
Université Ferhat Abbas Sétif 1
Faculté de médecine
Service de médecine interne
Module: Endocrinologie

Titre du cours: Acromégalie

Enseignant: Pr S Khettabi

Date :Le 19 mars 2020

Définition-introduction

L'acromégalie : ensemble des signes cliniques ,biologiques ,radiologiques en rapport avec une sécrétion anormale d'hormone de croissance (GH).

C'est une affection rare (prévalence estimée 50-70/1million) et grave par ses complications métaboliques,cardiovasculaires,rhumatologiques et néoplasiques

1-Etiologie, physiopathologie

.1.1 Tumeurs hypophysaires

Les adénomes hypophysaires sécrétant de la GH sont la cause habituelle de l'acromégalie : adénomes à cellules à GH, purs le plus souvent, parfois adénomes mixtes, GH + PRL surtout.

Ces adénomes sont d'origine monoclonale et ne sont pas dus à une stimulation excessive par la GHRH hypothalamique : les cellules à GH situées en dehors de l'adénome ne sont pas hyperplasiques.

.1.2 Sécrétion ectopique de GH

Une immuno réactivité GH a été trouvée dans des tumeurs non endocriniennes, mais les acromégalies dues à une sécrétion ectopique de GH sont exceptionnelles.

1.3 Tumeurs produisant GHRH

Moins de 1% des causes d'acromégalie.

Essentiellement tumeurs carcinoïdes pulmonaires ou gastro- intestinales.

L'attention peut être attirée par un aspect d'hyperplasie hypophysaire sans adénome. Le dosage direct de GHRH (difficile) confirme le diagnostic.

2 Signes cliniques et para cliniques

Ils associent :

-Des troubles liés à l'action de la GH

- Des signes tumoraux

Leur apparition est lentement progressive et le diagnostic d'acromégalie est souvent tardif.

.2.1 Troubles dus à l'hypersécrétion de GH

.2.1.1 Transformation morphologique

Très progressive, elle n'a souvent pas été remarquée par le patient ni son entourage. L'obtention de *photographies anciennes* est utile pour apprécier l'évolution de la maladie. Elle est due à l'épaississement des cartilages, du périoste, du revêtement cutané et sous cutané.

a. Tête et cou

peau épaisse, rides profondes
Épaississement des lèvres et du nez
Saillie des arcades sourcilières par pneumatisation des sinus frontaux
Prognathisme avec perte de l'articulé dentaire
Écartement des dents
macroglossie
Saillie de la protubérance occipitale externe
Infiltration du conduit auditif externe (hypoacousie) et du larynx (gravité de la voix, ronflements, apnées du sommeil).

b. Extrémités

- Élargissement des mains et des pieds (changements de pointure, de bagues)
avec doigts boudinés
- Infiltration du canal carpien avec paresthésies des doigts

c. Tronc

-Élargissement du thorax et projection du sternum en avant par prolifération des cartilages chondrocostaux,
-Cyphose dorsale,
-L'ensemble donnant un aspect « en polichinelle »
-Radio du rachis : cyphose dorsale, épaississement en largeur des vertèbres avec becs de perroquet (+ ostéoporose en cas d'insuffisance gonadotrope associée).

d. Viscères

— splanchnomégalie, notamment au niveau du cœur, de la thyroïde (goitres dans 20 % des cas), du foie, du colon.

e. Peau

— outré l'épaisseur,

- hypertrophie des glandes sudoripares et sébacées : d'où sueurs, et séborrhée

L'ensemble des modifications morphologiques est à l'origine des complications rhumatologiques

- Arthropathies des grosses articulations avec douleurs chroniques. Parfois syndrome du canal lombaire étroit
- Syndrome du canal carpien

