



UNIVERSITÉ DE LILLE

FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2020

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Acromégalie et complications maxillo-faciales :
Réalisation d'une étude observationnelle multicentrique**

Présentée et soutenue publiquement le 17 Décembre à 18h00
au Pôle Formation
par Jessy TRUPIN

JURY

Président :

Madame le Professeur Marie Christine VANTYGHEM

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Joël FERRI

Monsieur le Docteur Romain NICOT

Monsieur le Docteur Matthias SCHLUND

Directeur de thèse :

Madame le Docteur Christine CORTET-RUDELLI

Travail du Service d'Endocrinologie

Table des matières	
Liste des abréviations.....	4
Résumé.....	5
Introduction.....	7
A/ Acromégalie.....	7
1/ Généralités.....	7
2/ Epidémiologie.....	7
3/ Présentation clinique.....	7
4/ Diagnostic biologique.....	7
5/ Imagerie.....	8
6/ Bilan du retentissement.....	8
6/ Grands principes de la prise en charge.....	9
B/ Retentissement maxillo-facial de l'acromégalie.....	11
1/ Modifications osseuses.....	11
2/ Atteinte des parties molles : téguments, muqueuses et langue.....	15
3/ Diastèmes et malocclusions dentaires	17
4/ Atteinte parodontale.....	17
5/ Retentissement fonctionnel.....	19
6/ Grands principes de la prise en charge.....	20
Objectifs de l'étude.....	23
Matériel et méthodes.....	23
1/ Type d'étude.....	23
2/ Inclusion des patients.....	23
3/ Recueil de données.....	23
a. Données clinico—biologiques.....	23
b. Auto-questionnaires.....	24
c. Evaluation maxillo-faciale et radiologique.....	25
4/ Analyse statistique.....	25
Résultats.....	26
1/ Flow chart.....	26
2/ Caractéristiques de la population étudiée.....	27
a. Caractéristiques épidémiologiques standards.....	27
b. Données clinico-biologiques relatives à l'acromégalie.....	27
c. Comorbidités : tabac, alcool, diabète.....	28
3/ Evaluation maxillo-faciale des patients acromégales.....	29
a. Suivi bucco-dentaire.....	29
b. Evaluation de la denture : dents manquantes.....	30
c. Atteinte du parodonte.....	30
d. Macroglossie.....	32
e. Modifications osseuses, diastèmes et malocclusions.....	33
f. Dysfonction temporo-mandibulaire.....	36
g. Prise en charge thérapeutique.....	36
4/ Evaluation du retentissement sur la qualité de vie.....	37
a. Auto-questionnaire AcroQol.....	37
b. Auto-questionnaires OHIP14 et GOHAI 12.....	37
5/ Comparaison patients en sous-groupes.....	38
a. Sous-groupe indication théorique de chirurgie maxillo-mandibulaire versus absence d'indication théorique de chirurgie maxillo- mandibulaire.....	38

b. Sous-groupe « présence d'une parondopathie » versus « absence de parondopathie ».....	39
Discussion.....	42
1/ Caractéristiques de la population étudiée.....	42
2/ Données de l'évaluation maxillo-faciale.....	43
3/ Avantages et limites de notre étude.....	46
4/ Perspectives.....	47
Conclusion.....	48
Bibliographie.....	49
Annexes.....	52

Liste des abréviations

AD : Agonistes dopaminergiques

ADOs : Antidiabétiques Oraux

Analogues SMS : Analogues de la Somatostatine

DT2 : Diabète de type 2

EIQ : Intervalle interquartile

GH: Growth Hormone (Hormone de croissance)

GOHAI: Geriatric Oral Health Assessment Index

HbA1c : Hémoglobine glyquée exprimée en %

HGPO : Hyperglycémie provoquée par voie orale

IAH: index apnées/hypopnées

IGF1: Insulin Growth Factor 1

IMC : Indice de Masse Corporel exprimé en kg/m²

IRM : Imagerie par résonnance magnétique

OHIP : Oral Health Impact Profil

SAOS : Syndrome d'apnées obstructif du sommeil

Résumé

Contexte

L'acromégalie est une maladie rare avec un retard diagnostique de plusieurs années. Cette pathologie présente de multiples atteintes d'organes pouvant diminuer l'espérance de vie et altérer la qualité de vie. Peu d'études se sont intéressées aux complications maxillo-faciales et dentaires chez les patients acromégales ainsi qu'à leur prise en charge.

Objectifs

L'objectif principal de cette étude est d'évaluer la fréquence des complications maxillo-faciales chez des patients porteurs d'une acromégalie et de décrire les modalités de prise en charge médico-chirurgicales chez ces patients.

Méthode

Il s'agit d'une étude observationnelle rétrospective multicentrique. Les données clinico-biologiques relatives à l'acromégalie ont été collectées. Les patients ont répondu à 3 auto-questionnaires, bénéficié d'un bilan morphologique et d'une évaluation par un chirurgien maxillo-facial.

Résultats

25 patients ont été inclus dans notre étude avec un âge médian de 49 ans et un sexe ratio H/F de 0,92.

Les patients avaient un taux d'IGF1 médian au diagnostic de 326 % de la norme supérieure pour l'âge et le sexe. La médiane de la durée d'évolution entre le diagnostic et l'évaluation maxillo-faciale et stomatologique était de 2 ans.

32% des 25 patients inclus présentaient une acromégalie de novo. 20% avaient une maladie considérée comme contrôlée. 28% étaient en attente d'une chirurgie hypophysaire.

Concernant la fréquence des complications maxillo-faciales, 91 % des 22 patients évalués présentaient une macroglossie significative, 68 % une dysmorphose de classe III et 36% une parodontopathie. Le retentissement en termes de qualité de vie était faible (score médian de l'OHIP 14 de 1,13/14 et celui du GOHAI 12 de 4,13/12).

Le score médian pour l'AcroQol était de 60%.

Une prise en charge orthodontico-chirurgicale était indiquée chez 59 % des patients évalués, refusée par 46 % d'entre eux. La réalisation de soins dentaires était proposée à 18 % d'entre eux.

Conclusion

Dans notre étude, les complications maxillo-faciales (macroglossie, parodontopathie, malocclusion de classe III) sont fréquentes. 59 % des patients de notre étude nécessiteraient théoriquement une prise en charge chirurgicale maxillo-faciale justifiant une évaluation systématique de nos patients acromégales.

Introduction

A/ Acromégalie

1/ Généralités

L'acromégalie est définie par une hyper-sécrétion d'hormone de croissance (GH) d'origine acquise qui dans la majorité des cas est secondaire à un adénome hypophysaire et beaucoup plus rarement à une sécrétion paranéoplasique de GHRH (Growth Hormone Releasing Hormone) **(1,4,5)**.

L'acromégalie est le plus souvent sporadique mais peut s'intégrer dans des syndromes de prédispositions génétiques **(2)** notamment :

- Adénomes hypophysaires familiaux isolés (FIPA) par mutation du gène AIP
- Syndrome X LAG
- Syndrome de McCune Albright par mutation du gène GNAS1. L'hypersécrétion d'hormone de croissance touche 20 à 30 % des patients porteurs de la mutation
- Complexe de Carney par mutation activatrice du gène PRK1AR1A codant pour la sous-unité régulatrice de la protéine kinase A
- Néoplasie endocrinienne multiple de type 1 (NEM1) de transmission autosomique dominante par mutation du gène suppresseur de tumeur codant pour la ménine

2/ Epidémiologie

L'acromégalie fait partie des maladies rares avec une prévalence estimée entre 1/100 000 et 1/250 000 **(4)**.

La maladie touche autant les femmes que les hommes.

Cette maladie présente une évolution insidieuse avec un retard diagnostique en moyenne de 7 à 10 ans. **(1)**.

3/ Présentation clinique

La suspicion diagnostique est fondée sur des données de l'interrogatoire et de l'examen clinique.

Le diagnostic est suspecté devant un syndrome dysmorphique acquis comprenant :

- Un épaissement et une infiltration des tissus mous des extrémités : signe de la bague, changement de pointure de chaussures.
- Au niveau facial : des traits épaissis, des sillons naso-géniens marqués, des bosses frontales hypertrophiques, un épaissement nasal, une macroglossie, une promandibulie avec excès transversal, des diastèmes interdentaires.
- Des signes fonctionnels : épisodes d'hypersudation, céphalées, douleurs articulaires, paresthésies. Ces signes témoignent de l'activité de la maladie.

4/ Diagnostic biologique

Le premier examen biologique à visée diagnostique est un dosage d'IGF1 **(1,4,5)** associé à un dosage de GH. Les normes de l'IGF1 doivent prendre en compte l'âge et le sexe.

Si le dosage d'IGF1 pour l'âge et le sexe est normal et que le dosage de GH est inférieur à 0,4 ng/mL, l'acromégalie est écartée.

Dans le cas contraire, il convient de compléter les explorations par la réalisation d'une HGPO avec étude du nadir de GH.

Ce test aura également pour intérêt de dépister des troubles de tolérance glucidique fréquents au cours de l'acromégalie.

Une valeur de nadir de GH supérieure à 1 ng/mL confirme le diagnostic d'acromégalie.

Si la technique de dosage est ultrasensible, la valeur diagnostique du nadir de GH peut être abaissée à 0.3 ng/mL.

5/ Imagerie

L'acromégalie est dans plus de 99 % des cas liée à un adénome hypophysaire avec la proportion suivante : 70% de macro-adénomes et 30% de micro-adénomes.

Le bilan morphologique **(1,4,5)** inclut en première intention la réalisation d'une imagerie par résonnance magnétique (IRM) hypophysaire avec coupes millimétriques.

Cet examen aura les intérêts suivants :

- Confirmation de la présence d'un adénome hypophysaire et mesure de sa taille.
- Etude des rapports anatomiques de ce dernier avec les structures adjacentes notamment le chiasma optique, les sinus caverneux et le sinus sphénoïdal.
- Recherche d'anévrismes intracrâniens. En effet, des études observationnelles ont mis en évidence une augmentation de la présence d'anévrismes intracrâniens dans le cadre de l'acromégalie **(6,7,8)**.

