres hormones en même temps que la GH :

- Prolactine surtout (30% des cas).
- Sous-unité alpha libre, sous-unité commune aux différentes hormones hypophysaires glycoprotéiques (TSH, LH et FSH), dans 20 à 40% des cas.
- TSH réalisant une acromégalie avec hyperthyroïdie secondaire.
- Prolactine et TSH.
- Voire gonadotrophines ou même ACTH.

### V-2-4 Fonction post-hypophysaire :

Elle est intacte. Un adénome hypophysaire non traité, aussi volumineux soit-il, n'entraîne qu'exceptionnellement un diabète insipide.

## V-3 RETENTISSEMENT REGIONAL :

### V-3-1 Troubles visuels :

L'extension d'un adénome de plus de 10 mm de diamètre (macro-adénome) au-dessus de la selle turcique peut comprimer les voies optiques : chiasma surtout, nerfs et bandelettes plus rarement. Cela se traduit par une atteinte du champ visuel qui débute en moyenne périphérie dans les secteurs temporaux supérieurs puis évolue vers une hémianopsie bitemporale, puis une cécité. C'est dire l'importance de la surveillance du champ visuel chez un acromégale.

### V-3-2 Autres troubles :

En cas de forte extension vers le haut, l'adénome peut obstruer les trous de MONRO et entraîner une hydrocéphalie avec hypertension intracrânienne.

Une extension inférieure abaisse le plancher sellaire et peut parfois le détruire (adénome invasif), conduisant parfois à une rhinorrhée de liquide céphalorachidien.

S'il s'étend latéralement, l'adénome peut envahir le sinus caverneux et comprimer les nerfs oculomoteurs, ou le trijumeau, ou le lobe temporal et entraîner une épilepsie focale.

## VI - IMAGERIE :

### VI-1 ADENOMES A EXTENSION SUPRASELLAIRE :

#### VI-1-1 Radiographies standards :

On note un agrandissement de la selle turcique, une déminéralisation de la corticale osseuse du mur antérieur, du plancher et du dos. Les déformations de la loge sellaire permettent souvent de se faire une idée du volume de l'extension suprasellaire sur selle normale ou à peine modifiée.

Les calcifications sont rares dans les adénomes à extension suprasellaire. Les opacités des régions sellaire ou suprasellaire sont plus souvent dues à un épaississement localisé de la voûte temporale qu'à des calcifications tumorales.

#### VI-1-2 Scanner :

En coupe coronale directe, les adénomes à extension suprasellaire occupent parfois de façon asymétrique la citerne suprasellaire. Il est important de repérer l'image du chiasma optique et ses rapports avec le pôle supérieur de la tumeur. Dans les tumeurs les plus volumineuses, l'expansion tumorale peut soulever le 3ème ventricule, voire le plancher des cornes frontales.

Après injection de produit de contraste, la densité tumorale est généralement homogène et nettement plus élevée que celle du parenchyme cérébral.

Dans d'autres cas, l'adénome peut paraître hypodense, volontiers cerclé d'une fine prise de contraste périphérique. De petites zones de nécrose ou des séquelles d'hémorragies intra-adénomateuses apparaissent sous la forme d'images arrondies, hypodenses, de tonalité liquidienne.

Une dilatation cisternale modérée est fréquemment retrouvée au contact des limites latérales de l'adénome.

L'angiostanner permet d'apprécier le refoulement éventuel des carotides supraclinoïdiennes et des artères cérébrales antérieures.

En coupe axiale, on voit comme une plage hyperdense, généralement arrondie, occupant en début d'évolution la partie centrale de la citerne chiasmaticque. Le développement tumoral se fait ensuite préférentiellement vers l'avant.

Moins souvent, l'adénome se présente comme sur les coupes coronales, sous la forme d'une image hypodense cerclée.

Les reconstructions frontales et surtout sagittales sont précieuses pour préciser les rapports de l'extension suprasellaire avec les structures voisines.

### VI-1-3 IRM :

L'adénome apparaît ici comme une masse élargissant la loge hypophysaire. En T1, il est homogène, iso-intense voire discrètement hypo-intense par rapport à la substance blanche, la glande normale présentant un signal plus intense.

Les foyers de nécrose se traduisent par des zones hétérogènes hypo-intenses en T1 et hyper-intenses en T2.

Après injection de gadolinium, le rehaussement est modéré par rapport à celui du tissu hypophysaire normal.

Les foyers de nécrose et les zones kystiques ou hémorragiques ne sont pas rehaussés.

L'intérêt de l'IRM est ici de déterminer l'extension tumorale en visualisant la tumeur dans ses trois dimensions. Elle permet de préciser la présence d'une expansion supérieure dans les citernes suprasellaires, inférieure dans le sinus sphénoïdal et latérale dans les sinus caverneux (12).

## VI-2 ADENOMES INTRASELLAIRES :

### VI-2-1 Radiographies standards :

Typiquement, on voit une déformation localisée du plancher sellaie ou du mur antérieur de la selle turcique, associée à un amincissement cortical. En fait, les

adénomes dont la taille est inférieure à 5 mm ne modifient généralement pas la selle turcique.

Une selle turcique normale n'élimine donc, bien entendu, pas un adénome.

Lorsque la taille de l'adénome est comprise entre 5 et 10 mm, les déformations sellaires ne sont pas toujours caractéristiques et le diagnostic peut demeurer hésitant sur les radiographies standards et même en tomographie, d'où l'intérêt du scanner.

#### VI-2-2 Scanner :

Une zone arrondie dont la densité est moins élevée que celle de l'hypophyse saine est presque toujours visualisée, après injection de produit de contraste. Les adénomes sont beaucoup plus rarement isodenses au parenchyme hypophysaire, tout à fait exceptionnellement plus denses et alors partiellement calcifiés.

Si la tumeur mesure plus de 5 mm de diamètre, d'autres signes viennent confirmer le diagnostic :

- Erosion localisée du plancher sellaire (qui peut manquer).
- Bombement du diaphragme sellaire au-dessus de l'adénome.
- Déviation de la tige pituitaire rarement présente si le volume de

l'adénome est inférieur à 6 ou 7 mm.

Si la tumeur mesure moins de 5 mm de diamètre, l'anomalie de densité intrahypophysaire peut être le seul signe tomодensitométrique.

L'angioscanner est alors essentiel au diagnostic et permet de mettre en évidence deux signes majeurs :

- Déviation du lit capillaire hypophysaire secondaire du côté opposé à l'adénome.
- Retard d'imprégnation du parenchyme glandulaire du côté de l'adénome.

#### VI-2-3 IRM :

En contraste T1, les microadénomes apparaissent le plus souvent sous forme d'une zone hypo-intense par rapport au reste de la glande, mais ils sont parfois

invisibles. En T2, l'aspect est variable. Le seuil de détection des microadénomes est situé autour de 3 mm.

Après injection de gadolinium, l'adénome se rehausse lentement et apparaît souvent hypo-intense en T1 par rapport à l'hypophyse normale qui présente un rehaussement marqué et précoce. Certaines tumeurs iso-intenses spontanément ne sont visibles qu'après injection. Mais certains adénomes présentent un rehaussement similaire à la glande normale et restent indécélabes. Les anomalies morphologiques peuvent consister en un déplacement de la tige pituitaire, un élargissement asymétrique de la glande, une érosion du plancher, et sont absentes dans les petites tumeurs inférieures à 5mm de diamètre.

### VI-3 OCTREOSCANN :

Cette technique utilise un analogue radiomarqué de la somatostatine, possédant le même site de fixation que la somatostatine naturelle, ce qui en fait un marqueur sensible des tumeurs neuro-endocrines portant des récepteurs de la somatostatine. Ainsi, l'octréoscann peut objectiver la présence de récepteurs à la somatostatine au niveau de tumeurs hypophysaires sécrétant la GH (74).

### VI-4 CLASSIFICATION ANATOMO-RADIOLOGIQUE :

La classification communément utilisée par les neurochirurgiens et les radiologues est la classification de HARDY :

- Grade 0 : selle turcique normale.
- Grade I : selle turcique agrandie de façon localisée (diamètre tumoral inférieur à 10 mm).
- Grade II : selle turcique agrandie (diamètre tumoral supérieur à 10 mm).
- Grade III : effraction du plancher sellaire.
- Grade IV : destruction diffuse du plancher sellaire.

Les grades 0, I et II définissent le caractère enclos de l'adénome. les grades III et IV définissent le caractère invasif de l'adénome. Pour chaque grade, la présence ou non d'une extension suprasellaire est précisée.

On peut également citer la classification de DEROME :

- Grade 0 : selle turcique normale ou déformée de façon localisée.
- Grade 1 : selle turcique agrandie sans extension suprasellaire.
- Grade 2 : présence d'une expansion suprasellaire sans altération visuelle.
- Grade 3 : expansion suprasellaire avec altération visuelle ou expansion dans le sinus sphénoïdal.
- Grade 4 : adénome géant.

## VII - EVOLUTION

### VII-1 EVOLUTION SPONTANEE :

Elle est caractérisée par une accentuation progressive de la dysmorphie, de l'atteinte cardiaque et vasculaire, ou encore par l'apparition ou l'aggravation de signes de compression tumorale. Même quand la dysmorphie semble stabilisée, l'évolutivité persiste, attestée par les taux de GH (28), à moins que l'adénome ne se nécrose.

### VII-2 MORTALITE :

La mortalité de l'acromégale est le double de celle des sujets de même âge (87), avant tout de cause cardio et cérébrovasculaire, les cancers venant au deuxième rang devant les causes respiratoires.

Une augmentation de la fréquence des néoplasmes n'est en effet pas inattendue dans une maladie où existe en permanence une élévation d'un facteur de croissance, l'IGF1, dont on a établi l'action mitogène sur des lignées cellulaires de cancers mammaires.

Or, ces derniers sont les plus fréquents dans une série datant de 1987 (66), tandis que plusieurs publications font état d'une incidence accrue de cancer colique (42) se développant volontiers sur des polypes coliques dont l'existence peut être révélée par les marqueurs cutanés que sont les acrochordons.

### VII-3 GUERISON :

Elle est marquée par une désinfiltration de la peau et des tissus sous-cutanés, une disparition de la séborrhée, de l'hypersudation et du syndrome du canal carpien, une amélioration ou une guérison de l'hypertension artérielle, une normalisation du débit cardiaque, de la volémie et du métabolisme phosphocalcique, une disparition des céphalées, de l'asthénie et de la dépression.

Alors que les déformations osseuses sont irréversibles, la régression de l'hypertrophie cardiaque et surtout de l'insuffisance cardiaque congestive peut être complète.

## VIII - FORMES CLINIQUES

### VIII-1 FORMES SYMPTOMATIQUES :

#### VIII-1-1 Formes avec dysmorphies discrètes :

Les déformations sont ici peu marquées et/ou localisées à certaines extrémités. Il s'agit de formes débutantes qu'il faut savoir dépister précocément.

#### VIII-1-2 Acromégalogigantisme :

Il se produit lorsque l'hypersécrétion de GH apparaît avant la soudure des cartilages de conjugaison. Le gigantisme l'emporte alors sur l'acromégalie et peut être considérable si l'adénome entraîne un hypogonadisme, empêchant la programmation de la soudure des cartilages (27).

Aux autres complications de l'acromégalie, s'ajoute alors la possibilité de neuropathie périphérique intéressant surtout les membres inférieurs (10), (27).

### VIII-2 FORMES ASSOCIEES :

#### VIII-2-1 Hyperparathyroïdie primitive :

C'est l'association la moins rare. Révélée par une hypercalcémie, son association à l'acromégalie peut être fortuite, ou entrer dans le cadre d'une polyadénomatoze familiale de type I de WERMER (25).

#### VIII-2-2 Autres associations :

Elles sont exceptionnelles :

- Hyperaldostéronisme primitif (83);
- Neurofibromatose de VON RECKLINGHAUSEN;
- Syndrome de MACCUNE-ALBRIGHT;

### VIII-3 FORMES ETIOLOGIQUES :

#### VIII-3-1 Adénome somatotrope :

Un adénome somatotrope est en cause dans l'immense majorité des cas, presque toujours situé dans la selle turcique qu'il peut variablement agrandir ou déborder, parfois localisé dans le sinus sphénoïdal ou dans le pharynx (24).

Il est exceptionnel qu'il s'agisse d'un adénocarcinome.

#### VIII-3-2 Tumeurs hypothalamiques :

Certaines tumeurs hypothalamiques : gangliocytomes (hamartomes surtout) peuvent sécréter de la somatocrine ou GH-RH, et provoquer une acromégalie par stimulation permanente des cellules somatotropes hypophysaires (4), sans que l'hypophyse ne soit le siège d'un adénome.

#### VIII-3-3 Sécrétion ectopique de GH et de GH-RH :

Certains cancers peuvent provoquer une acromégalie paranéoplasique : carcinoïdes bronchiques (15) , intestinaux ou pancréatiques, tumeurs endocrines du pancréas (18), cancers bronchiques (81), voire phéochromocytomes (76).

La plupart sécrètent en fait de la GH-RH (78). Plus rarement, il s'agit d'une sécrétion ectopique de GH (58).

C'est d'ailleurs chez un acromégale porteur d'une tumeur pancréatique que l'on a pu obtenir suffisamment de GH-RH pour l'isoler et découvrir sa structure.

#### VIII-3-4 IgG à activité GH-like (17) :

De façon anecdotique, évoquons un travail chilien ayant mis en évidence chez une acromégale, la présence d'IgG circulantes à activité GH-like, alors que les explorations IRM ne montraient aucun processus tumoral hypophysaire ou extra hypophysaire.

## IX - ANATOMIE PATHOLOGIQUE DES ADENOMES

### SOMATOTROPES :

#### IX-1 ADENOMES PUREMENT SOMATOTROPES :

Ils représentent environ 60 % des adénomes responsables d'acromégalie. Pour la moitié d'entre eux, les cellules sont riches en grains sécrétoires et immunomarqués de façon diffuse avec des anticorps anti-GH, tandis que les autres sont pauvres en cellules granuleuses avec un immunomarquage limité à certaines d'entre elles (34), (47).

#### IX-2 ADENOMES PLURISECRETANTS :

##### IX-2-1 Adénomes sécrétant GH et prolactine :

Ils sont très fréquents : environ un tiers des cas. Ils peuvent être constitués de deux populations cellulaires distinctes ou d'un seul type cellulaire sécrétant à la fois GH et prolactine, les deux hormones pouvant même être présentes au sein des mêmes granules sécrétoires.

Pour KOVACS, ce type cellulaire représenterait une cellule souche, sécrétant donc GH et prolactine, soit dans sa forme immature, soit dans une forme plus différenciée et plus riche en grains sécrétoires.

##### IX-2-2 Adénomes sécrétant GH et une autre hormone :

Ils sont plus rares. L'autre hormone sécrétée peut être la TSH, voire une gonadotrophine ou même l'ACTH. Enfin, des sécrétions multiples sont possibles, par exemple GH + TSH + prolactine.

## X - TRAITEMENT

### X-1 CHIRURGIE :

Son but est double : normaliser la sécrétion somatotrope et obtenir une décompression hypophysaire, hypothalamique, chiasmatique et parfois même cérébrale.

La texture du tissu pathologique est le plus souvent molle et peu hémorragique, plus rarement ferme et fibreuse. Cependant, le parenchyme tumoral est quelquefois inhomogène avec transformation hémorragique, nécrotique et secondairement kystique.

L' adénome n'ayant pas de capsule propre, il peut être plus ou moins adhérent aux structures avoisinantes. Le plus souvent, le clivage avec l'antéhypophyse et les autres structures est facile. Néanmoins, en cas d'adénome invasif, la pénétration des éléments tumoraux rend le geste plus difficile.

#### X-1-1 Techniques :

-Voies hautes : les voies les plus utilisées sont la voie sous-frontale et la voie ptérioriale. Dans les deux cas, après avoir pratiqué un volet rasant la base du crâne, on aborde la région opto-chiasmatique sous microscope. L'accès à la loge hypophysaire se fait à l'étroit dans les espaces interoptico-chiasmatiques ou interoptico-carotidiens. L' ouverture large de la vallée sylvienne permet l'accès aux prolongements rétrochiasmatiques.

-Voies basses : la loge hypophysaire est atteinte via le sinus sphénoïdal, après ouverture du plancher de la selle turcique. Les voies les plus utilisées sont la voie transrhino-septale et la voie narinaire:

\* Voie transrhino-septale (ou transsphénoïdale sous-labiale) : par une incision sous-labiale centrée sur la ligne médiane, on accède à la cloison nasale osseuse en sous-muqueux. Cette voie nécessite l'ablation de la cloison nasale,

permettant après la mise en place du spéculum d'accéder au rostrum sphénoïdal. Celui-ci est trépané sur la ligne médiane, autorisant après ablation de la muqueuse, l'accession sous microscope au plancher sellaire, puis à la loge hypophysaire. Cette voie relativement délabrante est progressivement remplacée par la voie narinaire. Néanmoins, elle est utilisée si le patient présente des fosses nasales étroites.

\* Voie narinaire : plus directe que la précédente, elle permet, après ouverture de la muqueuse nasale droite à la jonction rostrum-cloison nasale et luxation de cette cloison vers la gauche, d'atteindre le rostrum sphénoïdal, puis à travers le sinus sphénoïdal, la selle turcique. Après exérèse de l'adénome, le plancher sellaire est rétabli, la cloison nasale étant replacée sur la ligne médiane, maintenue par méchage bilatéral pendant 48 heures.

