

L'ACROMÉGALIE

en

Questions

Pr. Thierry Brue
Hôpital de la Timone, Marseille

 NOVARTIS
ONCOLOGIE

en

Questions

1

Quand faut-il

2

*Qu'est-ce que le syndro
d'un adénome hypophysai*

3

Comment confirmer le diagnos



4

Quels sont les objectifs thérapeuti

5

Quelle surveillance après la chirurgie

6

*Y a-t-il une surveillance spécifique ap
d'un adénome somatotrope ?*

7

Quelle surveillance pour les traitem

8

Faut-il surveiller spécifiquement

9

Quelle conduite à tenir en

10

Qu'est-ce que l'Ob

évoquer le diagnostic d'acromégalie ? p. 4

*me tumoral
re ?* p. 6

tic d'acromégalie ? p. 10

ques dans l'acromégalie ? p. 12

? p. 16

rès radiothérapie p. 20

ents médicaux de l'acromégalie ? p. 22

certaines complications ? p. 24

cas de grossesse chez une acromégale ? p. 28

servatoire de l'Acromégalie ? p. 32

1

Quand faut-il évoquer le diagnostic d'acromégalie ?

Maladie insidieuse due à un excès de sécrétion d'hormone de croissance, en rapport dans la quasi-totalité des cas avec un adénome hypophysaire.

L'acromégalie est une maladie insidieuse due à un excès de sécrétion d'hormone de croissance, qui entraîne des modifications morphologiques progressives : épaissement des traits, élargissement des mains et des pieds... Les déformations, particulièrement évidentes au niveau de la face et des extrémités, entraînent un préjudice esthétique qui ne régresse que partiellement lorsque l'affection est contrôlée. Il en est de même des manifestations ostéo-articulaires qui évoluent avec le temps et la pression mécanique vers des lésions dégénératives, en particulier au niveau des hanches et des genoux.

D'autres symptômes s'installent insensiblement : raucité de la voix, hypersudation. Parfois, c'est un syndrome du canal carpien, des anomalies dentaires, des troubles du cycle ou une infertilité qui attireront l'attention vers ce diagnostic. C'est ainsi que le médecin généraliste ou de nombreux spécialistes peuvent être amenés à évoquer cette affection devant une grande variété de présentations cliniques.

En rapport dans la quasi-totalité des cas avec un adénome hypophysaire, le plus souvent de plus de 1 cm de diamètre (macroadénome), cette maladie est également souvent révélée par un syndrome tumoral^(1, 2, 3).

2

Qu'est-ce que le syndrome tumoral d'un adénome hypophysaire ?

Ensemble des manifestations en rapport avec l'effet de masse de l'adénome hypophysaire.

Risque visuel en cas de pathologie expansive suprasellaire.

Il s'agit de l'ensemble des manifestations en rapport avec l'effet de masse que représente l'adénome hypophysaire, quel qu'en soit le type, en l'occurrence un adénome somatotrope.

On parle aussi de syndrome de masse hypophysaire. Les adénomes hypophysaires peuvent en effet se manifester par un ou plusieurs des éléments de la triade symptomatique : *syndrome tumoral*, avec ses manifestations cliniques et radiologiques, *hypersécrétion* d'une ou plusieurs hormones antéhypophysaires, *déficit hormonal* touchant une ou plusieurs des lignées hormonales hypophysaires, avec leurs manifestations cliniques

et biologiques. La proximité du chiasma optique, croisement des voies optiques, au-dessus de la loge hypophysaire explique le risque visuel en cas de pathologie expansive suprasellaire. La distance moyenne entre le chiasma et le diaphragme sellaire est de 10 mm.

Les *réductions du champ visuel* sont observées seulement en cas de macroadénome ayant une extension suprasellaire atteignant les voies optiques.

Du fait de la répartition des fibres nerveuses au niveau du chiasma, le champ temporal de chaque côté est le premier touché. L'intensité de l'atteinte est croissante avec le degré de la compression : exclusion de la tâche aveugle, aplatissement des isoptères, quadranopsie temporale supérieure, puis la typique hémianopsie bitemporale, jusqu'à la cécité.

L'expansion suprasellaire étant souvent médiane, le retentissement est le plus souvent bilatéral, réalisant ainsi la classique hémianopsie bitemporale, caractéristique d'une compression chiasmatique. L'examen du champ visuel (campimétrie de Goldman, ou encore champ visuel automatisé) sera complété par une mesure de l'acuité visuelle et un examen du fond d'œil.

Les *céphalées* sont souvent frontales ou orbitaires. Peu spécifiques, non pulsatiles, elles sont généralement calmées par les antalgiques habituels.

2

Qu'est-ce que le syndrome tumoral d'un adénome hypophysaire ?