6/ Bilan du retentissement

Les complications de l'acromégalie sont multiples et nécessitent lors du diagnostic et du suivi des explorations de différents systèmes **(1,4,5)** :

- Système respiratoire : 60 à 80% des patients selon les études présentent un syndrome d'apnées du sommeil.
- Système cardio-vasculaire : 20 à 50% des patients ont une HTA et plus de 90% une cardiomyopathie.
- Métabolisme : 16 à 46% des patients ont une intolérance aux hydrates de carbone et 20 à 56% des patients un diabète.
- Système musculo-squelettique : 75% des patients présentent une arthropathie et 30 à 75% un syndrome du canal carpien.
- Système endocrinien : 80% des patients ont un goitre.

- Système gastro-intestinal : 24% des patients présentent des polypes coliques

L'acromégalie est associée à une altération de la qualité de vie démontrée via l'utilisation d'outils spécifiques notamment le questionnaire de qualité de vie AcroQol (9).

6/ Grands principes de la prise en charge

Le principe de la prise en charge consiste en un contrôle de l'hypersécrétion hormonale (1,4,5) et nécessite une prise en charge pluridisciplinaire.

Quand il existe une possibilité d'exérèse complète de l'adénome hypophysaire, le traitement neurochirurgical reste la première option thérapeutique.

En cas de contre-indication chirurgicale ou d'échec de la chirurgie, le traitement de première intention consiste en l'utilisation des analogues de la somatostatine de première génération sous forme retard (octréotide, lanréotide).

En l'absence de contrôle médical peuvent être utilisés un analogue de la somatostatine de deuxième génération (le pasiréotide qui a une affinité plus forte pour le sous-type 5 des récepteurs de la somatostatine) ou un antagoniste du récepteur de la GH (pegvisomant) et/ou un agoniste dopaminergique (en particulier en cas d'hypersécrétion somatotrope peu marquée).

La radiothérapie est de moins de moins utilisée du fait de ses effets secondaires mais reste une alternative en cas d'échec du traitement médico-chirurgical.

Les principes de la prise en charge de l'acromégalie sont résumés dans la **figure 1**.

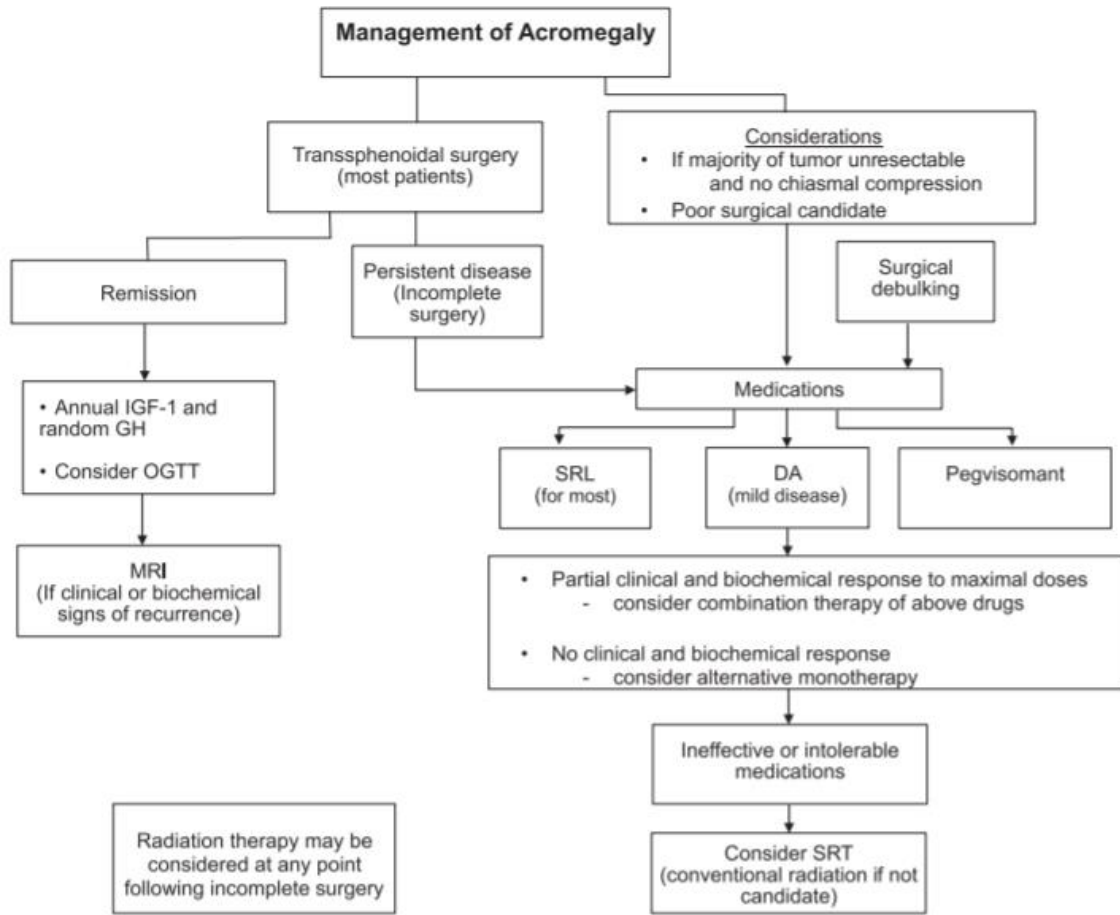


Figure 1 : arbre décisionnel dans la prise en charge de l'acromégalie : OGTT = HGPO, SRL = analogues retard de la somatostatine, DA. (5)

Les critères de contrôle de maladie sont basés sur les dosages hormonaux (1,4,5). La maladie sera considérée comme contrôlée si :

- L'IGF1 est normal pour l'âge et le sexe (normes définies pour le kit de dosage utilisé)
- Et la GH est inférieure à 1 ng/mL

Ces critères de contrôle de la maladie ont été associés à une diminution de la morbi-mortalité (1,4,5).

L'amélioration de la prise en charge des patients acromégales a été associée à une amélioration de leur qualité de vie (9).

L'utilisation des registres nationaux de patients acromégales a permis de cumuler l'ensemble des données relatives aux patients acromégales dans 19 pays incluant plus de 16000 patients notamment concernant leur prise en charge (10,11) :

- La proportion de patients bénéficiant d'une prise en charge neurochirurgicale est aux alentours de 80% et se modifie peu avec le temps.
- L'utilisation de la radiothérapie est en décroissance.
- Si on considère le dosage de l'IGF1 comme critère de contrôle de la maladie, la maladie est contrôlée dans 61.3% des cas avec une amélioration dans le

- temps des progrès sur le plan pharmacologique.
- Il a été démontré une amélioration également de l'espérance de vie.

B/ Retentissement maxillo-facial de l'acromégalie

Le syndrome dysmorphique facial fait partie intégrante des éléments cliniques permettant de suspecter une acromégalie. Toutefois, il existe souvent un retard diagnostique de plusieurs années en raison du caractère insidieux et progressif des modifications morphologiques.

Il est à noter qu'en pratique courante peu d'évaluations maxillo-faciales cliniques et/ou radiologiques sont réalisées et donc, en conséquence, peu de prises en charge spécialisées sont proposées chez les patients porteurs de complications maxillo-faciales et orales en rapport avec l'acromégalie.

L'analyse de la littérature est concordante puisqu'elle est relativement peu importante concernant l'étude de la fréquence des complications maxillo-faciales et orales en rapport avec l'acromégalie ainsi que sur leurs implications thérapeutiques **(12,13)**.

La cohorte publiée par Kreitschmann-Andermahr *et al.* **(14)** est représentative avec 145 patients acromégales inclus mais seulement 11 consultations avec un orthodontiste et 13 consultations avec un chirurgien de la sphère orale.

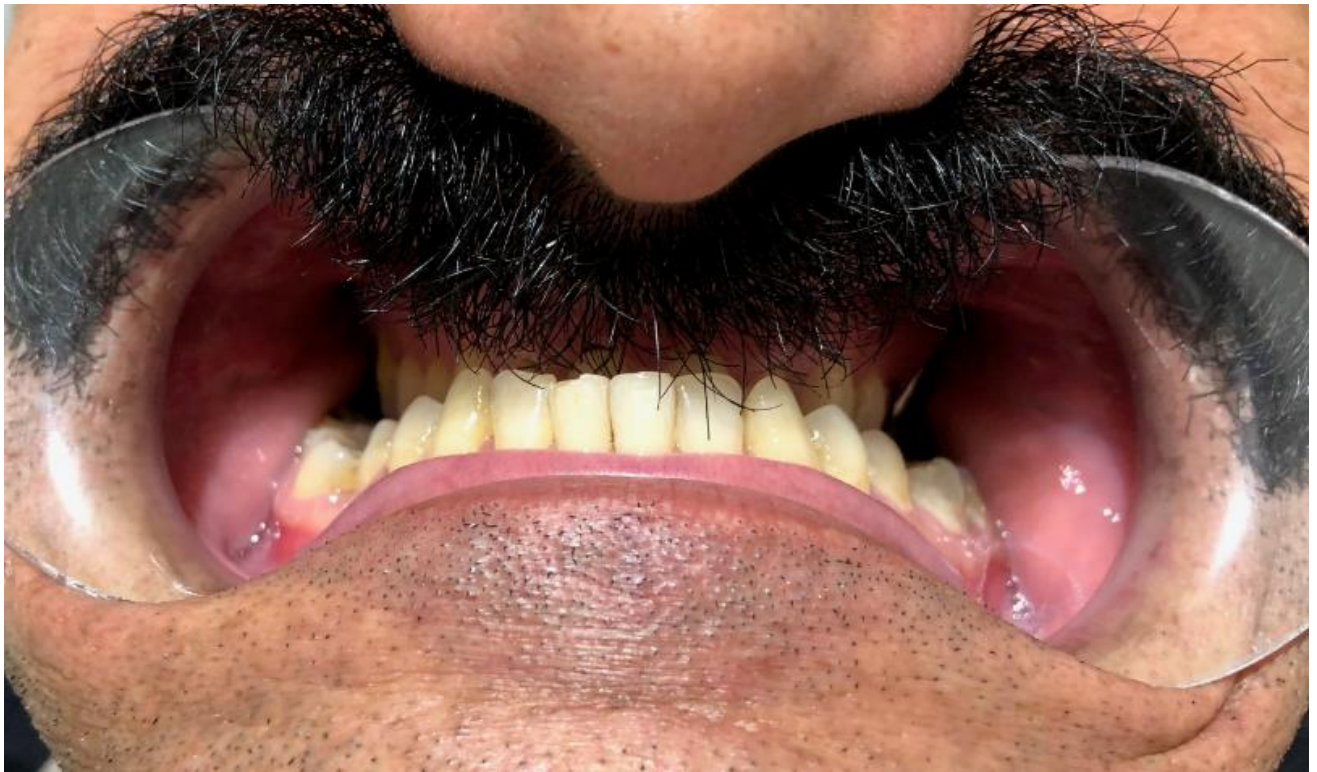
1/ Modifications osseuses

La mandibule est particulièrement concernée par le phénomène de croissance lié à la production pathologique de GH. En effet, la croissance mandibulaire est principalement le résultat d'une apposition périostée et dans une moindre mesure le résultat d'une réactivation des centres de croissance condyliens **(15)**.

