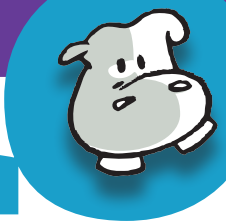
Réalisé en collaboration avec
le Dr Frédérique Albarel-Loy
Service d'endocrinologie du Pr Brue
C.H.U. Timone – Marseille

L'acromégalie en 10 questions



Centre de Référence DEFHY Maladies Hypophysaires rares

NOVARTIS ONCOLOGIE

Question 1

L'acromégalie, mais qu'est-ce donc ?

L'acromégalie est une maladie rare qui survient généralement autour de 40 ans. Cette maladie, qui touche autant les hommes que les femmes, est le plus souvent liée à une **anomalie de l'hypophyse,** une glande endocrine située sous le cerveau.

Du fait de l'apparition lente et insidieuse des symptômes, cette maladie est généralement diagnostiquée après 4 à 10 ans d'évolution.

Les principales manifestations cliniques de la maladie sont des **modifications morphologiques du visage** et des **extrémités du corps.** On peut observer un épaississement des traits du visage, des pieds et/ou des mains…

L'acromégalie est due à une **hypersécrétion d'hormone de croissance** par l'hypophyse (ou GH: growth-hormone). L'hormone de croissance, présente physiologiquement chez tous les êtres humains, diffuse dans la circulation sanguine générale. Jusqu'à l'âge adulte, la GH joue un rôle essentiel dans la croissance en activant des récepteurs présents dans de nombreux organes.

Lorsque la GH est sécrétée en trop grande quantité, les récepteurs sont alors trop activés. Cette forte activation persistante des récepteurs mène progressivement à l'apparition des symptômes de l'acromégalie.

La **surproduction** de cette hormone de croissance est la **conséquence:**

- **d'une tumeur bénigne de l'hypophyse** formée par la multiplication des cellules sécrétrices de GH, dans la plupart des cas;
- dans une minorité des cas, d'une fabrication excessive de GHRH (GH-Releasing-Hormon), l'hormone qui régule la synthèse de GH par les cellules de l'hypophyse.

Actuellement, les facteurs à l'origine de cette tumeur et donc de l'acromégalie, ne sont pas clairement identifiés. Elle peut s'inscrire parfois dans des syndromes ou une pathologie familiale génétiquement déterminée et récemment, il a été retrouvé des mutations génétiques chez des patients présentant des acromégalies familiales.

Question 2

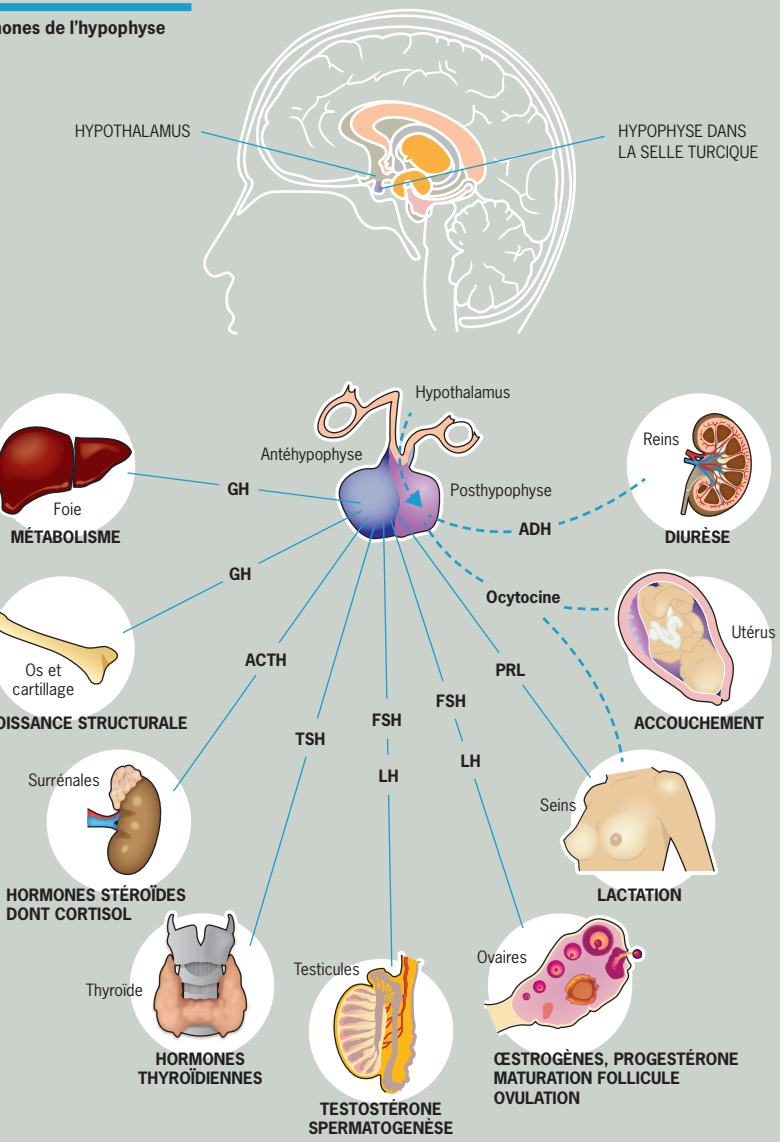
Qu'est-ce que l'hypophyse ?