Elles sont présentes même en cas de microadénomes, par mise en tension du diaphragme sellaire. Il peut exister des manifestations de type « syndrome caverneux » en rapport avec l'envahissement latéral d'un adénome somatotrope dans l'un des sinus caverneux.

**Exploration
morphologique
par scanner
ou IRM
hypophysaire.**

Il s'agit de névralgies trigéminales souvent intenses, pouvant s'accompagner de signes vasomoteurs tels qu'un larmoiement.

Les atteintes fonctionnelles des nerfs oculomoteurs sont plus rares. La *diplopie* est observée en cas de compression d'un nerf oculomoteur du fait d'une extension tumorale dans le sinus caverneux. Elle peut être explorée par un test de Lancaster. Sa prévalence est faible.

Une *apoplexie hypophysaire*, rare, correspondant à une brusque hémorragie intra-adénomateuse, peut entraîner un tableau évoquant une hémorragie méningée, avec céphalées intenses d'apparition brutale, fébricule, diplopie.

En cas de suspicion d'adénome hypophysaire fondée sur des éléments cliniques, éventuellement confirmés par des éléments biologiques les seules explorations morphologiques contributives sont représentées par *un examen tomodensitométrique (scanner) ou de résonance magnétique (IRM) hypophysaire*. L'IRM a prouvé sa supériorité dans les microadénomes comme dans les macroadénomes. Le scanner peut toutefois être utilisé pour des raisons d'accessibilité ou pour mieux explorer le cadre osseux. L'IRM permet actuellement de détecter des microadénomes de 2 ou 3 mm, sous la forme d'une anomalie de signal arrondie intra-parenchymateuse. Toutefois, ce type d'image peut être observé chez près de 10 % de sujets témoins ("incidentalomes hypophysaires") et ne doit donc être interprété qu'en fonction du contexte clinique et biologique.

La *radiographie simple du crâne*, même centrée sur la selle turcique ne possède pas une sensibilité suffisante et ne doit donc pas être demandée à titre diagnostique.

3

Comment confirmer le diagnostic d'acromégalie ?

Limites :

- **GH :**

Sensibilité du dosage

Faux positifs :

diabète sucré, anorexie mentale, insuffisance rénale ou hépatique

- **IGF-1 :**

Technique du dosage, normes retenues, interférences (malnutrition, insuffisance rénale ou hépatique).

Des critères issus de consensus internationaux sont actuellement largement reconnus. On peut ainsi *éliminer* le diagnostic d'acromégalie en cas de valeur de GH inférieure à 0,4 ng/ml associée à une concentration d'IGF-1 située dans l'intervalle de la normale pour l'âge et le sexe. De même, un IGF-1 normal et une valeur de GH inférieure à 1 ng/ml lors d'une charge orale en glucose (hyperglycémie provoquée par voie orale ou HPO, utilisant 75 g de glucose).

Le diagnostic peut être *affirmé*, selon le contexte clinique, lorsque les valeurs d'IGF-1 sont élevées pour la tranche d'âge considérée,

et qu'on observe une absence de freinage de GH lors de l'HPO (pas de point inférieur à 1 ng/ml au cours des 2 heures du test)⁽⁴⁾. Encore faut-il tenir compte des limitations méthodologiques inhérentes à ces mesures : l'interprétation d'un freinage implique un dosage de GH ayant une sensibilité inférieure à 0,5 ng/ml ; différentes situations pathologiques modifient la réponse de la GH, pouvant causer des faux négatifs (non freinage en cas d'acromégalie) ou faux positifs (freinage en l'absence d'acromégalie) : diabète sucré, anorexie mentale, insuffisance rénale ou hépatique. Les concentrations d'IGF-1 doivent également être relativisées en fonction de la nature du dosage et de la validité de la population-témoin utilisée pour en définir les normes. Les valeurs de l'IGF-1 peuvent être minorées en cas de malnutrition, insuffisance rénale ou hépatique. D'autres paramètres ont été évalués au cours des dernières années, comme le dosage d'IGF-BP3, protéine porteuse d'IGF-1 dépendante de la GH, ou la sous-unité acide labile (ALS), troisième partenaire protéique du complexe ternaire formé par IGF-1, IGF-BP3 et ALS.

Diagnostic biologique initial⁽¹⁰⁾

ET GH < 0,4 µg/l à jeun (ou au hasard)
IGF-1 normales pour le sexe et l'âge

ET GH < 1 µg/l au nadir au cours de l'HGPO
IGF-1 normales pour le sexe et l'âge

Hypothèse d'acromégalie à exclure

4

Quels sont les objectifs thérapeutiques dans l'acromégalie ?

Atteindre les critères hormonaux de bon contrôle de l'hyper-sécrétion de GH, réduire la masse tumorale et viser la résolution des symptômes et complications.