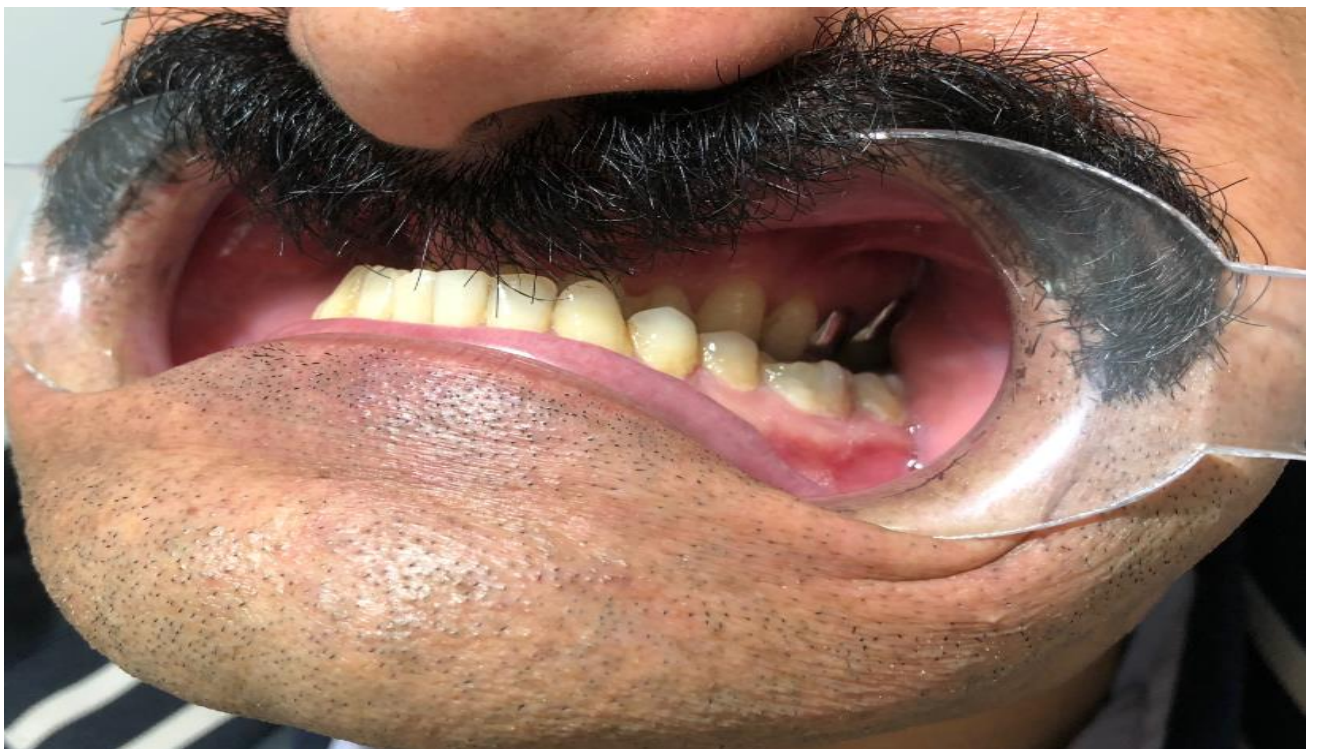
De plus, la macroglossie, fréquemment présente chez les acromégales, promeut également la croissance mandibulaire dans un sens sagittal et transversal, mais peut aussi entraîner l'ouverture de l'angle goniale générant un *open bite* **(16)**.

Il résulte de cette croissance mandibulaire **(figures 2 à 5)** :

- Un allongement du ramus et de la branche horizontale **(17)**, corrélés à la durée de la maladie avec une moyenne de 9.3+/-3.4mm selon Herrmann *et al.* **(18)**. Toutefois, l'influence de la durée de la maladie n'est pas retrouvée selon Bavbek *et al.* **(19)**. Cet allongement serait asymétrique dans 2/3 des cas **(18)**.
- Une ouverture de l'angle goniale **(17)**
- Une hyperplasie et une élongation du condyle mandibulaire **(17)**
- Un excès transversal mandibulaire dans 32% des cas selon Herrmann *et al.* **(18)** alors qu'il est rapporté comme rare selon Kreitschmann *et al.* **(14)**
- Un développement des angles mandibulaires au niveau de l'enthèse massétérine.



Figures 2 : Photographie occlusale d'une malocclusion de classe III par promandibulie avec endomaxillie par excès transversal mandibulaire illustrant l'excès de croissance mandibulaire acquis sagittal et transversal



Figures 3 : Photographie occlusale d'une malocclusion de classe III par promandibulie avec endomaxillie par excès transversal mandibulaire illustrant l'excès de croissance mandibulaire acquis sagittal et transversal



Figure 4 : Téléradiographie de profil montrant la dysmorphose dento-squelettique de classe III avec excès transversal mandibulaire illustrant l'excès de croissance acquis mandibulaire sagittal et transversal



Figure 5 : Téléradiographie de face montrant la dysmorphose dento-squelettique de classe III avec excès transversal mandibulaire illustrant l'excès de croissance acquis mandibulaire sagittal et transversal

Le sexe a également une influence, selon Bruwier *et al.* **(20)** la protusion mandibulaire était plus importante chez les hommes (80%) que chez les femmes (25%).

L'atteinte maxillaire est rarement décrite mais Herrmann *et al.* **(18)** ont mis en évidence un os maxillaire en forme de parabole dans 44% des cas. Il ne semble pas y avoir de modification sagittale ou transversale de la position du maxillaire **(18,21)**.

L'atteinte osseuse peut aussi se manifester par la présence de tori mandibulaires. Dans l'étude de Roumeau *et al.* **(30)**, la fréquence des tori est évaluée à 11 patients sur 29 évalués.

Le reste du squelette facial est également touché et particulièrement le front, également par appositions périostées **(figure 6)**.



Figure 6 : Téléradiographie de profil mettant en évidence des bosses frontales hypertrophiées

Les modifications osseuses mandibulaires malgré un contrôle ou une guérison de la maladie restent définitives.

2/ Atteinte des parties molles : téguments, muqueuses et langue

Les téguments sont épaissis avec des rides marquées. Cela est particulièrement notable avec un élargissement du nez, un épaississement des lèvres et un sillon naso-génien marqué **(19,22)**.

La splanchnomégalie touche la langue et entraîne une macroglossie dont la fréquence est très variable selon les études : 84% selon Kunzler *et al.* **(17)**, 57,9% selon Kreitschmann-Andermahr *et al* **(14)** et 19 à 27% selon Reid *et al.* **(13)**.

Au niveau histologique, il est décrit un épaississement des tissus linguaux conjonctival et épithélial avec une proéminence des papilles fongiformes et filliformes, mais aussi des fibres musculaires **(23) (figures 7 et 8)**.



Figure 7 : Epithélium de la face dorsale de la langue chez un individu normal (23)

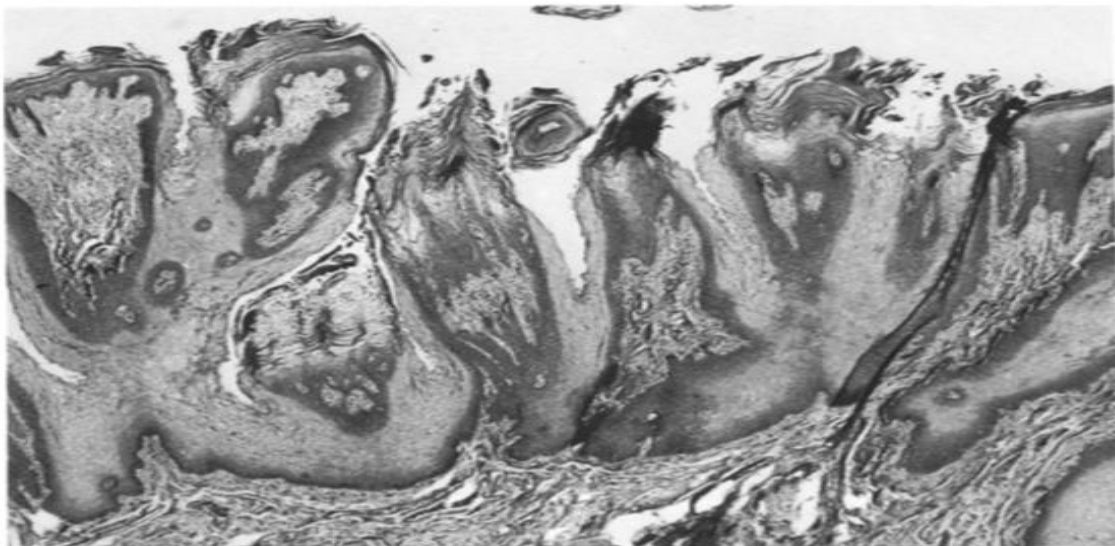


Figure 8 : Epithélium de la face dorsale de la langue chez un individu acromégale (20)

L'importance de la macroglossie et son retentissement fonctionnel sont corrélés :

- Au contrôle de l'hypersécrétion hormonale :
 - Herrmann *et al.* (24) ont démontré chez 14 patients traités par acétate d'octréotide pendant 6 mois une diminution significative du volume lingual d'autant plus importante dans le groupe où l'IGF1 était normalisée.
 - Berg *et al.* (25) ont montré dans son étude menée sur 12 patients qu'après un traitement de 6 mois par antagoniste du récepteur de la GH, il existait une diminution significative du volume lingual associé à une diminution de l'index apnées/hypopnées.
- A l'ancienneté de la maladie :

- Reid *et al.* **(13)** montrait dans son étude que la fréquence de la macroglossie augmentait avec l'ancienneté de la maladie.