2.1.2 Manifestations cardiovasculaires

Elles sont une cause majeure de mortalité (risque relatif = 3)

a. Hypertension artérielle

- 3 fois plus fréquente chez l'acromégale que dans la population générale.
- de physiopathologie mal connue, en partie liée à une rétention sodée (effet direct de la GH sur la pompe à Na rénale)
- ne régresse pas toujours après traitement de l'acromégalie.(dysfonction endothéliale)

b. Cardiomyopathie

- cardiomyopathie hypertrophique avec épaissement concentrique du VG, hypertrophie septale, augmentation du débit cardiaque au début.
- due en partie à l'action directe de la GH sur le muscle cardiaque,

— mais aussi à l'HTA, à une insuffisance coronaire souvent associée

2-1-3- Signes para cliniques

Intolérance au glucose, voire diabète. La GH est une hormone hyperglycémiante entraînant une augmentation de la néoglucogénèse et de la glycogénolyse, mais l'intolérance au glucose des acromégales est surtout liée à une *insulinorésistance* au niveau post récepteur.

Perturbations phosphocalciques, :augmentation de la réabsorption rénale du phosphore, entraînant *hyperphosphorémie, hypercalciurie* (risque relatif de *lithiase urinaire* × 6 à 12). L'hypercalcémie est exceptionnelle et sa présence doit faire rechercher une hyperparathyroïdie associée dans le cadre d'une néoplasie endocrinienne multiple (NEM de type1).

.2.1.4 Tumeurs

La GH, directement ou par l'intermédiaire de l'IGF-I est un facteur de croissance tumorale et les cancers sont plus fréquents chez l'acromégale que dans la population témoin, en particulier les cancers du colon ou les polypes coliques précancéreux : la *colonoscopie* doit faire partie du bilan systématique de l'acromégalie et être répétée tous les 3 à 5 ans. Il faut aussi se méfier des cancers thyroïdiens en cas de goitres nodulaires.

.2.2 Signes tumoraux

Des céphalées rebelles, une amputation du champ visuel peuvent révéler la maladie

.2.2.1 La tumeur hypophysaire

Elle est visualisée par scanner ou mieux IRM. La tumeur se présente généralement en hyposignal en T1 avec un rehaussement après injection de gadolinium. Elle précise l'extension qui en général signe l'impossibilité d'une guérison chirurgicale (notamment extension au sinus caverneux)

Elle est classiquement volumineuse car le diagnostic est tardif : macro adénome bombant vers le haut dans la citerne chiasmatique et pouvant comprimer le chiasma, envahissant latéralement le sinus caverneux, élargissant et érodant la selle turcique,

Actuellement avec un diagnostic plus précoce Grâce aux progrès de l'imagerie, les micro adénomes deviennent plus fréquents.

2.2.2 Anomalies visuelles

Amputation plus ou moins importante des champs temporaux (hémianopsie bitemporale) par compression chiasmatique en cas de tumeur invasive et/ou paralysie oculomotrice par envahissement des sinus caverneux. Un examen ophtalmologique avec *examen du champ visuel* est indispensable.

2.2.3 Troubles endocriniens

Il peut s'agir :

D'une insuffisance hypophysaire plus ou moins complète par envahissement tumoral de l'hypophyse.

- Hyperprolactinémie:

- Soit hyperprolactinémie modérée de déconnection par compression de la tige pituitaire et levée du tonus inhibiteur,
- Soit hyperprolactinémie importante en cas d'adénome mixte GH + PRL

L'insuffisance gonadotrope est fréquente (aménorrhée, impuissance), due soit à une lésion directe des cellules gonadotropes, soit à l'hyperprolactinémie.

= un bilan anté hypophysaire biologique complet est nécessaire lors de l'exploration d'une acromégalie.

.3 Diagnostic hormonal de l'acromégalie

3.1 Dosage de la GH

Le dosage de GH de base n'a aucune valeur diagnostique : la GH augmente physiologiquement sous l'effet du stress. Inversement, de taux de GH de base apparemment normaux sont possibles au cours de l'acromégalie.

