

UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE MEDECINE

ANNEE 2000

THESE No 105/11



**DIABETE ET ACROMEGALIE : ANALYSE DE 11
OBSERVATIONS. REVUE DE LA LITTERATURE**

T H E S E

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE



présentée et soutenue publiquement le 1^{er} Février 2000

PAR

Anne de NAUROIS épouse DOMERCQ

Née le 09 Août 1968 à Toulouse

EXAMINATEURS DE LA THESE

Madame le Professeur **ARCHAMBEAUD-MOUVEROUX**
Monsieur le Professeur **BERTIN**
Monsieur le Professeur **SAUTEREAU**
Monsieur le Professeur **VANDROUX**
Madame le Docteur **TEISSIER**

Président
Juge
Juge
Juge
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
Monsieur le Professeur GASTINNE Hervé

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS:

ACHARD Jean-Michel
ADENIS Jean-Paul * (C.S)
ALAIN Luc (C.S)
ALDIGIER Jean-Claude
ARCHAMBEAUD-MOUVEROUX Françoise (C.S)
ARNAUD Jean-Paul (C.S)
BARTHE Dominique
(C.S)
BEDANE Christophe
BENSAID Julien
BERTIN Philippe
BESSEDE Jean-Pierre
BONNAUD François (C.S)
BONNETBLANC Jean-Marie (C.S)
BORDESSOULE Dominique (C.S)
BOULESTEIX Jean (C.S)
BOUTROS-TONI Fernand
CATANZANO Gilbert
CHARISSOUX Jean-Louis
CLAVERE Pierre
COGNE Michel
COLOMBEAU Pierre (C.S)
CORNU Elisabeth
CUBERTAFOND Pierre (C.S)
DARDE Marie-Laure (C.S)
DE LUMLEY WOODYEAR Lionel (C.S)
DENIS François (C.S)
DESCOTTES Bernard (C.S)
DUDOGNON Pierre (C.S)
DUMAS Jean-Philippe
DUMAS Michel (C.S)
DUMONT Daniel
DUPUY Jean-Paul (C.S)
FEISS Pierre (C.S)
GAINANT Alain
GAROUX Roger (C.S)
GASTINNE Hervé (C.S)

PHYSIOLOGIE
OPHTALMOLOGIE
CHIRURGIE INFANTILE
NEPHROLOGIE
MEDECINE INTERNE
CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
HISTOLOGIE EMBRYOLOGIE CYTOGENETIQUE
CLINIQUE OBSTETRICALE ET GYNECOLOGIE
DERMATOLOGIE
CLINIQUE MEDICALE CARDIOLOGIQUE
THERAPEUTIQUE
OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
PNEUMOLOGIE
DERMATOLOGIE
HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION
PEDIATRIE
BIostatistique ET Informatique MEDICALE
ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUE
ORTHOPEDIE
RADIOTHERAPIE
IMMUNOLOGIE
UROLOGIE
CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
CLINIQUE DE CHIRURGIE DIGESTIVE
PARASITOLOGIE
PEDIATRIE
BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
ANATOMIE
REEDUCATION FONCTIONNELLE
UROLOGIE
NEUROLOGIE
MEDECINE DU TRAVAIL
RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
CHIRURGIE DIGESTIVE
PEDOPSYCHIATRIE
REANIMATION MEDICALE

LABROUSSE Claude
LABROUSSE François (C.S)
LASKAR Marc (C.S)
LEGER Jean-Marie (C.S)
LEROUX-ROBERT Claude (C.S)
MABIT Christian
MAUBON Antoine
MELLONI Boris
MENIER Robert (C.S)
MERLE Louis
MOREAU Jean-Jacques (C.S)
MOULIES Dominique
NATHAN-DENIZOT Nathalie
PERDRISOT Rémy
PILLEGAND Bernard (C.S)
PIVA Claude (C.S)
PRALORAN Vincent (C.S)
RIGAUD Michel (C.S)
ROUSSEAU Jacques
SALLE Jean-Yves
SAUTEREAU Denis
SAUVAGE Jean-Pierre (C.S)
TREVES Richard (C.S)
TUBIANA-MATHIEU Nicole (C.S)
VALLAT Jean-Michel
VALLEIX Denis
VANDROUX Jean-Claude (C.S)
VERGNENEGRE Alain
VIDAL Elisabeth (C.S)
VIGNON Philippe
VIROT Patrice (C.S)
WEINBRECK Pierre (C.S)

REEDUCATION FONCTIONNELLE
ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
PSYCHIATRIE D'ADULTES
NEPHROLOGIE
ANATOMIE-CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
RADIOLOGIE
PNEUMOLOGIE
PHYSIOLOGIE
PHARMACOLOGIE
NEUROCHIRURGIE
CHIRURGIE INFANTILE
ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE
HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
MEDECINE LEGALE
HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION
BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
MEDECINE PHYSIQUE ET READAPTATION
HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
RHUMATOLOGIE
CANCEROLOGIE
NEUROLOGIE
ANATOMIE
BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE
EPIDEMIOLOGIE- ECONOMIE DE LA SANTE PREVENTION
MEDECINE INTERNE
REANIMATION MEDICALE
CARDIOLOGIE
MALADIES INFECTIEUSES

MAITRE DE CONFERENCE ASSOCIE A MI-TEMPS

BUCHON Daniel

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 FRANCOISE ARCHAMBEAUD-
MOUVEROUX**

Professeur des Universités de Médecine Interne
Médecin des Hôpitaux
Chef de Service

Vous nous faites le grand honneur de présider le jury de cette thèse.

Pour l'enseignement que vous nous avez dispensé, pour les conseils que vous nous avez prodigués.

Veillez trouver ici le témoignage de notre gratitude et de notre profond respect.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR PHILIPPE BERTIN

Professeur des Universités de Thérapeutique
Rhumatologue des hôpitaux
Docteur en Médecine
Docteur en Sciences

C'est avec gentillesse que vous acceptez de faire parti de notre jury de thèse.

Veillez trouver ici l'expression de notre respectueuse considération..

A MONSIEUR LE PROFESSEUR DENIS SAUTEREAU

Professeur des Universités d'Hepato-Gastro Entérologie
Praticien Hospitalier

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 de Traitement de l'image
Biologiste des Hôpitaux
Chef de Service

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

A MADAME LE DOCTEUR MARIE PIERRE TEISSIER

Médecin Endocrinologue
Membre Invité

Nous avons pu apprécier pendant notre passage dans le service de Médecine Interne B, votre compétence, votre disponibilité pour offrir votre soutien et partager vos connaissances avec beaucoup de générosité.

Nous vous en remercions et soyez assuré de notre amicale reconnaissance.

A mes parents, pour toute l'aide et l'encouragement qu'ils ont su m'apporter pendant ces nombreuses années.

A Geoffroy, pour ton soutien si précieux.

A mes enfants, Louis, Marine, et ?

A ma sœur, à mon frère, à toute ma famille avec toute mon affection.

A mes amis, à Lélia, pour leur gentillesse et leur aide.

Aux secrétaires du service de Médecine Interne B, pour leur gentillesse et leur disponibilité.

PLAN :

INTRODUCTION

A . RAPPELS SUR L'ACROMEGALIE ET LE DIABETE

I - Acromégalie

I -1 Définition et Épidémiologie

I - 2 Présentation clinique

I .2.1 Dysmorphie acromégalique

I .2.2 Syndrome tumoral

I - 3 Complications

I .3.1 Diabète

I .3.2 Complications cardio vasculaires

I.3.3 Complications néoplasiques

I - 4 Formes cliniques d'acromégalie

I .4.1 Acromégalie ectopique

I .4.2 Acromégalie et NEM 1

I - 5 Méthodes diagnostiques

I .5.1 Dosages hormonaux

I .5.2 Imagerie

I - 6 Principes thérapeutiques

I.6.1 Chirurgie hypophysaire

I.6.1.1 Indications

I.6.1.2 Techniques

I.6.1.3 Résultats

I.6.1.4 Complications

I.6.2 Traitements médicaux

I.6.2.1 Agonistes Dopaminergiques

I.6.2.2 Analogues retard de la Somatostatine

I.6.3 Radiothérapie hypophysaire

II – Diabète

II - 1 Définition et épidémiologie

II - 2 Facteurs de prédisposition du diabète de type 2

II - 3 Rappels physiopathologiques

II.3.1 Intolérance au glucose

II.3.2 Physiopathologie du diabète de type 2

II.3.2.1 Insulinorésistance

II.3.2.2 Anomalies de la sécrétion d'insuline

B . ETUDE DES OBSERVATIONS CLINIQUES

1. METHODOLOGIE

I - Présentation de l'étude

II - Fiche de recueil des observations

II - 1 Données cliniques et thérapeutiques

II - 1 . 1 Antécédents familiaux et personnels

II - 1 . 2 Chronologie du diabète et de l'acromégalie

II - 1 . 3 Complications du diabète

II - 1 . 4 Insuffisance anté-hypophysaire

II - 1 . 5 Traitements de l'acromégalie

II - 1 . 6 Traitements du diabète

II - 2 Méthodes d'évaluation du statut hormonal

II - 2 . 1 Schéma commun

II - 2 . 2 Méthode de dosage

II - 3 Méthodes d'évaluation du diabète

2. RESULTATS

I - Données démographiques

II - Analyse descriptive

II - 1 Acromégalie

II .1.1 Age de découverte

II .1.2 Durée d'évolution avant le diagnostic

II .1.3 Les différents traitements

II .1.4 Evaluation du contrôle de l'acromégalie

II - 2 Diabète

II .2.1 Age de découverte

II .2.2 Date du diagnostic par rapport à l'acromégalie

II .2.3 Facteurs de prédispositions

II .2.4 Différents type de diabète

II .2.5 Complications du diabète

III - 3 Evolution de l'équilibre glycémique selon les méthodes thérapeutiques de l'acromégalie

C . DISCUSSION

I - Revue de la littérature sur les données épidémiologiques de l'acromégalie

I - 1 Age de découverte de l'acromégalie

I - 2 Durée d'évolution de l'acromégalie avant son diagnostic

II - Effet de la GH sur le métabolisme glucidique

II - 1 Physiopathologie

II - 2 Revue de la littérature

III - Effets spécifiques des analogues de la somatostatine sur le métabolisme glucidique

III - 1 Revue de la littérature

III - 2 Physiopathologie de l'octroétide sur le métabolisme
Glucidique

CONCLUSION

INTRODUCTION

L'acromégalie du grec *akros*: extrémités et *méga*: grand est une affection liée à une hypersécrétion d'hormone somatotrope GH se traduisant par des anomalies morphologiques (hypertrophie des extrémités), hypertension artérielle, des anomalies métaboliques (diabète) et des anomalies endocriniennes (insuffisance gonadotrope, thyroïdienne....).

L'acromégalie, en rapport avec un adénome hypophysaire dans 95% des cas, s'accompagne souvent d'une intolérance aux hydrates de carbone ou d'un diabète de type 2 dans 25 (24) à 60% des cas (42).

Le diabète de type 1 est plus rarement signalé. (un cas d'acromégalie révélée par une acidocétose diabétique (49)).

Par ailleurs, les analogues de la somatostatine qui représentent le traitement médical de choix des acromégalies ont diverses interactions avec le métabolisme glucidique.

Au cours de notre travail nous étudierons la corrélation pouvant exister entre l'acromégalie et le diabète. Notre objectif est donc de déterminer la fréquence et le type de diabète chez une population d'acromégales, d'observer l'évolution de l'équilibre glycémique en fonction ou non de la guérison de l'acromégalie et d'étudier les effets des analogues de la somatostatine.

PARTIE A :

RAPPELS SUR L'ACROMEGALIE ET LE DIABETE

I - ACROMEGALIE

I-1 Définition et épidémiologie

L'acromégalie fut identifiée en tant que syndrome clinique, par Pierre Marie qui en décrivit, en 1886, le morphotype marqué par une hypertrophie des extrémités et de la face. Cette affection fut rattachée à la présence d'un adénome hypophysaire à cellules éosinophiles par Benda en 1900 et 9 ans après, Cushing publiait les premières rémissions des symptômes cliniques après hypophysectomie partielle.

Trois études rétrospectives portant sur des périodes de 25-30 ans, dans la région de Newcastle, l'Irlande du nord ou la Suède, (3), (72), permettent de considérer que la prévalence de l'acromégalie se situe entre 38-69 cas par million d'habitants avec une incidence annuelle de 3-4 patients dépistés par an et par million d'habitants. Ces chiffres correspondraient en France au dépistage d'environ 200 nouveaux patients par an.

L'acromégalie est une pathologie lentement évolutive. La durée entre l'apparition de symptômes clairement attribuables à l'acromégalie et le moment du diagnostic reste en moyenne de 9 ans. Ce long délai dans le diagnostic est directement responsable de la fréquence des complications.

La surmortalité, chez l'acromégale, est directement reliée aux complications cardiovasculaires chez 24-32% des patients selon les diverses études épidémiologiques (68).

Sachant que la prévalence de l'hypertension et du diabète est respectivement de 40 et 20% dans la population d'acromégales, il paraît évident de focaliser l'attention sur la nécessité d'un dépistage précoce de l'affection.

I-2 Présentation clinique de l'acromégalie

I-2.1 Dysmorphie acromégalique

Au moment du diagnostic, les éléments du syndrome dysmorphique, décrits dans les revues médicales (5), (58), sont patents dans 90% des cas. Cette dysmorphie est directement liée à l'action de l'hormone de croissance et (ou) de l'Insulin Growth Gactor 1 (IGF1) qui stimulent la croissance cellulaire et provoquent le rétention hydrosodée.

Ces effets se focalisent au niveau céphaliques et des extrémités.

- **Epaississements des traits du visage et prognathisme** qui déforment progressivement le faciès.
- **Hypertrophie linguale, nasale, et laryngée** qui induisent à terme une modification de la voix et des ronflements.
- **Hypertrophie des extrémités** avec élargissement des mains et des doigts (symptômes se retrouvant également au niveau des extrémités inférieures).
- **Paresthésies digitales**, qui dans sa forme majeure s'expriment par un syndrome du canal carpien, souvent bilatéral, dans 20% des cas.
- **Arthralgies**
- **Hyperhidrose**, signe précoce commun à la majorité des patients, corrélé à l'excès d'hormone de croissance et d'IGF1.