Le coût d'une adénomectomie par voie basse est évalué à 150 000 F. environ (1).

#### X-1-2 Indications :

Les voies d'abord chirurgicales de l'hypophyse sont classées en voies hautes et voies basses : le choix de l'une ou de l'autre dépend de l'anatomie de l'adénome.

Néanmoins, la voie d'abord la plus fréquemment utilisée est la voie basse dite transsphénoïdale. Les voies hautes (sous-frontale, ptériorale) sont réservées aux adénomes à extension suprasellaire non accessible par voie basse.

Dans de rares cas, une double voie d'abord en deux temps (voie haute+voie basse) est nécessaire pour arriver à une exérèse satisfaisante.

#### X-1-3 Résultats :

Les facteurs de réussite sont la petite taille de l'adénome et son caractère non invasif. Plus il est volumineux, plus le risque de laisser en place du tissu résiduel pathologique est grand.

La réduction de la production hormonale est le plus souvent proportionnelle à la quantité de tissu réséqué. La chirurgie règle aisément les problèmes visuels dus à la compression des voies opto-chiasmatiques par les adénomes à extension suprasellaire. L'amélioration des troubles visuels est obtenue dans 90% des cas (22).

#### X-1-4 Complications (77) :

- Insuffisance antéhypophysaire (17%).
- Diabète insipide précoce et transitoire ou tardif et prolongé (1 à 3%).
- Fuite de liquide céphalo-rachidien (0 à 6%) rarement compliquée de méningite (2%). Sa prévention repose sur une reconstitution du plancher sellaire avec colmatage attentif du lit tumoral et des sinus.
  - Aggravation visuelle (3%) lors de tumeurs volumineuses avec altération campimétrique préopératoire.
  - Blessure carotidienne (0,5 à 1%) avec faux anévrismes traumatiques ou épistaxis dramatiques.
  - Syndrome de selle vide, rarement.
  - Hématome postopératoire exceptionnel dans le cas d'adénome géant invasif.
  - Epilepsie (voie haute) , exceptionnelle également.

Ces complications sont communes aux deux voies d'abord, mais plus fréquentes par voie transcrânienne, alors que celles spécifiquement liées à la voie d'abord transsphénoïdale sont les fuites de liquide céphalo-rachidien, le mucocèle et les sinusites.

#### X-2 RADIOTHERAPIE :

Elle permet d'obtenir un contrôle tumoral en diminuant significativement le nombre de récives adénomateuses et de contrôler l'hypersécrétion hormonale, parfois en association avec un traitement médical. Son coût est évalué à 100 000 F. environ dans le cadre du traitement d'un adénome somatotrope (1).

##### X-2-1 Radiothérapie externe transcutanée classique :

###### X-2-1-1 Radiocentrage :

Il s'agit de définir le volume cible représenté par le volume tumoral plus une marge de sécurité. Le plus souvent seront inclus la selle turcique, le sinus sphénoïdal, les sinus caverneux et la région suprasellaire.

Le repérage du volume cible se fait par simulateur selon les données de l'imagerie, ou mieux avec un simulateur-scanner permettant un repérage tridimensionnel, directement relié à la dosimétrie. Ce repérage doit être réalisé avec une contention parfaite du malade.

#### X-2-1-2 Techniques :

Les accélérateurs de particules permettent d'utiliser toute une gamme de photons X de haute énergie (4 à 25 MEV).

Il s'agit d'une technique à champs fixes : les techniques à trois faisceaux (2 temporaux et 1 antérieur) ou à quatre faisceaux (orthogonaux ou obliques) doivent définitivement remplacer celles n'utilisant que deux faisceaux latéraux, en raison de leur trop grande irradiation du tissu cérébral sain (80).

#### X-2-1-3 Dose délivrée :

La dose totale délivrée sur le volume cible est de 45 à 50 GY. Plusieurs études ont en effet mis en évidence une meilleure efficacité pour des doses totales supérieures à 45 GY (88), (35), (57).

Le fractionnement de la dose totale en séances de 1,8 à 2 GY par jour, 5 jours par semaine pendant 5 à 6 semaines permet de prévenir les complications tardives telles que la radionécrose cérébrale et les troubles ophtalmiques.

#### X-2-1-4 Effets secondaires et complications :

##### *- Effets secondaires précoces :*

- \* Nausées, vomissements et céphalées sont peu fréquents.
- \* Chute réversible des cheveux ou troubles cutanés au point de pénétration des rayons.
- \* Quelques cas d'otites séreuses ont été décrits.
- \* Rares cas de leuco-encéphalopathie post-radique évoluant sur un mode aigu ou subaigu (72), (44).

- *Effets secondaires tardifs :*

- \* Hypopituitarisme plus ou moins complet, nécessitant la mise en route d'un traitement substitutif.
- \* Complications ophtalmiques: cataracte radique.
- \* Radionécrose des lobes temporaux notamment.
- \* Accidents vasculaires.
- \* Tumeurs cérébrales radio-induites: gliomes, sarcomes, méningiomes.

X-2-2 Autres techniques :

- *Cyclothérapie complète à 360° ou arcthérapie bilatérale de 100 à 120° :* les faisceaux sont ici mis en rotation.

- *Radiothérapie conformationnelle :* en voie de développement, elle permet de limiter au mieux le volume irradié au volume tumoral et donc de diminuer l'irradiation périphérique.

- *Radiothérapie stéréotaxique ou radiochirurgie :* il s'agit d'une irradiation par multiples minifaisceaux convergents, délivrant la dose totale en une dose unique. Il faut alors mettre en place un casque stéréotaxique afin de fournir les coordonnées spatiales précises de la lésion adénomateuse. Différents appareils peuvent être utilisés comme des gamma-units ou des accélérateurs linéaires. L'administration de 20 GY en une dose unique est l'équivalent en radiothérapie conventionnelle fractionnée à l'administration de 50 GY sur les tissus prolifératifs et de 100 GY sur les tissus sains.

- *Protonthérapie :* l'intérêt thérapeutique est ici dans la distribution des doses. La densité des ionisations est faible en début de trajectoire et s'élève brutalement en entraînant un pic étroit de dépôt d'énergie en fin de parcours.

- *Destruction hypophysaire par implants d'isotopes radioactifs,* pratiquement abandonnée de nos jours.

- *Télécobaltothérapie,* également pratiquement abandonnée depuis l'arrivée des accélérateurs linéaires.

### X-3 TRAITEMENTS MEDICAUX :

#### X-3-1 Agonistes dopaminergiques :

##### X-3-1-1 Bromocriptine (Parlodel<sup>o</sup>) :

On l'utilise notamment lors d'hypersécrétion mixte de GH et de prolactine. Des découvertes récentes (52) ont démontré que la bromocriptine inhibait la réplication tumorale des prolactinomes mais pas celle des adénomes somatotropes : son action porterait plutôt sur l'activité sécrétoire de ceux-ci. Un mécanisme de résistance peut apparaître par diminution du nombre de récepteurs D2 dopaminergiques sur les cellules adénomateuses (71).

Il existe des effets secondaires tels que :

- \* Troubles digestifs généralement transitoires : anorexie, nausées, vomissements, douleurs abdominales et constipation. Ce sont les plus fréquents.
- \* Troubles psychiques dose-dépendant, moins fréquemment, surtout chez les plus âgés : somnolence, euphorie, excitation, insomnie, confusion mentale, hallucinations visuelles.
- \* Plus rarement : hypotension orthostatique initiale en principe transitoire, bouche sèche, syndrome de RAYNAUD, vertiges, dermite ocre, fibrose rétropéritonéale exceptionnelle, épanchement pleural, pneumopathie interstitielle.

La plupart de ces effets sont diminués par l'administration de doses initiales faibles et progressivement croissantes.

Le coût annuel d'un traitement par bromocriptine est évalué à 15 000 F. environ (1).

##### X-3-1-2 Quinagolide (Norprolac<sup>o</sup>) :

Il s'agit d'une nouvelle molécule, analogue dopaminergique non dérivé de l'ergot de seigle et dont l'efficacité antitumorale et antisécrétoire semble comparable à

celle de la bromocriptine. Son avantage est de diminuer les taux de résistance avec une efficacité chez 50% des patients résistants à la bromocriptine (14), (29).

Les mêmes effets secondaires qu'avec la bromocriptine sont décrits sans ceux inhérents à l'utilisation des dérivés de l'ergot de seigle.

### X-3-2 Analogues retard de la somatostatine :

#### X-3-2-1 Généralités (11) :

En raison de sa capacité à inhiber diverses fonctions d'organes variés, on avait espéré que l'utilisation de somatostatine naturelle pourrait avoir une utilité dans le traitement de l'acromégalie. Mais compte-tenu de la nécessité de son administration par voie veineuse continue (demi-vie courte : moins de 3 mn) et de ses effets rebond sur l'hypersécrétion hormonale comme la GH, l'insuline et le glucagon à l'arrêt de son administration, la recherche s'est orientée vers la synthèse d'analogues qui n'auraient pas ses désavantages, en inhibant de façon sélective et durable la sécrétion de GH.

Toutes les molécules jusqu'à présent testées sont des octapeptides cycliques. La séquence Phe-Trp-Lys-Thr est essentielle à leur activité biologique. L'introduction d'acides aminés de la série D permet de limiter la dégradation enzymatique, et donc d'augmenter la demi-vie du produit.

Les études jusqu'ici pratiquées, portant sur ces produits, ont globalement montré une diminution significative des taux de GH dans 80% des cas. Une amélioration consécutive des symptômes a été constatée dans 60 à 70% des cas (56).

#### X-3-2-2 Octréotide (Sandostatine<sup>o</sup>) ou SMS 201-995 (50), (11) :

Son action inhibitrice sur la sécrétion de GH est 40 fois plus forte que celle de la somatostatine naturelle (59). Son efficacité est certaine à une posologie comprise entre 300 et 1500 µg/jour (32), le plus souvent de 300 à 600 µg/jour (27), (11).

Ses effets sur la sécrétion de GH durant de 5 à 8 heures, il doit être injecté deux à quatre fois par jour, ce qui représente son principal inconvénient dans son utilisation au long cours. L'administration continue à la pompe augmente le taux d'efficacité selon certains (CHRISTENSEN, TAUBER et TIMSIT).

Une équipe norvégienne a démontré que les effets inhibiteurs de l'octréotide sur la sécrétion de GH sont significativement meilleurs chez les patients porteurs d'adénomes somatotropes à granulation dense que chez les porteurs d'adénomes somatotropes à granules rares (31).

Une forme à libération prolongée a récemment été mise au point : une administration intramusculaire permet de contrôler une hypersécrétion de GH pendant une période de 28 à 60 jours, aussi efficacement qu'une administration sous-cutanée pluriquotidienne du même produit dans sa forme à libération immédiate (73). Malheureusement, cette molécule ne devrait être commercialisée qu'en 1998.

L'octréotide est particulièrement efficace sur les céphalées, ainsi que sur les arthralgies, l'hypersudation, la cardiomyopathie acromégale et les apnées du sommeil.

Une étude italienne a même démontré que cette molécule avait des effets positifs sur les dyslipidémies (3).

Chez le sujet sain comme chez l'acromégale, elle induit une légère hyperglycémie postprandiale en rapport avec un effet inhibiteur sur la sécrétion d'insuline (49), (46).

La survenue de lithiases vésiculaires, le plus souvent asymptomatiques, est une des complications potentielles de son utilisation prolongée. Elle est expliquée par l'inhibition de la sécrétion des hormones digestives, comme la motiline, qui contrôlent la motricité vésiculaire (86), (82), (41).

D'autres effets indésirables sont rapportés comme des nausées, douleurs abdominales, diarrhées, malabsorption des graisses, ainsi que des flatulences.

Le coût d'un tel traitement est malheureusement élevé puisque se chiffrant aux alentours de 45 000 F. annuels pour une posologie quotidienne de 300 mg (1).

### X-3-2-3 Lanréotide (Somatuline°) (2) :

Le lanréotide a l'avantage d'exercer une inhibition sélective et prononcée de la sécrétion de GH et d'IGF1, alors que ses effets sur la sécrétion de l'insuline et du glucagon sont modestes (64), (65).

Chez l'homme sain, sa demi-vie plasmatique est de 90 mn environ, lorsque la dose administrée (en sous cutané) est de 1 000 mg, alors que chez l'acromégale cette valeur s'élève à 8 heures avec 750 mg en sous-cutané également.

Les risques d'interaction médicamenteuse sont faibles du fait de la faible affinité de la molécule pour les protéines circulantes.

Les voies d'administration peuvent être variées : injection unique intraveineuse ou sous-cutanée, perfusion continue intraveineuse ou sous-cutanée sur plusieurs heures ou jours.

Récemment, une forme à libération prolongée a été développée : elle permet une administration intramusculaire bi ou trimensuelle, améliorant le confort des malades et augmentant leur adhésion au traitement (20).

L'efficacité est immédiate et se maintient, voire augmente avec la poursuite du traitement. Cette réduction de l'hypersécrétion de GH s'accompagne d'une amélioration des symptômes cliniques, surtout au niveau des céphalées, des sueurs nocturnes et de l'infiltration des extrémités (11). Une diminution de la taille de l'adénome est également courante, même si cet effet anti-tumoral est beaucoup plus modeste que celui de la bromocriptine.

La survenue de lithiases vésiculaires est aussi rapportée.

**DEUXIEME PARTIE**

**OBSERVATION DE LA SERIE**

## I - INTRODUCTION

Il s'agit d'une étude rétrospective portant sur 23 patients souffrant d'acromégalie, suivis au CHRU de LIMOGES.

Les recueils de données ont été réalisés dans les dossiers du Service de Médecine interne A, et portent sur une période s'achevant en juin 1997.

La série se subdivise en 8 hommes et 15 femmes (soit un sex ratio de 0,53). L'âge moyen actuel des patients est de 58,22 ans avec des extrêmes allant de 21 à 82 ans.

L'âge moyen auquel le diagnostic d'acromégalie fut posé est de 46,13 ans.

Le suivi moyen de ces patients s'élève à 9,09 années, les extrêmes allant de 2 mois à 37 ans.

## II - METHODOLOGIE

### II-1 FICHE DE RECUEIL DES OBSERVATIONS :

#### II-1-1 Motifs de la première consultation, signes cliniques positifs :

Les différentes manifestations cliniques et symptômes de début ont été relevés, de manière à mettre en évidence leur prévalence respective au moment du diagnostic.

#### II-1-2 Bilan biologique de départ :

Les divers dosages biologiques effectués dans le cadre de la confirmation diagnostique de l'acromégalie ont été collectés, lorsque ceux-ci étaient disponibles. Ainsi, les taux sériques de GH et d'IGF1 ont été notés, tout comme les résultats des tests dynamiques que sont la réponse de sécrétion de GH à l'HyperGlycémie Provoquée par voie Orale (HGPO) et la réponse de sécrétion de GH à l'administration de TRH.

Les altérations associées des autres fonctions endocriniennes ont été répertoriées comme suit :

- Fonction thyroïdienne.
- Fonction surrénale.
- Fonction gonadique.
- Fonction lactotrope.

De même, les troubles de la glycorégulation, de la calcémie, de la phosphorémie et de la cholestérolémie ont été relevés.

#### II-1-3 Taille de l'adénome :

Les augmentations de volume de la selle turcique ainsi que la présence de calcifications, détectées sur les radiographies standards du crâne, ont été comptabilisées.

Afin de simplifier le recueil des données, les adénomes hypophysaires ont été répartis en trois catégories définies d'après la classification de HARDY et de DEROME, à partir des données combinées des IRM et des scanners cérébraux, ainsi que des comptes rendus opératoires :

- Stade I : adénome enclos (selle turcique normale ou agrandie) sans expansion suprasellaire.
- Stade II : présence d'une expansion suprasellaire, sans atteinte du champ visuel.
- Stade III : adénome invasif avec effraction ou destruction du plancher sellaire et/ou expansion suprasellaire avec altération du champ visuel.

Les nécroses adénomateuses et les selles turciques vides ont aussi été répertoriées.

#### II-1-4 Traitement :

Les différentes modalités thérapeutiques, pouvant associer dans des ordres divers, partiellement ou non, chirurgie, traitement médical et radiothérapie ont été relevées.

#### II-1-5 Evolution :

##### II-1-5-1 Statut actuel des malades :

Les malades de la série ont été classés en fonction de l'état actuel de leur acromégalie : guérison, stabilité ou récurrence.

##### II-1-5-2 Complications, pathologies associées :

Celles-ci ont été répertoriées appareil par appareil :

- Cardio-vasculaire.
- Digestif.
- Endocrinien.
- Rhumatologique.
- Hématologique.

## II-2 EXPLOITATION DES DONNEES :

L'ensemble des données recueillies ont été organisées en tableaux à l'aide du logiciel Excel 5 (Microsoft), afin de faire apparaître des pourcentages directement comparables à ceux de la littérature.

Certains résultats ont été présentés sous forme d'histogrammes grâce à l'assistant graphique d'Excel 5, ceci dans un souci de plus claire lisibilité.

### III - RESULTATS

#### III-1 PREVALENCE DES SIGNES ET SYMPTOMES AU MOMENT DU DIAGNOSTIC :

On constate une très forte proportion de syndromes dysmorphiques (95,65%), éléments motivant dans la plupart des cas la première consultation, souvent sur les conseils de l'entourage qui constate des changements morphologiques.