L'excès prolongé de sécrétion de GH produit, outre les symptômes et les déformations osseuses du rhumatisme acromégalique, des complications cardio-vasculaires (hypertension artérielle, myocardiopathie), respiratoires (syndrome d'apnées du sommeil) et métaboliques (diabète sucré).

Toute prise en charge thérapeutique doit avoir pour objectif d'atteindre les critères hormonaux de bon contrôle de l'hyper-sécrétion de GH, de réduire la masse tumorale et de viser la résolution des symptômes et complications.

Différentes stratégies thérapeutiques doivent être associées dans l'acromégalie pour parvenir

à un bon contrôle de la maladie. Selon les plus récents consensus^(5,6), quels que soient les moyens utilisés, chirurgie, radiothérapie ou traitements médicaux, les buts du traitement sont d'obtenir un freinage de la GH en dessous de 1 mg/l lors de l'hyperglycémie provoquée par voie orale et de ramener les taux d'IGF-1 dans l'intervalle de la normale pour l'âge et le sexe.

Une mesure basale, isolée, de GH a peu de valeur pour définir le retour de la sécrétion dans des limites normales. La sécrétion de GH étant pulsatile, la valeur basale considérée comme fiable est représentée par une moyenne de 6-8 prélèvements espacés de 15 à 60 minutes selon les équipes⁽⁷⁾. Depuis les études épidémiologiques rétrospectives publiées il y a une à deux décennies^(8,9), il est généralement accepté qu'une valeur moyenne de GH inférieure à 2,5 ou 5 µg/L réduit le risque de mortalité de populations d'acromégales au niveau de celui de la population générale. En tenant compte de ces données, le consensus international définit la valeur moyenne de 2,5 µg/L comme seuil supérieur, pour la GH⁽⁴⁾, témoin d'un bon contrôle thérapeutique de l'hyper-sécrétion somatotrope.

4

Quels sont les objectifs thérapeutiques dans l'acromégalie ?

Cette valeur est probablement encore surestimée car les méthodes de dosage ultrasensibles de la GH ont pu détecter des valeurs inférieures à 1 µg/L chez des patients acromégales partiellement opérés de leur adénome somatotrope⁽¹⁰⁾. Pour éviter de telles incertitudes dans l'appréciation du niveau basal de GH, il est recommandé⁽⁴⁾ d'évaluer le freinage des valeurs de GH après charge orale en glucose (75 g) qui doit, dans les 2 heures consécutives, réduire le taux de GH à une valeur nadir inférieure à 1 µg/L. A cela doit s'adjoindre une valeur basale d'IGF-1 dans les limites normales rapportées à l'âge. Les valeurs d'IGF-1 sont toujours élevées dans l'acromégalie active et sont corrélées aux valeurs de GH⁽¹¹⁾.

Critères hormonaux de contrôle⁽¹⁰⁾

Patients non contrôlés

- GH > 2,5 µg/l au nadir après HGPO (hyperglycémie provoquée par voie orale)
- IGF 1 élevée pour le sexe et l'âge.
Mortalité 2 à 3 fois supérieure à celle de la population témoin.

Critères de sécurité dans l'acromégalie

- GH < 2,5 µg/l au nadir après HGPO
- IGF 1 normales pour le sexe et l'âge.

Critères de guérison de l'acromégalie

- GH < 1 µg/l au nadir après HGPO
- IGF 1 normales pour le sexe et l'âge

5

Quelle surveillance après la chirurgie ?

La chirurgie n'obtient un bon contrôle que chez 50 % des patients : GH et IGF-1 dans les limites de la normale, 1-3 mois après l'intervention. Le suivi doit être annuel par IRM et surveillance hormonale.

Qu'en est-il du risque lié à la croissance tumorale de l'adénome somatotrope ?

Dans la littérature, seulement 11 % des tumeurs hypophysaires somatotropes se présentent comme des tumeurs largement invasives. A l'opposé, les microadénomes représentent 20-27% des tumeurs explorées par imagerie par résonance magnétique. La majorité des adénomes se présentent comme des lésions de moins de 20 mm de plus grand diamètre encloses dans la loge hypophysaire. Lorsque l'adénome dépasse ces limites et devient envahissant, son extension la plus fréquente se fait latérale-

ment dans les sinus caverneux. Cet envahissement est, le plus souvent, inaccessible à la chirurgie transphénoïdale.