L'hypophyse est une **glande endocrine** qui agit sous le contrôle notamment de l'hypothalamus. Elle sécrète des hormones lui permettant de contrôler la fabrication des hormones par la surrénale, la thyroïde, les ovaires ou les testicules et de réguler différentes fonctions métaboliques du corps humain.

Cette glande est située sous le cerveau en dessous de l'hypothalamus, quasiment au milieu du crâne dans une petite cavité osseuse qui s'appelle la selle turcique.

Comme le montre le schéma ci-contre, cette glande est formée par la réunion de deux lobes : **l'anté-hypophyse** et la **post-hypophyse.** Ces deux lobes sécrètent et stockent différentes hormones : GH, TSH, ACTH, LH, FSH, prolactine, qui sont synthétisées au niveau de l'antéhypophyse et ADH et ocytocine qui sont stockées au niveau de la post-hypophyse. Toutes ces hormones agissent à distance sur différents organes cibles, via la circulation sanguine, afin de contrôler leurs activités.

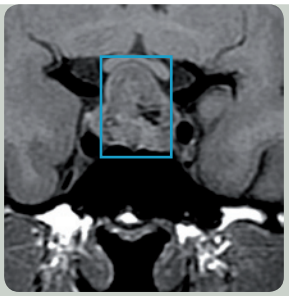
Hormones de l'hypophyse



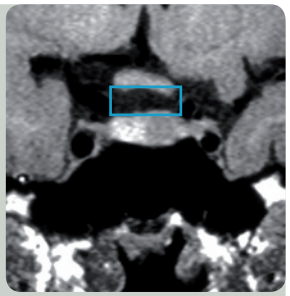
GH Hormone de croissance (Growth-Hormone)
ACTH Hormone corticotrope, ou adrénocorticotrophine (Adréno Cortico Trophic Hormone)
TSH Hormone thyreotrope (Thyroid-stimulating hormone)
FSH Hormone folliculostimulante (Follicle Stimulating Hormone)
LH Hormone lutéinisante (Luteinizing Hormone)
PRL Prolactine
ADH Hormone antidiurétique (Antidiuretic Hormone)

Question 3

On m'a parlé d'adénome de l'hypophyse, qu'est-ce que c'est ?



MACROADÉNOME



MICROADÉNOME

Clichés Pr Bonneville

Coupe frontale d'hypophyse avec un adénome (IRM)

Un adénome est le nom donné à une tumeur **bénigne** qui peut affecter une glande sécrétrice telle que l'hypophyse. Une tumeur est caractérisée par une multiplication non-contrôlée de cellules. L'hypophyse est constituée par différents types cellulaires qui peuvent donner naissance à une tumeur.

Si des **cellules sécrétrices d'hormone de croissance** sont touchées par la tumeur, la multiplication de ces cellules conduit à l'augmentation de la quantité d'hormone de croissance sécrétée et à l'apparition progressive de l'acromégalie.