L'épaississement des tissus, notamment de la peau se retrouve dans 3 cas (13,04%), alors qu'1 cas de raucité de la voix est noté (4,35%). De même, l'épaississement du tissu conjonctif entraîne dans 2 cas un syndrome du canal carpien (8,7%).

On relève aussi des troubles respiratoires avec 2 cas d'apnée du sommeil (8,7%) et 2 macroglossies (8,7%) chez 4 patients différents. Il ne semble donc pas y avoir de relation de cause à effet entre ces deux symptômes.

Sur le plan cardio-vasculaire, 4 malades présentent une HTA (17,39%).

8,7% des malades présentent des antécédents urologiques avec 2 cas de coliques néphrétiques.

Au niveau génital, sur les 15 femmes de la série, 4 présentent une aménorrhée (26,67%) et 1 une néoplasie du sein (6,66%). Sur les 8 hommes, on ne relève qu'un seul cas d'impuissance (12,5%) et 3 cas (37,5%) de gynécomastie.

Les bilans rhumatologiques retrouvent chez 7 malades (30,43%), des polyarthralgies diffuses, dont 1 cas de capsulite rétractile des deux épaules.

Sur le plan stomatologique, 4 cas (17,39%) d'anomalie de l'articulé dentaire sont observés, en raison de prognathisme. Dans 1 de ces cas, c'est le chirurgien dentiste qui évoque le premier le diagnostic, et qui adresse la patiente en consultation spécialisée.

Les troubles provenant du syndrome tumoral se répartissent de la manière suivante : 7 malades souffrant de céphalées (30,43%) et 7 d'altération du champ visuel

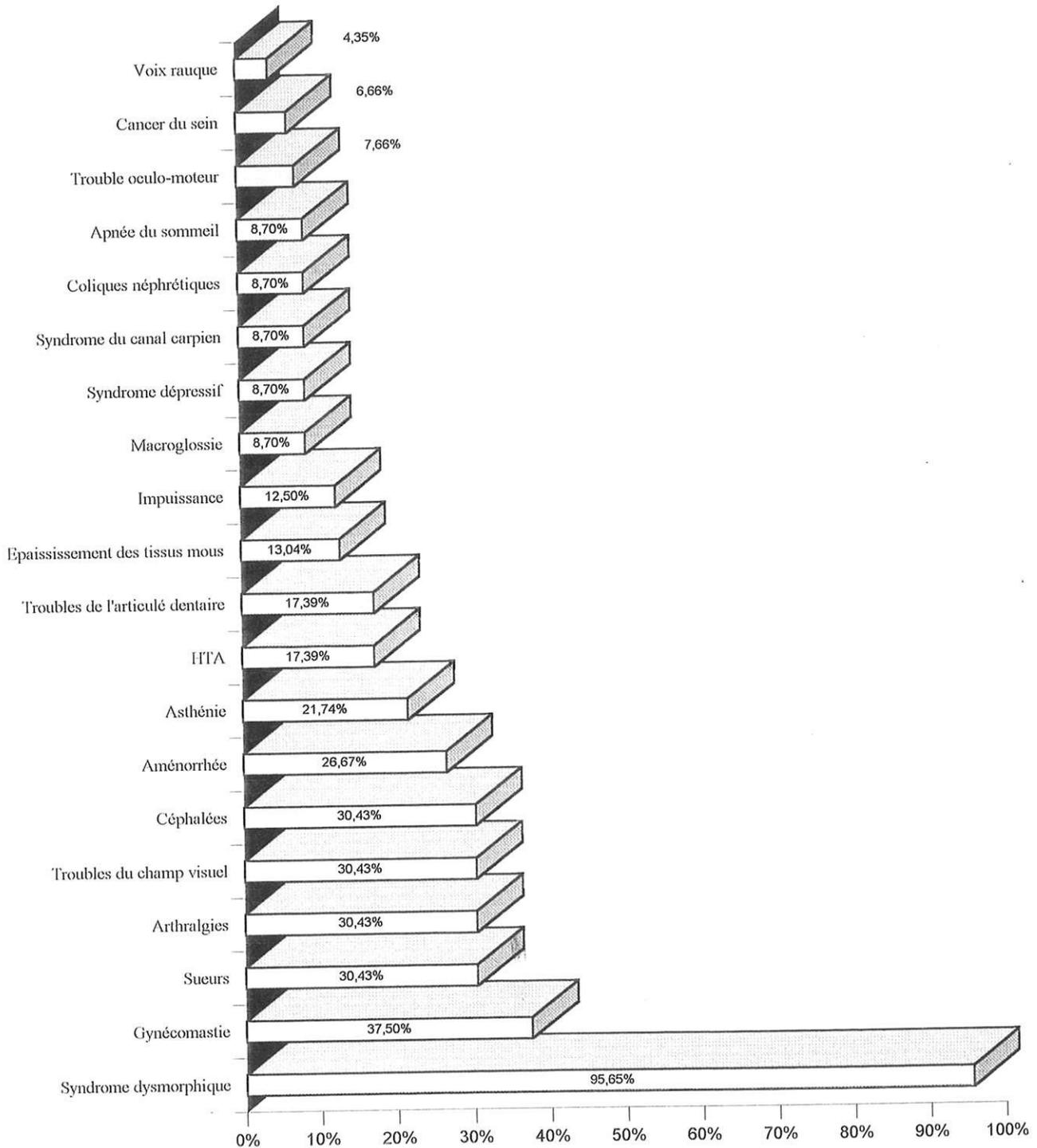
(30,43%), dont 2 présentant de plus une paralysie oculo-motrice. A noter la constatation d'un troisième cas de trouble oculo-moteur (donc au total une prévalence de 7,66%), mais sans altération du champ visuel. Parmi les 7 cas d'altération du champ visuel, 2 malades allèguent des céphalées intenses.

D'un point de vue fonctionnel, 5 malades ressentent une asthénie (21,74%).

Sur le plan psychiatrique, 2 syndromes dépressifs traités (8,7%) sont observés au départ.

Enfin, 7 malades présentent des sueurs profuses (30,43%).

**PREVALENCE DES SIGNES ET SYMPTOMES AU MOMENT DU  
DIAGNOSTIC DANS LA SERIE DE LIMOGES :**



## III-2 PREMIER BILAN BIOLOGIQUE:

### III-2-1 GH :

Dans les 20 cas où le taux de GH est disponible dans la période préopératoire, celui-ci est élevé 18 fois avec un taux moyen de 47,51 ng/ml, les extrêmes allant de 7,4 à 190 ng/ml.

Dans les 2 autres cas, la GH se situe dans les limites de la normale avec respectivement un taux basal de 3 et 4 ng/ml. Dans le premier cas, seules les épreuves dynamiques ont entraîné une sécrétion accrue de GH, alors que dans le second, l'IGF1 est anormalement élevée.

Pour 2 autres cas, le dosage de GH n'est disponible qu'en postopératoire, avec respectivement 30 et 116 ng/ml.

Enfin, il reste un cas où aucun bilan biologique n'a été pratiqué au début du suivi, le diagnostic ayant été posé en 1948. A cette époque, le dosage de l'hormone de croissance n'est pas encore possible.

### III-2-2 IGF1 :

Ces dosages ne sont disponibles que 7 fois et sont tous au dessus de la normale.

Pour les 3 dosages préopératoires, les taux constatés sont en moyenne 1,62 fois supérieurs aux taux normaux pour l'âge.

Pour les 4 autres (immédiat postopératoire), les taux relevés sont en moyenne 2,62 fois supérieurs aux taux normaux pour l'âge.

Globalement, les taux d'IGF1 sont 2,12 fois supérieurs aux taux normaux pour l'âge.

### III-2-3 Tests dynamiques :

#### III-2-3-1 Réponse de la sécrétion de GH sous HGPO :

Sur les 15 tests effectués, on retrouve :

- 3 (20%) stimulations paradoxales où le taux basal de GH est respectivement multiplié par 1,48, 2,07 et 3,16 (moyenne de 2,23).

- 7 cas (46,66%) où l'HGPO ne modifie pas la sécrétion de GH : absence de freination.
- 5 cas (33,33%) de réponse normale à l'HGPO avec même dans 1 cas une freination complète de la sécrétion de GH alors que son taux de base est de 100 ng/ml.

Globalement, ce test montre une réponse paradoxale dans 10 cas (66,66%).

#### III-2-3-2 Réponse de la sécrétion de GH à l'administration de TRH :

Sur 16 tests pratiqués dans la série, 13 (81,25%) ont pu confirmer l'acromégalie en ne freinant pas la sécrétion de GH.

#### III-2-4 Troubles endocriniens d'origine hypophysaire associés :

- *Fonction thyroïdienne* : Sur 20 dosages disponibles, 4 montrent une hypothyroïdie (20%).

- *Fonction surrénale* : Sur 20 dosages disponibles, 7 montrent une insuffisance surrénale (35%).

- *Fonction gonadique* : Sur 20 dosages disponibles, 8 montrent une insuffisance gonadique (40%).

Globalement, sur les 19 cas où les fonctions thyroïdienne, surrénale et gonadique sont explorées simultanément, on relève 10 cas sans déficit hypophysaire associé, 2 panhypopituitarismes (10,52%) et 7 déficits dissociés (36,84%). Ces derniers se composent de :

- 3 déficits associant hypogonadisme et insuffisance surrénale,
- 1 déficit associant hypogonadisme et hypothyroïdie,
- 1 hypogonadisme isolé,
- 1 hypothyroïdie isolée,
- et 1 insuffisance surrénale isolée.

- *Fonction lactotrope* : Sur 19 dosages disponibles, 7 retrouvent une hyperprolactinémie (36,84%).

### III-2-5 Autres troubles endocriniens :

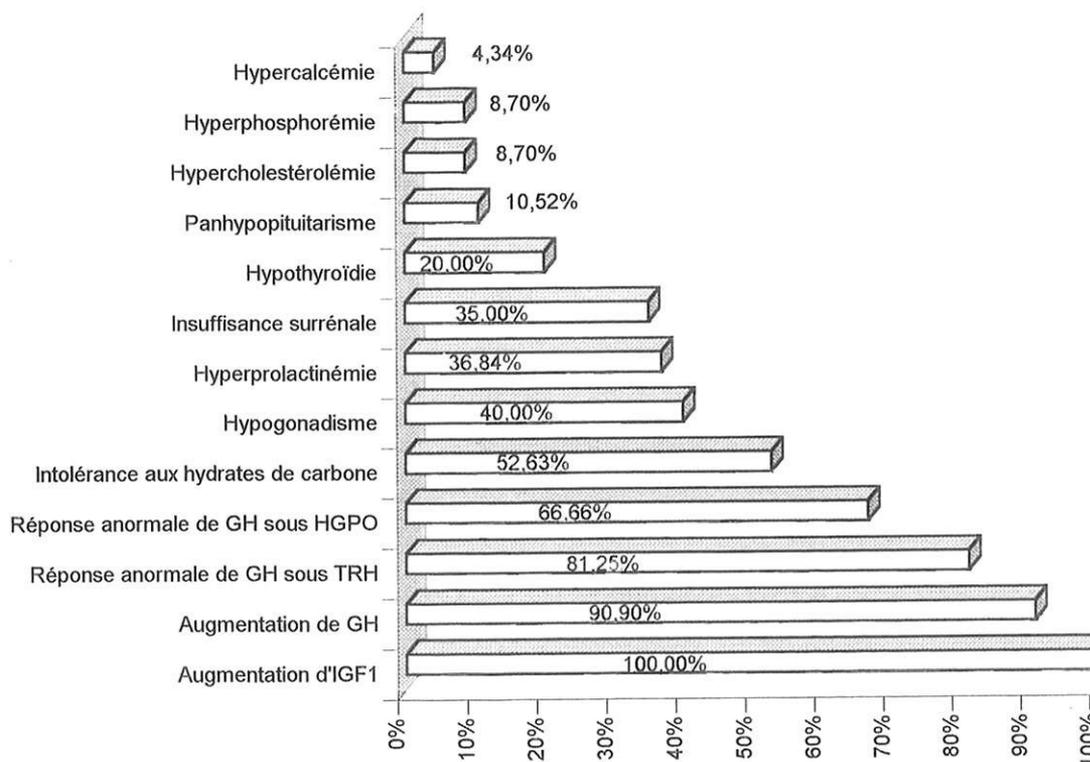
- *Troubles de la glycorégulation* : 19 bilans glycémiques sont relevés dont 10 révélant une intolérance aux hydrates de carbone (52,63%). A ce stade, aucun malade ne relève d'insulinothérapie.

- *Troubles lipidiques* : 2 cas d'hypercholestérolémie sont notés (8,7%).

### III-2-6 Troubles du métabolisme phospho-calcique :

1 (4,34%) hypercalcémie est signalée ainsi que 2 (8,7%) cas d'hyperphosphorémie. L'hypercalcémie n'est pas habituelle dans l'acromégalie et doit faire rechercher une hyperparathyroïdie associée, lorsqu'elle est constatée.

#### **DISTRIBUTION PAR ORDRE DECREISSANT DES PERTURBATIONS BIOLOGIQUES CONSTATEES AU MOMENT DU DIAGNOSTIC :**



### III-3 TAILLE DE L'ADENOME :

Sur les radiographies standards du crâne disponibles chez tous les malades, 12 (52,17%) augmentations de volume de la selle turcique sont objectivées, alors qu'une seule calcification intra-sellaire est visualisée (4,34%).

Les explorations morphologiques hypophysaires disponibles avant chirurgie concernent 15 malades et montrent :

- 7 adénomes stade I,
- Pas d'adénome stade II,
- 7 adénomes stade III,
- 1 selle vide.

Dans 2 cas, l'imagerie n'est pas disponible en préopératoire. Néanmoins les comptes rendus opératoires permettent de préciser la classification : il s'agit de 2 adénomes classe I.

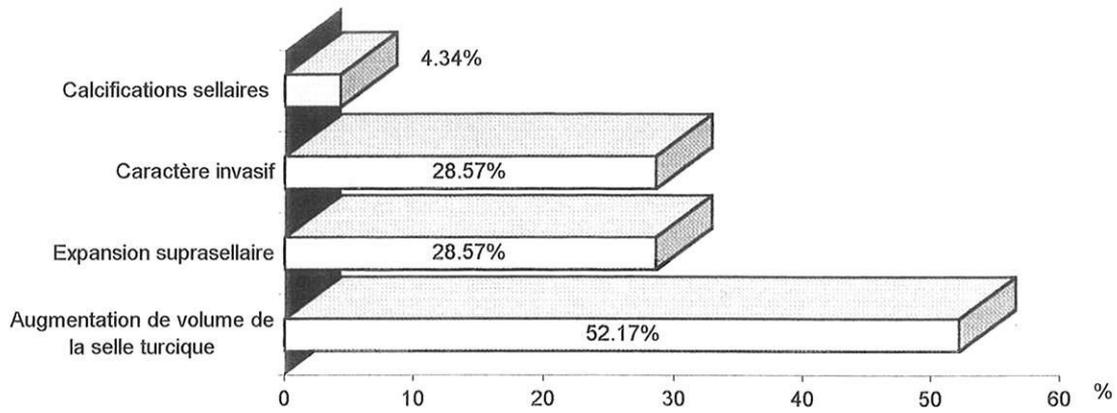
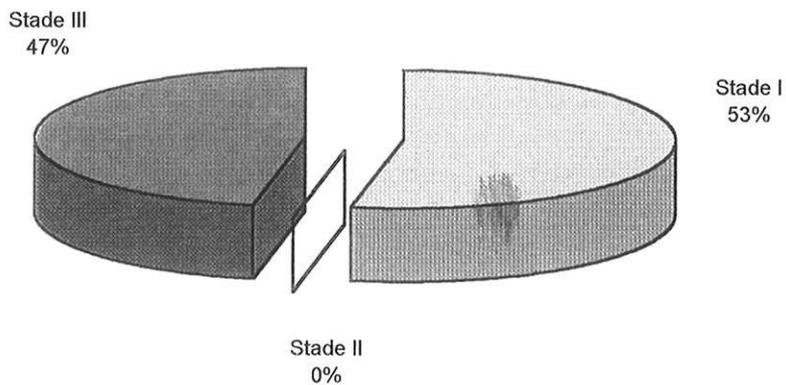
Dans les 6 cas restants, aucune chirurgie n'a été pratiquée, mais 4 bilans IRM/Scanner retrouvent :

- 2 adénome stade I,
- pas d'adénome stade II,
- 1 adénome stade III,
- 1 selle turcique augmentée de volume, sans image adénomateuse

individualisée : selle vide ?, nécrose adénomateuse ?. Un nouveau bilan IRM est en attente.

Au total, qu'il y ait eu ou non intervention, on dénombre 4 micro-adénomes (diamètre < 10mm), 13 macro-adénomes (diamètre > 10mm) dont 7 expansions suprasellaires et/ou envahissement du sinus sphénoïdal et/ou caverneux, 1 selle turcique vide et 3 nécroses adénomateuses.

Ces données reflètent le caractère tardif du diagnostic de la maladie, puisque l'on constate une plus forte proportion de macro-adénomes que de micro-adénomes au moment du diagnostic, avec un rapport de 72%-28%.