I-2.2 Syndrome tumoral

Il est commun à toute la pathologie hypophysaire.

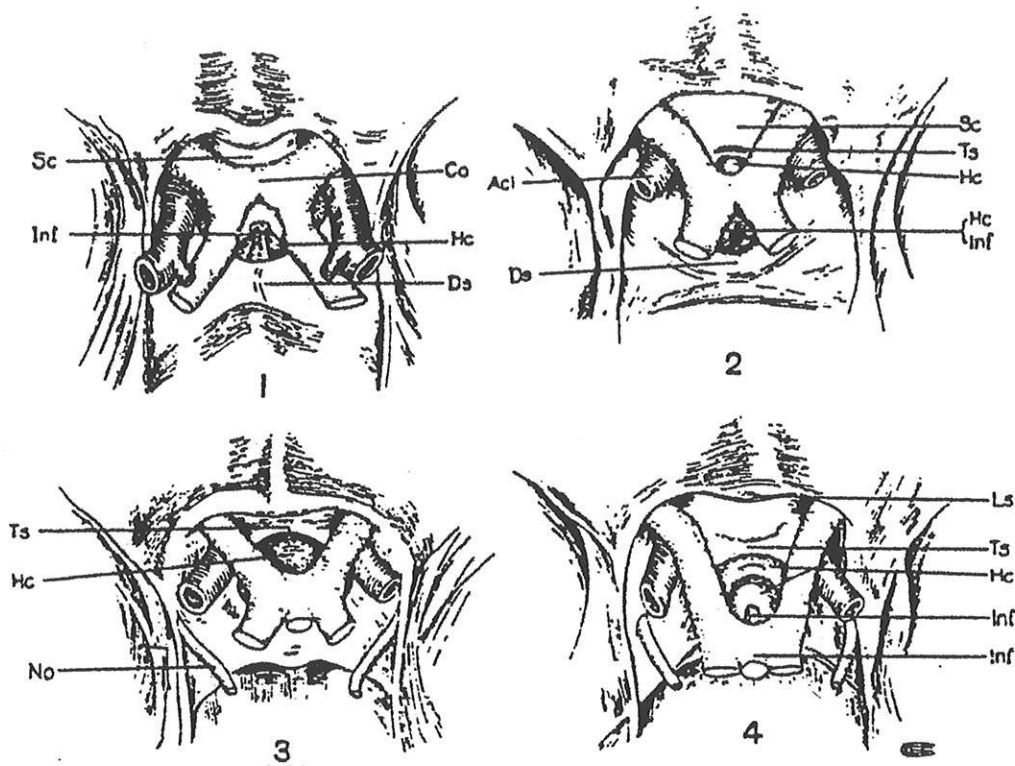
I-2.2.1 Anomalies du champ visuel

Le chiasma optique est situé en avant et au dessus de l'hypophyse. Chez 80% des sujets normaux, il surplombe la loge hypophysaire. Il existe des variations de position du chiasma optique par rapport à l'hypophyse décrite par Parsons Sheaffer en 1924 (figure 1). Dans 79% des cas, le chiasma optique est projeté en arrière du dorsum sellaire.

L'anomalie la plus fréquente en cas d'adénome hypophysaire est une hémianopsie bitemporale par atteinte des fibres de la rétine nasale. La compression tumorale atteint en premier lieu la face inférieure du chiasma, qui véhiculent les fibres provenant des secteurs inférieurs de la rétine, entraînant une amputation précoce du champ visuel dans les quadrants temporaux et supérieurs. Plus rarement il existe une perte totale de la vision d'un œil associé une amputation temporale de l'autre œil.

L'acuité visuelle peut être touchée : elle traduit l'atteinte du faisceau maculaire du nerf optique, en général unilatérale ou bilatérale asymétrique.

Figure 1 : Variation de position de chiasma optique par rapport à l'hypophyse. Tiré de « Anatomy of the Human orbit and accessory organs of vision », S.Ernest Withwall (Robert E.Krieger publishing company Ed, 1979)



Variations in the position of the optic chiasma relative to the sulcus chiasmatis and hypophysis cerebri, according to the observations of Parsons Scheaffer (1924) on 125 subjects.

Position 1 : the chiasma (Co) resting partly on the sulcus (Sc), mostly on the hypophysis (Hc). (5 per cent of cases).

Position 2 : resting wholly over the diaphragma (12 per cent).

Position 3 : almost so, but in part projecting backwards onto the dorsum sellae (Ds). (79 per cent).

Position 4 : lying on and behind the dorsum sellae. (in only 4 per cent).

Aci = internal carotid artery ; Ts = tuberculum sellae ; No = III nerve ; Ls = limbus sphenoidalis.

I-2.2.2 Paralysies oculomotrices

Les adénomes hypophysaires peuvent s'étendre latéralement, envahir les sinus caverneux, et entraîner une atteinte oculomotrice. L'atteinte du troisième nerf crânien est la plus fréquente. On peut aussi constater une atteinte du IV et du VI.

I-2.2.3 Céphalées

Les céphalées sont fréquentes en cas de tumeur volumineuse, elles sont liées à l'étirement du diaphragme sellaire. Elles témoignent de la compression de la loge hypophysaire par la tumeur. Elles peuvent siéger en plusieurs endroits : régions rétro-orbitaire, fronto-occipitale, fronto-temporale.

I-2.2.4 Apoplexie hypophysaire

Il s'agit d'un infarctus hémorragique aigu survenant au sein d'un adénome hypophysaire. La clinique est toujours dramatique et brutale avec céphalée brutale et violente, vomissements, hyperthermie, troubles neuroophtalmiques. Cette affection grave au diagnostic difficile entraîne une mortalité élevée de 30%.

I-3 Complications

I-3.1 Diabète

L'hypersécrétion somatotrope exerce un effet diabétogène. Les relations entre l'hormone de croissance (GH) et la glycorégulation sont complexes en raison

de l'action de cette hormone sur trois acteurs essentiels intervenant dans la régulation glycémique : son propre récepteur (GHBP ou growth hormone binding protein), le système IGF-1-BP, et la composition corporelle profondément modifiée dans les situations d'excès prolongé de GH.

L'action diabétogène à long terme de la GH est illustrée par la survenue d'un diabète et d'une intolérance au glucose chez respectivement 30 et 36% des acromégales. Il est retrouvé le plus souvent un diabète non insulino-dépendant. Un tiers seulement des sujets atteints d'acromégalie n'ont pas d'anomalie décelable du métabolisme glucidique.

L'incidence du diabète non insulino-dépendant semble reliée au niveau d'hypersécrétion de GH et à la durée de l'affection. Sur le plan thérapeutique, l'amélioration de l'acromégalie est souvent suivie d'une amélioration du diabète (44).

I-3.2 Complications cardio-vasculaires

L'atteinte cardiaque est partiellement responsable de l'excès de mortalité observé chez l'acromégale.

L'hypertension artérielle

L'hypertension artérielle (HTA) est présente chez 20 à 40% des patients acromégales. Elle est d'autant plus fréquente que les sujets sont âgés, la maladie est plus ancienne, la concentration d'hormone de croissance plus élevée.

L'HTA est, au moins en partie, en rapport avec une hypervolémie chronique (le volume plasmatique est supérieur de 10 à 40% aux valeurs normales) (43). L'HTA est probablement aussi le résultat d'un dysfonctionnement vasculaire, avec augmentation des résistances artérielles (16).

Cardiomyopathie spécifique

Une atteinte cardiaque spécifique (cardiomyopathie acromégalique) est très fréquente, même si elle est rarement parlante cliniquement.

Le diagnostic, maintenant plus précoce de l'acromégalie explique que les formes graves de cardiomyopathie acromégaliques soient moins fréquentes qu'autrefois (43), (75). Pour mettre en évidence l'atteinte cardiaque, il peut être nécessaire d'utiliser des examens complémentaires (échographie, cathétérisme cardiaque).

SUR LE PLAN MORPHOLOGIQUE :

Le cœur de l'acromégale est augmenté de taille, du fait d'une hypertrophie myocardique.

SUR LE PLAN FONCTIONNEL :

La cardiomyopathie acromégalique est marquée par des troubles du rythme et de la conduction (anomalie du segment ST ou de l'onde T).

Les complications respiratoires (apnée du sommeil)

Sont un facteur additionnel de décompensation cardiaque.

Ces complications cardiorespiratoires, lorsqu'elles ne sont pas trop avancées, peuvent être nettement réduites par le freinage thérapeutique de l'hypersécrétion de l'hormone de croissance.

I-3.3 Complications néoplasiques

L'atteinte tumorale est responsable de l'excès de mortalité des patients acromégales, (la 1^{ère} cause de décès chez ces patients restant d'origine cardiovasculaire et /ou respiratoire).

D'après certaines études, les néoplasies seraient 2 à 3 fois plus fréquentes que dans la population normale (6).

Les principales néoplasies rencontrées au cours de l'acromégalie sont :

- Néoplasie colique :

Certains auteurs (14), (81) ont montré une prévalence accrue des polypes coliques adénomateux (lésion précancéreuse) chez les patients acromégales.

Les mécanismes pathogéniques sont encore peu clairs. L'acromégalie est due à une production excessive et inadéquate d'hormone de croissance, induisant elle-même une hypersécrétion d'IGF-1. Ces deux hormones peuvent promouvoir la croissance cellulaire.

- **Néoplasie mammaire** responsable d'une augmentation de la mortalité chez les femmes acromégales (64)

D'après Orme (1362 patients acromégales), le taux de GH, après thérapie spécifique, influe sur le taux de mortalité par néoplasie. La mortalité de ces patients avec une GH en post-traitement < 2,5 ng/ml est comparable à celle de la population générale; si GH >10 ng/ml, la mortalité par néoplasie mammaire et colique est augmentée.

Au total l'hypersécrétion de GH modifie l'incidence des néoplasies des acromégales, plus particulièrement celles d'origine coliques.

Tableau 1 : Relation entre taux de GH après traitement et mortalité par néoplasie. Orme et Al 1998

Cancer	SMR (95% CI). Taux de GH après traitement		
	<2.5 ng/mL (5.0 mU/L)	2.5-9.9 ng/mL (5.0-19.9 mU/L)	≥10.0 ng/ml (20 mU/L)
mortalité par cancer du sein chez la femme	1,95 (0,72-4.25)	0.57 (0.07-2.06)	2.93 (0.60-8.56)
mortalité par cancer du poumon	0.28 (0.03-1.01)	0.63 (0.17-1.61)	1.12 (0.31-2.87)
mortalité par cancer du colon	0.51 (0.01-2.84)	3.08 (1.13-6.71)	4.59 (1.25-1.75)

I - 4 Formes cliniques d'acromégales

I - 4.1 Acromégalie ectopique (29)

Il s'agit de formes d'acromégalie extrêmement rares, représentant 4% de tous les cas d'acromégales.

La majorité des cas d'acromégalie ectopique concerne des tumeurs hypothalamiques produisant un neuropeptide, le GHRH (growth hormone releasing hormone). Il s'agit de gangliocytomes, hamatomes, choristomes ou

gliomes. Une autre source ectopique de GHRH peut siéger au niveau de tumeurs carcinoïdes, pancréatiques ou bronchiques à petites cellules. Dans ces derniers cas un dosage de GHRH par méthode radio immunologique est nécessaire pour valider le diagnostic.

I - 4.2 Acromégalie et NEM1 (60)

Il s'agit d'acromégalies s'intégrant dans le cadre d' une polyendocrinopathie. Ce sont des pathologies familiales de transmission autosomique dominante. Les tumeurs peuvent atteindre différents organes :

- tumeur hypophysaire (**adénome somatotrope**, corticotrope, prolactinome)
- tumeur neuroendocrine entéropancréatique (gastrinôme, insulinoïme)
- tumeur parathyroïdienne
- tumeur carcinoïde (gastrique, bronchique thymique).

I - 5 Méthodes diagnostiques

La confirmation diagnostique de l'acromégalie repose sur un contrôle des concentrations plasmatiques de l'hormone de croissance (GH) et de l'IGF1 ainsi qu'une imagerie par résonance magnétique.

La concentration plasmatique de GH , chez le sujet normal, présentant de larges fluctuations épisodiques, il est habituel de mesurer plusieurs valeurs basales chez l'acromégale.

I-5.1 Concentrations plasmatiques de GH

Les dosages de GH, isolés, sont de faible valeur pour confirmer l'hypersécrétion somatotrope. La sécrétion somatotrope est pulsatile. Chez le sujet normal 70 à 80% des échantillons sont normaux ($< 1\mu\text{g/l}$), des pics pulsatiles 3 à 5 fois par jour peuvent atteindre 20 à 40 $\mu\text{g / l}$ (le stress du prélèvement sanguin est pour part dans ces pics sécrétoires).

Il est donc nécessaire de réaliser une étude de la pulsatilité de GH, comportant des prélèvements toutes les 20-60 minutes durant au moins 4 heures. Ceci permettra alors d'obtenir un taux moyen de GH, (valeur moyenne de GH inférieur à $2\mu\text{g / l}$) (45).

Par ailleurs, il est nécessaire de réaliser un dosage de GH après charge glucosée (HGPO). Il y a absence de freination de GH sous HGPO.

Le seul marqueur biologique permettant le dépistage simple d'une acromégalie, est celui d'IGF-1. Des études (18) ont établi la spécificité et la sensibilité de ce dosage pour différencier l'acromégalie d'une population de sujets normaux. Les variations de ce facteur de croissance sont étroitement reliées au sexe et à l'âge (45) : entre 20 et 30 ans l'IGF1 est sensiblement identique chez l'homme et la femme. A partir de 40 ans, les valeurs d'IGF1 chez l'homme diminuent significativement, et sont inférieures à celle des femmes(38).

La mesure isolée du taux plasmatique d' IGF-1 confirme clairement l'hypersécrétion somatotrope. Les valeurs d'IGF-1 sont par ailleurs bien corrélées à celles de la GH mesurée au cours du nyctémère sauf pour les hypersécrétions très modestes (adénomes dit silencieux) (5).