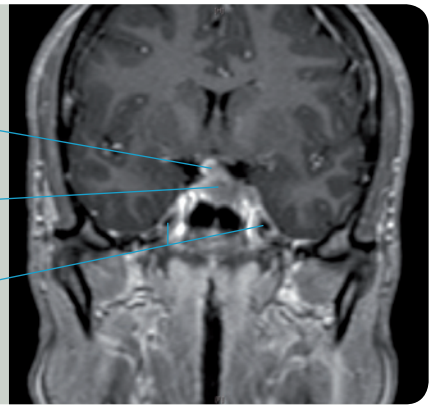
Les adénomes peuvent être répartis en deux catégories, les micro et les macroadénomes, en fonction de leur taille.

- **Les microadénomes** mesurent moins de 1 cm.
- **Les macroadénomes** sont plus grands.

Ces derniers peuvent être invasifs et peuvent fabriquer des quantités beaucoup plus importantes d'hormone.

Question 4

Quels symptômes peuvent être en rapport avec l'adénome hypophysaire (et non l'hormone qu'il sécrète) ?



Cliché Dr Albarel

Origine du trouble visuel et du syndrome caverneux
Coupe frontale d'un macroadénome hypophysaire

Les signes propres à l'adénome hypophysaire impliqué dans l'acromégalie dépendent de l'importance du **volume de la tumeur** au sein de l'hypophyse. L'espace autour de l'hypophyse est si restreint qu'une augmentation du volume de la tumeur hypophysaire peut **comprimer les structures adjacentes.**

Une taille importante de la tumeur peut induire **des maux de tête** et **des troubles de la vision.**

Les troubles de la vision peuvent être liés :

- **à une compression du chiasma optique** par la tumeur. En effet, le chiasma, situé juste au-dessus de l'hypophyse, est le lieu de croisement des nerfs optiques et sa compression peut être à l'origine de troubles du champ visuel.
- **à un envahissement du sinus caverneux,** situé sur le côté de l'hypophyse (syndrome caverneux) et la compression des nerfs responsables de la motricité de l'œil peut alors être à l'origine d'une vision dédoublée.

Enfin, un volume important de l'adénome peut empêcher la fabrication des hormones normalement synthétisées par l'hypophyse. Il survient alors un ou des **déficits hypophysaires, un diabète insipide (carence en ADH) et/ou une hyperprolactinémie** (problème de transport ou de production de la dopamine qui normalement freine la synthèse de prolactine).

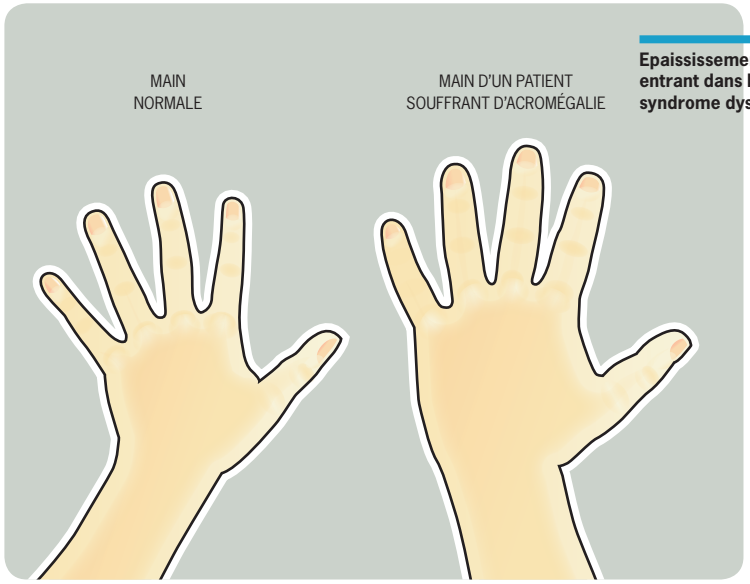
Question 5

Quels sont les symptômes cliniques évoquant une hypersécrétion d'hormone de croissance (GH)?

Une **hypersécrétion d'hormone de croissance** peut avoir des retentissements dans de nombreuses parties du corps.