**CARACTERISTIQUES DIVERSES DES ADENOMES DE LA SERIE :****DISTRIBUTION DES ADENOMES HYPOPHYSAIRES DE LA SERIE SELON LA CLASSIFICATION DE HARDY ET DEROME :**

### III-4 TRAITEMENT :

#### III-4-1 Répartition des différentes thérapeutiques employées :

**17 patients (69,56%) ont bénéficié en première intention de chirurgie :** 16 adénomectomies par voie transnaso-sphénoïdale et 1 adénomectomie par voie sous-frontale, compte tenu de l'important volume tumoral (extension au lobe temporal gauche). Sur ces 17 interventions chirurgicales :

- 9 furent suivies de traitement médical uniquement, dont 1 aurait dû être complétée de radiothérapie, mais la patiente a dû retourner dans son pays (Djibouti) avant de pouvoir en bénéficier,

- 4 furent suivies de récurrence tumorale nécessitant une reprise chirurgicale, complétée, dans 2 cas, d'une association traitement médical et radiothérapie et dans 2 autres, de traitement médical uniquement,

- 2 suivies de traitement médical et de radiothérapie (sans récurrence préalable),

- 2 n'ayant été complétées d'aucun traitement.

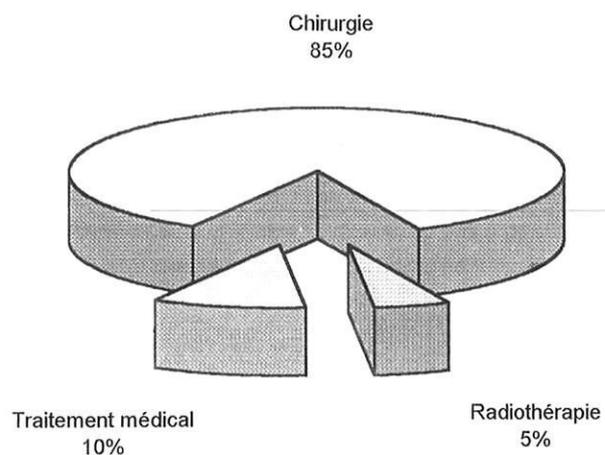
**2 patients (8,7%) ont bénéficié d'un traitement médical initial :** un seul a été opéré secondairement, devant la persistance d'un syndrome tumoral important, alors que le deuxième mériterait une intervention, mais est peu attentif aux avis médicaux.

**1 patiente (4,34%) a été uniquement traitée par radiothérapie.** En effet, elle n'est pas revenue depuis 1985, bien que sa GH de base soit un peu élevée (8ng/ml), mais sans réaction paradoxale aux tests dynamiques.

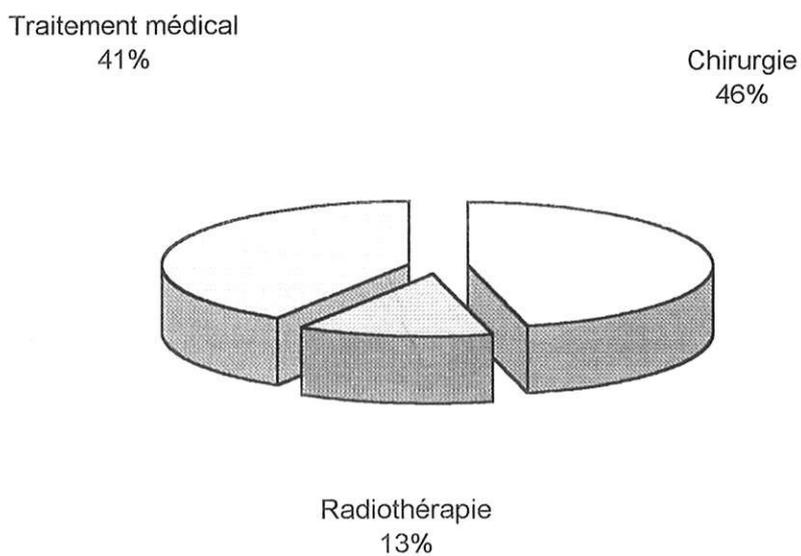
**3 patientes (13,04%) n'ont reçu aucun traitement.** En effet, une d'entre elles est en cours de bilan (découverte récente de sa maladie, et donc inclusion tardive dans l'étude), une deuxième n'est jamais revenue pour le suivi, alors que son bilan montrait une légère augmentation du taux d'IGF1, enfin la dernière est sortie contre avis médical en tout début de bilan et n'a jamais été revue depuis.

Globalement, ce sont 18 malades (78,26%) qui ont bénéficié de chirurgie, 16 (69,56%) de traitement médical et 5 (21,73%) de radiothérapie.

**REPARTITION DES DIFFERENTES THERAPEUTIQUES  
EMPLOYEES INITIALEMENT:**



**REPARTITION DES DIFFERENTES THERAPEUTIQUES  
EMPLOYEES TOUT AU LONG DU SUIVI DES MALADES**



### III-4-2 Résultats :

**La Chirurgie** permet d'améliorer le champ visuel dans 4 cas sur 5. Les bilans postopératoires immédiats retrouvent la fonction hypophysaire améliorée dans 1 cas et aggravée dans 3. Les sécrétions de GH statique et dynamique ainsi que celle d'IGF1 sont normalisées dans 6 cas (5 adénomes enclos ou micro-adénomes). Dans 2 cas, les suites opératoires immédiates ont été compliquées de la survenue de diabète insipide.

**Le traitement médical** permet de normaliser la GH 4 fois en postopératoire en utilisant de la bromocriptine (molécule employée dans 6 cas) et de contrôler cette sécrétion dans 3 cas sur les 4 où de l'octréotide fut administré.

**La radiothérapie hypophysaire** fut utilisée 1 fois comme unique traitement avec succès. Dans 6 cas elle fut employée en complément du traitement chirurgical, avec 3 guérisons, 1 récurrence tumorale et 2 autres cas non contrôlés.

**AU TOTAL** : - 6 guérisons grâce à la chirurgie,

- 4 guérisons grâce à la radiothérapie dont une en monothérapie,

- 4 cas contrôlés par bromocriptine,

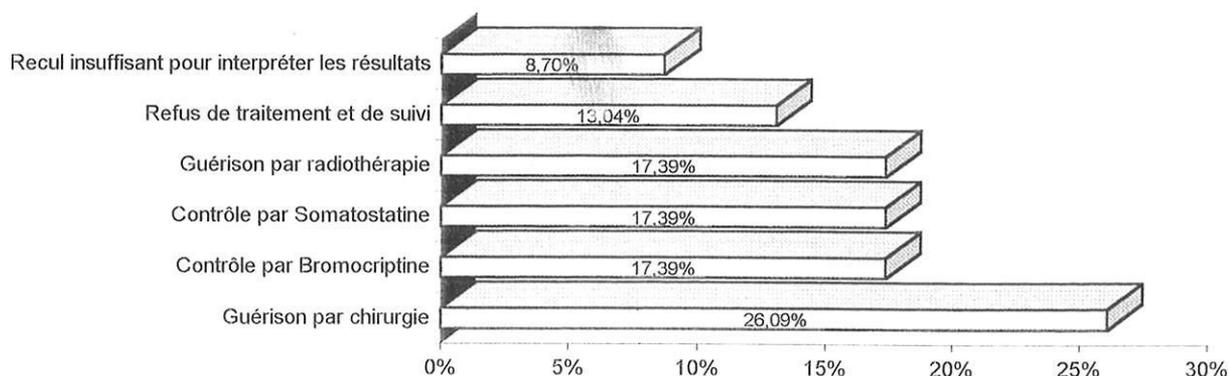
- 4 cas contrôlés par somatostatine de synthèse,

- 3 patientes ayant refusé tout traitement et suivi,

- 2 cas où le recul est insuffisant pour interpréter les résultats.

Dans 1 des 2, il semble que la guérison puisse être apportée par une apoplexie hypophysaire inaugurale, mais il est trop tôt pour l'affirmer.

### **RESULTATS DES DIFFERENTES THERAPEUTIQUES EMPLOYEES EN POURCENTAGES :**



### III-5 EVOLUTION :

#### III-5-1 Complications cardio-vasculaires :

On note 6 cas d'HTA au cours du suivi, dont 2 existaient déjà au moment du diagnostic et 4 apparus en cours d'évolution. Pour un de ces malades, un anévrisme sylvien est découvert à l'occasion d'un scanner cérébral de contrôle, ce qui rend impératif un bon contrôle tensionnel (pas d'indication chirurgicale pour l'instant). Dans 2 cas l'HTA du début a disparu grâce aux traitements institués.

Un seul cas de trouble du rythme est retrouvé : il s'agit de nombreuses extrasystoles ventriculaires pour lesquelles de la Flécaïne<sup>o</sup> est prescrite avec succès.

Un cas d'insuffisance cardiaque est rapporté avec un épisode de décompensation aiguë ayant nécessité une hospitalisation.

Un cas d'insuffisance aortique en rapport avec une fuite valvulaire est répertorié : cette patiente ne souffre toutefois pas encore d'insuffisance cardiaque.

Enfin, une patiente a dû bénéficier d'une valvuloplastie aortique devant la survenue d'un rétrécissement serré.

#### III-5-2 Complications digestives :

Dans 2 cas, des lithiases vésiculaires sont apparues en cours de traitement par somatostatine de synthèse. Un de ces malades a d'ailleurs dû bénéficier d'une cholécystectomie, alors que chez l'autre, un traitement par acide ursodésoxycholique a été abandonné du fait de son inefficacité.

4 bilans colonoscopiques seulement ont été effectués à la date du 01/06/97 (dont un de mauvaise qualité par défaut de préparation), mais il est prévu que tous les malades se voient très prochainement proposer cet examen. En effet les dernières publications en la matière attirent l'attention sur la forte incidence de néoplasies coliques chez les acromégales (cf 3<sup>ème</sup> partie II-3-2).

Dans notre série, aucun cancer colique n'a cependant encore été découvert. Néanmoins, on retrouve 1 adénome tubulo-villeux de l'angle colique gauche, et 1 diverticulose colique gauche associée à un polype du bas-fond caecal et à une gastrite en mosaïque.

### III-5-3 Complications endocriniennes :

7 malades ont vu leur acromégalie se compliquer de *troubles de la glycorégulation* au fil du temps, alors qu'ils n'en souffraient pas au moment du diagnostic. Parmi les 10 patients présentant un DNID au début, un est devenu insulino-nécessitant, un autre est resté stable, 6 sont rentrés dans l'ordre alors que 2 ont été perdus de vue.

Sur les 7 malades présentant une *insuffisance surrénale* au départ, 5 ont vu leur trouble régresser, alors que dans 2 cas, le recul est insuffisant pour évaluer l'évolution de la fonction corticotrope.

8 patients présentaient un *hypogonadisme* au début : 4 ont vu leur insuffisance gonadotrope disparaître, 3 ont conservé ce trouble et dans un cas, le recul est insuffisant pour juger de l'évolution sur ce plan. Enfin, 2 malades ont vu leur acromégalie se compliquer d'hypogonadisme en cours de suivi, alors que ce trouble n'était pas noté au départ.

4 *hypothyroïdies* étaient notées au départ : 3 ont régressé ; dans 1 cas, le recul est insuffisant. Dans 2 cas, une insuffisance thyroïdienne est apparue en cours de suivi.

1 cas *d'hyperparathyroïdie* avec recul insuffisant est apparu en cours d'évolution.

### III-5-4 Complications hématologiques :

Au total, 4 cas d'anémie apparus au cours du suivi sont relevés, dont une Anémie Réfractaire par Excès de Blastes (AREB).

De plus, on note la survenue d'un cas de gammopathie monoclonale, dont l'exploration n'a pas débouché sur un diagnostic de malignité.

### III-5-5 Complications neuro-rhumatologiques :

Les 2 syndromes du canal carpien signalés au départ ont disparu, avec une intervention chirurgicale bilatérale nécessaire dans 1 cas. Deux autres malades ont présenté ce type de pathologie au cours de l'évolution de leur maladie.

Les céphalées, présentes dans 7 cas au moment du diagnostic, se sont toutes amendées, alors que 2 autres patients en ont allégués en cours de suivi.

### III-5-6 Complications rénales :

Aucune manifestation de colique néphrétique, autre que les deux signalées au début du suivi, n'est notée.

En revanche, un cas d'insuffisance rénale d'étiologie urologique est décrit. Il s'agit d'un patient présentant une hydronéphrose du rein droit avec destruction totale de ce dernier. Des calcifications sont mises en évidence à son niveau. Le rein gauche est globuleux, augmenté de taille, kystique et comportant une dilatation pyélocalicielle. Enfin, l'exploration prostatique montre un aspect hétérogène, des calcifications (néoplasie possible) et une augmentation de poids à 50g.

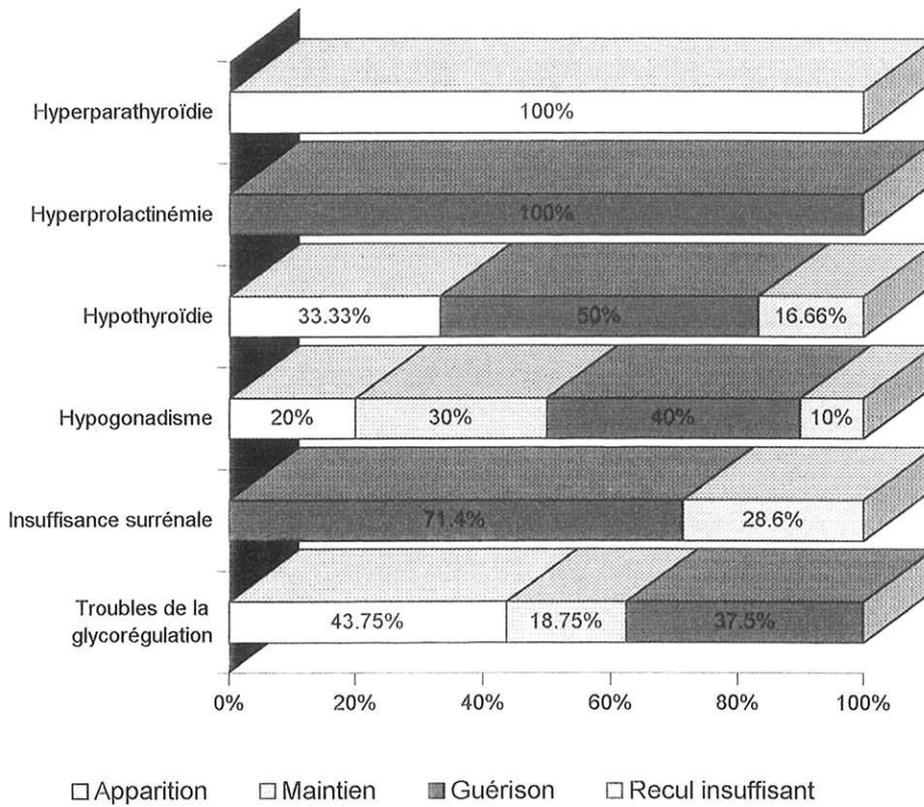
### III-5-7 Décès :

Un seul décès est à déplorer, dû à un accident intercurrent, alors que l'acromégalie n'était pas encore contrôlée. Le patient était alors âgé de 66 ans.

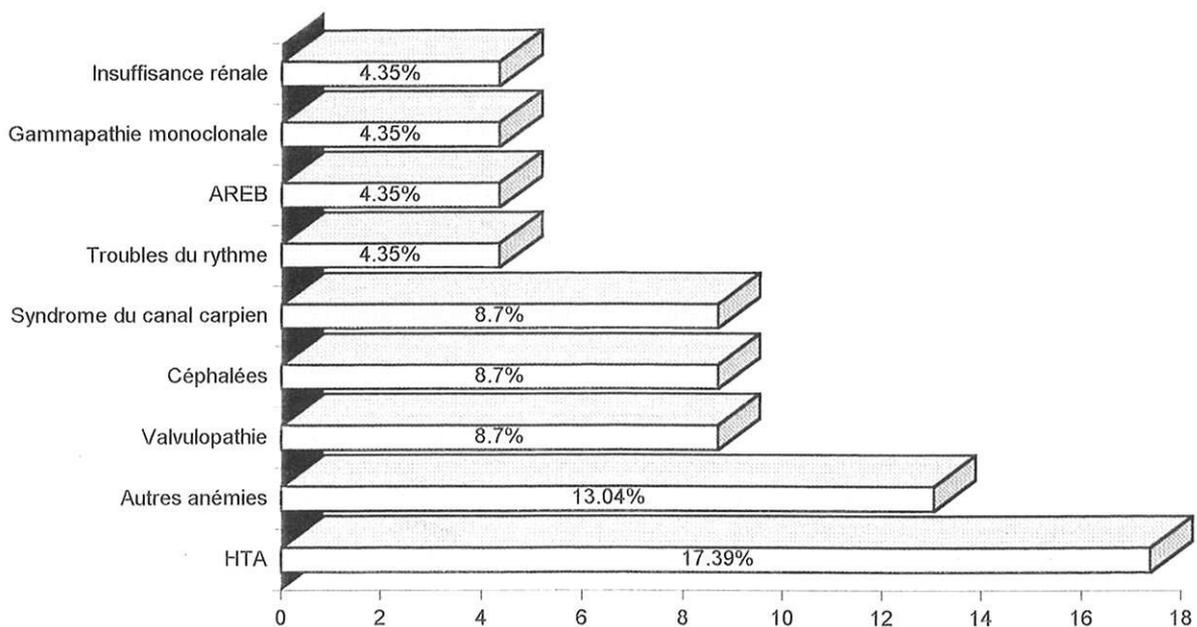
### III-5-8 Grossesse :

Enfin, un heureux événement est survenu chez une patiente alors âgée de 27 ans. La grossesse s'est déroulée normalement et a donné lieu à la naissance d'un enfant tout à fait normal.