Devant une symptomatologie clinique très évocatrice, ce seul examen (dosage d'IGF-1) devrait être utilisé pour le dépistage.

Donc, actuellement les critères de guérison de l'acromégalie sont :

- IGF-1 normale (120-480 ng / ml)
- Moyenne de GH < 2 ng / ml
- GH sous charge glucosée < 1 ng /ml

I-5.2 Imagerie

Radiologie conventionnelle

La radiologie standard (cliché de profil du crâne) présente peu d'intérêt diagnostique. L'inclinaison du plancher sellaire de face ou l'existence d'un double fond de profil, sont des signes tardifs et inconstants d'adénomes. Une augmentation de volume ou une destruction de la selle turcique peut également faire suspecter la présence d'un macroadénome.

Sur les clichés radiologiques, on retrouve certaines modifications du faciès (le prognathisme) et l'hypertrophie des sinus frontaux et clinoides.

L'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM)

L'IRM est devenue en quelques années la méthode de choix dans l'exploration hypophysaire, tant par sa sensibilité de détection des microadénomes que par sa capacité à établir l'extension des macroadénomes (10).

Dans l'acromégalie les microadénomes (< 10 mm, enclos dans une hypophyse de masse normale) ne représentent que 10% des cas. La majorité des adénomes (65%) se présentent sous forme de macroadénomes de 10 à 29 mm de diamètre ayant envahi les structures avoisinantes, une fois sur deux.

Les microadénomes

En contraste T1, les micro adénomes apparaissent le plus souvent sous forme d'une zone hypointense par rapport au reste de la glande, mais ils sont parfois invisibles. En T2, l'aspect est variable. Le seuil de détection des micro adénomes est situé autour de 3mm.

Après injection de Gadolinium, l'adénome se rehausse lentement et apparaît souvent hypointense 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 indécélables. 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 < 5mm.

Les macroadénomes

L'adénome apparaît comme une masse intra et suprasellaire élargissant la loge hypophysaire. En T1, il est homogène isointense ou discrètement hypointense par rapport à la substance blanche, la glande normale présentant un signal plus intense. Les foyers de nécrose se traduisent par des zones hétérogènes hypointenses enT1 et hyperintenses 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'IRM permet de déterminer l'extension tumorale en visualisant la tumeur dans ses trois dimensions. Elle précisera la présence d'une expansion suprasellaire dans les citernes suprasellaires, infrasellaires dans le sinus sphénoïdal et latérales dans le sinus caverneux (10).

I-6 Principes thérapeutiques

Le traitement idéal des adénomes hypophysaires est celui qui permettrait de corriger définitivement l'hypersécrétion hormonale, sans entraîner d'insuffisance antéhypophysaire, et de réduire ou d'extraire la masse tumorale, sans entraîner de morbidité accrue.

I-6.1 Chirurgie

Le but du traitement chirurgical est double : d'une part, normaliser les sécrétions hypophysaires et d'autre part, obtenir la décompression hypothalamique, chiasmatique, hypophysaire et parfois même cérébrale pour les macro adénomes invasifs.

Le geste chirurgical est conditionné par les caractéristiques de l'adénome :

- 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 au moins adhérent aux structures avoisinantes. Le plus souvent, le clivage avec l'antéhypophyse et les autres structures est facile, néanmoins en cas d'adénomes envahissants, la pénétration des éléments tumoraux rend le geste plus difficile.

- Les microadénomes sont dans 2/3 des cas non visibles lors de l'ouverture et nécessitent une exploration de la glande en profondeur.

I-6.1.1 Indications

Les voies d'abord chirurgicales de l'hypophyse sont classées en voies hautes et voies basses. Le choix d'une voie d'abord dépend de l'anatomie de l'adénome, néanmoins la voie d'abord la plus fréquemment utilisée est la voie basse dite transphénoïdale .

Les voies hautes (sous frontales, ptériale) sont réservées aux adénomes à extension suprasellaire non accessible par voie basse. Pour certains, cette voie est préférable en cas de tumeur de texture fibreuse (78).

I-6.1.2 Techniques

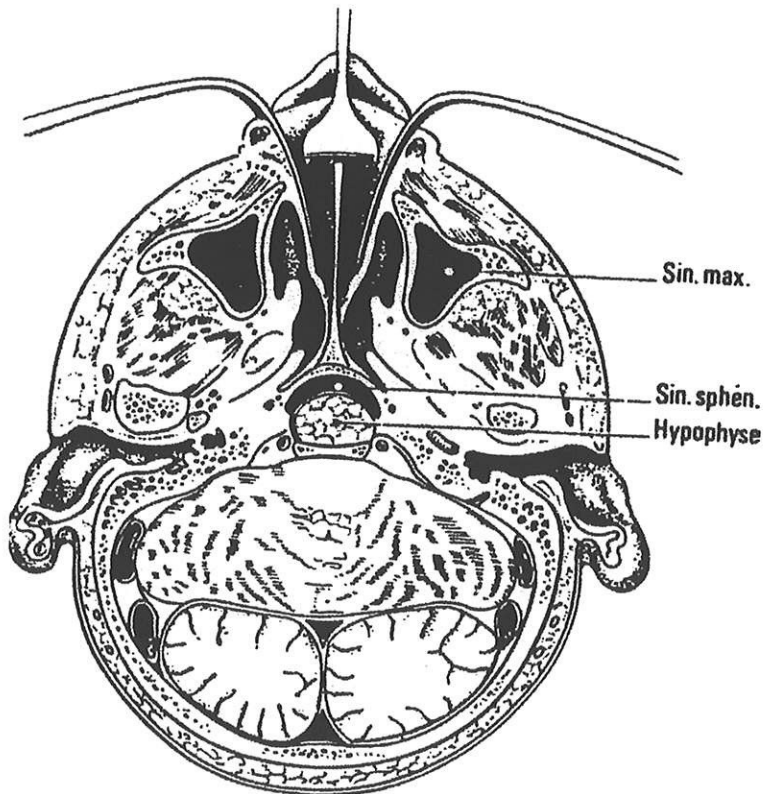
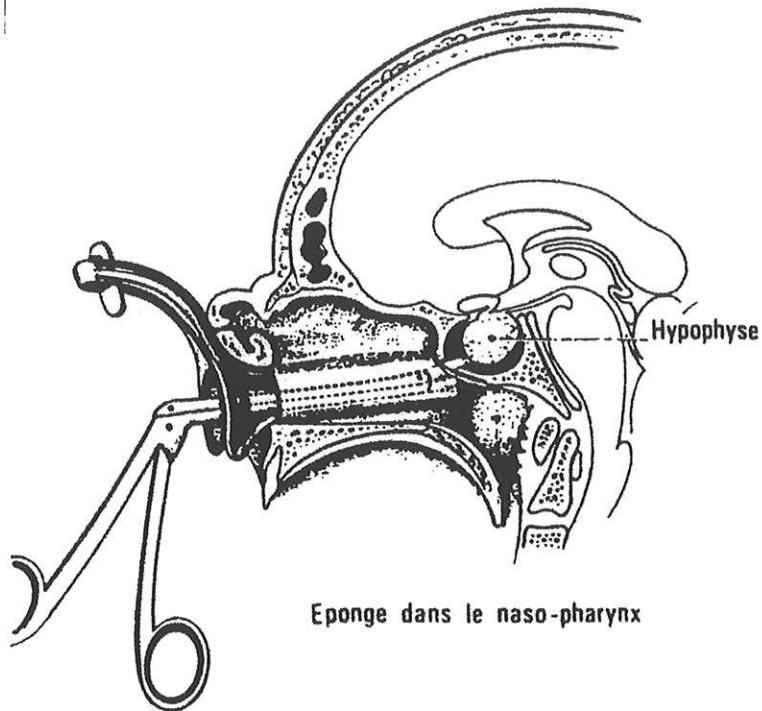
- **voies hautes** : les plus utilisées sont la voie sous frontale et la voie ptériale. Dans les deux cas, après un volet crânien rasant la base du crâne, on aborde la région opto-chiasmatique sous microscope. L'accès à la loge hypophysaire et à l'extension tumorale se fait à l'étroit dans les espaces interoptico-chiasmatiques ou interoptico-carotidiens. L'ouverture large de la

vallée sylvienne permet l'accès aux prolongements rétrochiasmatiques. Le microscope opératoire et le bistouri ultrasonique ont amélioré les performances de cette technique.

- **voies basses** : par ces voies, on accède via le sinus sphénoïdal au plancher de la selle turcique et après ouverture de celui-ci à la loge hypophysaire. 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 osseuse en sous-muqueux. Cette voie nécessite l'ablation de la cloison nasale, permettant après la mise en place du speculum d'accéder au rostrum sphénoïdal. Celui-ci est trépané sur la ligne médiane permettant après ablation de la muqueuse d'accéder sous microscope au plancher sellaire puis à la loge hypophysaire (figure 2 page suivante). Cette voie est progressivement remplacée par la voie narinaire. Néanmoins elle est utilisée en cas de fosses nasales étroites.

Figure 2 : Voie oro-rhino-septale (74)



☞ Voie narinaire : anatomiquement 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'accéder au rostrum sphénoïdal puis via le sinus sphénoïdal à la selle turcique. Après ablation de l'adénome, le plancher sellaire est reconstitué, la cloison nasale est remise en place sur la ligne médiane soutenue par méchage bilatéral pendant 48h. Le microscope chirurgical permet de distinguer le tissu hypophysaire normal du tissu adénomateux et de faire une exérèse sélective de l'adénome. Il permet en outre l'identification de micro adénome de 2 mm au cours de l'exploration intra parenchymateuse de l'hypophyse (70).

I-6.1.3 Résultats

Les facteurs de réussite sont la taille de l'adénome et l'absence de caractère invasif. Plus l'adénome est volumineux, plus il y a de risque de laisser en place du tissu résiduel pathologique. De même, dans la plupart des cas d'adénomes invasifs, il n'est pas possible de réaliser une exérèse complète. Le risque de récurrence est de 12% entre 4 et 8 ans sur une série de 108 macro adénomes sécrétants et non-sécrétants. Les facteurs favorisant les récurrences sont la cinétique de la tumeur et l'extension du résidu (17).

La réduction de la production hormonale est le plus souvent proportionnelle à la quantité de tissu réséqué. La chirurgie règle aisément les problèmes visuels liés à la compression des voies opto-chiasmatiques dans les adénomes à développement suprasellaire. L'amélioration des troubles visuels est obtenue dans 90% des cas (17).

I-6.1.4 Complications de la chirurgie hypophysaire

- Insuffisance antéhypophysaire (17%).
- Diabète insipide, le plus souvent précoce et transitoire, plus rarement tardif et prolongé (1 à 3%).
- Fuite de liquide céphalorachidien (0 à 6%) rarement compliqué de méningite (2%).
- Brèche ostéomeningée.
- Aggravation visuelle (3%), lors de tumeurs volumineuses avec altération visuelle préopératoire.
- Blessure carotidienne (0,5 à 1%) avec faux anévrysmes traumatiques.
- Syndrome de selle vide prévenu par le comblement de grandes selles turciques.
- Epilepsie.

I-6.2 traitements médicaux

I-6.2.1 Agonistes Dopaminergiques

La Bromocriptine (Parlodel^o)

Il s'agit de la première molécule utilisée dans l'acromégalie. On l'utilise notamment lors d'hypersécrétion mixte de GH et de prolactine. Des découvertes récentes ont démontré que la bromocriptine inhibait la réplication tumorale des prolactinomes mais pas celles des adénomes somatotropes : son

action porterait plutôt sur l'activité sécrétoire de ceux-ci (15). Un mécanisme de résistance peut apparaître par diminution du nombre de récepteurs D2 dopaminergiques sur les cellules adénomateuses (65).

Il existe des effets secondaires tels que :

- des troubles digestifs généralement transitoires : anorexie, nausées, vomissements, douleurs abdominales et constipation. Ce sont les plus fréquents.
- des troubles psychiques dose dépendants, 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 rétro péritonéale exceptionnelle, épanchement pleural, pneumopathie interstitielle.

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

Le Quinagolide (Norprolac^o)

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

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

La cabergoline (Dostinex^o) (15)

Il s'agit d'une molécule antiprolactinique ayant aussi une action sur la GH.

I-6.2.2 Analogues retard de la somatostatine

Mis au point par Bauer en 1982, les analogues retard de la somatostatine présentent une haute affinité pour le récepteur de la somatostatine, une résistance à la dégradation enzymatique et un fort pouvoir d'inhibition sur la sécrétion d'hormone de croissance, tandis que leur action sur l'insuline est moindre et transitoire.

Indications :

- acromégalie :

- ☞ Echec du traitement conventionnel avec persistance de GH élevée.
- ☞ Contre-indication opératoire et traitement du sujet âgé en cas d'hypertension artérielle, de diabète, d'insuffisance cardiaque .

- Certaines tumeurs neuroendocrines entéropancréatiques (gastrinome, vipome)

Octréotide (Sandostatine^o) (55), (8)

Son action inhibitrice sur la sécrétion de GH est 40 fois plus forte que celle de la somatostatine naturelle. Son efficacité est certaine à une posologie comprise entre 300 et 1500µg/jour, le plus souvent de 300 à 600 µg/jour (8).

Ses effets sur la sécrétion de GH durant de 5 à 8 heures, il doit être injecté deux à trois fois par jour, ce qui représente son principal inconvénient dans son utilisation au long cours. Elle a été aussi utilisée en infusion sous cutanée continue.

Une forme à libération prolongée (**Sandostatine LP**) a récemment été mise au point : une administration intramusculaire permet de contrôler une hypersécrétion de GH pendant une période de 28 jours, aussi efficacement qu'une administration sous-cutanée pluri-quotidienne du même produit dans sa forme à libération immédiate(67).

Résultats :

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

L'octréotide permet d'obtenir une diminution des concentrations de GH de 66% en moyenne chez les patients traités à long terme.

Une réduction du volume tumoral a été notée chez 50% des patients (15) avec, dans les cas les plus favorables, une diminution de 20 à 50% de la taille de la tumeur.

Effets secondaires :

Chez les sujets sains comme chez l'acromégale, elle induit une légère hyperglycémie postprandiale en rapport avec un effet inhibiteur sur la sécrétion d'insuline (52).