Le cycle de GH permet une meilleure approche de la sécrétion journalière, de même que le dosage de la GH urinaire des 24 heures,

Mais l'examen indispensable au diagnostic d'acromégalie est le *test de freinage par le glucose* : dosages plasmatique de GH aux temps 0, 120 mn après l'absorption de glucose (50, 75, 100 g selon les équipes) : normalement la GH est freinée à moins de 1 ng/ml : un freinage absent ou incomplet, a fortiori une réponse paradoxale (augmentation de la GH) témoignent de l'existence de l'acromégalie.

3.2 Dosage de l'IGF I (Insulin Growth Factor I)

L'action de la GH sur la croissance n'est pas directe mais s'exerce par l'intermédiaire de l'IGF I, synthétisée par le foie sous l'action de la GH. La demi-vie de l'IGF I est longue et son taux reflète plus exactement la production journalière de GH que le dosage isolé de la GH. Le dosage de l'IGF I est donc particulièrement intéressant quand la réponse à l'HGPO est mitigée ou après traitement pour être assuré de la guérison.

3.3 Autres tests

Moins intéressants

Test à la bromocriptine (PARLODEL)

Normalement, la bromocriptine (dopaminergique) stimule la sécrétion de la GH. Chez 50 % des acromégales, on observe une diminution paradoxale (implication thérapeutique)

4 Formes cliniques

Formes associées

Adénomes mixtes sécrétant PRL surtout, rarement TSH voire ACTH

Tumeur hypophysaire à GH s'intégrant dans le cadre d'une NEM de type I, avec hyperparathyroïdie et tumeurs pancréatiques endocrines.

5 Diagnostic différentiel : il faut éliminer

-Aspect acromégaloïde, généralement familial.

-Ostéopathie hypertrophiante pneumique des maladies respiratoire (cancer du poumon), pachydermopériostose (modifications de la tête et des extrémités ressemblant à l'acromégalie, d'étiologie inconnue).

Dans ces affections, l'épreuve de freinage de la GH et l'IGF I sont normaux.

6- Traitement

Le traitement obtient souvent un résultat imparfait du fait du diagnostic trop tardif de l'acromégalie et de la présence d'une tumeur invasive.

.6.1 Chirurgie

Adénomectomie par voie transphénoïdale

C'est le traitement de première intention

La guérison peut être espérée quand il s'agit d'un micro adénome, est peu probable en cas de macroadénome envahissant la dure mère ou le sinus caverneux.

En l'absence de normalisation ou en cas de récurrence, il faut proposer un autre traitement, radiothérapie et/ou traitement médical. Les ré interventions sont peu pratiquées sauf en cas de récurrence sous forme d'un adénome circonscrit.

.6.2 Radiothérapie hypophysaire externe

Obtient de bons résultats, mais le délai d'action est très long, plusieurs années. Il comporte un risque d'insuffisance hypophysaire ou hypothalamique et un risque d'atteinte des voies optiques, et de radionécrose cérébrale

.6.3 Traitement médical

Les analogues de la somatostatine (Octréotide ou Sandostatine®, Lanréotide ou Somatuline®) dont il existe des formes d'action prolongée (15j à 1 mois). La somatostatine permet d'obtenir une normalisation des taux de GH dans environ 50 % des cas, des taux d'IGF I moins souvent. Leur coût est élevé et ils ne sont disponibles qu'en injectables

Des antagonistes du récepteur de la GH sont disponibles (pegvisomant), également très chers et nécessitant des injections utilisés en cas d'échec des analogues de la somatostatine

Le traitement médical doit impérativement comprendre le traitement symptomatique des complications (HTA, diabète, douleurs articulaires)

6.4 En pratique

Dans la plupart des cas :

- Chirurgie de première intention
- En cas de non guérison ou de récurrence : radiothérapie hypophysaire,
- En attendant l'action de la radiothérapie on utilise les analogues de la somatostatine