L'approche chirurgicale, idéalement, doit réaliser une exérèse sélective et totale de l'adénome en respectant le tissu hypophysaire non tumoral et sans produire d'effets adverses inhérents à l'acte chirurgical. Ces prérequis dépendent strictement de la masse tumorale et de son invasivité. Chez des patients porteurs de microadénomes enclos dans la loge hypophysaire, 90 % d'entre eux sont considérés comme contrôlés par la chirurgie avec des valeurs moyennes de GH post-opératoires inférieures à 2,5 µg/L et une normalisation des taux d'IGF1⁽¹²⁾. En ce qui concerne les macroadénomes, le score chirurgical avoisine 50 % de rémissions chirurgicales si l'on utilise les critères les plus stringents d'évaluation hormonale. Chez ces patients les complications liées à la chirurgie (paresthésies labio-gingivales, rhinorrhée, épisode hémorragique sur la voie d'abord, diabète insipide transitoire) sont rares et ne représentent pas plus de 1-4 % dans les mains d'équipes expérimentées⁽¹³⁾. Néanmoins, ces scores doivent être pondérés par la possibilité de récurrence à long terme, de l'hypersécrétion somatotrope évaluée à 1 % à 7 % des cas selon les séries.

5

Quelle surveillance après la chirurgie ?

Une évaluation selon des critères stricts a fait apparaître que la chirurgie ne pouvait produire globalement un bon contrôle de la sécrétion de GH que chez 50 % des patients⁽¹⁴⁾. Après éradication chirurgicale de l'adénome, les taux d'IGF-1 retournent lentement à la normale. Leur évaluation, dans les jours suivant la chirurgie ne permet pas une évaluation fiable de l'acte thérapeutique. Les autres paramètres biologiques mesurés comme la valeur d'IGFBP-3 ou d'ALS (acid-labile subunit) ne semblent pas apporter à ce jour de renseignements supplémentaires pour évaluer l'hypersécrétion somatotrope.

Lorsque les valeurs de GH et d'IGF1 sont dans les limites normales, à distance (1-3 mois) de l'acte chirurgical, le patient est considéré comme contrôlé. Il doit être suivi annuellement par une IRM et une mesure des taux de GH et d'IGF1.

6

Y a-t-il une surveillance spécifique après radiothérapie d'un adénome somatotrope ?

La radiothérapie nécessite une surveillance au long cours, au moins annuelle et prolongée pendant au moins 10 ans, hormonale et par IRM.

Aux approches médicales et chirurgicales s'ajoutent la radiothérapie externe conventionnelle (fractionnée en plusieurs séances, et actuellement conformationnelle) et de nouvelles techniques de radiothérapie stéréotaxique qui permettent de détruire avec plus de précision la lésion adénomateuse⁽¹⁵⁾. La radiothérapie conventionnelle délivrant 5000 rads, en doses fractionnées, a été largement utilisée en tant que traitement de seconde intention, après échec chirurgical⁽¹⁶⁾. La décroissance de GH est lente, atteignant 50 % des valeurs initiales après 2 ans, puis la pente de cette

décroissance se réduit nettement. Si l'on considère les critères actuels de bon contrôle (GH < 2,5 µg/L et IGF normalisé) 50 et 60 % des patients sont contrôlés après 10 et 15 ans respectivement. La radiothérapie, lorsqu'elle est efficace, induit parallèlement un hypopituitarisme portant sur au moins une fonction antéhypophysaire chez 75-80 % des patients traités. L'administration stéréotaxique de l'irradiation par la technique du gamma-knife⁽¹⁷⁾ semble réduire en partie le délai d'action de la cobalthérapie. Son efficacité est évaluée à 36 % des patients avec un suivi moyen de deux ans. L'hypopituitarisme radio-induit est théoriquement limité par le ciblage de cette irradiation. Seules des analyses à long terme permettront d'évaluer cette technique dont l'indication est limitée à des lésions millimétriques situées à distance des voies optiques. Au total, de par ses risques propres notamment d'hypopituitarisme induit, et son délai d'action retardé, la radiothérapie, qu'elle soit fractionnée ou non, nécessite une surveillance au long cours, au moins annuelle et prolongée pendant au moins 10 ans, tant sur le plan hormonal que morphologique (IRM).

7

Quelle surveillance pour les traitements médicaux de l'acromégalie ?

Les agonistes de la dopamine : Les effets secondaires propres aux agonistes dopaminergiques (troubles digestifs, hypotension, fatigue,...) prédominent en début de traitement. La cabergoline ou le quinagolide sont habituellement bien tolérés, au long cours, par la majorité des patients.

Les analogues de la somatostatine : Les effets secondaires des analogues de la somatostatine sont essentiellement liés à leur effet sur la motricité digestive entraînant une flatulence voire des douleurs abdominales durant les jours suivant l'injection. La survenue de lithiases vésiculaires dé-

tectées en échographie correspond, dans la majorité des cas, à la présence de microcalculs asymptomatiques ne justifiant pas l'arrêt du traitement.

L'antagoniste du récepteur de GH : Ce traitement s'applique en cas d'échec des autres traitements médicamenteux. Du fait de réactions croisées entre la GH et l'antagoniste du récepteur de GH, le dosage de GH ne peut être utilisé comme marqueur biologique de suivi. C'est donc l'IGF-1 qui est le paramètre essentiel du suivi biologique sous ce traitement.