Les manifestations et leur intensité sont variées, il peut s'agir :

- d'un **syndrome dysmorphique** caractérisé par :
  - un épaississement et un agrandissement des extrémités provoquant pour les pieds une augmentation de pointure et pour les mains une obligation de faire agrandir les bagues,
  - un changement d'aspect du visage avec un épaississement des traits, une hypertrophie du nez, une proéminence de la mâchoire inférieure (prognathisme), un élargissement de la mâchoire et un écartement des dents,
- d'une **déformation** du reste du squelette, telle que la colonne vertébrale ou la cage thoracique,
- d'une **transpiration** excessive souvent malodorante.



Epaississement des mains entrant dans le cadre du syndrome dysmorphique

Question 6

Quelles sont les complications liées à une hypersécrétion d'hormone de croissance sur les organes?

L'hypersécrétion prolongée d'hormone de croissance provoque de multiples complications, plus ou moins sévères, dans différents organes.

Il s'agit de complications :

- **Cardiovasculaires :** les patients peuvent développer une hypertension artérielle et/ou une cardiomyopathie avec des anomalies de la contractilité cardiaque, des pathologies des valves cardiaques parfois sévères, des troubles du rythme ou de la conduction cardiaque. Certains signes cardiaques peuvent correspondre à un retentissement de l'hypertension artérielle. La GH agit sur le myocarde en provoquant une hypertrophie des fibres musculaires et du tissu collagène, soit une augmentation du volume du cœur.
- **Respiratoires :** les patients peuvent souffrir d'apnée du sommeil, ronfler et peuvent être gênés pour respirer par des déformations de la cage thoracique.
- **Métaboliques :** la GH augmente le taux de glucose dans le sang et exerce un effet lipolytique, pouvant aboutir à un diabète et à des perturbations du bilan lipidique.
- **Tumeurs gastrointestinales :** l'incidence des polypes dans le colon serait plus élevée chez les patients qui présentent une acromégalie.

- **Tumeurs thyroïdiennes :** la GH peut favoriser la survenue de goitres et de nodules thyroïdiens. Le risque de cancer ne semble pas être augmenté.
- **Rhumatologiques :** les patients peuvent souffrir de pathologies ostéoarticulaires, douloureuses, pouvant diminuer la mobilité articulaire et dont l'évolution peut se faire vers une véritable ostéoarthrite.
- **Syndrome du canal carpien :** paresthésies (« fourmis ») au niveau des mains du fait d'une atteinte du nerf médian (au niveau de la paume de la main).

Question 7

En premier lieu, quels traitements peuvent être proposés pour soigner l'acromégalie ?

L'ablation ou exérèse chirurgicale de l'adénome* est actuellement le traitement de choix pour traiter l'acromégalie. Il s'agit actuellement du moyen le plus rapide pour diminuer le taux d'hormone de croissance dans le sang. Cette solution est proposée dans la majorité des cas en première intention. Elle aboutit à un retour à la normale des taux hormonaux dans 40 à 70% des cas notamment selon la taille de l'adénome. Les résultats sont d'autant meilleurs que l'adénome est petit, peu invasif et que le taux de GH pré-opératoire est bas.

Aujourd'hui, l'opération se déroule grâce à des techniques de **microchirurgie,** souvent endoscopiques, en passant par la narine, en suivant les cloisons nasales, puis en longeant les sinus, jusqu'au sinus sphénoïde puis l'hypophyse (c'est la voie transsphénoïdale).

La chirurgie peut-être contre-indiquée ou inadaptée, par exemple si la tumeur est invasive. Un traitement médical peut alors être proposé en première intention.

*L'ablation ou exérèse chirurgicale : intervention chirurgicale consistant à retirer l'adénome