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 (80).

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

Le lanréotide (Somatuline®) :

Le lanréotide a l'avantage d'exercer une inhibition sélective et prononcée sur la sécrétion de GH et d'IGF1 .

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

Il s'agit d'une forme à libération prolongée qui permet une administration intramusculaire bi ou tri mensuelle, améliorant le confort des malades et augmentant leur adhésion au traitement.

Résultats :

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 (8) .

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 dans les adénomes à prolactines.

La somatuline permet d'obtenir une diminution des concentrations de GH dans 65% des cas (15).

Effets secondaires :

La survenue de lithiases vésiculaires est aussi rapportée.

I-6.3 Radiothérapie

Elle permet d'obtenir un contrôle tumoral en cas de récives adénomateuses et de contrôler l'hypersécrétion hormonale en cas d'échec de la chirurgie et /ou des analogues de la somatostatine, mais a une action retardée.

I-6.3.1 Radiothérapie externe transcutanée classique :

Radio Centrage :

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.

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 techniques à champs fixes : les techniques à trois faisceaux (2 temporaux et un antérieur) ou à 4 faisceaux (orthogonaux ou obliques) doivent définitivement remplacer celles n'utilisant que 2 faisceaux latéraux, en raison de leur trop grande irradiation du tissu cérébral sain.

Dose délivrée :

La dose totale délivrée sur le volume cible est de 45 à 50 gray. Plusieurs études ont en effet mis en évidence une meilleur efficacité pour des doses totales supérieures à 45 gray (21), (87).

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

Effets secondaires et complications :

- Effets secondaires et précoces :
 - ☞ Nausées, vomissements et céphalées sont 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-encéphalie post-radiques évoluant sur un mode aigu ou subaigu.(51), (66).

- Effets secondaires tardifs :
 - ☞ Hypopituitarisme plus ou moins complet, nécessitant la mise en route d'un traitement substitutif.
 - ☞ complications ophtalmologiques : cataracte radique.
 - ☞ Radionécrose notamment des lobes temporaux.
 - ☞ Accidents vasculaires.
 - ☞ Tumeurs cérébrales radio-induites : gliomes, sarcomes, méningiomes.

I-6.3.2. Autres techniques :

- *Cyclothérapie complexe à 360° ou archthérapie bilatérale de 100 à 120°* : les faisceaux sont ici 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 gray en une dose unique est l'équivalent en radiothérapie conventionnelle fractionnée à l'administration de 50 gray sur les tissus prolifératifs et de 100gray sur les tissus sains.

Peu d'appareils sont disponibles en France.

La tumeur doit être de petite taille et à distance des voies optiques

II – LE DIABETE

II – 1 Définition et épidémiologie

Définition :

Le diabète de type 1 ou diabète insulino-dépendant traduit un état de carence en insuline, secondaire à la destruction sélective des cellules bêta des îlots de Langerhans pancréatiques par un mécanisme **auto-immunitaire** survenant chez l'enfant ou l'adulte jeune.

Il représente 10 à 15 % de l'ensemble des diabètes. Il n'est que très rarement retrouvé chez les patients acromégales.

Les formes du diabète de type I sont :

- diabète de l'adulte jeune ou de l'enfant : diabète **juvénile**, d'apparition brutale
- diabète **lent**, retrouvé chez le sujet plus âgé.

Le diabète de type 2 ou non insulino-dépendant constitue la forme la plus fréquente du diabète. Le diabète de type II est également celui qui est le plus souvent retrouvé sur les patients acromégales. On regroupe sous ce terme un ensemble de diabète caractérisé par la coexistence d'une insulino-résistance et d'une insulino-pénie d'intensité variable.

De nouveaux critères pour le diagnostic du diabète viennent d'être définis (tableau II). Le diagnostic de diabète repose sur la mise en évidence à deux

reprises d'une glycémie à jeun supérieure ou égale à 1,26 g/l (7 mmol/l) et/ou d'une glycémie au cours de la journée supérieure ou égale à 2 g/l et /ou d'une glycémie deux heures après HGPO supérieure ou égale à 2 g/l.

Pour les glycémies à jeun comprises entre 1,10 et 1,25 g/l, on parle «d'hyperglycémie modérée à jeun ».

Les critères traditionnels de l'intolérance au glucose demeurent inchangés (glycémie comprise entre 1,4 et 2 g/l deux heures après charge orale en glucose).

Tableau II :Nouveaux critères diagnostiques du diabète et des troubles de la glycorégulation. (P Darmon 13^{ème} symposium international de diabétologie 1998)

	Glycémie à jeun (8h de jeûne)	Glycémie « au hasard » et symptômes cliniques	Glycémie 2h après HPO (75g)
Diabète	≥ 1,26 g/l (7 mmol/l)	≥ 2 g/l (11,1 mmol/l)	≥ 2 g/l (11,1 mmol/l)
Anomalies de la glycorégulation	Hyperglycémie modérée à jeun ≥ 1,1 g/l (6,1 mmol/l) et < 1,26 g/l (7 mmol/l)		Intolérance au glucose ≥ 1,4 g/l (7,8 mmol/l) et < 2 g/l (11,1 mmol/l)
Normal	< 1,1 g/l (6,1 mmol/l)		< 1,4 g/l (7,8 mmol/l)

Au total, les nouveaux critères diagnostiques présentent le double avantage d'individualiser plus précocement les sujets à risque de complications micro-

vasculaires, tout en attribuant une place prépondérante à la mesure de la glycémie à jeun.

Ces nouveaux critères devraient permettre d'identifier un grand nombre d'individus pour lesquels le diagnostic de diabète n'a jusque là jamais été posé, et le prendre en charge le plus tôt possible, afin de prévenir la survenue de complications dégénératives.

Egalement une nouvelle classification des différents types de diabète vient d'être établie permettant d'individualiser 4 grandes classes de diabète.

☞ **Diabète de type 1** se divisant en 2 sous classes :

A - diabète de type 1 Auto-immun, caractérisé par la présence d'anticorps témoin de la destruction des cellules B

B - diabète de type 1 idiopathique

☞ **Diabète de type 2** caractérisé par la coexistence d'une insulino-résistance et de troubles de l'insulinosécrétion à type d'insulinopénie.

☞ « **Autre types spécifiques de diabète** » se divisant en 2 sous classes :

A – diabète lié à des anomalies génétiques

B – diabète secondaire à :

§ des maladies du pancréas exocrine

§ des endocrinopathies

§ diabètes induits (toxiques, médicamenteux)

§ diabètes secondaires à des infections (rubéole congénitale, cytomégalovirus)

☞ **Diabète gestationnel**

Epidémiologie (23) :

Le diabète de type 2 représente 85 à 90% de l'ensemble des diabètes, et constitue l'une des cinq pathologies majeures en terme de morbidité et de mortalité. On estime qu'il affecte aujourd'hui 7% de la population à travers le monde, soit près de 120 millions d'individus.

On compte en France 2% de sujets diabétiques, soit 1,2 millions de diabétiques connus, aux quels il faut ajouter 300 à 500.000 patients diabétiques qui s'ignorent.

Le diabète non-insulinodépendant pose un problème de santé publique. L'augmentation massive de la prévalence du diabète de type 2 est lié à différents paramètres, parmi lesquels l'occidentalisation des modes de vie et de l'alimentation, la réduction de l'activité physique, l'augmentation de l'espérance de vie, ou la mondialisation de l'économie (88).

II – 2 Facteurs de prédisposition du diabète de type 2 :

- **SURCHARGE PONDERALE** : en effet, l'existence d'une prise de poids après 18 ans majore à terme le risque de survenue d'un diabète de type 2, alors que la stabilité pondérale ou la perte de poids possède des effets protecteurs vis à vis de ce risque (20), (37).

Les résultats d'une étude prospective réalisée chez les indiens Pima de l'Arizona montrent que la prise de poids augmente l'incidence du diabète de type 2 dans une population d'individus, présentant initialement un indice de masse corporelle normal, mais également dans une population d'hommes présentant initialement un surpoids(37).

Une autre étude japonaise confirme qu'une prise de poids supérieure à 5% de l'IMC initiale entre 20 et 25 ans serait à l'origine d'une augmentation de l'incidence du diabète de type 2 chez l'homme, indépendamment du poids initial(76).

Le diabète survient plus fréquemment chez les obèses présentant une répartition androïde ou supérieure des graisses.

Enfin, dès lors que l'obésité constitue un déterminant essentiel de la conversion du stade d'intolérance au glucose au stade de diabète, la prévention de l'obésité apparaît comme une mesure primordiale en matière de prévention primaire du diabète de type 2.

- **SEDENTARITE** : la pratique d'une activité physique régulière permet d'améliorer la sensibilité à l'insuline, quel que soit l'âge ou le poids des individus, indépendamment de l'existence d'anomalie de la tolérance glucidique.

On estime aujourd'hui qu'une activité physique régulière réduit de 35 à 65% le risque de survenue du diabète de type 2 (53).

Dans une population devenue sédentaire, l'incidence du diabète de type 2 augmente.

- Certaines **MODIFICATIONS ALIMENTAIRES** : les régimes riches en graisses saturées et pauvres en fibres alimentaires sont accusés d'accentuer le degré d'insulinorésistance.

- **L'HEREDITE** : le risque de développer un diabète de type 2 au cours de sa vie si l'un des parents est diabétique est de 40% ; si les deux parents sont diabétiques, ce risque atteint alors 70%.

- **MACROSOMIE FŒTALE** : poids des enfants à la naissance supérieur à 4 kilos ; on estime que dans les 20 ans suivants la naissance, 17% des mères non obèses et sans antécédents de diabète deviendront diabétiques.

- **DIABETE GESTATIONNEL** : la grossesse au cours de son troisième trimestre, entraîne une résistance à l'insuline et s'accompagne souvent d'une prise de poids importante. L'apparition d'un diabète pendant la grossesse peut révéler une prédisposition génétique à cette affection.

- **L'HYPOTROPHIE FŒTALE (56)** : Des données épidémiologiques récentes réalisées en Grande-Bretagne ont montré une relation inverse entre un petit poids de naissance et le risque de développer à l'âge adulte un trouble de la glycorégulation.

Dans l'étude de Hertfordshire menée par Hales (35), le risque de développer une intolérance au glucose ou un diabète de type 2 était de 40% quand le poids de naissance était inférieur à 2495 g et chutait à 14% s'il était supérieur à 4300g .

- **ETHNIE** : l'incidence du diabète de type 2 a une extrême variabilité à l'échelon international, et sa prévalence peut être très élevée dans certains groupes ethniques. Le diabète de type 2 atteint par exemple près de 50% de la population adulte des Indiens Pima de l'Arizona ou des Micronésiens de l'île de Nauru, près de 20% des Hispano-Américains ou des Arborigènes d'Australie, entre 2 et 6% dans les populations caucasiennes et ne dépasse pas 2% dans certaines régions rurales d'Afrique ou d'Asie(50).

II – 3 Rappels physiopathologiques :

II - 3.1 Intolérance au glucose

Entre les valeurs glycémiques normales et les valeurs glycémiques définissant le diabète, il existe une zone intermédiaire appelée intolérance aux hydrates de carbone ou glucose.

L'intolérance au glucose se caractérise par une glycémie à jeun entre 1,10 et 1,25 g/l, et une glycémie deux heures après HGPO entre 1,4 et 2 g/l.

L'intolérance aux hydrates de carbone correspond malgré ses limites nettes à une zone pathogénique floue. On regroupe sous ce vocable au moins trois types de patients :

- certains évolueront vers le diabète (25% sur 10 ans dans nos pays). Ce sont des patients ayant des valeurs glycémiques proches du seuil diabétique et/ou ayant une surcharge pondérale importante , et/ou une hérédité diabétique.

- 50% resteront intolérants aux hydrates de carbone, que cette intolérance soit secondaire à une insulino-résistance ou à une anomalie insulinosécrétoire , ou à une combinaison des deux.

- enfin 25% retrouveront une tolérance glucidique normale.

II - 3.2 Physiopathologie du diabète de type 2 (83).

Le diabète non insulino-dépendant comporte à la fois une insulino-résistance de degré variable et des troubles de la sécrétion insulino-que à type d'insulino-pénie relative.

II.3.2 .1 Insulino-résistance.

La résistance à l'insuline est un état réfractaire, d'intensité variable, à l'action de l'insuline exogène et endogène. Cette situation est fréquemment observée dans l'acromégalie (associé dans certains cas à un acanthosis nigricans), dans l'obésité et la grossesse.

Cette insulino-résistance se situe au niveau des tissus périphériques, du foie et au niveau du tissu musculaire (26).

Elle a été abondamment démontré in vivo chez l'homme par différentes techniques, test de tolérance glucose-insuline, captation du glucose par l'avant bras perfusé sous l'influence d'une perfusion d'insuline, étude de la clairance du glucose exogène après perfusion d'insuline et par la méthode du « clamp » euglycémique sous perfusion d'insuline.

Dans les tissus périphériques :

L'utilisation du modèle de l'avant-bras perfusé démontre une diminution de la captation du glucose par les tissus périphériques, notamment par le muscle chez les patients atteints de DNID (48). Cette captation musculaire réduite résulte d'un défaut d'oxydation du glucose et d'une diminution du stockage sous forme de glycogène.

L'insulinorésistance se situe au niveau du récepteur et au-delà du récepteur.

- Au niveau du récepteur : la diminution de la sensibilité à l'insuline est bien due à une insuffisance de la liaison de l'insuline à son récepteur.
- Au niveau post-récepteur : la diminution de la réponse maximale à l'hormone, témoin de l'altération de l'action de l'insuline à une étape post-récepteur est, elle, caractéristique de l'état diabétique. Ce n'est pas un phénomène primitif, elle apparaît secondairement à l'hyperglycémie.

Au total, dans le DNID, l'insulinorésistance au niveau des tissus périphériques relève d'un double mécanisme : diminution du nombre de récepteurs à l'insuline en rapport principalement avec l'excès de poids souvent présent chez ces patients et réversible avec la normalisation pondérale, et atteinte intracellulaire au niveau post-récepteur, secondaire à l'hyperglycémie chronique , elle-même réversible au moins partiellement par le retour à la normoglycémie .