Les effets secondaires retrouvés sont : des réactions lipohypertrophiques aux points d'injection, sudation, céphalées, asthénie, hypercholestérolémie, syndrome pseudo-grippal, diarrhée et une élévation des enzymes hépatiques imposant une surveillance des ASAT et ALAT à des intervalles de 4 à 6 semaines pendant les 6 premiers mois de traitement.

La réalisation d'une IRM hypophysaire peut être recommandée 6 mois après le début de cette thérapeutique. Par la suite, ce traitement au long cours impose un contrôle au moins annuel de l'imagerie hypophysaire afin de dépister une éventuelle croissance tumorale.

8

Faut-il surveiller spécifiquement certaines complications ?

Les atteintes cardio-vasculaires restent une cause majeure de morbi-mortalité chez l'acromégale. Un second facteur aggravant est l'atteinte respiratoire obstructive responsable du syndrome d'apnées du sommeil.

Outre les séquelles du rhumatisme acromégalique, ce sont les atteintes cardio-vasculaires qui restent une cause majeure de morbi-mortalité chez l'acromégale. L'hypertension, induite par l'hypervolémie et probablement l'augmentation des résistances artérielles, est présente chez 20 à 50 % des acromégales⁽¹⁸⁾. Sa fréquence est fonction du niveau de GH et de la durée d'évolution de la maladie. Elle peut évoluer par elle-même malgré un bon contrôle de l'hypersécrétion de GH. La cardiomégalie acromégalique, initialement marquée par une anomalie diastolique du temps de remplissage ne se démasque qu'à l'effort car masquée

par une fonction systolique normale. Avec le temps, l'hypertrophie myocardique se décompense et aboutit à une insuffisance cardiaque congestive avec baisse du débit cardiaque. Au stade avancé, s'adjoignent des troubles du rythme ventriculaire qui peuvent être cause de mort brutale. Les premiers stades d'hypertrophie ventriculaire gauche sont rapidement contrôlés par les traitements, d'autant que les patients sont jeunes⁽¹⁹⁾. Les stades tardifs évoluent pour leur propre compte. Il n'existe pas de règles unanimement admises pour le suivi cardio-vasculaire des acromégales. Quoi qu'il en soit, un contrôle régulier de la pression artérielle, et une évaluation échocardiographique initiale lors du diagnostic sont un minimum.

Un second facteur aggravant vis-à-vis des atteintes cardio-vasculaires est l'atteinte respiratoire obstructive responsable d'un syndrome d'apnées du sommeil (SAS)⁽²⁰⁾. Ce syndrome est classiquement défini par la survenue de plus 5 apnées ou hypopnées par heure de sommeil. Il relève principalement de l'obstacle causé par l'hypertrophie linguale et laryngée. Dans la population générale, le SAS est reconnu comme un facteur de risque de mortalité et de morbidité cardio-vasculaires, d'autant plus significatif que l'index d'apnées est élevé.

Il est donc essentiel de ne pas méconnaître cette affection, fréquente chez les patients acromégales. La polysomnographie est le seul examen qui permette un diagnostic de certitude.

Faut-il surveiller spécifiquement certaines complications ?

Le SAS se manifeste par une somnolence diurne et des signes nocturnes : ronflements, pauses respiratoires constatées par le conjoint, sommeil agité, sueurs nocturnes, réveils en sursaut avec sensation d'étouffement. L'une des conséquences importantes du SAS est la désorganisation du sommeil avec la répétition des éveils ressentis ou non par le patient, mis en évidence uniquement par l'électroencéphalogramme. Le sommeil est presque entièrement constitué de sommeil lent léger, non réparateur. Ceci explique la somnolence diurne, les troubles de la mémoire et de la concentration, une altération de la qualité de vie. Les troubles de la vigilance sont en outre responsables d'accidents de la voie publique. Si le traitement de l'hypersécrétion de GH a un effet favorable, il peut être seulement partiel. Le traitement spécifique du SAS repose sur la pression positive continue nécessaire dans les formes sévères.

L'excès d'hormone de croissance, par lui-même, est responsable d'une résistance à l'insuline. Dans l'acromégalie, le diabète non insulino-dépendant est observé chez environ un tiers des patients.

Ses caractéristiques ne sont pas différentes de celles rencontrées dans une population de diabétiques de type 2 non acromégales. Il se réduit, dans la majorité des cas, avec un bon contrôle de l'excès de GH.

Enfin, l'incidence du risque néoplasique dans la surmortalité de l'acromégalie est débattue depuis plusieurs années. L'attention a été initialement focalisée sur l'augmentation de fréquence des cancers coliques chez l'homme⁽²¹⁾.