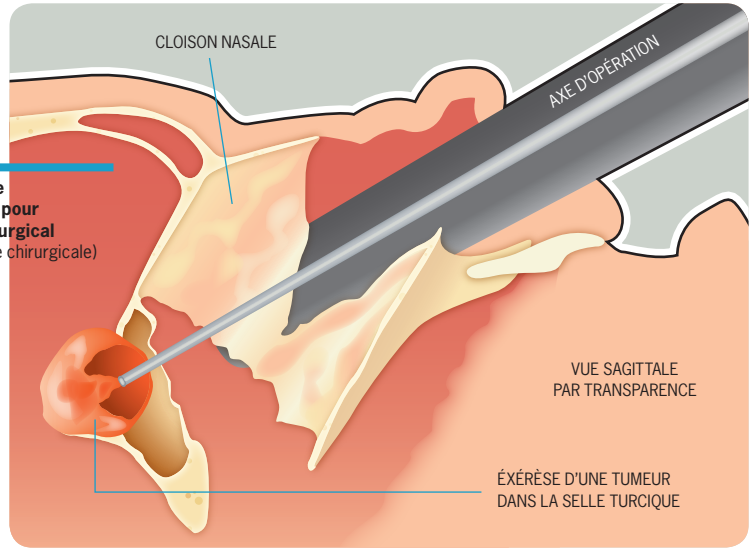


Schéma de la voie transsphénoïdale pour le traitement chirurgical
(ablation ou exérèse chirurgicale)

Question 8

En cas de récidive ou de mauvaise réponse après chirurgie, que peut-on envisager ensuite ?

Si le traitement chirurgical n'a pas permis une rémission, on recommande souvent dans un deuxième temps un **traitement médical.**

Les traitements médicaux sont actuellement principalement de deux types :

- les analogues de la somatostatine,
- les antagonistes de l'hormone de croissance (action sur les récepteurs périphériques).

Le médecin peut également proposer une **ré-intervention chirurgicale** ou un traitement par **radiothérapie** (conventionnelle ou stéréotaxique par gamma-knife), en fonction de la taille, de la localisation de la tumeur et de la quantité d'hormone résiduelle.

La radiothérapie consiste généralement en une série d'irradiations externes centrées sur la tumeur et fractionnée en plusieurs séances. La diminution du taux d'hormones par cette technique s'opère lentement si bien qu'un traitement médical complémentaire peut être instauré en attente de son efficacité.

Certains centres proposent des techniques permettant des irradiations plus focalisées (gamma-knife). Elles assurent une irradiation plus ciblée, sur des lésions de taille limitée, en une séance unique et lèsent moins les tissus environnants tout en permettant une diminution progressive des taux d'hormones.

Question 9

Quelles peuvent-être les conséquences des traitements ?

- **Conséquences hormonales et/ou neurologiques d'un traitement chirurgical ou par radiothérapie (conventionnelle ou par gamma-knife) de l'acromégalie.**

La radiothérapie conventionnelle ou ciblée ainsi que le traitement chirurgical peuvent engendrer des **complications neurologiques** et/ou **endocriniennes**. Ces complications sont d'une importance variable en fonction des traitements.

Les manifestations les plus fréquentes sont :

– **Un déficit anté-hypophysaire** caractérisé par un taux anormalement bas d'hormones telles que le cortisol à l'origine d'une fatigue extrême et d'une hypotension artérielle, ou telles que les hormones thyroïdiennes ou les hormones sexuelles…

– **Un défaut de sécrétion de l'hormone antidiurétique (ADH),** stockée dans la post-hypophyse. Une diminution du taux d'ADH provoque des troubles de la balance hydrique induisant alors un **diabète insipide,** caractérisé par des urines abondantes et diluées ainsi qu'une soif permanente et très importante.

– **Une lésion des nerfs crâniens** impliqués dans la vision (soit par atteinte du chiasma optique, soit directement au niveau du sinus caverneux).

- **Conséquences d'un traitement médicamenteux**

Des effets indésirables peuvent survenir. Parlez-en à votre médecin.

Question 10

Une surveillance régulière est-elle nécessaire à court, moyen et long terme dans l'acromégalie et pourquoi ?

Oui.

Une surveillance est nécessaire.

Même si une rémission est constatée dans 40% à 70% des cas après une intervention chirurgicale, l'acromégalie est une maladie qui peut récidiver. Ainsi, ce risque nécessite une **surveillance régulière.**

S'il existe un résidu adénomateux, il faut surveiller sa taille, les éventuelles répercussions de son volume, celles de la chirurgie ou de la radiothérapie sur les autres hormones anté-hypophysaires et le champ visuel. Si le patient est sous traitement médical, il faut surveiller les effets indésirables de ces traitements. Il est également nécessaire de rechercher une éventuelle sécrétion résiduelle de GH et les retentissements que celle-ci peut avoir sur l'organisme.

Cette **surveillance à vie** est très régulière au début puis peut être espacée dans les situations de rémission.