## EVOLUTION DES COMPLICATIONS ENDOCRINIENNES :



## DISTRIBUTION DES AUTRES TROUBLES SURVENUS AU COURS DU SUIVI DES 23 MALADES :



**TROISIEME PARTIE**

**DISCUSSION**

**REVUE DE LA LITTERATURE**

## I - INTRODUCTION

Certains des résultats précédemment exposés ont été comparés à des données identiques récentes, constatées dans diverses publications internationales. Ces articles ont été pour une bonne partie obtenus grâce au système informatique Medline, disponible à la bibliothèque de la Faculté de Médecine de Limoges. Les plus récents d'entre eux font état de travaux datant de 1996.

D'autres articles, provenant de la bibliographie de Madame le Professeur VIDAL, ont permis de compléter efficacement ce travail de comparaison.

Dans la mesure du possible, les articles ont été choisis en fonction de la taille de population d'acromégales, sur laquelle l'étude relatée portait. En effet, une série de 23 malades semble constituer une valeur assez importante, comparée à la plupart des séries publiées, et un tri s'est avéré nécessaire pour ne garder que celles ne comportant qu'un nombre voisin de malades. Par ailleurs, des résultats émanant de méta-analyses ont également été utilisés, mais ne doivent être comparés à ceux de notre série qu'avec les réserves d'usage, compte tenu de la grande différence de taille de population et du caractère multicentrique des travaux compilés.

## II - CLINIQUE

### II-1 PRECOCITE DU DIAGNOSTIC (56) :

La plupart des articles relevés dans les publications récentes, font état d'un diagnostic d'acromégalie effectué entre la troisième et la cinquième décennie de vie, avec un délai diagnostique moyen de 10 ans.

Cependant, l'âge d'apparition de la maladie est difficile à préciser tant le début est insidieux et progressif.

Dans notre série, l'âge moyen du diagnostic de la maladie est de 46,13 ans, ce qui est conforme aux données de la littérature. Les éléments relevés dans les 23 dossiers n'ont pas permis d'évaluer le délai diagnostique moyen. Pour ce faire, il aurait fallu disposer de documents photographiques, afin de dater le début des troubles dysmorphiques.

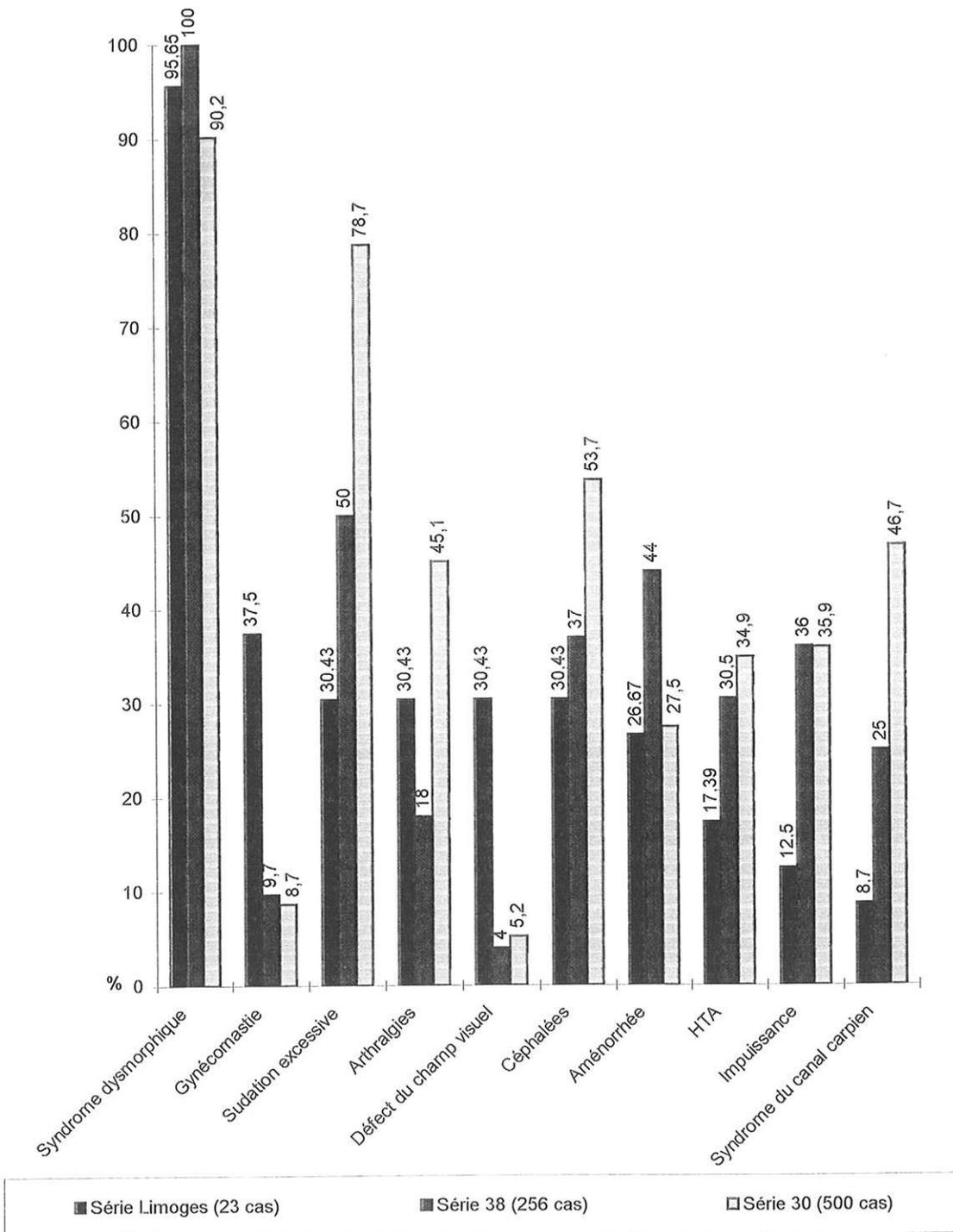
Cependant, la plus forte prévalence de défauts initiaux du champ visuel dans notre série, semblerait indiquer un diagnostic de la maladie plus tardif chez nos malades (cf paragraphe II-2). En effet, ces troubles visuels ne surviennent que lorsque les adénomes sont de taille suffisante, donc après une plus longue évolution.

### II-2 SIGNES PRECOCES (30), (66) :

Un diagramme réunissant deux séries de respectivement 256 et 500 acromégales permet, sur la page suivante, de comparer la prévalence des divers signes et symptômes présents au moment du diagnostic chez ces malades et chez ceux de notre série.

Certains résultats concordent, avec des valeurs comprises pour notre série, dans des fourchettes données par les valeurs des deux autres. C'est le cas pour la prévalence du syndrome dysmorphique et celle des arthralgies.

PREVALENCE DES SIGNES ET SYMPTOMES AU MOMENT DU DIAGNOSTIC  
DANS 3 SERIES D'ACROMEGALES :



Pour d'autres symptômes, les prévalences résultants de la série de Limoges sont hors fourchette, mais proches des valeurs extrêmes de l'une ou l'autre série. C'est le cas de l'aménorrhée, des céphalées, et dans une moindre mesure de l'hypersudation.

En revanche, on constate des disparités parfois importantes dans les prévalences d'un même symptôme selon la série considérée. Ceci est en partie dû à l'importante différence de taille des populations étudiées (rapports allant de 1 à presque 22). Il en est ainsi pour la prévalence du syndrome du canal carpien et celle de l'HTA au moment du diagnostic.

Des arguments complémentaires peuvent expliquer ces grandes différences entre les prévalences :- *du défaut du champ visuel* : diagnostic éventuellement fait plus tard dans la série du CHRU de Limoges (cf. paragraphe II-1), celui-ci recrutant sur une région rurale, où les individus accordent peut-être moins d'importance à un changement de l'aspect physique, et consultent donc plus tard.

- *de la gynécomastie* : initialement, les hommes de notre série présentent plus souvent une gynécomastie. Ceci témoigne là encore, d'une négligence de la part des malades vis-à-vis de leur physique : consultant plus tard, les troubles associés sont plus évolués.

- *de l'impuissance* : les résultats de notre série sont notablement inférieurs à ceux des deux autres. Nos patients éprouveraient-ils une réticence à avouer ce genre de problème ?

## II-3 QUELLES COMPLICATIONS REDOUTER ? COMMENT LES PREVENIR ?

### II-3-1 Complications cardio-vasculaires :

Comme nous l'avons déjà vu, les causes majeures de mortalité chez les acromégales sont les complications cardio-vasculaires, avec une Hypertrophie Ventriculaire Gauche (HVG) retrouvée dans la plupart des cas.

Les données expérimentales suggèrent que ce sont les taux élevés de GH, plus que ceux d'IGF1, qui conduisent à cette HVG. Certains affirment que ces complications sont davantage corrélées à la durée d'évolution de l'acromégalie qu'au taux de GH (56). Des études récentes ont montré une efficacité certaine de l'octréotide

sur l'HVG, avec normalisation des paramètres diastoliques et une amélioration de l'index cardiaque, mais sans diminution de la fraction d'éjection. Ces mécanismes demeurent néanmoins incomplètement élucidés (85).

Le traitement par somatostatine de synthèse semble donc un bon moyen de prévention des complications cardiaques. Cependant, une équipe écossaise (69) a récemment suggéré que le développement d'une réelle déficience en GH, comme résultat du traitement, peut augmenter l'incidence de la mortalité cardio-vasculaire, associée à un hypopituitarisme.

En conséquence, il faudra probablement attendre encore plusieurs années pour apprécier la manière dont les traitements actuels de l'acromégalie, en appliquant des critères de guérison de plus en plus stricts, améliorent la santé et la survie de ces patients (8).

### II-3-2 Complications digestives :

- *Lithiases vésiculaires* : certaines études évoquent une prévalence de 70% chez les acromégales (56), valeur nettement moindre dans notre série, avec 13,04%, soit 2 cas de lithiases vésiculaires avant tout traitement.

- *Cancers coliques* : La GH semble participer à la transformation maligne des cellules au niveau moléculaire (8), les cancers de tous types entraînant selon certains 15% des décès des acromégales (38). Les mécanismes de ces mutations réclament cependant de plus longues études, pour être mieux connus.

Les polypes coliques sont plus fréquemment retrouvés chez les acromégales de plus de 50 ans présentant plus de 6 acrochordons (39), et d'une manière générale, les études les plus récentes démontrent la prévalence nettement accrue des néoplasies coliques chez ces malades (38). C'est pourquoi la réalisation d'une colonoscopie systématique pourrait être utile dans le dépistage des cancers coliques chez les acromégales.

C'est d'ailleurs la politique du service de Médecine Interne A, puisqu'un tel examen est proposé systématiquement à chaque malade depuis quelque temps déjà. Seuls 4 patients en ont bénéficié jusqu'alors, mais un adénome tubulo-villeux de l'angle colique gauche a déjà été mis en évidence.

### II-3-3 Complications thyroïdiennes (8) :

La prévalence du goître est considérablement augmentée chez l'acromégale : il peut même être le symptôme révélateur d'une acromégalie jusque-là méconnue. Il doit être systématiquement recherché chez tout acromégale.

L'IGF1 est le seul facteur de croissance dont le rôle paraisse être démontré.

Le cancer papillaire thyroïdien multifocal est plus fréquent chez ces malades que dans la population générale.

Nous n' avons cependant pas eu à déplorer de telles complications dans notre série.

### II-3-4 Autres complications (8) :

Les manifestations musculo-squelettiques ne sont pas rares, avec en particulier une atteinte des grosses articulations, notamment celle de l'épaule. Un recours à la chirurgie prothétique est même parfois nécessaire. Cela n'a pas été le cas chez le malade de la série présentant une capsulite rétractile des deux épaules : le traitement médical a suffi à faire régresser les troubles.

Le syndrome d'apnée du sommeil est une complication relativement fréquente d'après un article récent : seuls 8,7% des malades de la série en étaient atteints. Ce syndrome ne doit cependant pas être sous-estimé, car il peut entraîner par lui-même un retentissement cardio-vasculaire s'ajoutant aux risques cardio-vasculaires de la maladie. Son traitement peut passer par une assistance respiratoire à domicile, à pression positive. Aucun des malades de notre série n'a eu besoin de ce type d'aide. L'administration d'octréotide a prouvé son efficacité dans la régression de ce trouble. Néanmoins, les apnées du sommeil peuvent persister en dépit de la normalisation des taux de GH et peuvent nettement s'améliorer même s'il n'existe qu'une rémission partielle sur le plan biochimique (9).

Un risque accru de méningiome a été décrit dans une publication de 1984 (19), ainsi qu'une prévalence plus élevée d'apoplexie hypophysaire chez les acromégales, par rapport à la population générale. Si aucun méningiome n'a été constaté dans notre série, un cas d'apoplexie certaine est en effet répertorié et un autre suspecté.

### III - PARACLINIQUE

#### III-1 SYNDROME TUMORAL :

##### III-1-1 Complications ophtalmologiques :

Le problème des altérations du champ visuel a déjà été abordé.

Il reste à parler des paralysies oculo-motrices. En effet, de nombreuses études font état de diplopie avec atteinte préférentielle de la VI<sup>ème</sup> paire crânienne, en cas d'apoplexie hypophysaire ou d'extension au sinus caverneux (39).

La série de Limoges est riche en adénomes invasifs (6 en tout), avec même une extension au lobe temporal gauche, dans un cas, corroborant l'hypothèse d'un diagnostic plus tardif chez nos malades.

##### III-1-2 Imagerie : supériorité de l'IRM sur le scanner :

Grâce aux coupes coronales et aux coupes sagittales qu'elle permet d'effectuer, l'IRM est un examen bien supérieur au scanner dans l'imagerie des adénomes hypophysaires. Sa sensibilité est globalement deux fois supérieure.

Même si elle visualise moins bien les structures osseuses que le scanner, elle présente une série d'avantages par rapport à cette technique :

- Le patient est installé dans une position plus confortable, ne nécessitant pas une hyperextension cervicale d'autant plus difficile à obtenir que les acromégales souffrent fréquemment d'arthrose rachidienne: la qualité des images obtenues s'en trouve ainsi améliorée. En revanche, l'examen sera impossible à réaliser chez les patients claustrophobes, de par les exigences mêmes de la technique (tunnel étroit, acquisition lente des images : 20 à 30 mn).

- Les images IRM sont moins fréquemment parasitées que celles obtenues par tomographie du fait des artefacts créés par les différents matériaux métalliques employés pour les soins dentaires (couronnes, plombages, matériel d'orthodontie).

- Les risques iatrogènes sont moindres avec l'IRM : l'injection de gadolinium évite les problèmes dus à l'utilisation des produits de contraste iodés, comme les réactions allergiques, une éventuelle altération de la fonction rénale, les néphropathies interstitielles avec acidose lactique en raison de traitement par antidiabétique oral (ce qui est fréquent chez les acromégales).

- L'IRM permet de mieux visualiser le chiasma optique que le scanner, et de mieux différencier les anévrismes des carotides internes des masses tumorales hypophysaires. Enfin, l'IRM permet de mieux identifier une apoplexie hypophysaire (39).

### III-2 LES AUTRES LIGNEES HYPOPHYSAIRES (38), (39) :

L'hypopituitarisme constitue une complication fréquente de l'acromégalie. Les déficits hypophysaires peuvent être dissociés avec, par ordre de prévalence décroissante : hypogonadisme, hypothyroïdie et insuffisance cortico-surrénalienne. Dans notre série, cet ordre n'est pas entièrement respecté avec des prévalences respectives de 40%, 25% et 35%.

Dans 20 à 30% des cas, une hyperprolactinémie est constatée. Elle est soit due à un adénome plurisécrétant, soit à une compression de la tige pituitaire, empêchant la dopamine provenant de l'hypothalamus d'atteindre l'hypophyse et donc de freiner la sécrétion lactotrope. Dans notre série, cette répercussion endocrinienne se retrouve dans 30,43%, résultat tout à fait conforme à la littérature.

## IV - TRAITEMENT

### IV-1 PLACE DU TRAITEMENT CHIRURGICAL (38) :

La chirurgie entraîne un taux de réussite élevé en cas de micro-adénome (diamètre < 10mm), avec un résultat bénéfique sur la sécrétion de GH dans 75% des cas. Ce taux de réussite s'avère d'autant plus faible, que les adénomes à réséquer sont plus volumineux et invasifs : le risque de laisser du tissu tumoral en place est en effet d'autant plus grand (59).

Notre série comporte 6 guérisons sur 18 interventions pratiquées, soit 33% de taux de réussite. Connaissant la forte proportion de macro-adénomes (diamètre > 10mm) chez nos malades (56,52%), ce résultat peut être considéré comme tout à fait satisfaisant et reflète la qualité de la chirurgie pratiquée.