En fait, dans certaines études, la fréquence des polypes coliques retrouvés chez l'homme acromégale (40 %) n'excède pas celle d'une population appariée de plus de 50 ans⁽²²⁾. L'incidence du cancer colique ou d'autres néoplasies ne semble pas augmentée selon la méta-analyse de 9 séries rétrospectives⁽²³⁾.

En revanche, lorsqu'une néoplasie est détectée chez un acromégale évolutif, sa mortalité est accrue par comparaison à celle mesurée dans une cohorte d'acromégales contrôlés sur le plan hormonal⁽²⁴⁾.

9

Quelle conduite à tenir en cas de grossesse chez une acromégale ?

**Hypofertilité
due plus à
une difficulté
à concevoir
(hypogonadisme)
qu'à mener
la grossesse
à son terme.**

La grossesse est un événement rare chez les femmes présentant une acromégalie. Pourtant cette maladie atteint des femmes en âge de procréer puisque le diagnostic est fait autour de l'âge de 40 ans et très souvent après une longue durée d'évolution pouvant aller jusqu'à 10 ans. Les raisons de cette hypofertilité sont davantage des difficultés à concevoir la grossesse - du fait de la très grande fréquence de l'hypogonadisme dans l'acromégalie - que des difficultés à la mener jusqu'au terme. Les troubles du cycle menstruel sont fréquents dans l'acromégalie, présents dans 40 à 80% des cas. Les troubles le plus fréquemment

observés sont l'aménorrhée et l'oligoménorrhée dans 60 à 70 % des cas, pouvant être à l'origine du diagnostic d'acromégalie dans 10 à 20 % des cas. La fonction gonadique est normale dans environ 20 % des cas. Une galactorrhée peut être présente même sans hyperprolactinémie associée (par effet agoniste de la GH sur le récepteur de la prolactine)⁽²⁵⁾.

L'IgF1 augmente tout au long de la grossesse. Les concentrations d'IgF1 à la fin du troisième trimestre sont multipliées par 2 à 3. Cette augmentation est sous la dépendance de l'hormone de croissance placentaire (GHP). Durant le premier trimestre de la grossesse, la GH hypophysaire (GH) est la seule mesurable dans le sang maternel et ses concentrations restent stables entre 4 et 6 ng/ml. La GHP est détectable à partir de la 15^{ème} semaine d'aménorrhée (SA). Ses concentrations augmentent progressivement à partir de 20-22 SA pour atteindre un plateau à 15-20 ng/ml de 37-38 SA jusqu'au terme. Le placenta est imperméable aux hormones polypeptidiques maternelles comme la GH, la GHP et l'IgF1⁽²⁶⁾. La sécrétion de GHP est normale chez l'acromégale. La sécrétion adénomateuse n'est pas modifiée par la grossesse. Chez l'acromégale, contrairement à la grossesse normale, la sécrétion d'IgF1 au cours de la grossesse est sous la dépendance de la GH hypophysaire et placentaire mais l'augmentation spécifique à la grossesse des taux d'IgF1 persiste et est sous la dépendance de la GHP.

9

Quelle conduite à tenir en cas de grossesse chez une acromégale ?

Le volume hypophysaire augmente de 45 % lors de la grossesse normale. Cette augmentation est due à l'hyperplasie physiologique des cellules lactotropes. Une augmentation du volume hypophysaire en cas d'adénome peut présenter le risque d'une expansion suprasellaire et d'une compression des voies optiques, en cas de croissance de l'adénome, ou en cas de la survenue d'une hémorragie, d'un œdème ou d'un infarctus intra adéno-mateux. Aucun cas de guérison spontanée par la grossesse n'a été rapporté dans l'acromégalie.

Les contrôles effectués en post-partum, le plus souvent 6 mois après l'accouchement, montrent dans quasiment tous les cas une stabilité du volume tumoral (macroadénome le plus souvent) par rapport aux imageries antérieures ou effectuées en début de grossesse et un retour des taux d'IgF1 aux valeurs antérieures à la grossesse.

Le traitement somatostatinergique, s'il était nécessaire avant la grossesse et arrêté pendant cette période, est généralement repris.

Le risque de développement d'un diabète gestationnel majoré par l'insulinorésistance secondaire à l'hyper-sécrétion de GH peut faire redouter la macrosomie fœtale. Cependant la majorité des grossesses s'est déroulée normalement jusqu'à l'accouchement d'un enfant en bonne santé⁽²⁷⁾. L'hyper-sécrétion de GH ne semble donc pas avoir d'influence défavorable sur le déroulement de la grossesse et sur le fœtus mais une surveillance régulière de la pression artérielle et un dépistage de diabète gestationnel doivent être réalisés.