Cette surveillance comprend bien sûr un **examen clinique** complet, à la recherche de signes cliniques de récidive (sueurs, épaississement des extrémités…).

Elle inclut d'autres examens :

- **imagerie** par résonance magnétique (IRM) de l'hypophyse,
- **champ visuel** s'il existe un résidu adénomateux à proximité du chiasma optique,
- **dosages biologiques (comme l'IGF-1),** tests de freination (hyperglycémie provoquée orale) sur la GH,
- **dosages** des autres hormones synthétisées par l'hypophyse,
- **surveillance métabolique et des organes** sur lesquels un excès de GH pourrait être délétère, donc des complications (cœur, colon, thyroïde…).

L'acromégalie en 10 questions-réponses

1 L'acromégalie est due à…

a ☐ une hypersécrétion de l'hormone de croissance
b ☐ un manque en hormone de croissance
c ☐ une synthèse excessive de cortisol

2 L'hypophyse est…

a ☐ une glande située sous le cerveau
b ☐ une glande intra-cérébrale (située dans le cerveau)
c ☐ une tumeur

3 Un micro-adénome hypophysaire est…

a ☐ un gros cancer intracérébral (située dans le cerveau)
b ☐ une tumeur bénigne de moins de 1 cm
c ☐ une tumeur maligne de moins de 1 cm

4 Un adénome hypophysaire de par son volume peut entraîner…

a ☐ des vertiges
b ☐ des troubles du champ visuel
c ☐ une hypertension artérielle

5 Un patient acromégale présente typiquement…

a ☐ des épaississements des extrémités
b ☐ des vergetures sur le ventre
c ☐ une perte de muscle

6 L'acromégalie peut être responsable…

a ☐ d'un cancer des os
b ☐ d'un gros cœur
c ☐ d'asthme

7 Le premier traitement de l'acromégalie peut être…

a ☐ une ablation de l'hypophyse entière
b ☐ une ablation de l'adénome
c ☐ une ablation des organes cibles de l'hormone de croissance

8 En cas de récidive de la maladie après la chirurgie, que peut-on proposer?

a ☐ Rien
b ☐ Un traitement médical et/ou radiothérapique
c ☐ Une simple surveillance clinique régulière

9 Après un traitement chirurgical sur l'hypophyse, on peut observer…

a ☐ une fatigue due à l'apparition d'un déficit d'une autre lignée anté-hypophysaire
b ☐ une sécrétion excessive de cortisol
c ☐ des douleurs osseuses

10 On surveille les patients acromégales à long terme notamment pour…

a ☐ observer si l'hormone de croissance n'est pas sécrétée en excès
b ☐ observer si le cortisol n'est pas secrété en excès
c ☐ déceler l'apparition d'un cancer des os

Réponses

1.a L'acromégalie est due à une hypersécrétion d'hormone de croissance (ou GH : growth-hormone) par l'hypophyse.
2.a Cette glande est située sous le cerveau en dessous de l'hypothalamus, quasiment au milieu du crâne dans une petite cavité osseuse qui s'appelle la selle turcique.
3.b Un adénome est le nom donné à une tumeur bénigne qui peut affecter une glande sécrétrice telle que l'hypophyse. Les micro-adénomes mesurent moins de 1 cm.
4.b Une taille importante de la tumeur peut induire des maux de tête et des troubles de la vision.
5.a Chez un patient acromégale, on observe principalement un épaississement des extrémités, un épaississement des traits du visage, une déformation du reste du squelette et une transpiration excessive souvent malodorante.
6.b La GH agit sur le myocarde en provoquant une hypertrophie des fibres musculaires et du tissu collagène, soit une augmentation du volume du cœur.
7.b L'ablation ou exérèse chirurgicale de l'adénome est actuellement le traitement de choix pour traiter l'acromégalie.
8.b Si le traitement chirurgical n'a pas permis une rémission, on recommande souvent dans un deuxième temps un traitement médical. Un traitement radiothérapique peut également être recommandé.
9.a Une des complications possible après un traitement chirurgical est un déficit anté-hypophysaire caractérisé par un taux anormalement bas d'hormones telles que le cortisol à l'origine d'une fatigue extrême et d'une hypotension artérielle, ou telles que les hormones thyroïdiennes ou les hormones sexuelles…
10.a Lors de la surveillance du patient, il est nécessaire de rechercher notamment une éventuelle sécrétion résiduelle de GH et les retentissements que celle-ci peut avoir sur l'organisme.