Au niveau du foie :

La production de glucose est augmentée à jeun. L'hyperglycémie de jeune du patient diabétique résulte de la persistance d'une production de glucose par le foie anormalement élevée par rapport à la glycémie ambiante. Cela paraît dû à une glycogénèse accrue à partir des substrats obtenus par oxydation des lipides.

La captation de glucose est insuffisante en période post-prandiale. En effet chez le diabétique, bien que la glycémie et l'insulinémie soient supérieures, la quantité de glucose à la sortie du filtre hépatique est double de celle du sujet normal et ce phénomène pourrait expliquer une part de l'hyperglycémie post-prandiale.

II.3.2.2. Anomalies de la sécrétion d'insuline.

Anomalies fonctionnelles (85) :

Dans les circonstances basales, à jeun, l'insulinémie est normale ou élevée. Or les valeurs de l'insulinémie à jeun sont étroitement dépendantes de celles de la glycémie, on remarque que l'insulinémie est trop basse en égard à la glycémie qui l'induit. Par ailleurs, si on normalise la glycémie du diabétique pour les comparer à des sujets témoins, ou si on élève artificiellement celle de sujets normaux, on observe qu'à glycémies comparables, l'insulinémie est plus basse chez les diabétiques que chez les sujets normaux. Il y a donc un **défaut de l'insulinosécrétion** .

Après administration de glucose, l'insulinosécrétion se fait en deux phases successives : la première liée à la quantité de glucose et à la vitesse de son administration, la seconde proportionnelle à l'importance et à la durée de l'élévation glycémique.

L'élévation précoce de l'insulinémie, après injection intra-veineuse ou administration orale de glucose, est toujours réduite, voire abolie dans le diabète de type 2.

Par contre, l'insulinosécrétion tardive varie en fonction de la sévérité de l'atteinte métabolique. Si la glycémie à jeun est $< 2\text{g/l}$, elle peut être normale ou augmentée en raison de l'ampleur de l'hyperglycémie qui permet de compenser le déficit fonctionnel de la cellule β . Lorsque la glycémie à jeun $> 2\text{g/l}$, l'insulinosécrétion tardive est le plus souvent diminuée.

Après administration d'autres agents insulinosécréteurs (sulfamides hypoglycémifiants), la réponse insulinique reste intacte en valeur absolue chez la plupart des diabétiques tant que la glycémie à jeun est $< 2\text{g/l}$.

Nature de la lésion des cellules β :

La masse des cellules β est diminuée de 50% en moyenne chez le diabétique par rapport au sujet non diabétique.

De plus l'hyperglycémie est toxique pour les cellules β . Elle aggrave les anomalies de l'insulinosécrétion. Le retour à la normoglycémie, quel que soit le moyen thérapeutique (perte de poids, administration d'insuline), permet de restaurer partiellement et dans certaines conditions la sécrétion d'insuline.

AU TOTAL, le diabète de type 2 se caractérise par un déficit de l'insulinosécrétion et par une insulino-résistance accrue, les deux phénomènes étroitement intriqués pouvant se majorer mutuellement dans un cercle vicieux.

En outre, une anomalie des cellules β paraît être un élément nécessaire mais pas forcément suffisant pour que le diabète de type 2 se développe.

PARTIE B

ETUDES DES OBSERVATIONS CLINIQUES

1 . METHODOLOGIE

I – Présentation de l'étude :

Il s'agit d'une étude rétrospective sur 38 patients acromégales suivis dans le service de **Médecine Interne B – Endocrinologie du CHRU de Limoges**, de 1980 à 1999. Parmi ces 38 patients, 11 d'entre eux sont diabétiques (patients diagnostiqués diabétiques selon les nouveaux critères, soit glycémie à jeun, après 8 heures de jeune $>$ ou $=$ à 1,26 g/l .

Le recueil des données est réalisé à partir des dossiers des patients du **Service de Médecine Interne B – Endocrinologie**, et noté sur une fiche .

II - Fiche de recueil des observations

II – 1 DONNEES CLINIQUES ET THERAPEUTIQUES

II – 1.1 Antécédents familiaux et personnels

Les antécédents familiaux, personnels et les facteurs de prédisposition au diabète (obésité, IMC) sont relevés dans notre étude, le but étant de définir une population à risque de devenir diabétique.

II – 1. 2 Age de découverte de l'acromégalie et du diabète

Dans notre travail, il est précisé l'âge de découverte du diabète et de l'acromégalie.

Nous avons essayé de déterminer, lorsque cela est possible la durée d'évolution de l'acromégalie avant son diagnostic.

Nous précisons aussi la date d'apparition du diabète par rapport à l'acromégalie.

II – 1.3 Complications du diabète

Nous avons recherché chez nos patients :

☞ HTA

☞ Complications vasculaires :

- macroangiopathie : atteinte des artères coronaires, cérébrales et des membres inférieurs.

- microangiopathie : rétinopathie et néphropathie diabétique .

☞ Complications neurologiques : neuropathie des membres inférieurs

II – 1. 4 Insuffisance ante-hypophysaire

L'acromégalie est parfois associée à une insuffisance anté-hypophysaire que nous avons recherchée chez nos patients :

- insuffisance gonadotrope
- insuffisance corticotrope
- insuffisance thyroïdienne

II – 1. 5 Traitement de l'acromégalie

Les différents traitements de l'acromégalie de nos patients sont répertoriés dans l'étude :

- traitement neurochirurgical
- radiothérapie
- traitement médical : - Agonistes dopaminergiques
 - Analogues retard de la Somatostatine

II – 1. 6 Traitement du diabète

En fonction des résultats des bilans glycémiques, le traitement du diabète de chaque patient est adapté :

- régime antidiabétique
- anti diabétiques oraux : - sulfamides hypoglycémiantes
 - biguanides
 - inhibiteurs de l'alpha glucosidase

II – 2 Méthode d'évaluation du statut hormonal

II - 2 . 1 Schéma commun

L'ensemble du suivi hormonal, réalisé pour chaque patient, présente des variations au cours du temps (évolution des méthodes d'évaluation).

Evaluation de l'acromégalie

Afin d'apprécier le stade de l'acromégalie, nous réalisons :

- un cycle de GH (soit un prélèvement toutes les 30 minutes pendant 4 heures).
- dosage de l'IGF-1
- taux de GH après charge en glucose

Nous déterminons par la suite des critères de guérison :

- acromégalie guérie : * IGF-1 normale (120 - 480 ng /ml)
 - * GH < 2 ng / ml
- acromégalie évolutive : * IGF-1 > 1000 ng /ml, ou qui augmente de 40 à 50%
 - * GH > 10 ng / ml,
- acromégalie améliorée : * IGF-1 <1000ng / ml, ou en baisse de 50%
 - * GH <10 ng / ML

Evaluation des autres lignées hypophysaires

- Axe corticotrope : test au synacthène, cortisol libre urinaire.
- Axe thyroïdienne : FT4, TSH
- Axe gonadotrope : FSH, LH, ESTRADIOL, TESTOSTERONE

II – 2 . 2 Méthodes de dosage

Les techniques de dosage utilisées pour cette études sont toutes des méthodes radio-immunologiques mettant en jeu la réaction antigènes-anticorps, ainsi qu'un traceur radioactif. Ces techniques peuvent être classées en deux catégories selon les proportions relatives d'anticorps et d'antigènes présentes dans la réaction.

On distingue ainsi les méthodes dites en "déficit d'anticorps" ou méthodes par COMPETITION ou RIA (Radio Immuno Assay), et les méthodes dites en "excès d'anticorps". Parmi ces dernières, les méthodes immunométriques à deux sites, dites méthodes "SANDWICH" ou IRMA (Immunoradiometric assay) sont les plus utilisées.

Méthode "sandwich" ou IRMA

La méthode "sandwich" est celle utilisée au laboratoire de médecine nucléaire de Limoges pour le dosage de l'hormone de croissance.

Il s'agit d'une méthode en véritable expansion depuis l'utilisation des anticorps monoclonaux.

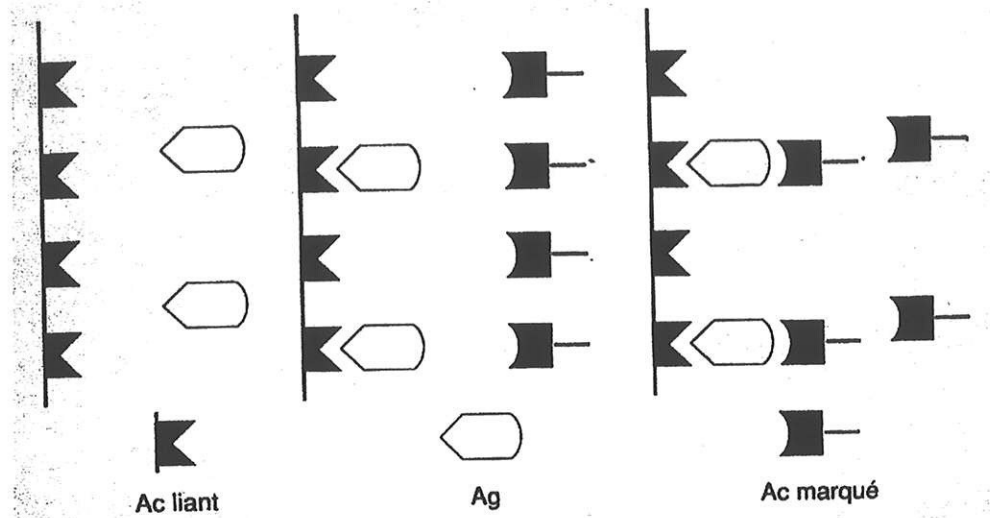
Le principe de cette technique, réalisée en phase solide est la présence d'un excès d'anticorps et de l'utilisation d'un deuxième anticorps marqué comme révélateur de la réaction entre l'antigène et le premier anticorps.

Le premier anticorps (anticorps liant) est fixé sur un support solide. La quantité fixée est telle que le nombre de sites de liaison disponibles soit supérieur au nombre de molécules d'antigènes présentes dans les solutions. L'antigène (ou hGH) va se fixer sur les sites spécifiques. L'addition de l'anticorps marqué à l'iode 125, soit simultanément, soit après une première incubation et un lavage, est suivie de sa fixation sur l'antigène, préalablement fixé au premier anticorps.

Les molécules de GH présentes dans les échantillons à tester sont prises en "SANDWICH" entre les deux anticorps.

Après la formation du complexe anticorps absorbé /antigène /anticorps iodé, l'excès de traceur est aisément éliminé par une étape de lavage.

Figure 3 : Méthode immunométrique à deux sites (méthode sandwich).



La limite de détection obtenue avec les méthodes immunométriques est abaissée par rapport à celle des méthodes par compétition.

Methodes par compétition ou RIA

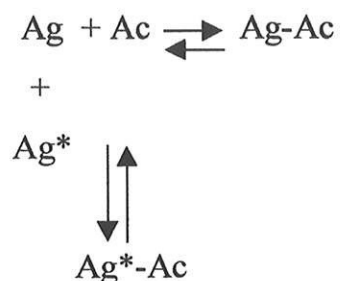
Il s'agit d'une méthode en défaut d'anticorps.

Lorsqu'on met en présence :

- un antigène (Ag)
- ce même antigène préalablement "marqué" (Ag*)
- un anticorps (Ac) dirigé contre cet antigène,

on obtient, si la concentration en anticorps est inférieure à la concentration totale en antigène marqué, **COMPETITION** vis-à-vis des sites anticorps, avec

formation simultanée des complexes antigènes-anticorps (Ag-Ac) et antigène marqué-anticorps (Ag*-Ac), selon les deux réactions suivantes :



En maintenant fixe la concentration en anticorps et en molécules marquées, l'augmentation de la concentration en antigène entraîne l'augmentation de la concentration en complexe antigène-anticorps, au détriment de la formation du complexe antigène marqué- anticorps.

II – 3 Méthode d'évaluation du diabète

- Lecture du carnet de surveillance des glycémies capillaires
- Dosage de la glycémie à jeun
- HBA1C (Hémoglobine glyquée), reflet des glycémies dans les trois mois précédents.
- Microalbuminémie

2 . RESULTATS

I - Données démographiques

Notre étude porte sur 38 patients (12 hommes, 26 femmes) acromégales, dont 11 sont diabétiques.

11 patients dont 9 femmes et 2 hommes.

Sex ratio : 0,22

II - Analyse descriptive

II - 1 ACROMEGALIE

II - 1 - 1 Age de découverte

Cette étude porte sur une population de sujets acromégales et diabétiques, dont l'age moyen au moment de la découverte de l'acromégalie est 51,5 ans (age des patients compris entre 35 et 67 ans).

Répartition par sexe :

- Age moyen pour les femmes : 46 ans
- Age moyen pour les hommes : 53,1 ans

La moyenne d'age des 27 autres patients acromégales non diabétiques est de 49 ans.

Répartition par sexe : - age moyen des hommes : 46,5 ans

- age moyen des femmes : 50 ans

La moyenne d'âge des 38 acromégales est de 50 ans.

II - 1 - 2 Durée d'évolution de l'acromégalie avant son diagnostic

Sur nos 11 patients, le début de l'acromégalie peut être précisé chez 5 patients.

La durée moyenne de l'acromégalie avant son diagnostic est de 14,6 ans (5 ans - 40 ans).

La moyenne de la durée d'évolution de l'acromégalie est de:

- chez nos 38 patients acromégales 8 ans
- chez les sujets acromégales non diabétiques de 7 ans

II - 1 - 3 Les différents traitements de l'acromégalie

Chez nos 11 cas les différents traitements de l'acromégalie sont :

- Groupe A : traitement chirurgical seul, **2 patients**

- Groupe B : traitement chirurgical + traitement médical par analogues de la somatostatine avant et après l'intervention, **1 patient.**

- Groupe C : traitement chirurgical + traitement médical par

agonistes dopaminergiques et analogues de la somatostatine,
1 patient.