En règle, les traitements dopaminergiques ou somatostatineramiques devront être interrompus pendant toute la durée de la grossesse. Même s'il n'est pas rapporté de complications maternelles ou fœtales attribuées à ces traitements, le nombre de publications est trop faible pour qu'ils puissent être recommandés pendant la grossesse⁽²⁸⁾, et leur poursuite est généralement inutile durant cette période, au moins sur le plan de l'hyper-sécrétion somatotrope.

10

Qu'est-ce que l'Observatoire de l'Acromégalie ?

Recueil des données sur le diagnostic et le suivi des patients acromégales.

Créé en 1999, sous l'égide du Club Français de l'Hypophyse, rattaché à la Société Française d'Endocrinologie, l'Observatoire de l'Acromégalie a pour objectif de recueillir des données sur le suivi des patients acromégales. En effet, l'acromégalie est une maladie rare, dont l'incidence est estimée à 3 ou 4 nouveaux cas par million d'habitants et la prévalence à environ 60 par million. Afin de mieux connaître cette pathologie et d'optimiser

les stratégies de diagnostic et de traitement, tout médecin suivant des patients acromégales est invité à soumettre, de manière anonyme, les informations concernant ces malades à l'Observatoire de l'Acromégalie. Pour ce faire, il doit obtenir l'accord écrit du patient et compléter une fiche électronique qui est transmise à la base de données centrale de manière sécurisée. Chaque centre investigateur reçoit (sur CD-ROM ou par téléchargement) le logiciel de saisie qui peut être réclamé au Secrétariat de l'Observatoire de l'Acromégalie, Service d'Endocrinologie, CHU Timone, 13385 Marseille cedex 5.

R

Références

- 1- Alexander L et al, Clin Endocrinol 1980 ; 12 : 71.
- 2- Ritchie CM et al, Ulster Med 1990 ; 59 : 55.
- 3- Melmed S et al, Ann Intern Med 1986 ; 105 : 238.
- 4- Giustina A et al, J Clin Endocrinol Metab 2000 ; 85 : 526.
- 5- Giustina A. & Melmed S., J.Clin. Endocrinol. Metab. 2003 ; 88 : 1913-1914.
- 6- Melmed S et al, J Clin Endocrinol Metab 1995 ; 80 ; 3395.
- 7- Ho KY et al, J Clin Invest 1988 ; 81 : 968.
- 8- Bengtsson BA et al, Acta Med Scand 1988 ; 223 : 327.
- 9- Rajasoorya C et al, Clin Endocrinol 1994 ; 41:95.
- 10- Freda PU et al, J Clin Endocrinol Metab 1998 ; 83 : 3808.
- 11- Clemmons DR et al, C N Engl J Med 1979 ; 301 : 1138.
- 12- Laws ER & Thapar K, Endocrinol Metab Clin North Am 1999 ; 28 : 119.
- 13- Kreutzer J et al, J Clin Endocrinol Metab 2001 ; 86 : 4072.
- 14- Melmed, S et al. J.Clin. Endocrinol. Metab., 2002 ; 87: 4054-4058.
- 15- Landolt AM et al, J Neurosurg 1998 : 98 ; 1002.
- 16- Barrande G et al, J Clin Endocrinol Metab 2000 ; 85 : 3779.
- 17- Laws JE & Vance ML, Neurosurg Clin N Am 1999 ; 10 : 327.
- 18- Ritchie CM et al, Q J Med 1990 ; 280 : 855.
- 19- Chanson P et al. In : Mises au point cliniques d'Endocrinologie, Nutrition et Métabolisme (Guéritée N et Leclère J), Editions Médecine Pratique, Paris, 2003, p. 125.
- 20- Grunstein RR et al, Ann Intern Med 1991 ; 115 : 527.
- 21- Wright AD et al, Q J Med 1970 ; 39 : 1.
- 22- Renehan AG et al, J Clin Endocrinol Metab 2000 ; 85 : 3417.
- 23- Melmed S, In : The Pituitary, Melmed S, Editor, Blackwell Science 2002, p. 419.
- 24- Orme SM et al, J Clin Endocrinol Metab 1998 ; 83 : 2730.
- 25- Katznelson L et al. Clin Endocrinol (Oxf). 2001 ; 54 :183-8.
- 26- Beckers A. J Clin Endocrinol Metab. 1990 ; 71 : 725-31.
- 27- Herman-Bonert V. J Clin Endocrinol Metab 1998 ; 83 : 727-731.
- 28- Mikhail N. Mayo Clin Proc. 2002 ; 77 : 297-8.