Les muqueuses présentent également un épaissement, notamment au niveau du voile du palais et de l'uvule **(20,21)**. Castellani *et al.* **(26)** ont montré, à l'aide de mesures IRM, que l'importance de l'épaisseur de l'uvule était associée à la sévérité du SAOS ainsi qu'une diminution du volume de l'oropharynx et de l'hypopharynx. Dans cette étude, l'étude de la manœuvre de Muller chez des patients acromégales avec SAOS a montré un collapsus des voies aériennes au niveau de l'uvule chez 51.7% des patients, au niveau de la langue chez 10.3% des patients et au niveau de ces 2 sites chez 38% des patients.

3/ Diastèmes et malocclusions dentaires

Le diastème correspond à un espace interdentaire. Le diastème interdentaire médian (touchant les 2 incisives supérieures ou inférieures) est assez fréquent. Dans les études de Kunzler *et al.* **(17)** et de Herrmann *et al.* **(18)**, la fréquence du diastème interdentaire est évalué respectivement à 41 et 43%. Du fait de la croissance mandibulaire prédominante, le diastème interdentaire chez le patient acromégale touche plus fréquemment la denture mandibulaire.

Le diastème interdentaire est favorisé par les modifications osseuses mais également par l'effet mécanique de la macroglossie. La macroglossie peut entraîner également une vestibuloversion marquée des incisives **(17)**.

L'augmentation de la longueur de la mandibule peut favoriser l'apparition d'une malocclusion de classe III par promandibulie. Celle-ci est décrite dans :

- 40% des cas selon Kunzler *et al.* **(17)**
- 48% des cas selon Herrmann *et al.* **(18)**, mais il est aussi décrit 56% d'occlusion « bout à bout » et 52% d'absence d'occlusion
- La majorité des patients selon Takakura *et al.* **(27)** avec une prédominance de classe III complète chez les hommes et de bout à bout chez les femmes. Cela pourrait corroborer les données de l'étude de Bruwier *et al.* **(20)** qui montrait que la protrusion mandibulaire est plus importante chez l'homme que chez la femme.

La croissance mandibulaire et la macroglossie entraînent également un excès transversal mandibulaire **(17,18,20,27,28)** pouvant aller jusqu'à une occlusion en ciseau.

La macroglossie peut également entraîner une inversion de la courbe de Spee mandibulaire **(28)**.

4/ Atteinte parodontale

Le parodonte désigne l'ensemble des tissus de soutien de la dent. Il est constitué par **(figure 9)** :

- L'os alvéolaire maxillaire ou mandibulaire
- Le cément qui constitue un tissu minéralisé recouvrant la racine de la dent
- Le ligament alvéolo-dentaire ou desmodonte entre le cément et l'os alvéolaire
- La gencive divisée en 3 parties :

- La gencive libre autour de la dent qui délimite un sillon (ou sulcus).
- La gencive attachée sous-jacente, rattachée à l'os alvéolaire
- La papille gingivale localisée dans chaque espace interdentaire
- Des éléments vasculo-nerveux

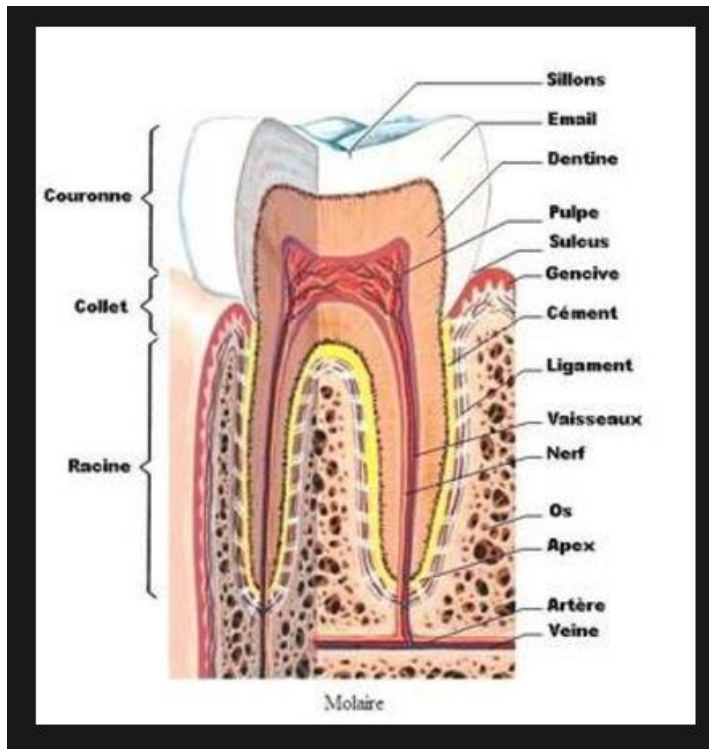


Figure 9 : Coupe d'une molaire avec représentation des différents éléments du parodonte

L'hypersécrétion de GH peut favoriser l'hypertrophie des composants du parodonte. En effet, un épaissement gingival est décrit chez 8 patients sur 11 par Capoglu *et al.* **(29)** et 9 patients sur 29 par Roumeau *et al.* **(30)**. Il n'existait pas de différence significative entre les individus contrôlés et non contrôlés dans cette dernière étude. Par ailleurs, plusieurs études chez le rat ont montré l'influence de la GH sur la formation de l'os alvéolaire **(31,32)**. Notamment, l'étude *in vitro* de Haase *et al.* **(33)** a montré que sous l'influence de la GH, les fibroblastes humains augmentent l'expression de l'ARNm des marqueurs d'ostéogénèse ce qui pourrait être générateur de l'augmentation du volume de l'os alvéolaire.

Concernant la parodontite, les données sont discordantes : certaines études montrent une incidence élevée (39% pour Herrmann *et al.* **(18)**, 55% de gingivite et 62% de parodontite chronique pour Roumeau *et al.* **(30)**), d'autre une incidence plus faible chez les patients acromégales **(34)** voir l'absence de parodontite **(35)**.

Il est difficile de conclure à ce sujet en raison de nombreux facteurs confondants comme le tabagisme actif, l'éthylisme chronique ou la coexistence d'un diabète sucré. De plus, les troubles du métabolisme glucidique sont fréquents chez les acromégales.

L'atteinte parodontale associée aux modifications occlusales et à la pression linguale favorise la mobilité dentaire notamment incisive (jusqu'à 100% des patients selon

Lima *et al.* **(34)** voire la perte dentaire (9,4 dents manquantes par patient selon Roumeau *et al.* **(30)**).

Une hypercémentose a également été décrite mais dans des proportions très variables : 61% pour Bavbek *et al.* **(19)**, 48% pour Kunzler *et al.* **(17)**, 6% pour Roumeau *et al.* **(30)**.

5/ Retentissement fonctionnel

Les différentes atteintes décrites ci-dessus vont être génératrices de plusieurs atteintes fonctionnelles :

Syndrome d'apnée obstructive du sommeil (SAOS) :

L'infiltration des parties molles notamment la macroglossie et l'augmentation de volume de l'uvule vont entraîner une réduction de l'espace pharyngé favorisant la genèse d'un SAOS **(36)**. La macroglossie est directement corrélée à l'IAH par réduction du volume pharyngé **(24,25,26)**. De même, le volume de l'uvule a une influence dans la genèse de ce SAOS **(26)**.

Le SAOS peut être amélioré par le contrôle de l'hypersomatotropisme mais il peut persister du fait des anomalies maxillo-faciales résiduelles **(37)**.

Troubles masticatoires :

Du fait de la constitution d'une dysmorphose dento-squelettique faciale notamment de classe III, de l'atteinte parodontale, de la mobilité dentaire ainsi que des pertes dentaires la capacité masticatoire peut être altérée chez le patient acromégale. L'apparition progressive de la malocclusion permet un certain degré d'adaptation expliquant l'absence de plainte de certains patients **(38,39)**. Certains patients présentant une occlusion en ciseau avec classe III complète peuvent ne plus présenter de contacts occlusaux et sont limités à une alimentation molle.

Dysfonction temporo-mandibulaire :

Le développement d'une malocclusion acquise et le caractère asymétrique de la croissance mandibulaire dans certains cas **(18)** peuvent générer des dysfonctions temporo-mandibulaires. De plus, un des symptômes fonctionnels majeurs de l'acromégalie est la douleur musculaire et articulaire **(référence)**. L'articulation temporo-mandibulaire n'est pas épargnée mais les données à ce sujet dans la littérature sont limitées. Il est notamment observé une hyperactivité cellulaire au sein de l'articulation temporo-mandibulaire **(40)**.

Retentissent psychologique :

L'ensemble des modifications morphologiques et fonctionnelles décrites ci-dessus sont associés à une altération de la qualité de vie chez le patient acromégale avec notamment une corrélation significative entre les modifications morphologiques faciales et l'altération de la qualité de vie **(41, 42)**. La présence d'une symptomatologie oro-dentaire est associée à une qualité de vie plus basse chez les

patients acromégales **(14)**.

6/ Grands principes de la prise en charge

Il n'existe pas de recommandation pour le dépistage ou la prise en charge des complications maxillo-faciales et orales de l'acromégalie. La prise en charge de ces dernières nécessite une collaboration pluridisciplinaire entre endocrinologue, chirurgien maxillo-facial, orthodontiste et odontologiste.

Le contrôle de l'hypersomatotropisme est bien évidemment nécessaire afin d'éviter l'aggravation des modifications morphologiques ou des conséquences fonctionnelles mais aussi afin d'éviter une dégradation de résultat postopératoire. Il permettra de diminuer l'infiltration des tissus mous, cutanés et muqueux. Cette diminution de l'infiltration est associée à une amélioration de l'aspect morphologique.

Prise en charge odontologique :

La parodontopathie, si elle est limitée à une hypertrophie modérée, ne nécessite pas de traitement particulier. La parodontite aiguë ou chronique est prise en charge de façon similaire à celle du patient non acromégale par des mesures d'hygiène buccale voir par des techniques parodontologiques plus poussées (surfaçage radiculaire, chirurgie parodontale).

Les dents manquantes peuvent être remplacées par des prothèses implanto-portées **(43)**. La quantité d'os alvéolaire étant plutôt favorable malgré l'édentement en raison de l'hypersomatotropisme **(31,32,33)**.

Prise en charge orthodontique :

La malocclusion, le plus souvent de classe III associé ou non à un excès transversal mandibulaire ou à une inversion de la courbe de Spee, et les diastèmes interdentaires nécessitent une correction orthodontico-chirurgicale. La prise en charge orthodontique vise à l'alignement et au nivellement des arcades dentaires **(44,45)**.