La voie d'abord de prédilection, d'après la totalité des publications, est la voie transsphénoïdale (39), (8), (1), (11). La voie d'abord haute est à réserver aux très volumineux adénomes avec expansion suprasellaire et envahissement important des structures anatomiques avoisinantes. C'est d'ailleurs ce qui a été pratiqué pour la malade de Djibouti, son adénome envahissant même le lobe temporal gauche.

En fait, il ressort de toutes ces études, que la chirurgie doit être pratiquée autant que faire se peut, dans la mesure où les résultats immédiats sont d'autant meilleurs que la taille de l'adénome est faible.

### IV-2 PLACE DU TRAITEMENT MEDICAL :

#### IV-2-1 Avant chirurgie :

Une étude américaine (53) relate les effets bénéfiques d'un traitement par octréotide, préalable à la chirurgie : les résultats chirurgicaux sont significativement meilleurs après cette prémédication. Une autre étude a montré un bénéfice comparable en utilisant de la bromocriptine (52).

Une seule patiente de notre série s'est trouvée dans cette dernière situation, avec d'ailleurs une guérison à la clef.

#### IV-2-2 Après chirurgie :

Une étude britannique (43) a démontré que le recours à un traitement médical postopératoire, était davantage lié à un taux élevé de GH avant chirurgie, qu'à la taille de l'adénome opéré.

15 de nos patients ont au moins bénéficié d'un traitement médical postopératoire, dont 13 initialement traités par bromocriptine. Un d'entre eux a dû secondairement prendre de l'octréotide devant les effets indésirables du Parlodel°, devenus rédhibitoires.

2 malades de plus, ont été initialement traités par octréotide. Sur ces deux derniers patients, un a dû passer à la forme retard du lanréotide en raison de l'inconfort inhérent à l'injection pluriquotidienne de Sandostatine°.

1 seul patient a initialement bénéficié de lanréotide dans sa forme retard, mais a secondairement dû prendre du Norprolac° en raison d'une mauvaise tolérance digestive de la Somatuline°.

#### IV-2-3 Différences d'efficacité entre octréotide, lanréotide et bromocriptine :

Une étude française a montré en 1994 (63) que lanréotide et octréotide conduisaient à un contrôle identique de la sécrétion de GH, chez la plupart des acromégales.

Certains (1) ont même conclu à une efficacité identique entre octréotide chirurgie et radiothérapie, tout en reconnaissant que le traitement chirurgical devait rester le traitement de première intention de la maladie.

Enfin, certains pensent que l'efficacité de la bromocriptine est accrue par l'adjonction d'octréotide (48) alors que d'autres (33) ont jugé cet effet négligeable. Des études plus approfondies devraient permettre d'élucider la question.

#### IV-2-4 Complications du traitement médical :

La survenue de *lithiases vésiculaires* constitue une des complications les plus fréquentes, chez les acromégales traités par somatostatine de synthèse. Il n'y a pas de relation établie entre la posologie d'octréotide administrée et la formation de ces lithiases (68), (84).

Une étude a cherché à évaluer l'intérêt d'un traitement préventif par acide ursodésoxycholique chez les malades recevant de l'octréotide (62) : cet intérêt n'a pas pu être formellement prouvé.

Il faut signaler dans notre série, un cas de lithiases vésiculaires induites par octréotide, rebelles au traitement par acide ursodésoxycholique, qui a d'ailleurs dû être abandonné devant son inefficacité.

Un article récent (67) décrit les pertes de cheveux sous octréotide comme un possible effet secondaire de ce traitement. Aucun de nos patients n'a cependant eu à déplorer ce genre d'effet indésirable.

Enfin, de manière encore plus anecdotique, un cas de désensibilisation vis-à-vis de l'octréotide après un traitement à long terme, a été récemment rapporté chez une acromégale de 33 ans (37). Jusqu'à présent, aucun élément biologique de la série ne laisse présager ce type d'évolution chez un de nos patients.

#### IV-2-5 Evaluation de l'efficacité du traitement :

Le traitement à long terme des acromégales avec des somatostatines de synthèse, réduit efficacement les taux de GH et d'IGF1, mais ne garantit pas toujours une amélioration significative du métabolisme glucidique (13), ce que nous constatons d'ailleurs dans notre série, avec une forte prévalence de troubles de la glycorégulation, quel que soit le type de traitement employé.

C'est pourquoi, le traitement par somatostatine de synthèse requiert un ajustement individuel de la posologie, ainsi qu'une surveillance attentive du métabolisme glucidique.

Par ailleurs, l'efficacité anti-sécrétoire de ces traitements peut être suivie en ambulatoire, par un dosage combiné de GH urinaire et d'IGF1 sérique. Les mesures du

taux de GH sérique peuvent être réservées aux patients présentant des résultats discordants (6).

Enfin, une étude récente, a montré que l'administration d'octréotide diminuait de manière significative la masse maigre de l'individu traité (36). Cette diminution est corrélée à la diminution du volume des pieds. De simples tests cliniques peuvent donc servir à juger de l'efficacité d'un traitement par octréotide d'une acromégalie active.

#### IV-3 RADIOTHERAPIE : INDICATIONS (45) :

D'après les articles publiés, cette technique n'est employée que :

- lorsque les tumeurs sont inopérables, soit pour des raisons techniques, soit pour des raisons générales ;
- lorsque l'adénomectomie est considérée comme incomplète ;
- lorsqu'il s'agit d'adénomes récidivants, même si une deuxième intervention chirurgicale a permis une exérèse complète.

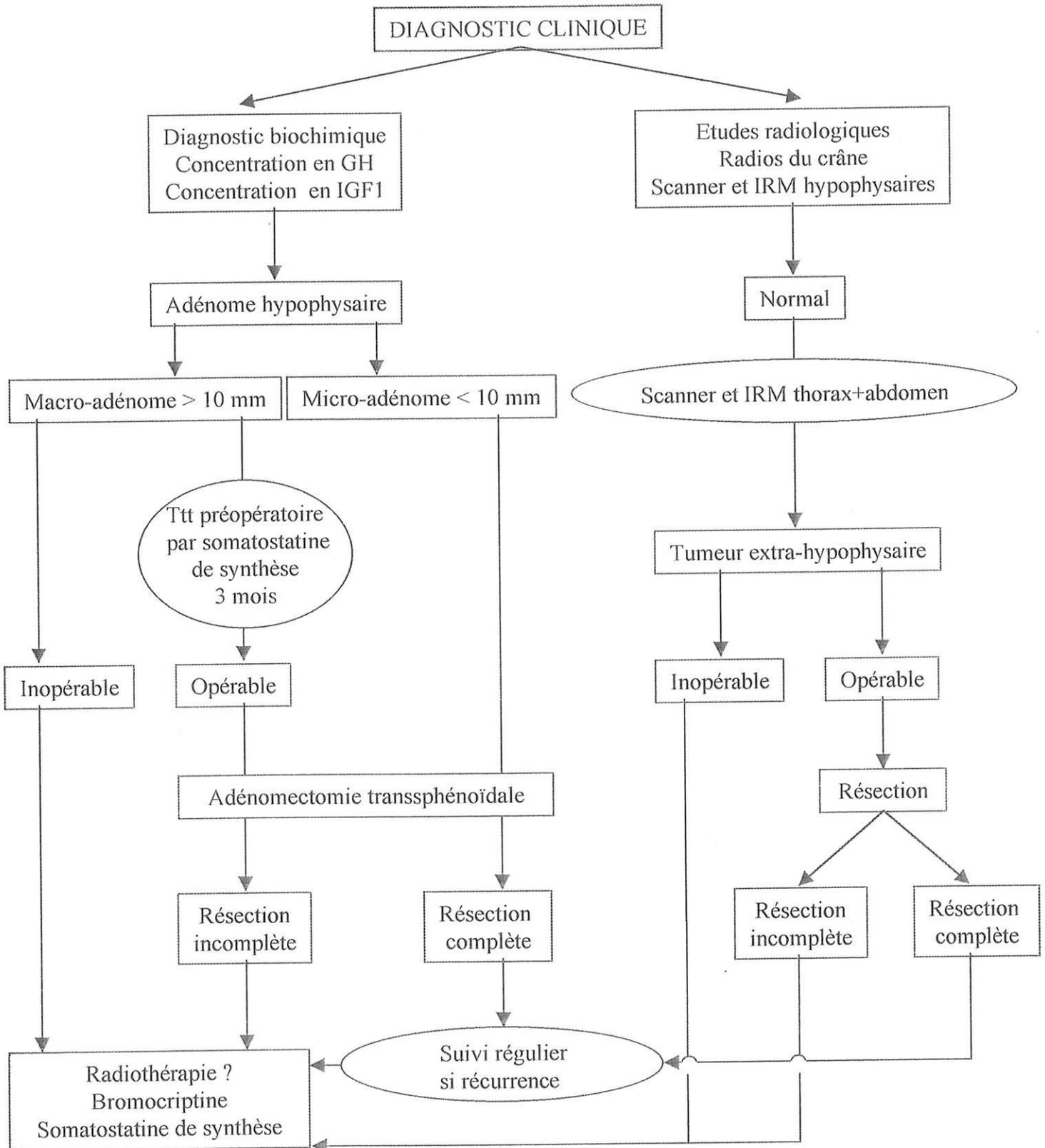
Dans notre série, force est de constater les effets bénéfiques de la radiothérapie adjuvante sur la sécrétion de GH. Sur 4 radiothérapies effectuées en complément de chirurgie, 2 ont permis de diminuer les taux de GH jusque-là trop élevés. A ces 2 cas, il faut adjoindre celui où seule la radiothérapie a été utilisée, et où la patiente ne montrait qu'un taux modérément élevé de GH, en outre non stimulable par le test dynamique à la TRH.

#### IV-4 PERSPECTIVES (59) :

Comme les connaissances des bases génétiques de l'acromégalie augmentent, de nouvelles méthodes de screening et une possible prévention de la maladie pourraient être mises au point à l'avenir.

Les progrès de l'imagerie et l'amélioration de techniques chirurgicales stéréotaxiques pourraient permettre une meilleure prise en charge de l'acromégalie dans un futur proche.

## SCHEMA THERAPEUTIQUE DE L'ACROMEGALIE (38) :



## V - EVOLUTION

### V-1 NOUVEAUX CRITERES DE GUERISON (38,43) :

Les buts du traitement sont les suivants:

- Normalisation de la sécrétion de GH,
- Réduction de la masse tumorale,
- Correction des complications visuelles et neurologiques,
- Préservation de la fonction hypophysaire ,
- Prévention de la récurrence locale.

Jusqu'à récemment, un taux de GH < 5 ng/ml affirmait la guérison.

Mais il s'agit d'un taux arbitraire qui ne rend pas compte des taux de GH intégrés sur 24 heures ou des taux sériques d'IGF1, reflétant le vrai statut du malade. Cette valeur de 5 ng/ml ne fut en fait adoptée que par consensus général.

Compte tenu de l'instabilité des concentrations de GH sur 24 heures, quelques séries ne tiennent compte que des chutes du pourcentage moyen des taux de GH.

Une approche possible est de définir la normalisation en des termes quantitatifs ou qualitatifs, ou d'utiliser des taux circulants d'IGF1 comme index de l'activité biologique de la GH.

Ainsi, une évaluation quantitative de la sécrétion normale de GH, est obtenue en définissant un débit normal, en termes de concentration moyenne de GH sur 24 heures. Ceci nécessite des mesures détaillées des taux de GH sur 24 heures chez des sujets sains, afin d'établir une gamme normale de taux. Ainsi, HO et son équipe ont défini un taux normal moyen de 2,2 ng/ml de GH et de 0,4 à 1,6 U/ml d'IGF1 sur 24 heures (40).

Une autre approche est de définir la normalité comme une complète restauration du rythme circadien de la sécrétion de GH, comme l'obtention de taux indétectables pendant la journée, des décharges pendant le sommeil et un modèle dans lequel le débit nocturne excède le diurne.

Enfin, et peut-être le plus important en termes biologiques, la normalisation des marqueurs de l'activité de la GH, c'est-à-dire du taux d'IGF1 circulant, est à prendre en compte.

Le traitement médical devrait diminuer les taux de GH à des valeurs indétectables pendant 75% du temps sur 24 heures, avec une normalisation concomitante des taux d'IGF1.

Echouer dans l'obtention de ces critères revient à contrôler plutôt qu'à guérir l'acromégalie.

Dans ces conditions, le nombre de malades guéris dans notre série est affecté, mais tout au moins peut-on les considérer comme bien contrôlés par les thérapeutiques médicales employées.

#### V-2 MORTALITE :

L'espérance de vie des acromégales est diminuée d'une dizaine d'années, soit un âge moyen de décès entre 57 et 64 ans (8).

50% d'entre eux meurent au cours de leur cinquième décennie de vie : les hommes meurent plutôt de complications cardio-vasculaires et les femmes d'accidents vasculaires cérébraux (39). Cependant, les complications cardio-vasculaires constituent la première cause de mortalité des acromégales (56).

Notre série ne comporte qu'un décès. Le patient, alors âgé de 66 ans, est mort lors d'un accident intercurrent, la durée du suivi étant de 7 ans. Il était alors traité par Parlodel°, après chirurgie ayant nécessité une reprise, complétée de radiothérapie.

Actuellement, 14 de nos patients ont plus de 50 ans, dont 12 plus de 60. La plupart sont au moins contrôlés par traitement médical, quand ils n'ont pas été guéris par chirurgie et/ou radiothérapie.

Ces résultats paraissent tout à fait encourageants, quand on les compare aux taux moyens de mortalité, d'autant plus que le retard diagnostique semble plus élevé dans notre série.

## CONCLUSION

La série d'acromégales suivis par le Service de Médecine Interne A, constitue une population intéressante à observer, en raison du nombre de malades qui la composent. En effet, assez rares sont les séries de taille comparable ou supérieure retrouvées dans la bibliographie.

Les prévalences des diverses complications, habituellement rencontrées dans cette maladie, sont globalement comparables à celles relevées dans d'autres travaux, tant au moment du diagnostic, qu'en cours d'évolution.

La plupart des patients de la série, ont bénéficié d'un traitement chirurgical en première intention. Le traitement médical complémentaire, lorsqu'il s'est avéré nécessaire, a plutôt consisté en l'administration de bromocriptine, que de somatostatine de synthèse. Cependant, cette dernière est appelée à prendre une plus grande place dans la prise en charge de l'acromégalie, si l'on en croit les plus récentes publications.

Néanmoins, les résultats encourageants obtenus grâce à la radiothérapie, à Limoges, méritent que l'on se penche avec davantage d'attention sur ce type de traitement, malgré toutes les complications qu'on lui connaît.

Malgré un diagnostic plutôt tardif chez nos malades, et des critères de guérison de plus en plus stricts, les résultats obtenus en terme de longévité témoignent de la qualité de la prise en charge de la maladie, de son suivi et de ses complications.

**BIBLIOGRAPHIE :**

- 1- Acromegaly Therapy Consensus Development Panel;**  
Consensus Statement: Benefits Versus Risks of Medical Therapy for Acromegaly.  
Am. J. Med. **1994** ; 97 : 468-473.
- 2- ALEXANDER L, APPLETON D, HALL R, ROSS WM, WILKINSON R.**  
Epidemiology of acromegaly in the Newcastle region.  
Clin. Endocrinol. **1980** ; 12 : 71-79.
- 3- AROSIO M., MACCHELLI S., ROSSI CM., CASATI G, BIELLA O., FAGLIA G.**  
Effects of treatment with octreotide in acromegalic patients-a multicenter Italian study.  
European J. Endocrinol. **1995** ; 133(4) : 430-439.
- 4- ASA SL, SCHEITHAUER BW, BILBAO JM et al.**  
A case of hypothalamic acromegaly : a clinicopathological study of six patients with hypothalamic gangliocytomas producing growth hormone-releasing factor.  
J. Clin. Endocrinol. Metab. **1984** ; 58 : 796-803;
- 5- BARKAN AL, BEITINS IZ, KELCH RP.**  
Plasma insulin-like growth factor 1/Somatomedin C in acromegaly: correlation with the degree of growth hormone hypersecretion.  
J. Clin. Endocrinol. Metab. **1988** ; 67 : 69-73.

**6- BATES AS., EVANS AJ., JONES P., CLAYTON RN.**

Assessment of GH status in acromégaly using serum growth hormone, serum insulin-like growth factor-I and urinary growth hormone excretion.

Clin. Endocrinol. **1995** ; 42 : 417-423

**7- BECK P, PARKER ML, DAUGHADAY WH.**

Paradoxical hypersecretion of growth hormone in response to glucose.

J. Endocrinol. Metab. **1966** ; 26 : 463-469.

**8- BECKERS A.**

Acromégalie : conséquences de l'hypersomatotropisme

**1995.**

**9- BENGTTSSON BA EDEN S, ERNEST I, ODEN A, SJÖGREN B.**

Epidemiology and long-term survival in acromegaly.

Acta. Med. Scand. **1988** ; 223 : 327-335.

**10- BERCOVICI JP, MABIN D, MAUDELONDE T et coll.**

Adénome hypophysaire sécrétant de l'hormone somatotrope : gigantisme et neuropathie périphérique, une observation.

Presse Méd. **1984** ; 13 : 1885-1888.

**11- BOUCEKKINE C, CATUS F, BLUMBERG-TICK J, PHOLSENA M,  
CHANSON P, SCHAISON G.**

Traitement de l'acromégalie par un nouvel analogue de la somatostatine, le lanréotide à action prolongée.

Ann. Endocrinol. **1994** ; 55 : 261-269.