U6159 – Septembre 2011

L'acromégalie en 10 questions-réponses

1 **L'acromégalie est due à…**
a ☐ une hypersécrétion de l'hormone de croissance
b ☐ un manque en hormone de croissance
c ☐ une synthèse excessive de cortisol

2 **L'hypophyse est…**
a ☐ une glande située sous le cerveau
b ☐ une glande intra-cérébrale (située dans le cerveau)
c ☐ une tumeur

3 **Un micro-adénome hypophysaire est…**
a ☐ un gros cancer intracérébral (située dans le cerveau)
b ☐ une tumeur bénigne de moins de 1 cm
c ☐ une tumeur maligne de moins de 1 cm

4 **Un adénome hypophysaire de par son volume peut entraîner…**
a ☐ des vertiges
b ☐ des troubles du champ visuel
c ☐ une hypertension artérielle

5 **Un patient acromégale présente typiquement…**
a ☐ des épaississements des extrémités
b ☐ des vergetures sur le ventre
c ☐ une perte de muscle

6 **L'acromégalie peut être responsable…**
a ☐ d'un cancer des os
b ☐ d'un gros cœur
c ☐ d'asthme

7 **Le premier traitement de l'acromégalie peut être…**
a ☐ une ablation de l'hypophyse entière
b ☐ une ablation de l'adénome
c ☐ une ablation des organes cibles de l'hormone de croissance

8 **En cas de récidive de la maladie après la chirurgie, que peut-on proposer?**
a ☐ Rien
b ☐ Un traitement médical et/ou radiothérapique
c ☐ Une simple surveillance clinique régulière

9 **Après un traitement chirurgical sur l'hypophyse, on peut observer…**
a ☐ une fatigue due à l'apparition d'un déficit d'une autre lignée anté-hypophysaire
b ☐ une sécrétion excessive de cortisol
c ☐ des douleurs osseuses

10 **On surveille les patients acromégales à long terme notamment pour…**
a ☐ observer si l'hormone de croissance n'est pas sécrétée en excès
b ☐ observer si le cortisol n'est pas secrété en excès
c ☐ déceler l'apparition d'un cancer des os

Réponses

1.a L'acromégalie est due à une hypersécrétion d'hormone de croissance (ou GH : growth-hormone) par l'hypophyse.
2.a Cette glande est située sous le cerveau en dessous de l'hypothalamus, quasiment au milieu du crâne dans une petite cavité osseuse qui s'appelle la selle turcique.
3.b Un adénome est le nom donné à une tumeur bénigne qui peut affecter une glande sécrétrice telle que l'hypophyse. Les micro-adénomes mesurent moins de 1 cm.
4.b Une taille importante de la tumeur peut induire des maux de tête et des troubles de la vision.
5.a Chez un patient acromégale, on observe principalement un épaississement des extrémités, un épaississement des traits du visage, une déformation du reste du squelette et une transpiration excessive souvent malodorante.
6.b La GH agit sur le myocarde en provoquant une hypertrophie des fibres musculaires et du tissu collagène, soit une augmentation du volume du cœur.
7.b L'ablation ou exérèse chirurgicale de l'adénome est actuellement le traitement de choix pour traiter l'acromégalie.
8.b Si le traitement chirurgical n'a pas permis une rémission, on recommande souvent dans un deuxième temps un traitement médical. Un traitement radiothérapique peut également être recommandé.
9.a Une des complications possible après un traitement chirurgical est un déficit anté-hypophysaire caractérisé par un taux anormalement bas d'hormones telles que le cortisol à l'origine d'une fatigue extrême et d'une hypotension artérielle, ou telles que les hormones thyroïdiennes ou les hormones sexuelles…
10.a Lors de la surveillance du patient, il est nécessaire de rechercher notamment une éventuelle sécrétion résiduelle de GH et les retentissements que celle-ci peut avoir sur l'organisme.

U6159 – Septembre 2011

Conception & réalisation : Essor Healthcare. © Novartis Pharma SAS – U6159 – Septembre 2011