- Groupe D : traitement chirurgical + radiothérapie + traitement médical par analogues de la somatostatine, **1 patient.**
- Groupe E : traitement médical seul par analogues de la somastatine, **5 patients.**
- Groupe F : aucun traitement, **1 patient** (guérison spontanée de l'acromégalie par nécrose hypophysaire).

II - 1 - 4 Evaluation du contrôle de l'acromégalie

Nous apprécions l'évolution de l'acromégalie grâce à des bilans hormonaux réalisés pendant et après le traitement (dosage de GH et d'IGF-1) tous les trois à 6 mois.

Les résultats obtenus après traitement de l'acromégalie sont :

- Groupe A : GUERISON de l'acromégalie pour ces deux patients ayant reçu un traitement chirurgical seul ; IGF-1 normal
GH normal
- Groupe B : Acromégalie EVOLUTIVE
- Groupe C : AMELIORATION de l'acromégalie (IGF-1 et GH en baisse).

- Groupe D : AMELIORATION de l'acromégalie

- Groupe E : Acromégalie EVOLUTIVE chez 1 patient (augmentation de la GH et de l'IGF-1).
 GUERISON de l'acromégalie pour 1patient
 AMELIORATION de l'acromégalie pour 3 patients

- Groupe F : GUERISON de l'acromégalie

Au total : - 4 patients dont l'acromégalie est guérie, soit 36%.

- 2 patients dont l'acromégalie est évolutive, soit 18%.

- 5 patients dont l'acromégalie est en amélioration, soit 45%. _

II - 2 DIABETE

II - 2 - 1 Age de découverte

La moyenne d'age au moment du diagnostic du diabète pour nos 11 patients est de 58 ans (34 - 82 ans).

II - 2 - 2 Date du diagnostic du diabète par rapport à l'acromégalie

Le diabète est découvert AVANT l'acromégalie chez 5 patients. La durée moyenne d'évolution du diabète est de 2ans (1 à 3 ans).

Le diabète est découvert APRES l'acromégalie chez 6 patients. Durée moyenne d'évolution du diabète: 14 ans (5 - 40 ans).

II - 2 - 3 Facteurs de prédisposition

BMI (index mass of body)

Le BMI de nos 11 patients diabétiques (hommes et femmes confondus) est :

- BMI < 25 pour 3 patients
- 25 < BMI < 30 pour 3 patients
- BMI > 30 pour 4 patients

soit un BMI moyen = 29,4 (23 - 44).

Le BMI des 27 patients acromégales non diabétiques est :

- BMI < 25 pour 9 patients
- 25 < BMI < 30 pour 9 patients
- BMI > 30 pour 9 patients

Soit un BMI moyen de 28,4 ans (21 – 47)

Donc le BMI de nos acromégales diabétiques et celui des acromégales non diabétiques est sensiblement le même.

Antécédent familial d'obésité

Des antécédents d'obésité sont retrouvés chez 3 patients sur 11, soit 27%.

Hérédité

Des antécédents familiaux de diabète sont retrouvés chez 3 sujets, soit 27%.
(antécédents de DNID chez la mère pour les 3 sujets).

Cette donnée n'a pu être étudiée par les acromégales non diabétiques.

II - 2 - 4 Type de diabète

Nos 11 patients sont tous *DIABETIQUES NON INSULINODEPENDANT* ou diabète de type 2.

Dans 27% des cas (3 patients sur 11) le diabète de type 2 est devenu diabète insulino réquérant.

II - 2 - 5 Complications du diabète

HTA

4 acromégales diabétiques sont atteints d' une hypertension artérielle, soit 36%; hypertension difficile à équilibrer, (patient sous bi ou trihérapie).

5 sujets acromégales non diabétiques sont atteints d'hypertension sur 27 soit 18,5%.

Complications diabétiques

Elles sont retrouvées chez 3 de nos patients, (2 diabétiques non insulino-dépendant et 1 diabétique insulino réquérant) :

- MICROANGIOPATHIE :

* rétinopathie : 2 patients

– 1 diabétique depuis 12 ans et acromégale depuis 13 ans ;

– 1 diabétique depuis 9 ans et acromégale depuis 13 ans.

* néphropathie : 1 patient diabétique depuis 9 ans et acromégale depuis 6 ans

- MACROANGIOPATHIE :

* artérite des membres inférieurs : 1 patient diabétique depuis 9 ans et acromégale depuis 18 ans

- NEUROPATHIE : 1 patient diabétique depuis 15 ans et acromégale depuis 24 ans

	Microangiopathie		Macro angiopathie	neuropathie	Ancienneté du diabète	Ancienneté de l'acromégalie
	Rétinopathie	Néphropathie				
Patient 1	×	×			9 ans	6 ans
Patient 2	×				12 ans	13 ans
Patient 3			×	×	9 ans 15 ans	18 ans 24 ans

II - 3 Evolution de l'équilibre glycémique selon les méthodes thérapeutiques de l'acromégalie

☞ Trois patients étaient diabétiques au moment de l'intervention neurochirurgicale.

Dans les trois cas il est noté une amélioration de l'équilibre glycémique avec arrêt de l'insulinothérapie pour un patient (insulino requérant) et arrêt des antidiabétiques oraux pour un autre patient (diabétique non insulino dépendant).

☞ 8 patients étaient diabétiques avant la mise en route du traitement par analogues de la somatostatine.

Les résultats sont :

- amélioration du diabète dans 5 cas avec :
 - § arrêt de l'insulinothérapie pour 1patient
 - § arrêt des antidiabétiques oraux chez 1patient
 - § baisse du traitement par antidiabétiques oraux chez 2 patients
 - § traitement inchangé chez 1patient

- Cette amélioration du diabète est corrélée à une baisse de l' IGF-1 et de la GH dans 4 cas dont 2 ont une insuffisance thyroïdienne substituée par Levothyrox et 1une insuffisance corticotrope traitée par hydrocortisone.

- aggravation du diabète dans 3 cas (malgré une baisse de l'IGF-1 et de la GH dans 2 cas dont 1 substitué en Levothyrox pour insuffisance thyroïdienne).

- Dans les 4 cas de guérison de l'acromégalie, l'évolution du diabète est la suivante :

- . UN cas avec amélioration du diabète et arrêt des antidiabétiques oraux;
- . UN cas avec aggravation du diabète et début de l'insulinothérapie.
- . DEUX cas avec diabète inexistant au moment de la guérison de l'acromégalie.

AU TOTAL : le traitement chirurgical de l'acromégalie peut améliorer la tolérance glucidique dans certains cas.

Les analogues de la somatostatine ont, malgré une efficacité sur la GH, un effet ambigu et imprévisible sur l'équilibre glycémique (amélioration ou aggravation) car leur mode d'action sur le métabolisme glucidique est très complexe.

Tableau III : Données cliniques, biologiques et thérapeutiques dans 11 observations d'acromégales diabétiques.

Taux initiaux

Groupe	Age	sexe	BMI	durée acromégalie avant DG	date diabète / acromégalie		Type de diabète	GH/IGF1 ng/ml / ng/ml N :<2 -(120-480)	Traitement de l'acromégalie
					avant	après			
A	41	F	24	ND		+9 ans	2	GH :15	Chirurgie
	58	F	31	ND	-2 ans		2	7 / 630	Chirurgie
B	35	F	23	ND	-1 an		2 insulino traité	14,8 / 620	Analogues de la SMS Chirurgie
C	40	H	33	ND		+8 ans	2	6,1 / 563 (récidive)	Chirurgie agonistes dopaminergiques +analogues de la SMS
D	61	F	44	ND	-1 an		2	8 / 740	Chirurgie Radiothérapie Analogues de la SMS
E	42	F		40 ans		+40 ans	2	7 / 522	Analogues de la SMS
	65	F	26	6 ans	-3 ans		2 insulino traité	30 / 819	Analogues de la SMS
	62	F	24	14 ans		+5 ans	2	55 / 1127	Analogues de la SMS
	52	H	36	8 ans		+6 ans	2	6,5 / 750	Analogues de la SMS
	67	F	28	5 ans	-3 ans		2	30 / 1004	Analogues de la SMS
F	44	F	25	ND		+15 ans	2 insulino traité	GH :8,3	Guérison spontanée par nécrose hypophysaire

Tableau IV : Aspects Evolutifs du diabète après traitement de l'acromégalie

Taux après traitement

Groupe	Traitement de l'acromégalie	GH/IGF1 ng/ml / ng/ml N : <2 – (120-480)	Efficacité sur le diabète		
			amélioré	stable	aggravé
A	Chirurgie	0,93 / 260	Pas de diabète au moment de l'intervention		
	Chirurgie	2,6 / 361	Arrêt des ADO		
B	Analogues de la SMS	70 / 544			
	Chirurgie + analogues	12,5 / 735	Arrêt insuline		
C	Chirurgie		Pas de diabète au moment de l'intervention		
	Agonistes dopaminergiques	6,4 / 498			↗ sulfamides
	analogues de la SMS	3,6 / 954			hypoglycémiants
D	Chirurgie				
	Radiothérapie	IGF-1 558	↘ HBA1C,		
	Analogues de la SMS	0,94 / 129	↘ ADO		
E	Analogues de la SMS	2 / 226			+ insulinothérapie
	Analogues de la SMS	7,8 / 204	Arrêt insuline		
	Analogues de la SMS	25,2 / 1100	↘ sulfamides hypoglycémiants + arrêt biguanides		
	Analogues de la SMS	4,1 / 487			↗ HBA1C et ↗ ADO
	Analogues de la SMS	6 / 508		Poursuite biguanide, HBA1C stable	
F	Aucun	GH :1,5	Guérison spontanée avant diabète		

PARTIE C

<h3>DISCUSSION</h3>

I- Revue de la littérature sur les données épidémiologiques de l'acromégalie

I - 1 Age de découverte de l'acromégalie

☞ Dans notre étude de 11 patients acromégales et diabétiques, , la moyenne d'âge de survenue de l'acromégalie est de 51,5 ans (tout sexe confondu).

☞ La moyenne d'âge au moment du diagnostic de l'acromégalie pour l'ensemble de la population est de 50 ans, (51 ans pour les femmes, 46 pour les hommes).Ce résultat est comparable aux données de la littérature.

Dans une série de 104 acromégales l'âge moyen au moment du diagnostic se situait à 46+/-13 ans pour les femmes et 39 +/-12 ans pour les hommes (45).

Pour Morange (61), il se détache deux pics de fréquence dans l'âge de survenue de l'acromégalie :

- 20-40 ans pour les hommes et les femmes
- 50-60 ans pour les hommes

Dans l'étude de Jadresic (44), sur 115 patients acromégales (76 hommes d'âge moyen : 44 ans et 79 femmes d'âge moyen : 45ans), il n'est pas trouvé de différence d'âge entre les sexes au moment du diagnostic. Au moment du traitement, l'âge moyen chez les hommes est de 44 +/- 1,3 ans et chez les femmes de 45 +/-1,4 ans.

La répartition par décade des acromégales au moment du traitement montre deux pics de fréquence entre 40-50 ans pour les hommes et 50-60 ans pour les femmes.(figure 4)

Figure 4 : répartition des patients par décade au moment du traitement.
Jadresic et al 1994

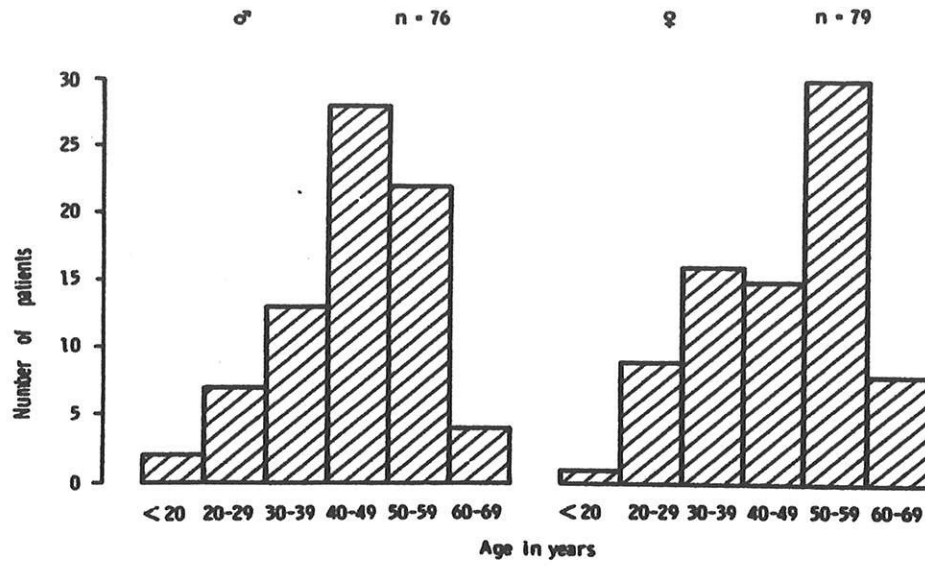


Figure 5 : Acromegalie : age d'apparition. Nabarro et Al 1987.

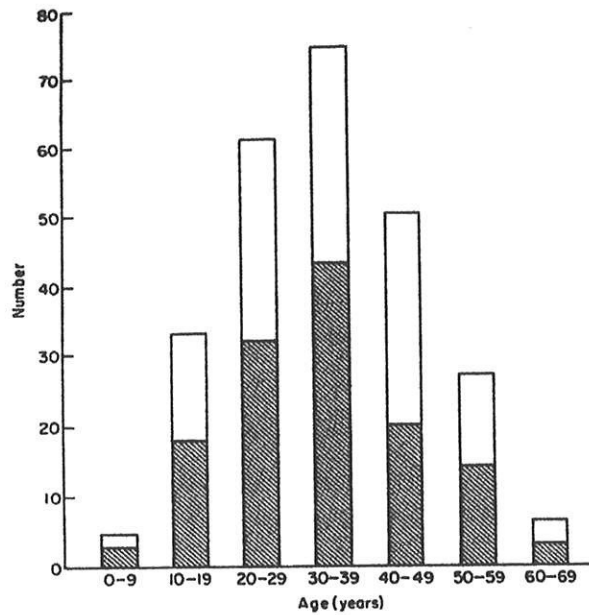


Fig. 1. Acromegaly: estimated age of onset. (■) Male; (□) female.