Suivi clinique et paraclinique

Paramètres suivis	Clinique	Paraclinique
Syndrome tumoral	Céphalées Réductions du champ visuel Diplopie	- Champ visuel (initial, post-opératoire immédiat, puis annuel si normal. Tous les 3 à 12 mois selon résidu tumoral). - Acuité visuelle - Fond d'oeil - Test de Lancaster - IRM (initiale, à 3 mois post-opératoire, 3 mois post-radiothérapie, tous les 6 à 12 mois selon résidu tumoral), TDM parfois
Hypersécrétion GH	Modifications morphologiques Infiltration cutanée Hypersudation	- GH (dosages horaires répétés) initiale puis après modification thérapeutique ou tous les 6 à 12 mois selon résidu tumoral ; - IGF idem - GH sous HPO initiale, après chirurgie ou radiothérapie - plus récemment IGF-BP3, ALS
Complications cardiovasculaires	TA Dyspnée d'effort, angor	- Holter TA (initial) - ECG de repos et d'effort - Échocardiographie initiale puis selon retentissement
Complications respiratoires	Syndrome d'apnées du sommeil	Polysomnographie selon clinique et retentissement
Complications métaboliques	Diabète insulino-dépendant	- Glycémie, HbA1c - Bilan lipidique
Complications (pré)néoplasiques		Coloscopie initiale éventuelle
Complications rhumatologiques	Canal carpien Arthralgies	Radiographies selon la clinique et/ou EMG
Fonctions hypophysaires	Signes d'hypopituitarisme (asthénie, baisse de la libido)	- Prolactine (simultanément à GH)* - Sous-unité a : idem* - TSH, T4L (T3L) initial, après chirurgie, annuellement si radiothérapie - ACTH, cortisol, cortisol libre urinaire : idem* - FSH, LH, testostérone, E2 : idem*
*selon hypersécrétion initiale		
Effets secondaires des traitements	Troubles digestifs, lithiases vésiculaires Hypo TA orthostat. Somnolence Nausée Vomissements	Échographie vésiculaire initiale, puis tous les 6 à 12 mois sous analogues de la somatostatine

R

éférences

- 1-** Alexander L et al, Clin Endocrinol 1980 ; 12 : 71.
- 2-** Ritchie CM et al, Ulster Med 1990 ; 59:55.
- 3-** Melmed S et al, Ann Intern Med 1986 ; 105 : 238.
- 4-** Giustina A et al, J Clin Endocrinol Metab 2000 ; 85 : 526.
- 5-** Giustina A. & Melmed S., J.Clin. Endocrinol. Metab. 2003 ; 88 : 1913-1914.
- 6-** Melmed S et al, J Clin Endocrinol Metab 1995 ; 80 ; 3395.
- 7-** Ho KY et al, J Clin Invest 1988 ; 81 : 968.
- 8-** Bengtsson BA et al, Acta Med Scand 1988 ; 223 : 327.
- 9-** Rajasoorya C et al, Clin Endocrinol 1994 ; 41:95.

- 10- Freda PU et al, J Clin Endocrinol Metab 1998 ; 83 : 3808.
- 11- Clemmons DR et al, C N Engl J Med 1979 ; 301 : 1138.
- 12- Laws ER & Thapar K, Endocrinol Metab Clin North Am 1999 ; 28 : 119.
- 13- Kreutzer J et al, J Clin Endocrinol Metab 2001 ; 86 : 4072.
- 14- Melmed, S et al. J.Clin. Endocrinol. Metab., 2002 ; 87 : 4054-4058.
- 15- Landolt AM et al, J Neurosurg 1998 : 98 ; 1002.
- 16- Barrande G et al, J Clin Endocrinol Metab 2000 ; 85 : 3779.
- 17- Laws JE & Vance ML, Neurosurg Clin N Am 1999 ; 10 : 327.
- 18- Ritchie CM et al, Q J Med 1990 ; 280 : 855.
- 19- Chanson P et al. In : Mises au point cliniques d'Endocrinologie, Nutrition et Métabolisme (Guéritée N et Leclère J), Editions Médecine Pratique, Paris, 2003, p. 125.
- 20- Grunstein RR et al, Ann Intern Med 1991 ; 115 : 527.
- 21- Wright AD et al, Q J Med 1970 ; 39 : 1.
- 22- Renehan AG et al, J Clin Endocrinol Metab 2000 ; 85 : 3417.
- 23- Melmed S, In : The Pituitary, Melmed S, Editor, Blackwell Science 2002, p. 419.
- 24- Orme SM et al, J Clin Endocrinol Metab 1998 ; 83 : 2730.
- 25- Katznelson L et al. Clin Endocrinol (Oxf). 2001 ; 54 : 183-8.
- 26- Beckers A. J Clin Endocrinol Metab. 1990 ; 71 : 725-31.
- 27- Herman-Bonert V. J Clin Endocrinol Metab 1998 ; 83 : 727-731.
- 28- Mikhail N. Mayo Clin Proc. 2002 ; 77 : 297-8.



NOVARTIS PHARMA S.A.S.
2 et 4, rue Lionel Terray - BP 308
92506 RUEIL-MALMAISON Cedex