**12-** BRAUN M, ROLAND J, MORET C, PICARD L.

Exploration IRM de l'axe hypothalamo-hypophysaire.

Ann. Endocrinol. ; **1992** ; 53 : 162-172.

**13-** BREIDERT M., PINZER T., WILDBRETT J., BORNSTEIN SR., HANEFELD M.

Long term effect of octreotide in acromegaly on insulin resistance

Horm. Metab. Res. **1995** ; 27(5) : 226-230.

**14-** BRUE T, PELLEGRINI I, GUNZ G, MORANGE I, DEWAILLY D, BROWNELL J, ENJALBERT A, JAQUET P.

Effect of dopamine agonist CV 205-502 in human prolactinomas resistant to bromocriptine.

J. Clin. Endocrinol. Metab. **1992** ; 74 : 577-584.

**15-** BUSE J, BUSE MG, ROBERTS WJ.

Eosinophilic adenoma of the pituitary and carcinoid tumor of the rectosigmoid area.

J. Clin. Endocrinol. Metab. **1961** ; 21 : 735-738.

**16-** CADIEUX RJ, KALES A, SANTEN RJ, BIXLER EO, GORDON R.

Endoscopic findings in sleep apnea associated with acromegaly.

J. Clin. Endocrinol. Metab. **1982** ; 55 : 18-22.

**17-** CAMPINO C., SZECOWKA J., LOPEZ JM., SERON-FERRE M.

Bioactive GH-like immunoglobulins G in active acromegaly: response to long-term treatment with bromocriptine.

Clin. Endocrinol. **1995** ; 43 : 111-116.

**18- CAPLAN RH, KOOB L, ABELLER RM, PAGLIARA AS, KOVACS K, RANDALL R.**

Cure of acromegaly by operative removal of an islet cell tumor of the pancreas.  
Am. J. Med. **1978** ; 64 : 874-882.

**19- CARDOSO ER., PETERSON EW.,**

Pituitary apoplexy: a review.

Neurosurgery **1984** ; 14 : 363-373.

**20- CARON P., COGNE M., GUSTHIOT-JOUDET B., WAKIM S., CATUS F., BAYARD F.**

Intramuscular injections of slow-release lanreotide (BIM 23014) in acromegalic patients previously treated with continuous subcutaneous infusion of octreotide (SMS 201-995).

European J. Endocrinol. **1995** ; 132(3) : 320-325;

**21- CHANSON P, TIMSIT J, MASQUET C et al.**

Cardiovascular effects of the somatostatin analog octreotide in acromegaly.

Ann. Intern. Med. **1990** ; 113 : 921-925.

**22- CIRIC I, MIKHAEL M, STAFFORD T, LAWSON L, GARCES R.**

Transsphenoidal microsurgery of pituitary macroadenomas with long term follow up results.

J. Neurosurg. **1983** ; 59 : 395-401.

**23- CLEMMONS DR, Van WIK JJ, RIDGWAY EC et al.**

Evaluation of acromegaly by radioimmunoassay of somatomedin C.

N. Engl. J. Med. **1979** ; 301 : 1138-1142.

**24- CORENBLUM B, LEBLANC FE, WATANABE M.**

Acromegaly with an adenomatous pharyngeal pituitary.

JAMA. **1980** ; 243 : 1456-1457.

**25- CROISIER JC, AZERAD E, LUBETZKI J.**

L'adénomatoze polyendocrinienne (syndrome de Wermer).

Revue de la littérature. Sem. Hôp. Paris **1976** ; 47 : 494-525.

**26- DAUGHADAY WH, STARKEY RH, SALTAM S, GAVIN III JR, MILLS-DUNLAP P, HEATH-MONNIG E.**

Characterization of serum growth hormone (GH) and insuline-like growth factor I in active acromegaly with minimal elevation of serum GH.

J. Clin. Endocrinol. Metab. **1987** ; 65 : 617-623.

**27- DAUGHADAY WH.**

Extreme gigantism. Analysis of growth velocity and occurrence of severe peripheral neuropathy and neuropathic arthropathy (Charcot joints).

N. Engl. J. Med. **1977** ; 297 : 1267-1269.

**28- DAVIDOFF LM.**

Studies in acromegaly. The anamnesis and symptomatology in one hundred cases.

Endocrinology **1926** ; 10 : 461-483.

**29- DURANTEAU L; CHANSON P, AUBERT H, KUHN JM, WOLF LM, WARNET A, LUBETZKI J.**

Efficacité et tolérance du CV 205-502 comparé à la bromocriptine dans le traitement des hyperprolactinémies.

Ann. Endocrinol. **1994** ; 55 : 49-50 (abs. p56).

**30- EZZAT S., FORSTER MJ., BERCHTOLD P., REDELMEIER DA., BOERLIN V., HARRIS AG.**

Acromegaly: Clinical and Biochemical Features in 500 Patients.

Medicine **1994** ; 73(5) : 233-239.

**31- EZZAT S., KONTOGEORGAS G, REDELMEIER DA., HORWATH E., HARRIS A.G., KOVACS K.**

In vivo responsiveness of morphological variants of growth hormone-producing pituitary adenomas to octrotide.

European J. Endocrinol. **1995** ; 133(6) : 686-690.

**32- EZZAT S., REDELMEIER DA., GNEHM M., HARRIS A.G.**

A Prospective multicenter octreotide dose response study in the treatment of acromegaly.

J. Endocrinol. Invest. **1995** ; 18 : 364-369.

**33- FREDSTORP L., KUTZ K., WERNER S.**

Treatment with octreotide and bromocriptine in patients with acromegaly: an open pharmacodynamic interaction study.

Clin. Endocrinol. **1994** ; 41 : 103-108.

**34- GIROD C, MAZZUCA M, TROUILLAS J et al.**

Light microscopy, fine structure and immunohistochemistry studies of 278 pituitary adenomas. In Derome PJ, Jedinak CP, Peillon F eds. Pituitary adenomas : biology, physiopathology and treatment.

Asclepios Publishers. Paris. **1980** ; pp 3-18.

**35- GRIGSBY PW, STOKES S, MARKS JE, SIMPSON JR.**

Pronostic factors and results of radiotherapy alone in the management of pituitary adenomas.

Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. **1988** ; 15 : 1103-1110.

**36- HANSEN TB., GRAM J., BJERRE P., HAGEN C., BOLLERSIEV J.**

Body composition in active acromégaly during treatment with octreotide: a double-blind, placebo-controlled cross-over study.

Clin. Endocrinol. **1994** ; 41 : 323-329.

**37- HARAGUCHI K., OHTAKA M., TAKAZAWA K., ENDO T., ONAYA T.**

Desensitization to somatostatin analogue (octreotide) observed in a patient with acromégaly.

Endocrine Journal. **1995** ; 42(2) : 295-300.

**38- HARRIS AG**

Acromegaly

M.D. Juin **1991**

**39- HENNESSEY JV., JACKSON IM.**

Clinical features and differential diagnosis of pituitary tumours with emphasis on acromégalics.

Clin. Endocrinol. Metab. **1995** ; 9(2) : 271-314.

**40- HO K, EVANS WS., BLIZZARD RM. et al.**

Effects of sex and age on the 24 H profile on GH secretion in man: importance of endogenous estradiol.

J. Clin. Endocrinol. Metab. **1987** ; 64 : 51-58.

**41- HUSSAINI SH., PEREIRA SP., MURPHY GM., KENNEDY C., WASS JAH., BESSER GM., DOWLING RH.**

Composition of gall bladder associated with octrotide: response to oral ursodeoxycholic acid.

Gut. **1995** ; 36(1) : 126-132.

**42- ITUARTE EA, PETRINI J, HERHSMAN JM.**

Acromegaly and colon cancer.

Ann. Intern. Med. **1984** ; 101 : 627-628.

**43- JENKINS D., O'BRIEN I., JOHNSON A., SHAKESPEAR R., SHEPPARD M.C., STEWART P.M.**

The Birmingham pituitary database: auditing the outcome of the treatment of acromegaly.

Clin. Endocrinol. **1995** ; 43 : 517-522.

**44- KLEINSCHMIDT-DEMASTERS BK.**

Necrotizing brainstem leukoencephalopathy six weeks following radiotherapy.

Clin. Neuropathol. **1995** ; 14 : 63-68.

**45- KNOPS E., PERNECZKY A., KITZ K., WILD A.**

The need for adjunctive focused radiation therapy in pituitary adenomas.

Acta Neurochir. **1995** ; 63 : 81-84.

**46- KOOP BL., HARRIS A.G., EZZAT S.**

Effect of octreotide on glucose tolerance in acromegaly

European J. Endocrinol. **1994** ; 130(6) : 581-586.

**47- KOVACS K, HORVATH E.**

Pathology of pituitary tumors.

Endocrinol. Metab. Clin. North. Am. **1987** ; 16 : 529-551.

**48- KVISTBORG FLOGSTAD A., HALSE J., GRASS P., ABISCH E., DJOSELAND O., KUTZ K., BODD E., JERVELL J.**

A comparison of octreotide, bromocriptine, or a combination of both drugs in acromegaly.

J. Clin. Endocrinol. Metab. **1994** ; 79(2) : 461-465.

**49- LAMBERTS SWJ, REUBI JC, KRENNING EP.**

Somatostatin analogs in the treatment of acromegaly.

Endocrinol. Metabol. Clin. North. America **1992** ; 21 : 737-752.

**50- LAMBERTS SWJ, VAN DER LELY AJ, DE HERDER WW, HOFLAND LJ.**

Octreotide.

New Engl. J. Med. 25 Janv. **1996** : 246-254.

**51- LIE JT, GROSSMAN SJ.**

Pathology of the heart in acromegaly : anatomic findings in 27 autopsied patients.

Am. Heart. J. **1980** ; 100 : 41-52.

**52- LLOYD H.M., JACOBI J.M., WILLGOSS D.A.**

DNA synthesis by pituitary tumours, with reference to plasma hormone levels and to effects of bromocriptine.

Clin. Endocrinol. **1995** ; 43 : 79-85.

**53- LUCAS-MORANTE T., GARCIA-URIA J., ESTRADA J., SAUCEDO J., CABELLO A., ALCOMIZ J., BARCELO B.**

Treatment of invasive growth hormone pituitary adenomas with long acting somatostatin analog SMS 201-995 before transsphenoidal surgery.

J. Neurosurgery. **1994** ; 81(1) : 10-14.

**54- LUIZZI A, CHIODINI PG, BOTALLA L et al.**

Inhibitory effect of L-Dopa on GH release in acromegalic patients.

J. Endocrinol. Metab. **1972** ; 35 : 941-943.

**55- LUIZZI A, CHIODINI PG, BOTALLA L et al.**

Decreased plasma growth hormone levels in acromegalics following CB 154 (2-br-alpha-ergocryptine) administration.

J. Clin. Endocrinol. Metab. **1974** ; 38 : 910-912.

**56- MAUGANS TA, COATES ML.**

Diagnosis and Treatment of Acromegaly.

Am. Fam. Physic. **1995** ; 52 : 207-213.

**57- Mc COLLOUGH WM, MARCUS RB, RHOTON AL, BALLINGER WE, MILLION RR.**

Long-term follow up of radiotherapy for pituitary adenoma : the absence of late recurrence after > 4500 cGY.

Int. J. Radiation oncology Biol. Phys. **1991** ; 21 : 607-614.

**58- MELMED S, EZRIN C, KOVACS K, GOODMAN RS, FROHMAN LA.**

Acromegaly due to secretion of growth hormone by an ectopic pancreatic islet-cell tumor.

N. Engl. J. Med. **1985** ; 312 : 9-17.

**59-** MELMED S, HO K, KLIBANSKI A, REICHLIN S, THORNER M.

Recent Advances in Pathogenesis, Diagnosis, and Management of Acromegaly.  
J. Clin. Endocrinol. Metab. **1995** ; 3395-3402.

**60-** MELMEDS S.

Acromegaly.

N. Engl. J. Med. **1990** ; 322 : 966-977.

**61-** MIYAZAKI R., YOSHIDA T., SAKANE N., YASUDA T., UMEKAWA  
T., KONDO M., SHIMATSU A., HISUKA N., SANO T.

Acromegalic Gigantism with Low Serum Level of Growth Hormone and Elevated  
Serum Insulin-Like Growth Factor-I

Int. Med. **1995** ; 34 (3) : 183-187.

**62-** MONTINI M., GIANOLA D., PAGANI MD., PEDRONCELLI A., CALDARA  
R., GHERARDI F., LANCRANJAN I., PAGANI F.

Cholelithiasis and acromegaly: therapeutic strategies.

Clin. Endocrinol. **1994** ; 40 : 401-406.

**63-** MORANGE I., DE BOISVILLIERS F., CHANSON P., LUCAS B., DEWAILLY  
D., CATUS F., THOMAS F., JAQUET P.

Slow release lanreotide treatment in acromegalic patients previously normalized by  
octreotide.

J. Clin. Endocrinol. Metab. **1994** ; 79(1) : 145-151.

**64-** MOREAU SC, MURPHY WA, COY DH.

Comparaison of Lanreotide (BIM-23014) and somatostatin on endocrine and exocrine  
activities in the rat.

Drug. Develop. Res. **1991** ; 22 : 79-93.

**65- MURPHY WA, HEIMAN ML, LANCE VA, MEZO I, COY DH.**

Octapeptid analogs of somatostatin exhibiting greatly enhanced in vivo and in vitro inhibition of growth hormone secretion in the rat.

Biochem. Biophys. Res. Commun. **1985** ; 132 : 922-928.

**66- NABARRO JDN.**

Acromegaly

Clin. Endocrinol. **1987** ; 26 : 481-512.

**67- NAKAUCHI Y., KUMON Y., YAMASAKI H., TAHARA K., KURISAKA M., HASHIMOTO K.**

Scalp hair loss caused by octreotide in a patient with acromégaly: a case report.

Endocrine Journal. **1995** , 42(3) : 385-389.

**68- NEWMAN CB., MELMED S., SNYDER PJ., YOUNG WF., BOYAJY LD., LEVY R. et coll.**

Safety and efficacy of long term octreotide therapy of acromegaly: results of a multicenter trial in 103 patients. A clinical research center study.

J. Clin. Endocrinol. Metab. **1995** ; 80(9) : 2768-2775.

**69- O'HALLORAN DJ., SHALET SM.**

Acromegaly: unravelling a complexe disease.

Growth. Regul. **1995** ; 5(3) : 119-124.

**70- PAGESY P, LI JY, RENTIER-DELRUE F et al.**

Growth hormone and somatostatin gene expression in pituitary adenomas with active acromegaly and minimal plasma growth hormone elevation.

Acta. Endocrinol. **1990** ; 122 : 745-752.

**71-** PELLEGRINI I, RASOLONJANAHARY R, GUNZ G, BERTRAND P, DELIVET S, JEDYNAK CP, KORDON C, PEILLON F, JAQUET P, ENJALBERT A.

Resistance to bromocriptine in prolactinomas.

J. Clin. Endocrinol. Metab. **1989** ; 69 : 500-509.

**72-** PETROSSIANS P, CHANSON P, GUGLIELMI JM, PONVERT D, SCHAISON G.

Lésions radiques subaigues après radiothérapie hypophysaire.

Ann. Endocrinol. **1996** ; 57 : 344 (abs p150).

**73-** PRIOU R, LEVESQUE G, SIMONETTA C, LANCRANJAN I, ROGER P, JAQUET P.

La sandostatine retard (sandostatine LAR) dans le traitement de l'acromégalie.

Annales d'Endocrinologie (Paris) **1995** ; 56 : 213-218.

**74-** REUBI JC, LAMBERTS SW, KRENNING E.

Développement et applications cliniques in vivo d'un petit peptide radiomarqué analogue de la somatostatine.

Médecine Nucléaire. **1995** ; 19 : 92-94.

**75-** RIEU M, GIRARD F, BRICAIRE H, BINOUX M.

The importance of insulin-like growth factor (somatomedin) measurements in the diagnosis and surveillance of acromegaly.

J. Clin. Endocrinol. Metab. **1982** ; 55 : 147-153.

**76-** ROTH KA, WILSON DM, EBERWINE J et al.

Acromegaly and pheochromocytoma : a multiple endocrine syndrome caused by a plurihormonal adrenal medullary tumor.

J. Clin. Endocrinol. Metab. **1986** ; 63 : 1421-1426.

**77- ROUGEMONT J, BACHELOT Y, LABAT-MOLEUR F, CAMUSET JP, GRATACAP B.**

Aspects neurochirurgicaux des adénomes hypophysaires.

Editions techniques. Ecycl. Méd. Chir. (Paris-France), Glandes-Nutrition, 10023F10, 4-1990, 15p.

**78- SANO T, ASA SL, KOVACS K.**

Growth hormone-releasing hormone-producing tumors : clinical, biochemical and morphological manifestations.

Endocrinol. Rev. **1988** ; 9 : 357-373.

**79- SCANU P, GROLLIER G, COMMEAU P, LAMY E, FOUCAULT JP, POTIER JC.**

L'insuffisance cardiaque de l'acromégalie. A propos d'une observation.

Ann. Med. Interne **1985** ; 136 : 663-666.

**80- SOHN JW, DALZELL JG, SUH GH, TEFFT M, SCHELL MC**

Dose-volume histogram analysis of techniques for irradiating pituitary adenomas.