Prise en charge chirurgicale maxillo-faciale :

La correction de la dysmorphie dento-squelettique nécessite un protocole orthodontico-chirurgical. Celui-ci comprendra, après préparation orthodontique, une ostéotomie maxillo-mandibulaire **(46,47)**. Le plus souvent, cette ostéotomie consistera en une ostéotomie de Le Fort 1 d'avancée associée à une ostéotomie sagittale des branches montantes mandibulaires de recul. **(figures 10 à 13)**

Une disjonction maxillaire permettra de corriger la malocclusion transversale. Une ostéotomie symphysaire mandibulaire peut y être associée en fonction des données morphologiques et téléradiographiques.

Une glossoplastie est le plus souvent à envisager pour traiter la macroglossie et éviter la récurrence postopératoire **(47)**. Une uvuloplastie peut également être discutée en cas de persistance du SAOS après correction de l'hypersomatotropisme **(48)**.

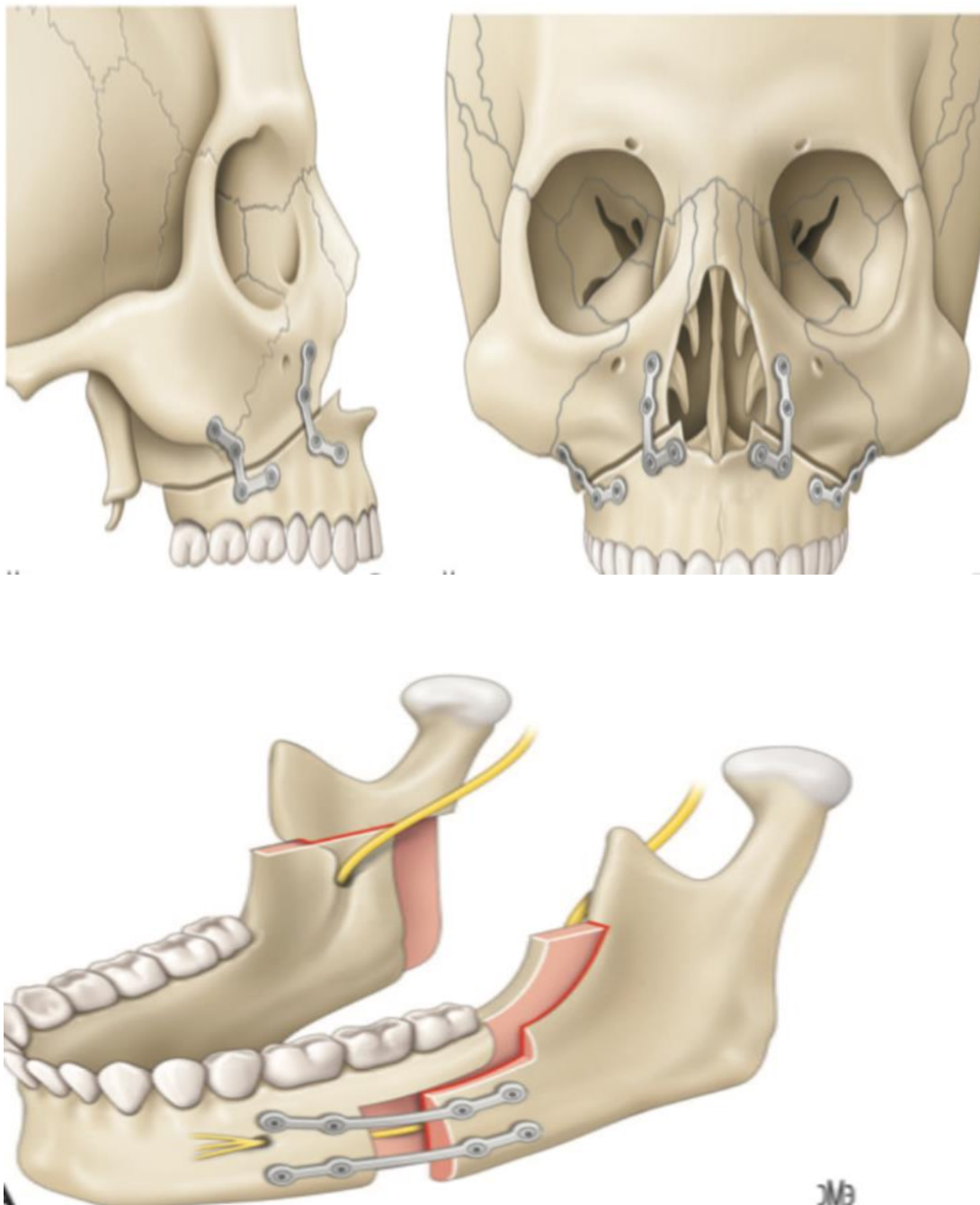
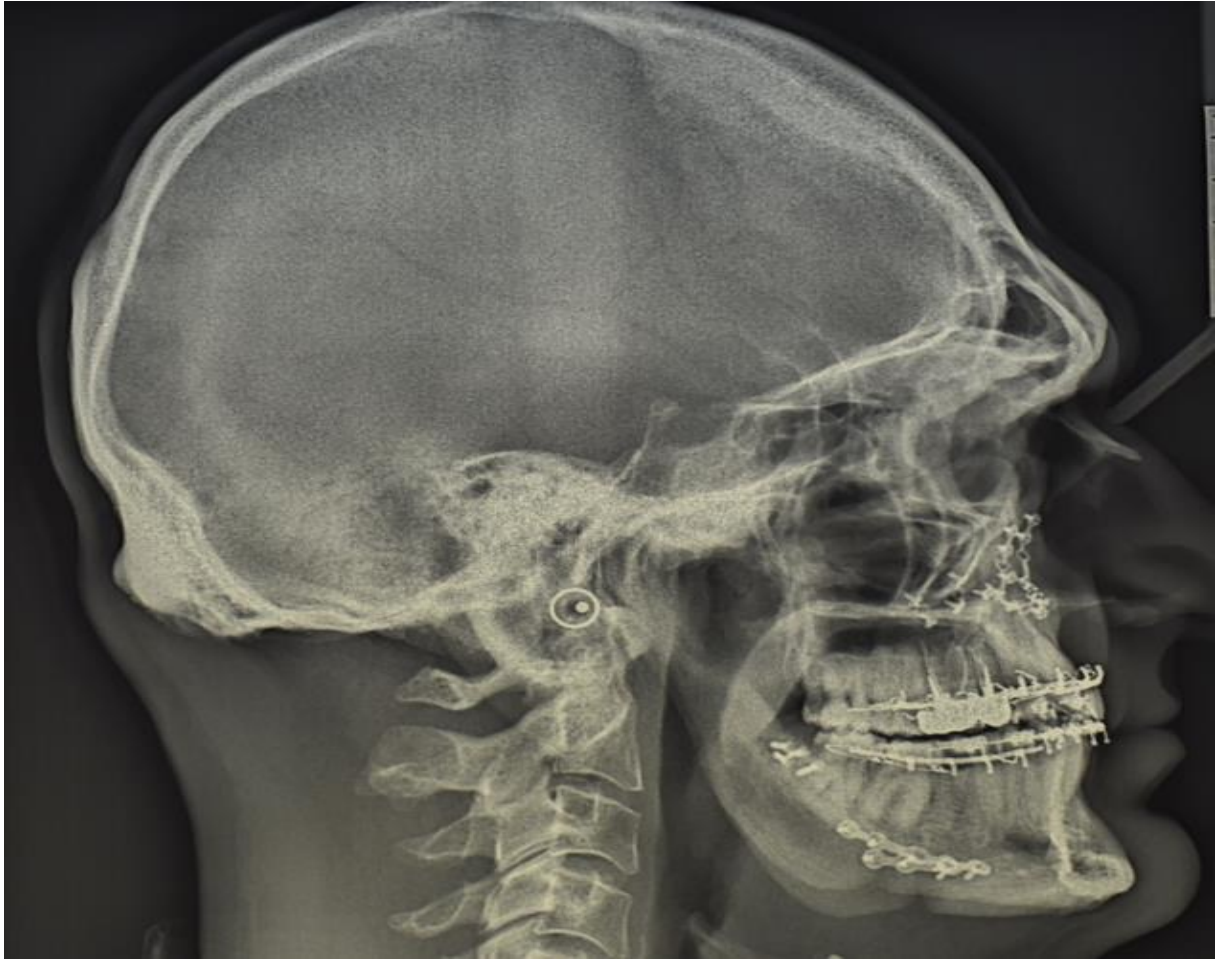


Figure 10 : Schéma d'une ostéotomie de Le Fort 1

Figure 11 : Schéma d'une ostéotomie sagittale des branches montantes mandibulaires



Figures 12 : Téléradiographie de profil postopératoire d'une ostéotomie maxillo-mandibulaire pour correction d'une dysmorphose dento-squelettique de classe 3



Figure 13 : Photographie occlusale postopératoire d'une ostéotomie maxillo-mandibulaire pour correction d'une dysmorphose dento-squelettique de classe 3

Les autres séquelles faciales peuvent également être corrigées chirurgicalement en cas de nécessité : modelage ou ostéotomie des bosses frontales, rhinoplastie de réduction, résection des angles mandibulaires peuvent être indiquées.

En cas de dysfonction temporomandibulaire avec myalgies, des injections de toxine botulique dans les muscles masticateurs peuvent être proposées.

Objectifs de l'étude

L'acromégalie est une maladie rare avec un retentissement important sur la morbi-mortalité ainsi que sur la qualité de vie.

Les données de la littérature concernant les complications maxillo-faciales et orales de l'acromégalie sont peu nombreuses. Leur fréquence est mal connue et les données disponibles sur certaines atteintes (notamment l'atteinte du parodonte) sont parfois contradictoires.

L'objectif de ce travail est donc d'évaluer chez des patients acromégales *de novo* ou dont le diagnostic est récent la fréquence des complications maxillo-faciales et orales ainsi que les indications de prise en charge. Nous évaluerons également le retentissement sur la qualité de vie des patients.

Matériel et méthodes

1/ Type d'étude

Nous avons mené une étude observationnelle multicentrique entre Juillet 2019 et Octobre 2020.

Le recueil des données était de caractère rétrospectif.