Dans l'étude de Nabarro (62), on constate un grand pic de fréquence dans l'âge d'apparition de l'acromégalie entre 30 et 40 ans chez l'homme et la femme (figure 5).

☞ La moyenne d'âge de nos acromégales non diabétiques (49 ans) ne paraît donc pas différentes des acromégales diabétiques (51,5 ans).

I - 2 Durée d'évolution de l'acromégalie avant son diagnostic

Dans notre étude la durée moyenne d'évolution de l'acromégalie avant son diagnostic est de :

- 14,6 ans pour les 11 patients acromégales et diabétiques
- 7 ans pour les 27 acromégales non diabétiques
- 8 ans pour l'ensemble de la population. Ce résultat est sensiblement comparable aux données de la littérature

Dans l'étude de Jaquet (45) la durée entre l'apparition des symptômes de l'acromégalie et son diagnostic reste de 9 ans.

Pour Nabarro (62) la durée moyenne d'évolution de l'acromégalie est de 9,2 ans. Il constate que plus on avance en âge plus le diagnostic de l'acromégalie est fait tardivement (tableau V).

Tableau V : Relation entre délai du diagnostic et age du patient (Nabarro 1987)

Délai du diagnostic						
	<u>Homme</u>		<u>Femme</u>		<u>Combiné</u>	
Age du diagnostic (en années)	Délai moyen (en années)	nombre	Délai moyen (en années)	nombre	Délai moyen (en années)	nombre
En dessous de 31	6 . 8	28	5 . 2	30	6 . 0	58
31-40	7 . 9	38	6 . 1	22	7 . 2	60
41-50	8 . 9	32	11 . 9	24	10 . 2	56
Au dessus de 50	12 . 6	35	12 . 1	47	12 . 3	82
Tous les ages	9 . 1	133	9 . 3	123	9 . 2	256

☞ Dans notre étude, il apparaît une différence significative dans la durée de l'acromégalie entre les sujets diabétiques (14,6 ans) et les acromégales non diabétiques (7ans), soit environ le double.

II - Effet de la GH sur le métabolisme glucidique

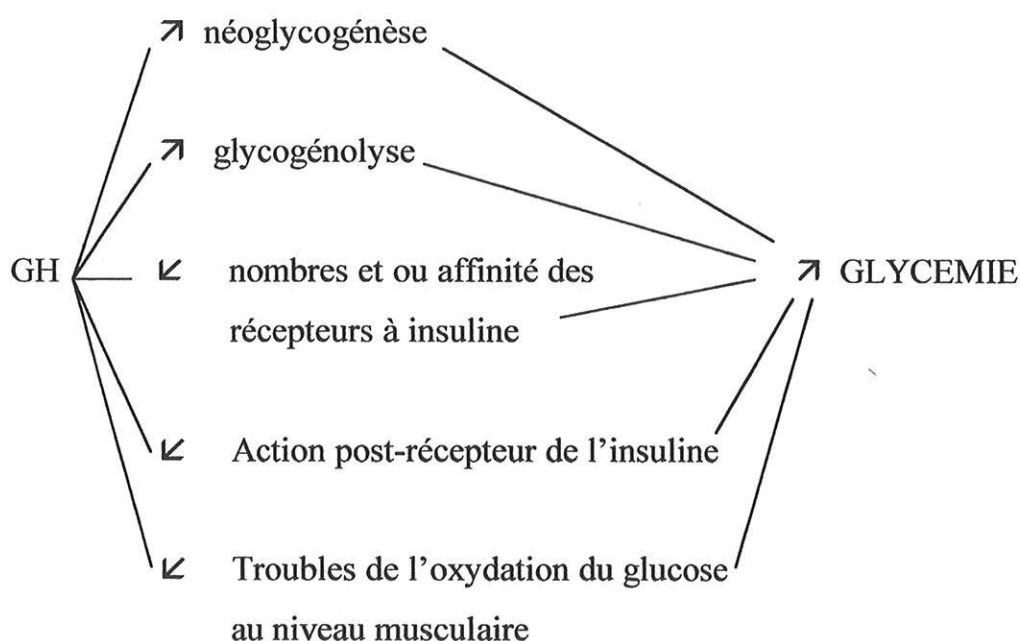
II . 1 Physiopathologie

Un excès de GH entraîne un trouble du métabolisme du glucose par HYPERINSULINISME et INSULINORESISTANCE :

- Augmentation de la néoglucogénèse et de la glycogénolyse (36)

- Diminution de la captation périphérique du glucose par diminution du nombre des récepteurs et ou de leur affinité (9).
- Trouble de l'oxydation du glucose au niveau musculaire (31).
- Effet au niveau post-récepteur par anomalies des systèmes effecteurs après liaison insuline-récepteur (9).

Figure 6 : Effets de la GH sur le métabolisme glucidique.



Dans les mécanismes de l'insulinorésistance, responsable du diabète de type 2, Jolibois (47) émet une autre hypothèse : anomalie se situant en amont du récepteur de l'insuline en raison d'insulinopénie et / ou insuline anormale.

La GH induit une diminution de la sensibilité à l'insuline des hépatocytes et une augmentation de la production hépatique du glucose. Elle tend également

à abaisser la concentration des récepteurs insuliniques des monocytes. La participation de facteurs post récepteurs apparaît comme essentielle dans les mécanismes de l'insulinorésistance (47).

D'après Gama (32), il peut y avoir un dysfonctionnement des cellules B-pancréatiques (augmentation proinsuline → hyperinsulinémie) lors d'une sécrétion élevée et prolongée de GH, prédisposant à une intolérance au glucose puis à un diabète.

II- 2 Revue de la littérature

☞ Dans notre étude, l'acromégalie s'accompagne de diabète non insulino dépendant dans 11 cas sur 38 soit 29%.

Le traitement chirurgical a amélioré l'équilibre glycémique dans 3 cas sur 11 (1cas arrêt des ADO, autre cas arrêt insulinothérapie et ADO).

Parmi les 8 patients traités par analogues de la Somatostatine, 5 présentent une amélioration du diabète et 3 une aggravation.

☞ Sécrétion de GH et métabolisme glucidique

- Dans l'étude de Jadrésic, on remarque que sur 154 acromégales évalués (dont 27% sont diabétiques), si le taux de G < 50 mIU / l, 1 patient est sous antidiabétiques oraux (ADO) et un sous régime anti diabétique.

Si le taux de > 50 mIU / l, 7 patients sont sous insuline, 6 sous ADO et un sous régime anti diabétique. (tableau VI)

Donc le diabète est d'autant plus fréquent et sévère que le taux de GH est élevé (tableau VI).

Tableau VI : Relation entre sévérité du diabète et taux de GH. Jadresic et Al 1981.

	GH levels < 50 mIU/l		GH levels ≥ 50 mIU/l	
	Hommes	Femmes	Hommes	Femmes
Nombre de patients évalués	26	29	49	50
Insulinothérapie	0	0	4	3
Anti diabétiques oraux	0	1	5	1
Régime anti diabétique	0	1	0	1
Diabète chimique	2	5	10	8
Total des hommes et femmes atteints	2	7	19	13
% de sujets atteints	8%	24%	39%	26%

- Nabarro étudie une série de 256 acromégales (dont 48 acromégales diabétiques), on remarque que le taux de GH et l'ancienneté de la maladie hypophysaire paraît influencer sur la sévérité du diabète. En effet la moyenne de GH chez les acromégales diabétiques est de 236 mU/l et chez les intolérants au glucose de 115 mU/l.

De plus, l'amélioration de l'acromégalie (baisse de GH) améliore l'équilibre glycémique (62).

☞ Evolution de la maladie diabétique au cours de l'acromégalie

- Jolibois (47), en 1992, rapporte le cas d'un diabète non insulino dépendant révélateur d'une acromégalie. Un traitement par agonistes dopaminergiques (associé à une adénomectomie et une radiothérapie) améliore le diabète. L'évolution se fait vers la résolution complète du diabète, avec arrêt de tout traitement antidiabétique et normalisation des glycémies.

D'après Jolibois, sous l'effet du contrôle de la glycémie par infusion insulinique, une amélioration de l'affinité des récepteurs cellulaires de l'insuline, du déficit post-récepteur et de la fonction bêta pancréatique (7) peut être obtenue, aboutissant à un meilleur contrôle du diabète.

Au total, dans cette observation l'insulinorésistance, réduite par le traitement dopaminergique, a totalement disparu après adénomectomie et irradiation hypophysaire, ce qui n'est pas toujours la règle (7), (30).

- Katz (49), en 1996, présente un cas d'acromégalie révélée par une acidocétose diabétique (cas très rare). Une adénomectomie par voie transphénoïdale est réalisée, permettant une amélioration rapide du diabète et sa guérison dans les deux mois qui suivent.

- Blickle et Jaegle (7), en 1984, rapporte le cas d'un patient hospitalisé pour une acidocétose révélatrice d'un diabète. Dans le même temps une acromégalie est découverte. Sous l'effet de la correction de l'hyperglycémie, le taux de GH a augmenté de $89\mu\text{U/ml}$ à $150\mu\text{U/ml}$. Pourtant la sensibilité à l'insuline s'est améliorée comme en témoigne la baisse des doses d'insuline nécessaire au maintien d'une glycémie normale.

Cela peut résulter d'une amélioration de l'affinité des récepteurs cellulaires à l'insuline sous l'effet du bon contrôle glycémique. On sait en effet que cette affinité est plus faible chez les patients acromégales diabétiques.

Il peut s'agir d'une amélioration du déficit post-récepteur par analogie aux résultats observés chez les diabétiques non insulinodépendants (7).

- Fonseca (30), en 1987, rapporte le cas de trois patients où le diabète succède au traitement de l'acromégalie par hypophysectomie.

Pour ces trois patients, dans les 4 mois qui suivent cette intervention neurochirurgicale, il y a amélioration de l'acromégalie avec baisse du taux de GH de plus de 50%.

Dans ce cas là, l'hormone de croissance peut manifester une activité anti-insuline en fonction de la durée de son action et de son taux (47).

Le taux de GH agit sur la sévérité du diabète (62).

III - Effets spécifiques des analogues de la somatostatine sur le métabolisme glucidique

III - 1 Revue de la littérature

Notre étude se compose de 38 patients, dont 11 sont diabétiques et 27 ont une tolérance glucidique normale.

Sur nos 11 acromégales diabétiques, 8 ont suivis un traitement par analogues de la somatostatine (traitement associé pour 3 sujets à un traitement chirurgical).

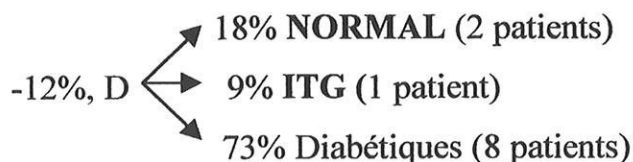
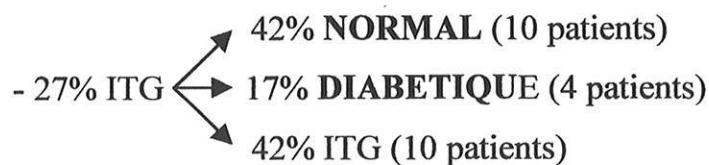
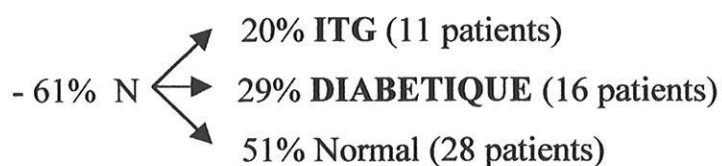
Ces 8 patients étaient diabétiques AVANT la mise en route de ce traitement médical.

Dans 62,5% des cas, il y a amélioration de la tolérance glucidique, ce corrélé à une baisse de l'IGF-1 et de la GH dans 4 cas, soit 80%.

Dans 37,5% des cas la tolérance glucidique s'aggrave, ceci malgré une baisse de l'IGF-1 et de la GH DANS 2/3 des cas.

Koop (52), en 1994, réalise une étude multicentrique sur 90 patients acromégales qui ont reçu un traitement par Octreotide. 55 patients ont une tolérance glucidique normale (N) soit 61%, 24 ont une intolérance glucidique (ITG) soit 27% et 11 patients sont diabétiques (D) soit 12%.

L'effet de ce traitement sur la tolérance glucidique est le suivant :



Nous constatons, que l'Octréotide altère la tolérance glucidique, dans 35% des cas. Ce traitement a, en fait, une probabilité d'améliorer l'équilibre glucidique supérieure à celle de l'aggraver

Il n'existe pas de relation entre la dose d'octréotide administrée et les modifications de l'état glycémique (52).

Dans l'étude de Vance (84) (25 patients), en 1991, la tolérance glucidique est améliorée ou inchangée dans 52% et aggravée dans 48% après traitement par octreotide (tableau VII).

Pour les trois autres auteurs, Arosio (4), Ho (41), Breidert (11), il s'avère que sous analogues de la somatostatine (octréotide), la tolérance glucidique est le plus souvent inchangée ou améliorée (tableau VII).

Hirose (39), cite le cas d'une patiente diabétique avec adénome à GH, dont le diabète s'est amélioré après intervention neurochirurgicale. Cette amélioration s'est poursuivie sous octréotide, le tout corrélé à une baisse de la GH .

Dans ce cas, l'octréotide semble améliorer la sensibilité à l'insuline par réduction du taux de GH.

AU TOTAL, l'octréotide corrige dans 50 à 65% la tolérance glucidique, en corrélation le plus souvent à une baisse de la GH et de l'IGF-1.

Tableau VII : Résultats concernant les effets de l'octréotide sur la tolérance glucidique chez les patients acromégales dans 5 études.

Nombre de patients	Tolérance glucidique avant traitement par octréotide	Effet du traitement par octréotide sur la tolérance glucidique			référence
		Améliorée	stable	aggravée	
25	Normal / IGT	2	5	12	Vance et al 1991
	DM	0	6	0	
71	Normal / IGT	3	Environ 40	15	Arosio et al 1995
	DM	2	7	4	
5	IGT / DM	4	1	0	Ho et al 1990
90	Normal	-	28	27	Koop et al 1994
	IGT	10	10	4	
	DM	3	┌─── 8 ──┐		
9	Normal	1	1	1	Braidert et al 1995
	IGT	1	3	0	
	DM	1	1	0	

III - 2 Physiopathologie des effets de l'octréotide sur le métabolisme glucidique

Koop a décrit les effets de l'octréotide sur le métabolisme glucidique.