Int. J. Radiation oncology Biol. Phys. **1995** ; 22 : 831-837.

**81- STEINER H, DAHLBÄCK O, WALDENSTRÖM J.**

Ectopic growth hormone production and osteoarthropathy in carcinoma of the bronchus.

Lancet **1968** ; I : 783-785.

**82- STOLK MF., VAN ERPECUN KJ., KOPPESCHAAR HPF., SAMSOM M., SMOUT AJPM., AKKERMANS LMA., PEETERS TL., VANBERGE-HENEGOUWEN GP.**

Effect of octreotide on fasting gall bladder emptying, antroduodenal motility, and motilin release in acromegaly.

Gut. **1995** ; 36 : 755-760.

**83- STRAUCH G.**

Stratégie d'exploration hormonale dans l'hypertension artérielle de l'acromégalie.  
Ann. Méd. Interne **1983** ; 134 : 242-245.

**84- TAUBER JP., PONCET MF., HARRIS AG., BARTHEL HR., SIMONETTA-CHATEAUNEUF C., BUSCAIL L., BAYARD F.**

The impact of continuous subcutaneous infusion of octreotide on gallstone formation in acromegalic patients.

J. Clin. Endocrinol. Metab. **1995** ; 80(11) : 3262-3266.

**85- TOKGÖZOGLU SL., ERBAS T, AYTEMIR K., AKALIN S., KES S.,ORAM E.**

Effects of octreotide on left ventricular mass in acromégaly.

Am. J. Cardiology **1994** ; 74 : 1072-1074.

**86- VAN LIESSUM PA, HOPMAN WPM, PIETERS GFFM, JANSEN JBMJ, SMALS AGH, ROSENBUSCH G, KLOPPENBORG PWC, LAMERS CBHW.**

Postprandial Gallbladder motility during long term treatment with the long-acting somatostatin analog SMS 201-995 in acromegaly.

J. Endocrinol. Metab. **1989** ; 69 : 557-562.

**87- WRIGHT AD, HILL DM, LOWY C, RUSSEL FRASER T.**

Mortality in acromegaly.

Q. J. Med **1970** ; 39 : 1-16.

**88- ZIERHUT D, FLENTJE M, ADOLPH J, ERDMANN J, RAUE F, WANNEMACHER M.**

External radiotherapy of pituitary adenomas.

Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. **1995** ; 33 : 307-314.

## TABLE DES MATIERES

### PREMIERE PARTIE : POINT SUR LA QUESTION

	Page
<b><u>I – INTRODUCTION</u></b> .....	15
<b><u>II – HISTORIQUE</u></b> .....	16
<u>II-1 PREMIERES DESCRIPTIONS ET RELATION AVEC     UNE TUMEUR HYPOPHYSAIRE</u> .....	16
<u>II-2 HISTOLOGIE</u> .....	16
<u>II-3 LES PROGRES DE LA CHIRURGIE ET DU     TRAITEMENT</u> .....	17
<u>II-4 PHYSIOPATHOLOGIE</u> .....	18
<b><u>III – EPIDEMIOLOGIE</u></b> .....	19
<b><u>IV - SYNDROME D’HYPERSECRETION D’HORMONE DE CROISSANCE</u></b> .....	20
<u>IV-1 HYPERTROPHIE CUTANEE</u> .....	20
<u>IV-2 MODIFICATIONS OSSEUSES</u> .....	21
<u>IV-3 NEUROPATHIES PERIPHERIQUES</u> .....	23
<u>IV-4 MANIFESTATIONS CARDIO-VASCULAIRES</u> .....	24
<u>IV-4-1 Hypertension artérielle</u> .....	24
<u>IV-4-2 Cardiomyopathie</u> .....	24
<u>IV-4-2-1 Cardiomyopathie hypertrophique             hyperkinétique</u> .....	24
<u>IV-4-2-2 Cardiopathie congestive</u> .....	25

<u>IV-4-2-3 Etudes histologiques</u> .....	25
<u>IV-4-3 Athéromatose coronarienne</u> .....	25
<u>IV-5 ORGANOMEGALIE</u> .....	25
<u>IV-6 AUTRES MANIFESTATIONS CLINIQUES</u> .....	26
<u>IV-7 MODIFICATIONS DU METABOLISME ENERGETIQUE</u> .....	26
<u>IV-7-1 Glucides</u> .....	26
<u>IV-7-2 Lipides</u> .....	27
<u>IV-8 HYPERSECRETION DE GH ET DE SOMATOMEDINE C OU IGF1</u> .....	27
<u>IV-8-1 Taux de base de GH élevé</u> .....	27
<u>IV-8-2 Absence de freination de GH à l'HGPO</u> .....	27
<u>IV-8-3 Absence de freination de GH à la TRH</u> .....	27
<u>IV-8-4 Dosage d'IGF1 ou somatomédine C</u> .....	27
<u>IV-8-5 Anomalies de réponse de la GH à divers agents</u> .....	28
 <u>V - MANIFESTATIONS TUMORALES</u> .....	 29
<u>V-1 CEPHALEES</u> .....	29
<u>V-2 RETENTISSEMENTS HYPOPHYSAIRES</u> .....	29
<u>V-2-1 Déficits antéhypophysaires</u> .....	29
<u>V-2-2 Prolactine</u> .....	29
<u>V-2-3 Hypersécrétion associée</u> .....	30
<u>V-2-4 Fonction post-hypophysaire</u> .....	30
<u>V-3 RETENTISSEMENT REGIONAL</u> .....	30

<u>V-3-1 Troubles visuels</u> .....	30
<u>V-3-2 Autres troubles</u> .....	30
<b><u>VI – IMAGERIE</u></b> .....	31
<u>VI-1 ADENOME A EXTENSION SUPRASSELLAIRE</u> .....	31
<u>VI-1-1 Radiographies standards</u> .....	31
<u>VI-1-2 Scanner</u> .....	31
<u>VI-1-3 IRM</u> .....	32
<u>VI-2 ADENOMES INTRASELLAIRES</u> .....	32
<u>VI-2-1 Radiographies standards</u> .....	32
<u>VI-2-2 Scanner</u> .....	33
<u>VI-2-3 IRM</u> .....	33
<u>VI-3 OCTREOSCANN</u> .....	34
<u>VI-4 CLASSIFICATION ANATOMO-RADIOLOGIQUE</u> .....	34
<b><u>VII – EVOLUTION</u></b> .....	36
<u>VII-1 EVOLUTION SPONTANEE</u> .....	36
<u>VII-2 MORTALITE</u> .....	36
<u>VII-3 GUERISON</u> .....	36
<b><u>VIII - FORMES CLINIQUES</u></b> .....	38
<u>VIII-1 FORMES SYMPTOMATIQUES</u> .....	38
<u>VIII-1-1 Formes avec dysmorphies discrètes</u> .....	38
<u>VIII-1-2 Acromégalogigantisme</u> .....	38

<u>VIII-2 FORMES ASSOCIEES</u> .....	38
<u>VIII-2-1 Hyperparathyroïdie primitive</u> .....	38
<u>VIII-2-2 Autres associations</u> .....	38
<u>VIII-3 FORMES ETIOLOGIQUES</u> .....	39
<u>VIII-3-1 Adénome somatotrope</u> .....	39
<u>VIII-3-2 Tumeurs hypothalamiques</u> .....	39
<u>VIII-3-3 Sécrétion ectopique de GH et de GH-RH</u> .....	39
<u>VIII-3-4 IgG à activité GH like.</u> .....	39
<b><u>IX - ANATOMIE PATHOLOGIQUE DES ADENOMES SOMATOTROPES</u></b> .....	40
<u>IX-1 ADENOMES PUREMENT SOMATOTROPES</u> .....	40
<u>IX-2 ADENOMES PLURISECRETANTS</u> .....	40
<u>IX-2-1 Adénomes sécrétant GH et prolactine</u> .....	40
<u>IX-2-2 Adénomes sécrétant GH et une autre hormone</u> .....	40
<b><u>X – TRAITEMENT</u></b> .....	41
<u>X-1 CHIRURGIE</u> .....	41
<u>X-1-1 Techniques</u> .....	41
<u>X-1-2 Indications</u> .....	42
<u>X-1-3 Résultats</u> .....	42
<u>X-1-4 Complications</u> .....	43
<u>X-2 RADIOTHERAPIE</u> .....	43
<u>X-2-1 Radiothérapie externe transcutanée classique</u> .....	43

<u>X-2-1-1 Radiocentrage</u> .....	43
<u>X-2-1-2 Techniques</u> .....	44
<u>X-2-1-3 Dose délivrée</u> .....	44
<u>X-2-1-4 Effets secondaires et complications</u> .....	44
<u>X-2-2 Autres techniques</u> .....	45
<u>X-3 TRAITEMENTS MEDICAUX</u> .....	46
<u>X-3-1 Agonistes dopaminergiques</u> .....	46
<u>X-3-1-1 Bromocriptine (Parlodel<sup>o</sup>)</u> .....	46
<u>X-3-1-2 Quinagolide (Norprolac<sup>o</sup>)</u> .....	46
<u>X-3-2 Analogues retard de la somatostatine</u> .....	47
<u>X-3-2-1 Généralités</u> .....	47
<u>X-3-2-2 Octréotide (Sandostatine<sup>o</sup>) ou SMS 201-995</u> ..	47
<u>X-3-2-3 Lanréotide (Somatuline<sup>o</sup>)</u> .....	48

## **DEUXIEME PARTIE : OBSERVATION DE LA SERIE**

<b><u>I – INTRODUCTION</u></b> .....	51
<b><u>II – METHODOLOGIE</u></b> .....	52
<b><u>II-1 FICHE DE RECUEIL DES OBSERVATIONS</u></b> .....	52

<u>II-1-1 Motifs de la première consultation, signes cliniques positifs</u> .....	52
<u>II-1-2 Bilan biologique de départ</u> .....	52
<u>II-1-3 Taille de l'adénome</u> .....	52
<u>II-1-4 Traitement</u> .....	53
<u>II-1-5 Evolution</u> .....	53
<u>II-1-5-1 Statut actuel des malades</u> .....	53
<u>II-1-5-2 Complications, pathologies associées</u> .....	53
<u>II- 2 EXPLOITATION DES DONNEES</u> .....	54
<b><u>III – RESULTATS</u></b> .....	55
<u>III-1 PREVALENCE DES SIGNES ET SYMPTOMES AU MOMENT DU DIAGNOSTIC</u> .....	55
<u>III-2 PREMIER BILAN BIOLOGIQUE</u> .....	58
<u>III-2-1 GH</u> .....	58
<u>III-2-2 IGF1</u> .....	58
<u>III-2-3 Tests dynamiques</u> .....	58
<u>III-2-3-1 Réponse de la sécrétion de GH sous HGPO</u> .....	58
<u>III-2-3-2 Réponse de la sécrétion de GH à l'administration de TRH</u> .....	59
<u>III-2-4 Troubles endocriniens d'origine hypophysaire associés</u> .....	59
<u>III-2-5 Autres troubles endocriniens</u> .....	60
<u>III-2-6 Troubles du métabolisme phospho-calcique</u> .....	60
<u>III-3 TAILLE DE L'ADENOME</u> .....	61
<u>III-4 TRAITEMENT</u> .....	63

<u>III-4-1 Répartition des différentes thérapeutiques</u> .....	63
<u>III-4-2 Résultats</u> .....	65
<u>III-5 EVOLUTION</u> .....	66
<u>III-5-1 Complications cardio-vasculaires</u> .....	66
<u>III-5-2 Complications digestives</u> .....	66
<u>III-5-3 Complications endocriniennes</u> .....	67
<u>III-5-4 Complications hématologiques</u> .....	67
<u>III-5-5 Complications neuro-rhumatologiques</u> .....	67
<u>III-5-6 Complications rénales</u> .....	68
<u>III-5-7 Décès</u> .....	68
<u>III-5-8 Grossesse</u> .....	68

## **TROISIEME PARTIE : DISCUSSION, REVUE DE LA LITTERATURE**

<b><u>I – INTRODUCTION</u></b> .....	71
<b><u>II – CLINIQUE</u></b> .....	72
<u>II-1 PRECOCITE DU DIAGNOSTIC</u> .....	72
<u>II-2 SIGNES PRECOCES</u> .....	72
<u>II-3 QUELLES COMPLICATIONS REDOUTER ? COMMENT LES PREVENIR ?</u> .....	74
<u>II-3-1 Complications cardio-vasculaires</u> .....	74
<u>II-3-2 Complications digestives</u> .....	75
<u>II-3-3 Complications thyroïdiennes</u> .....	76
<u>II-3-4 Autres complications</u> .....	76

<b>III – PARACLINIQUE</b> .....	77
<b>III-1 SYNDROME TUMORAL</b> .....	77
<b>III-1-1 Complications ophtalmologiques</b> .....	77
<b>III-1-2 Imagerie, supériorité de l'IRM sur le scanner</b> .....	77
<b>III-2 LES AUTRES LIGNEES HYPOPHYSAIRES</b> .....	78
<b>IV – TRAITEMENT</b> .....	79
<b>IV-1 PLACE DU TRAITEMENT CHIRURGICAL</b> .....	79
<b>IV-2 PLACE DU TRAITEMENT MEDICAL</b> .....	79
<b>IV-2-1 Avant chirurgie</b> .....	79
<b>IV-2-2 Après chirurgie</b> .....	80
<b>IV-2-3 Différences d'efficacité entre octréotide, lanréotide et bromocriptine</b> .....	80
<b>IV-2-4 Complications du traitement médical</b> .....	81
<b>IV-2-5 Evaluation de l'efficacité du traitement</b> .....	81
<b>IV-3 RADIOTHERAPIE : INDICATIONS</b> .....	82
<b>IV-4 PERSPECTIVES</b> .....	82
<b>V – EVOLUTION</b> .....	84
<b>V-1 NOUVEAUX CRITERES DE GUERISON</b> .....	84
<b>V-2 MORTALITE</b> .....	85
<b>CONCLUSION</b> .....	86

Distribution selon l'âge de 500 acromégales .....	19
Iconographie : Mr L 67 ans.....	22
Prévalence des signes et symptômes au moment du diagnostic dans la série de Limoges.....	57
Distribution par ordre décroissant des perturbations biologiques constatées au moment du diagnostic. ....	60
Caractéristiques diverses des adénomes de la série .....	62
Distribution des adénomes hypophysaires de la série selon la classification de Hardy et Derome .....	62
Répartition des différentes thérapeutiques employées initialement.....	64
Répartition des différentes thérapeutiques employées tout au long du suivi des malades.....	64
Résultats des différentes thérapeutiques employées en pourcentages.....	65
Evolution des complications endocriniennes. ....	69
Distribution des autres troubles survenus au cours du suivi des 23 malades.....	69
Prévalence des signes et symptômes au moment du diagnostic dans 3 séries d'acromégales. ....	73
Schéma thérapeutique de l'acromégalie.....	83

## SERMENT D'HIPPOCRATE

---

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

ON A IMPRIMER N° 73

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

**Vu**, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

FAUVET Laurent – ACROMEGALIE : Observation à propos de 23 cas.

111 pages - 3 photographies – 11 graphiques – 1 schéma.

Thèse : Médecine ; Limoges, 1997.

**RESUME :** L'acromégalie est une affection rare, liée à l'hypersécrétion permanente, non freinable, de l'hormone de croissance, par une tumeur hypophysaire (adénome somatotrope éosinophile), dans la plupart des cas. Cette maladie, caractérisée par un syndrome dysmorphique acquis, auquel elle doit son nom, a une évolution dominée par des complications cardio-vasculaires.

Seul, un traitement le plus précoce possible permet d'espérer une guérison, de limiter les déformations et d'éviter les complications. Celui-ci consiste en la chirurgie et/ou un traitement médical et/ou la radiothérapie.

La série d'acromégales suivis par le Service de Médecine Interne A est composée de 23 individus.

Les prévalences des diverses complications, habituellement rencontrées dans cette maladie, sont globalement comparables à celles relevées dans d'autres travaux, tant au moment du diagnostic, qu'en cours d'évolution.

La plupart des patients de la série, ont bénéficié d'un traitement chirurgical en première intention. Le traitement médical complémentaire, lorsqu'il s'est avéré nécessaire, a plutôt consisté en l'administration de bromocriptine, que de somatostatine de synthèse. Cependant, cette dernière est appelée à prendre une plus grande place dans la prise en charge de l'acromégalie, si l'on en croit les plus récentes publications.

Néanmoins, les résultats encourageants obtenus grâce à la radiothérapie, à Limoges, méritent que l'on se penche avec davantage d'attention sur ce type de traitement, malgré toutes les complications qu'on lui connaît.

En dépit d'un diagnostic plutôt tardif chez nos malades, et de critères de guérison de plus en plus stricts, les résultats obtenus en terme de longévité témoignent de la qualité de la prise en charge de la maladie, de son suivi et de ses complications.

*260 mots, 1786 caractères (espaces compris).*

**MOTS-CLEFS :** Acromégalie, Adénomectomie, Complications, Dysmorphie, GH, Hypophyse, Radiothérapie, Somatostatine.

**JURY :**

Président

Madame le Professeur **VIDAL**

Juges

Monsieur le Professeur **DUPUY**

Monsieur le Professeur **MOREAU**

Monsieur le Professeur **VANDROUX**

Membres invités

Madame le Docteur **NADALON-CHAMBRIER**

Monsieur le Docteur **VIDAL**