2/ Inclusion des patients

La réalisation d'un examen maxillo-facial et stomatologique a été proposée à tous les patients acromégales *de novo* ou dont le diagnostic datait de moins de 5 ans. Les patients étaient recrutés dans différents services d'endocrinologie des Hauts de France : Centre Hospitalier Universitaire de Lille, Centre Hospitalier de Boulogne sur Mer, Centre Hospitalier de Tourcoing et le Centre Hospitalier d'Arras. Les patients ont été recrutés lors d'une consultation avec leur endocrinologue ou lors d'une hospitalisation dans le service d'endocrinologie.

3/ Recueil de données

a. Données clinico-biologiques

- Âge à l'inclusion
- Sexe

- Poids, taille et IMC
- Âge de diagnostic de l'acromégalie
- Ancienneté du diagnostic
- IGF1 au diagnostic exprimé en pourcentage par rapport à la norme supérieure pour l'âge et le sexe
- Nadir de GH lors de l'HGPO au diagnostic
- Moyenne de GH (en ng/mL) ou GH basale au diagnostic
- **Statut contrôlé ou non de l'acromégalie lors de l'inclusion : maladie contrôlée si l'IGF1 à l'inclusion était dans les normes du laboratoire pour l'âge et le sexe et lorsque la GH était inférieure à 1 ng/mL**
- Traitements en cours ou reçus de l'acromégalie : prise en charge neurochirurgicale, utilisation d'analogues de la somatostatine, d'antagonistes du récepteur de la GH, d'agonistes dopaminergiques, réalisation d'une radiothérapie

Nous avons recueilli les données relatives aux comorbidités pouvant influencer l'état bucco-dentaire notamment :

- L'existence d'un tabagisme actif ou sevré
- La consommation d'alcool rapporté en g/jour
- La coexistence d'un diabète secondaire ou aggravé par l'acromégalie. Nous avons étudié l'ancienneté de ce diabète, ainsi que l'équilibre glycémique via le dosage d'HbA1c. Quand ces données étaient disponibles, nous avons également étudié le type de traitement du diabète (ADO et/ou insuline)
- La date du dernier bilan bucco-dentaire (inférieure ou supérieure à 1 an)

b. Auto-questionnaires

Les patients inclus dans cette étude ont reçu à l'inclusion 3 questionnaires :

- L'AcroQol, qui constitue un des questionnaires de référence pour l'étude de la qualité de vie du patient acromégale **(9,49)**.
Les différentes composantes de ce questionnaire ont été étudié lors de notre étude à savoir :
 - Score global
 - Score « dimension physique »
 - Score « dimension apparence »
 - Score « dimension personnelle »
 Ce score ainsi que ses différentes composantes sont exprimés en %. Un score bas témoigne d'une altération de la qualité de vie plus marquée.
- Les scores OHIP 14 et GOHAI 12 sont des scores qui permettent d'évaluer respectivement la qualité de vie et le retentissement fonctionnel de l'état de santé orale. Plusieurs études dans la littérature montrent l'intérêt de l'utilisation de ces 2 scores **(50,51,52,53)**.
 - Le score OHIP 14 se résume en 14 questions avec pour chaque item un score allant de 0 à 4 selon la fréquence des symptômes (jamais à très souvent). Le score va de 0 à 56 et le score simplifié de 0 à 14. Un score

élevé est associé à une diminution de la qualité de vie orale.

- Le score GOHAI 12 se résume en 12 questions avec pour chaque item un score allant de 0 à 4 selon la fréquence des symptômes (de jamais à très souvent). Le score va de 0 à 48 et le Score simplifié SC GOHAI 12 de 0 à 12. Un score élevé est associé à une altération fonctionnelle et à une altération de la qualité de vie liée à l'état oral.

c. Evaluation maxillo-faciale et radiologique

Les patients bénéficiaient d'un bilan par radiographies standard avant leur consultation d'évaluation maxillo-faciale

- Panoramique dentaire
- Téléradiographies de face et de profil, incidence de Hirtz

L'évaluation maxillo-faciale était réalisée dans le service de chirurgie maxillo-faciale et stomatologique du CHU de Lille par les soins du Dr Schlund.

Les éléments suivants étaient recherchés et étudiés :

- Existence d'un diastème interdentaire
- Recherche d'une hypercémentose
- Evaluation du nombre de dents manquantes
- Etude du parodonte notamment recherche d'arguments pour une parodontopathie : hypertrophie gingivale, récession gingivale, saignement gingival, mobilité dentaire
- Recherche d'une macroglossie significative
- Recherche de torus maxillaire ou mandibulaire
- Etude de la dysmorphose dento-squelettique : classe I, II ou III
- Recherche d'arguments pour une dysfonction temporo-mandibulaire : arthralgie/myalgie/luxation discale/arthropathie dégénérative
- Recherche d'une hypertrophie des bosses frontales

Selon les éléments de l'évaluation maxillo-faciale, il pouvait être proposé plusieurs attitudes thérapeutiques à savoir :

- Abstention thérapeutique
- Prise en charge orthodontique
- Prise en charge orthodontique et chirurgicale

4/ Analyse statistique

Les paramètres qualitatifs ont été décrits en termes de fréquence et de pourcentage. Les paramètres numériques gaussiens ont été décrits en termes de médiane et d'intervalle interquartiles.

Résultats

1/ Flow chart de l'étude :

L'inclusion des patients de notre étude est illustrée via le Flow Chart (**figure 14**). 25 patients étaient éligibles. Trois patients n'ont pas réalisé l'évaluation maxillo-faciale :

- 1 patient n'a pas honoré le rendez-vous et n'a pas répondu aux 3 auto-questionnaires
- 2 patients ont réalisé les 3 auto-questionnaires mais n'ont pas encore bénéficié de l'évaluation maxillo-faciale. Un patient est en attente de l'évaluation et l'autre patient a présenté différents événements médicaux intercurrents

22 patients ont bénéficié d'une évaluation maxillo-faciale et ont donc été inclus. Deux de ces patients n'ont pas rempli les questionnaires de qualité de vie.

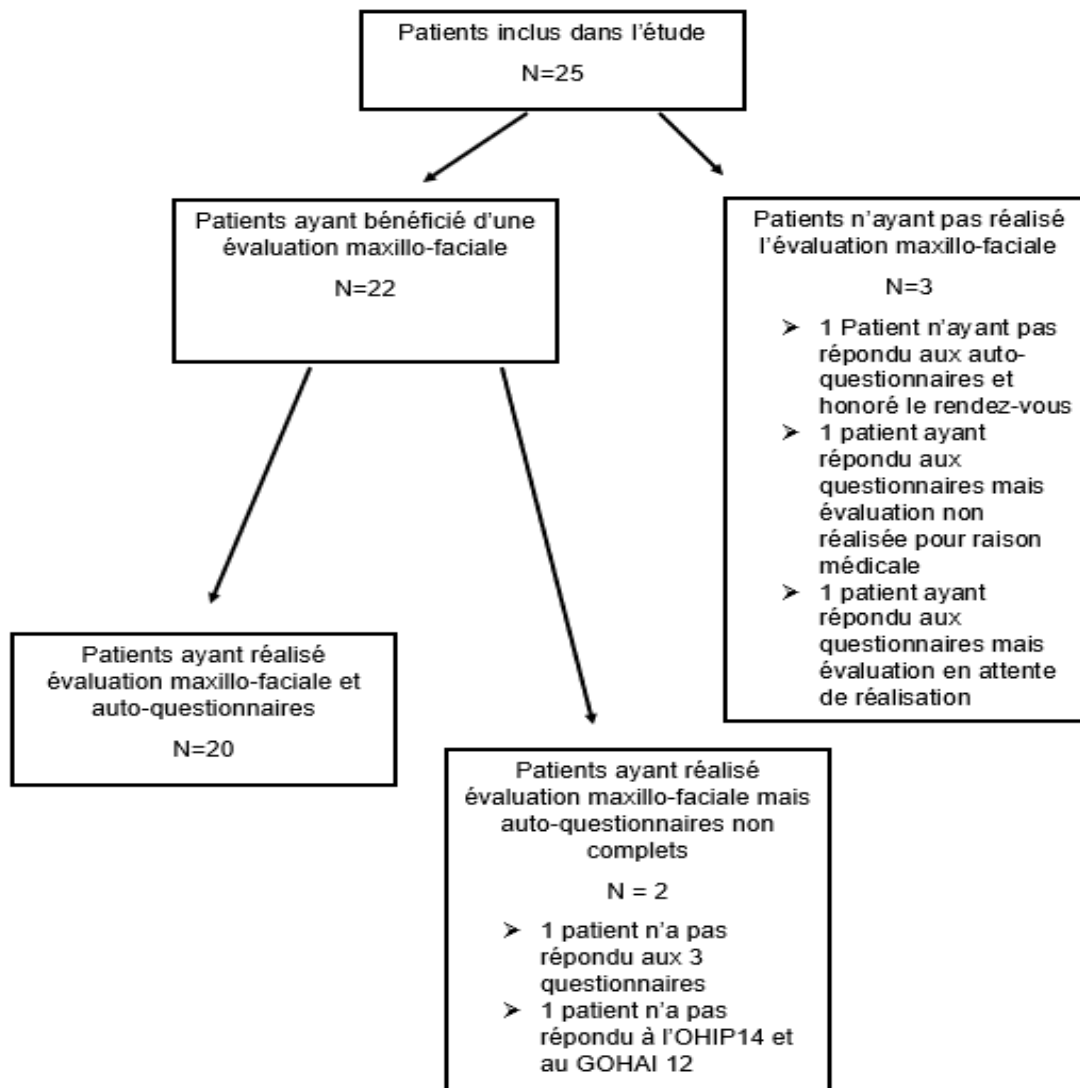


Figure 14 : *Flow chart* de l'étude

2/ Caractéristiques de la population étudiée

a. Caractéristiques épidémiologiques

Les caractéristiques des patients inclus sont résumées dans le **tableau 1**.

Nous constatons un recrutement prédominant des patients au CHU de Lille. 12 patients (48%) sont des hommes. L'ensemble des patients présentent un IMC supérieur à 25 kg/m².

Tableau 1 : Caractéristiques épidémiologiques des patients inclus

Donnée	Unité	Modalités	Descriptif
Centre de suivi	N (%)	CHU de Lille CH Boulogne sur Mer CH Tourcoing CH Douai CH Arras	16 (64) 5 (20) 2 (8) 1 (4) 1 (4)
Sexe	N (%)	Sexe masculin Sexe féminin	12 (48) 13 (52)
Age évaluation (ans)	Médiane (Q1;Q3)		49 (36 ; 56)
Poids (kg)	Médiane (Q1 ;Q3)		87 (77 ; 101)
Taille (m)	Médiane (Q1 ;Q3)		1,72 (1,62 ; 1,84)
IMC (kg/m²)	Médiane (Q1 ;Q3)		30,6 (25,9 ; 33,90)

b. Données clinico-biologiques relatives à l'acromégalie

Les données clinico-biologiques relatives à l'acromégalie sont résumées dans le **tableau 2**.