Ces analogues de la somatostatine agissent par des mécanismes plus ou moins complexes sur des facteurs affectant le métabolisme glucidique.

L'octreotide peut entraîner une augmentation de la glycémie par les mécanismes suivants :

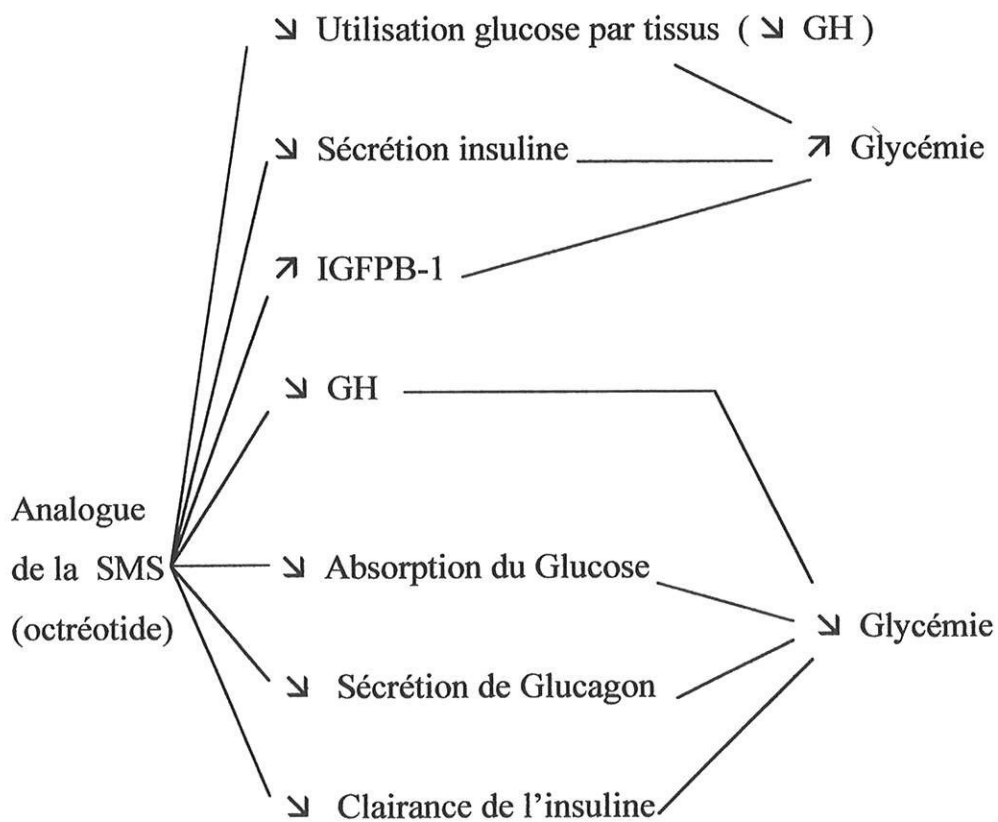
- inhibition de la sécrétion de GH
- baisse de la sécrétion d'insuline

- augmentation de l'IGFBP-1

L'octréotide peut entraîner une baisse de la glycémie par les mécanismes suivants:

- baisse de la GH responsable de la diminution de la néoglucogénèse, hausse de la sensibilité des récepteurs à l'insuline, augmentation de l'action des post récepteurs à l'insuline.
- diminution de l'absorption du glucose
- baisse de la sécrétion de glucagon
- baisse de la clairance de l'insuline

Figure 7 : Effet des analogues de la Somatostatine. Koop et al - 1994



La combinaison de tous ces effets de l'octréotide sur le métabolisme des hydrates de carbone peut ainsi expliquer les résultats imprévus des ces analogues sur le métabolisme glucidique des patients acromégales (39).

CONCLUSION

Le but de notre étude était d'apprécier la prévalence du diabète chez l'acromégale et l'évolution de l'équilibre glycémique au cours de l'acromégalie.

A partir d'une enquête rétrospective chez 38 patients acromégales dont 11 diabétiques, nous pouvons émettre certaines conclusions.

L'acromégalie est une pathologie lentement évolutive rendant son diagnostic souvent tardif. Ce long délai dans le diagnostic est directement responsable de la fréquence des complications, dont le diabète.

En effet notre étude confirme que l'acromégalie s'accompagne d'un diabète de type 2 dans 29% des cas. Le diabète est d'autant plus fréquent et plus sévère que le taux de GH est élevé et le diagnostic d'acromégalie retardée.

L'hypersomatotropisme agit sur le métabolisme glucidique par hyperinsulinisme et insulino-résistance responsable du diabète acromégalique.

Le traitement médical et /ou chirurgical de l'acromégalie agit sur la sécrétion de GH et sur la tolérance glucidique.

Le traitement neurochirurgical lorsqu'il guérit l'acromégalie améliore nettement l'équilibre glycémique. Cependant il est souvent insuffisant et il est

nécessaire d'adjoindre un traitement médical (analogues de la somatostatine : octréotide).

Les analogues de la somatostatine restent le traitement médical le plus souvent utilisé dans l'acromégalie. Ils améliorent l'équilibre glycémique dans 50 à 60 % des cas mais aussi l'aggrave dans 35% sans qu'il y ait de corrélation avec le contrôle de l'acromégalie.

Bibliographie

- 1. ABRAHAMSON M.J.**
Death from diabetic ketoacidosis after cessation of octreotide in acromegaly.
The Lancet. 1990, **336**, 318-319.
- 2. AHAMAD K, FAYOS J.V.**
Pituitary fibrosarcoma secondary to radiation therapy.
Cancer. 1978, **42**, 107-110.
- 3. ALEXANDER I, APPLETON D, HALL R, ROSS WM, WILKINSON R.**
Epidemiology of acromegaly in, New Castle region.
Clin. Endocrinol. 1980, **12**, 71-79.
- 4. AROSIO M, MACCHELLI S, ROSSICM, CASATI G, BIELLA O, FAGLIA G and Italian multicenter Octreotide study group.**
Effects of treatment with octreotide in acromegalic patients- a multicenter Italian study.
Eur. J. Endocrinol. 1995, **133**, 430.
- 5. BARKAN A.L, BEITINS I.Z, KELCH R.P.**
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. BARZILAY J, HEATLY GJ, CUSHING GW.**
Benign and malignant tumors in patients with acromegaly.
Arch. Intern. Med. 1991, **151**, 1629-1632.
- 7. BLICKLE J F, JEAGLE M L , ALI S, STEPHAN F .**
Induction d'une rémission diabétique partielle chez un acromégale.
Annales Médecine Interne. 1984, **135**, 79 .
- 8. BOUCEKKINE C, CATUS F, BLUMBERT-TICK J, PHOLSENA M, CHANSON P, SCHAISON G.**
Traitement de l'acromégalie par un nouvel analogue de la somatostatine, le Lanreotide à action prolongé.
Ann. Endocrinol. 1994, **55**, 261-269.

- 9. BRATUSCH- MARRAIN P.R, DOUGLAS SMITH, DeFRONZO R.**
The effect of Growth hormone on glucose metabolism and insulin secretion in man.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 1982, **55**, 973-982.
- 10. BRAUN M, ROLAND J, MORET C, PICARD L .**
« Exploration IRM de l'axe hypothalamo- hypophysaire ».
Ann. Endocrinol. 1992, **53**, 162-172.
- 11. 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**, 226.
- 12. 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.
- 13. CANTALAMESSA L, CATANIA A, BALDINI M, ORSATTI A.**
Improvement of diabetes after treatment with somatostatin analogue SMS 201-995 in an acromegalic patient.
Horm. Metab. Res. 1986, **18**, 790.
- 14. CAPANNA R, CHERLINZANI F.**
Acromegaly associated with neoplasia.
Ital. J. orthop. 1981, **7**, 123-126.
- 15. CHANSON P**
Traitements médicamenteux des adénomes hypophysaires.
La Revue du Praticien. 1996, **46**, 1509-1513.
- 16. CHANSON P, CHEMLA D, PITHOIS-MERLI I, DEL PINO M.**
Pheripheral hemodynamics in patients with acromegaly : evidence for decreased blood flow in the brachial artery.
Program of the 74th Annual meeting of the endocrine Society, San Antonio. 1992, (Abst 708).

- 17. CIRIC I, MIKAEL M, STAFFORD T, LAWSON L, GARCES R.**
«Transphenoidal microsurgery of pituitary macroadenomas with long term follow up results ».
J. Neurosurg.. 1983, **59**, 395-401.
- 18. CLEMMONS D.R, VANWYK J, RIDGWAY E.C, KLIMAN B, KJELLBERG R, UNDERWOOD L.E.**
Evaluation of acromegaly by radioimmunoassay of somastatin-C.
The New England J. of Med. 1979, **301**, 1138-1142.
- 19. COLAO A, FERONE D, CAPPABIANCA P, BASSO M .L, MARZULLO P, ALFIERI A, MEROLA B, CALI A, DIVITIIS E, LOMBARDI G.**
Effect of octreotide pretreatment on surgical outcome in acromegaly.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 1997, **82**, 3308-3314.
- 20. COLDITZ GA, WILLETT WC, ROTNITZKY A, MANSON JE.**
Weight gain as a risk factor for clinical diabetes mellitus in women.
Ann. Intern. Med. 1995, **122**, 481-486.
- 21. COLLOUGH W.M, MARCUS R.B, RHOTON A.L, BALLINGER W.E, MILLION R.R.**
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.
- 22. CONNIE B, NEWMAN M.D.**
Medical therapy for acromegaly.
Endocrinol. and Metab. Clin. of North America. 1999, **28**, 171-185.
- 23. DARMON P.**
Epidémiologie et prévention primaire du diabète de type 2.
13^{ème} Symposium international de diabétologie. Elsevier. 1998, 77-86.
- 24. DAVIDOFF L.M.** Studies in acromegaly. The anamnesis and symptomatology in one hundred cases.
Endocrinology. 1926, **10**, 461-483.
- 25. DAVIES R, MILLER M, TURNER S.J, WATSON M, MCGILL A, ORSKOV H, ALBERTI K, JOHNSTON D.G.**
Effects of somatostatin analogue SMS 201-995 in non insulin dependent diabetes.
Clin. Endocrinol. 1986, **25**, 739-747.

- 26. DeFRONZO RA, GUNARSON R, BJOTKMAN O, OLSSON M, WAHREN J.**
Effect of insulin on peripheral and splanchnic glucose metabolism in non-insulin-dependent diabetes mellitus.
J. Clin. Invest. 1985, **76**, 149-155.
- 27. ELSEVIER .**
13^{ème} Symposium international de diabétologie. 1998.
- 28. EMPERAUGER B.**
Hormone de croissance et diabète.
Traité de Diabétologie. Chap 7, 71-73.
- 29. FAGLIA G, AROSIO M, BAZZONI N.**
Ectopic acromegaly.
Endocrinol. and Metab.Clin. North America. 1992, **21**, 575-595.
- 30. FONSECA, DANDONA.**
Diabetes mellitus after hypophysectomy for acromegaly .
British Medical J. 1987, **294**, 413.
- 31. FOSS M, SAAD M, PACCOLA G.**
Peripheral glucose metabolism in acromegaly.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 1991, **72**, 1048-1053.
- 32. GAMA R, TEALE JD, WRIGHT J, FERNS G.**
Hyperproinsulinaemia in acromegaly : evidence for abnormal pancreatic B-cell function.
Ann. Clin. Biochemistry. 1997, **34**, 627-631.
- 33. GANCEL A, VUILLERMET P, DOUCET J, OZENNE G, SCHRUB J.CL.**
Acromégalie à hormone de croissance subnormale chez un diabétique.
La presse médicale. 1988, **17**, 7.
- 34. GROSSMAN L. D, SHUMAK S. L, GEORGE S. R, SINGER W, ZINMAN B.**
The effects of SMS 201-995 (Sandostatin) on metabolic profiles in insulin dependent diabetes mellitus.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 1989, **68**, 63-67.
- 35. HALES C.N, BARKER D.J.P, CLARK P, COX L.J, ALL C, OSMOND C.**
Fetal and infant growth and impaired glucose tolerance at age 64.
Br. Med. J. 1991, **303**, 1019-1022.

RESUME

L'objet de cette étude est de déterminer la fréquence et le type de diabète au sein d'une population de 38 acromégales et d'observer l'évolution de l'équilibre glycémique au cours du traitement de l'acromégalie.

11 patients acromégales sont diabétiques (9 femmes et 2 hommes), âgés en moyenne de 50 ans.

Notre étude confirme que l'acromégalie s'accompagne d'un diabète de type 2 dans 29% des cas, alors qu'il semble exister une nette relation avec le retard du diagnostic de l'acromégalie.

Un excès de GH agit sur le métabolisme glucidique par insulino-résistance, responsable du diabète de l'acromégale.

Le but du traitement de l'acromégalie est de corriger l'hypersécrétion hormonale de GH et de réduire ou d'extraire la masse tumorale. Ce traitement est médical et/ou chirurgical et/ou de la radiothérapie.

Dans notre étude le traitement neurochirurgical a permis d'améliorer, voir de guérir l'acromégalie chez 2 patients et d'améliorer l'équilibre glycémique dans 2 / 3 des cas.

Les analogues de la somatostatine administrés à 8 de nos patients diabétiques entraînent :

- une amélioration de la tolérance glucidique dans 60% des cas, associée à une baisse de la GH dans 80%
- une aggravation du diabète dans 40% malgré une baisse de la GH dans 2/3 des cas.

Les analogues de la somatostatine agissent par des mécanismes multiples et complexes sur des facteurs affectant le métabolisme glucidique, rendant leur action sur l'équilibre glycémique imprévisible.

Cette étude confirme la nécessité du diagnostic précoce de l'acromégalie pour éviter ses complications métaboliques.

MOTS CLES :

Acromégalie, diabète, GH, octréotide, insulino-résistance