La médiane du retard diagnostic est de 5 ans (2 ; 6).

8 patients (32%) sont des patients *de novo*. 80% des patients (20/25) lors de l'évaluation maxillo-faciale ont une maladie non contrôlée.

Concernant la prise en charge : 76% des patients ont bénéficié d'une chirurgie hypophysaire ou sont en attente d'une intervention.

Plus de 60% des patients ont un traitement par les analogues de la somatostatine
Aucun patient n'a bénéficié de radiothérapie.

Tableau 2 : descriptif des données clinico-biologiques relatives à l'acromégalie

Donnée	Unité	Modalités	Descriptif
--------	-------	-----------	------------

Age au diagnostic (années)	Médiane (Q1 ; Q3)		47 (33 ; 55)
Patient de novo	N (%)		8 (32)
Retard diagnostic (années)	Médiane (Q1 ; Q3)		5 (2 ; 6)
IGF1 au diagnostic (en % par rapport à la norme supérieure du laboratoire)	Médiane (Q1 ; Q3)		326 (260 ; 342)
Moyenne GH au diagnostic (ng/mL)	Médiane (Q1 ; Q3)		8,7 (4,39 ; 10,15) 11 données manquantes
GH basale au diagnostic (ng/mL)	Médiane (Q1 ; Q3)		8,95 (1,58 ; 31,30) 18 données manquantes
Nadir GH à l'HPO au diagnostic (ng/mL)	Médiane (Q1 ; Q3)		8,18 (3,76 ; 11,36) 8 données manquantes
Maladie contrôlée	N (%)	Non Oui	20 (80) 5 (20)
Chirurgie hypophysaire	N (%)	Non réalisée Réalisée En attente	6 (24) 12 (48) 7 (28)
Radiothérapie	N (%)	Non réalisée Réalisée	25 (100) 0 (0)
Prescription analogues SMS	N (%)	Non Oui En préopératoire	7 (28) 15 (60) 3 (12)
Prescription antagonistes GH	N (%)	Non Oui	23 (92) 2 (8)
Prescription agonistes dopaminergiques	N (%)	Non Oui	21 (84) 4 (16)

c. Comorbidités : tabac, alcool, diabète,

Dans le **tableau 3** sont résumés les données relatives aux comorbidités pouvant influencer l'état bucco-dentaire.

Nous constatons que la majorité des patients ne présentent pas de tabagisme actif ou de consommation d'alcool excessive.

Environ 30% des patients de notre étude présentent un diabète dont la majorité sont traités par ADOs avec une médiane d'HBA1c à 6,9% (6,6 ; 8,9).

Tableau 3 : descriptif des comorbidités pouvant influencer l'état bucco-dentaire

Donnée	Unité	Modalités	Descriptif
Tabagisme actif	N (%)	Oui Non Sevré	5 (20,83) 16 (66,57) 3 (12,5) 1 donnée manquante
Consommation d'alcool excessive	N (%)	Oui Non	1 (4,35) 22 (95,65) 2 données manquantes
Coexistence d'un diabète	N (%)	Non Oui	16 (66,67) 8 (33,33) 1 donnée manquante
Ancienneté du diabète (ans)	Médiane (Q1 ; Q3)		1,0 (1,0 ; 6,0)
HbA1c (%)	Médiane (Q1 ; Q3)		6,9 (6,6 ; 8,9)
Traitement anti diabétique	N (%)	ADOs Insuline	6 (75) 2 (25)

3/ Evaluation maxillo-faciale des patients acromégales

a. Suivi bucco-dentaire

Dans le **tableau 4** sont résumées les données relatives au suivi bucco-dentaire des patients de notre étude.

Près de 80% des patients de notre étude effectuent au moins un brossage dentaire par jour et environ 70% des patients évalués ont eu une consultation dentaire moins de 1 an avant l'évaluation.

Il est à préciser que concernant les 3 patients ne réalisant pas de brossage dentaire régulier, ceux-ci présentent un édentement dentaire complet.

Tableau 4 : descriptif du suivi bucco-dentaire des patients de l'étude

Donnée	Unité	Modalités	Descriptif
Nombre de brossage par jour	N (%)	0 1 2	3 (13,64) 7 (31,82) 12 (54,55) 3 données manquantes
Dernière consultation dentaire	N (%)	Plus de 1 an ou absence de suivi Moins de 1 an	7 (33,33) 14 (66,67) 4 données

			manquantes
--	--	--	------------

b. Evaluation de la denture : dents manquantes

Chez les 22 patients ayant pu bénéficier d'une évaluation maxillo-faciale et stomatologiques, nous avons pu évaluer la médiane de dents manquantes. **Celle-ci est évaluée à 0.5 (0.00-6.00).**

Dans le **tableau 5** sont résumés l'atteinte de la denture dans notre population.

45% des patients évalués n'ont pas dents manquantes mais 20 % des patients ont plus de 10 dents manquantes.

Il est à noter 3 patients présentant un édentement dentaire complet.

- 2 patients présentent un édentement évolutif depuis environ 5 ans.
- 1 patient présente cet édentement complet depuis 2016 alors que l'acromégalie a été diagnostiquée en 2017 (le retard diagnostic a été évalué à 5 ans chez ce patient).

Tableau 5 : descriptif de l'atteinte dentaire des patients de notre étude

Donnée	Unité	Modalités	Descriptif
Nombre de dents manquantes	N (%)	0	10 (45)
		1	2 (9)
		4	1 (5)
		6	2 (9)
		7	1 (5)
		11	1 (5)
		12	1 (5)
		32	3 (14)

c. Atteinte du parodonte

En considérant que la parodontopathie est diagnostiquée si une des atteintes suivantes est présente (hypertrophie gingivale, récession gingivale, saignement gingival, mobilité dentaire).

La fréquence est évaluée à 36% dans notre étude (8 patients sur 22 évalués).

La description de l'atteinte du parodonte est détaillée dans le **tableau 6**.

Le symptôme prédominant est la récession gingivale (100% des 8 patients) puis la mobilité (38% des 8 patients) dentaire et enfin le saignement gingival

(13% des 8 patients).

Nous ne notons aucun cas d'hypercémentose ou d'hypertrophie gingivale

Tableau 6 : descriptif des patients de l'étude présentant une parodontopathie (8 patients)

Donnée	Unité	Modalités	Descriptif
Récession gingivale	N (%)	Présence	8 (100)
Mobilité dentaire	N (%)	Présence	3 (38)
Saignement gingival	N (%)	Présence	1 (13)
Hypercémentose	N (%)	Présence	0 (0)
Hypertrophie gingivale	N (%)	Présence	0 (0)

Les **figures 15 et 16** permettent d'illustrer l'atteinte parodontale chez 2 patients de notre étude.



Figure 15 : : Parodontopathie chez 2 patients acromégales de notre étude. Prédominance de la récession gingivale.



Figure 16 : Parodontopathie chez 2 patients acromégales de notre étude. Prédominance de la récession gingivale.

d. Macroglossie

La macroglossie était considérée comme significative dans notre étude si les bords latéraux linguaux dépassaient les arcades dentaires latérales mandibulaires (comme illustré sur la **figure 17**).

La fréquence de la macroglossie a été **évaluée à 91%** dans notre étude (20 patients sur 22 évalués).

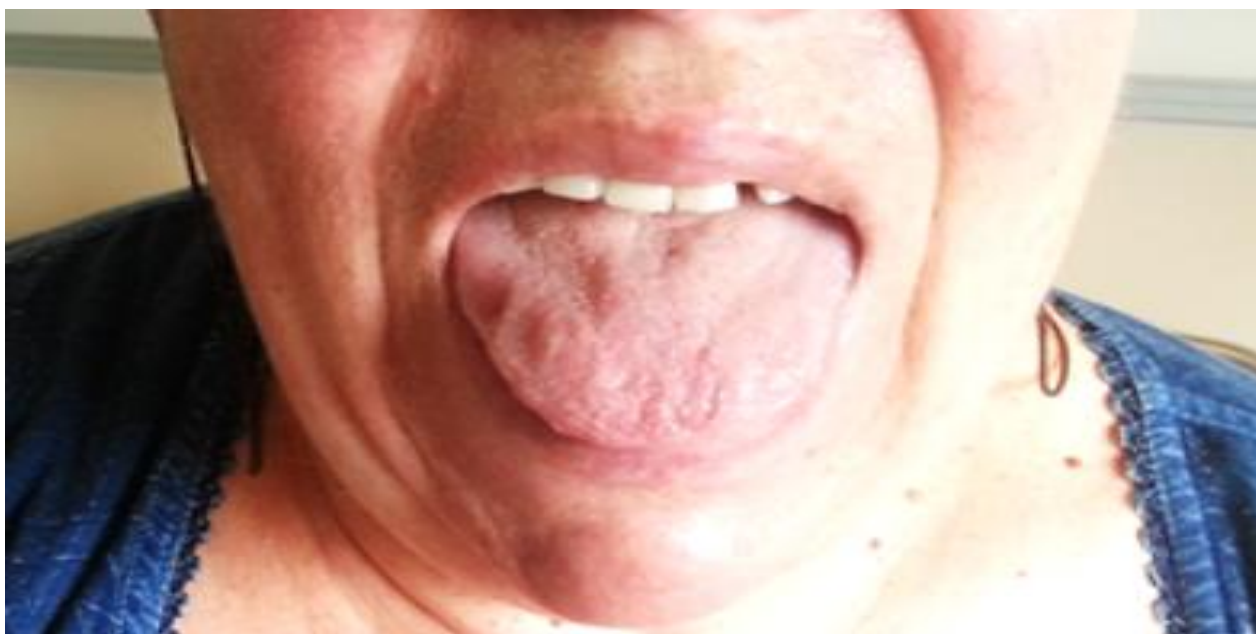


Figure 17 : Macroglossie considérée comme significative chez une des patientes de notre étude

e. *Modifications osseuses, diastèmes et malocclusions*

Concernant les modifications osseuses, nous notons :

- **Une fréquence d'hypertrophie des bosses frontale de 63% (14 patients sur 22)**
- **Une fréquence des tori mandibulaires de 27 % (6 patients sur 22).**
- **Nous n'avons recensé aucun cas de torus maxillaire**



Figure 18 : Tori mandibulaire bilatéraux, photographie tirée de l'étude AcroDent (30)

Concernant le diastème interdentaire :

- 11 patients sur 22 soit 50% ne présentaient pas de diastème interdentaire significatif
- **8 patients sur 22 soit 36%** présentaient un diastème interdentaire significatif avec la répartition suivante :
 - **2 Patients présentant un diastème maxillaire et mandibulaire**
 - **3 Patients présentant un diastème mandibulaire**
 - **2 Patients présentant un diastème maxillaire**
 - **1 Patient présentant des diastèmes maxillaires et mandibulaires liées à des avulsions dentaires**
- 3 patients sur 22 soit 14 % présentaient un édentement dentaire complet.

Concernant les malocclusions dentaires :

L'atteinte prédominante est la dysmorphose dento-squelettique de classe III (68% des patients évalués).

Tableau 7 : descriptif des différents types d'occlusions dentaires des patients de notre étude

Donnée	Unité	Modalités	Descriptif
Types	N (%)	Classe I	6 (27)

d'occlusion		Classe II	1 (4)
		Classe III	15 (68)

Les figures 19,20,21 et 22 illustrent des dysmorphoses de classe III de sévérité croissante



Figures 19 : Dysmorphose dento-squelettique de classe III chez 1 patient de notre étude.



Figures 20 : Dysmorphose dento-squelettique de classe III chez 1 patient de notre étude (sévérité plus importante). Noter également un diastème interdentaire plus important



Figure 21: Téléradiographie de profil illustrant des dysmorphoses dento-squelettique de classe III



Figure 22 : Téléradiographie de profil illustrant une dysmorphoses dento-squelettiques de classe III sévère

f. Dysfonction temporomandibulaire

L'évaluation de la dysfonction temporomandibulaire montre une fréquence dans notre population d'environ 23%. Le descriptif est effectué dans le **tableau 8**.

Tableau 8 : descriptif de la dysfonction temporomandibulaire

Donnée	Unité	Modalités	Descriptif
Dysfonction temporo-mandibulaire	N (%)	Absence Luxation discale Arthralgies Myalgies	17 (77) 3 (13) 1 (5) 1 (5)

g. Prise en charge thérapeutique

Sur les 22 patients ayant fait l'objet d'une évaluation maxillo-faciale et orale, **il existait une indication théorique de prise en charge chez 17 patients soit 77% des patients.**

- 59 % des patients (13 patients sur 22) nécessitent théoriquement une prise orthodontico-chirurgicale associant ostéotomie maxillo-mandibulaire et orthodontie. Le descriptif des différentes prises en charge chirurgicales est détaillé dans le **tableau 9**.
- 18 % des patients (4 patients sur 22) nécessitent des soins à visée dentaire : avulsions, implants dentaires, pose de gouttière mandibulaire.

Tableau 9 : Descriptif des différents types de prise en charge chirurgicales chez 13 patients avec indication théorique de chirurgie orthognathique

Donnée	Unité	Modalités	Descriptif
Indication théorique prise en charge orthodontico-chirurgicale	N (%)	Ostéotomie maxillo-mandibulaire	10 (77)
		Ostéotomie maxillo-mandibulaire + glossoplastie médiane	2 (15)
		Ostéotomie maxillo-mandibulaire + greffe osseuse	1 (8)

Néanmoins, 7 patients sur ces 17 ayant une indication théorique de prise en charge ne pouvaient bénéficier de cette prise en charge dans l'immédiat.

- Dans 86% des cas (6 patients sur 7), il n'y avait de gêne significative ressentie et les patients semblaient peu motivés par le protocole orthodontico-chirurgical proposée.
- 1 patient présentait une indication théorique à une ostéotomie maxillo-mandibulaire mais était en cours de prise en charge pour un cancer métastatique.
-

4/ Evaluation du retentissement sur la qualité de vie :

a. Auto-questionnaire AcroQol

Dans le **tableau 10** est résumé le descriptif du score AcroQol avec ses différentes composantes chez les patients de notre étude (à noter que 2 patients sur 25 n'ont pas rempli ce questionnaire).

Nous constatons que la dimension « apparence » est la composante du score AcroQol de nos patients la plus faible.

Tableau 10 : Descriptif du score AcroQoL avec ses différentes composantes (23 patients évalués)

Donnée	Unité	Descriptif
AcroQol score global (%)	Médiane (Q1 ; Q3)	60 (48 ; 76)
AcroQol dimension physique (%)	Médiane (Q1 ; Q3)	59 (44 ; 71)
AcroQol dimension apparence (%)	Médiane (Q1 ; Q3)	50 (35 ; 75)
AcroQol dimension personnelle (%)	Médiane (Q1 ; Q3)	71 (61 ; 82)

b. Auto-questionnaires OHIP14 et GOHAI 12

Dans le **tableau 11** sont résumés les scores OHIP 14 et GOHAI 12 des patients de notre étude. Ces questionnaires n'ont concerné chez 22 patients sur 25. Nous constatons que ces scores sont plutôt faibles dans notre population témoignant d'un faible retentissement sur la qualité de vie et d'un faible impact fonctionnel.

Tableau 11 : Descriptif des scores OHIP14 et GOHAI 12 (22 patients évalués)

Donnée	Unité	Descriptif
Score OHIP 14 (de 0 à 14)	Médiane (Q1 ; Q3)	1,13 (0,25 ; 2,25)
Score GOHAI 12 (de 0 à 12)	Médiane (Q1 ; Q3)	4,13 (2,75 ; 4,50)

5/ Comparaison de sous-groupes de patients :

Nous avons séparé les patients en différents sous-groupes afin de rechercher des facteurs favorisant la survenue des complications maxillo-faciales.

- a. Sous-groupe indication théorique de chirurgie maxillo-mandibulaire
versus absence d'indication théorique de chirurgie maxillo-mandibulaire

Le descriptif de ces 2 sous-groupes est résumé dans le **tableau 12**.

Les petits effectifs n'ont pas permis la réalisation de tests statistiques.

Nous constatons néanmoins les tendances suivantes

- Le sexe ratio est identique dans les 2 sous-groupes
- Les patients avec indication chirurgicale sont plus jeunes, avec un retard diagnostic paraissant en moyenne plus important
- Il n'y a pas de différence en terme de sévérité de l'hypersomatotropisme
- Le suivi bucco-dentaire apparaît moindre chez les patients du sous-groupe « indication théorique »
- Il ne semble pas y avoir de différence entre les deux groupes en termes de qualité de vie avec les questionnaires OHIP 14 et GOHAI 12

Tableau 12 : Descriptif par sous-groupes « indication théorique prise en charge orthodotico-chirurgicale » *versus* « absence d'indication théorique prise en charge orthodontico-chirurgicale »

Donnée	Unité	Absence d'indication théorique (N=9)	Indication théorique (N= 13)
Sexe masculin Sexe féminin	N (%)	5 (56) 4 (44)	7 (54) 6 (46)
Age évaluation (années)	Médiane (Q1 ; Q3)	49 (38 ; 57)	41 (33 ; 52)
Age diagnostic (années)	Médiane (Q1 ; Q3)	47 (38 ; 56)	40 (31 ; 52)
Retard diagnostic (années)	Médiane (Q1 ; Q3)	3 (1 ; 5)	5,5 (5 ; 7)
IGF1 au diagnostic (en % par rapport à la norme supérieure du laboratoire)	Médiane (Q1 ; Q3)	336 (293 ; 412)	326 (269 ; 339)
Moyenne GH au diagnostic (ng/mL)	Médiane (Q1 ; Q3)	8,9 (8,5 ; 9,2) 4 données manquantes	9,7 (4,4 ; 10,9) 6 données manquantes
Patient de novo	N (%)	4 (44)	2 (15)

Maladie contrôlée	N (%)	1 (11)	3 (23)
Maladie non contrôlée	N (%)	8 (89)	10 (77)
Nombre de brossage par jour	N (%) 0/jour 1/jour 2/jour	2 (22) 3 (33) 4 (45)	1 (8) 4 (31) 8 (61)
Dernière consultation dentaire	N (%) Moins de 1 an Sup à 1 an ou absence de suivi	5 (56) 4 (44)	2 (17) 10 (83) 1 donnée manquante
AcroQol score global (%)	Médiane (Q1 ; Q3)	63.00 (47 ;72)	53 (49 ;62) 1 donnée manquante
AcroQol dimension physique (%)	Médiane (Q1 ; Q3)	50 (44 ;69)	59 (50 ;65) 1 donnée manquante
AcroQol dimension apparence (%)	Médiane (Q1 ; Q3)	57 (35 ;75)	43 (31 ;52) 1 donnée manquante
AcroQol dimension personnelle (%)	Médiane (Q1 ; Q3)	75 (61 ;76)	70 61 ;75) 1 donnée manquante
Score OHIP 14 (de 0 à 14)	Médiane (Q1 ; Q3)	0.88 (0.13 ;1.63) 1 donnée manquante	1.5 (0.5 ;3.75) 1 donnée manquante
Score GOHAI 12 (de 0 à 12)	Médiane (Q1 ; Q3)	4.13 (2.75 ;4.38) 1 donnée manquante	4 (2.88 ;5.25) 1 donnée manquante

b. Sous-groupe « présence d'une parodontopathie » *versus* « absence de parodontopathie »

Afin de rechercher des facteurs pouvant influencer la genèse d'une parodontopathie chez le patient acromégalie, nous avons voulu effectuer une étude par sous-groupe sur l'item « parodontopathie ».

Nous avons également étudié la proportion des facteurs considérés comme reconnus pouvant favoriser l'apparition d'une parodontopathie à savoir : le tabagisme actif, la coexistence d'un diabète et la consommation d'alcool.

Le descriptif est détaillé dans le **tableau 13**.

Les petits effectifs n'ont pas permis la réalisation de tests statistiques.

Nous notons (pas de significativité démontrée) via cette étude en sous-groupes :

- Les patients présentant une parodontopathie sont plus âgés ont une médiane de retard diagnostic plus importante que les patients ne présentant pas de parodontopathie
- La sévérité de l'hypersomatotropisme au diagnostic est la même dans les deux groupes
- La proportion de patients effectuant 2 brossages par jour est plus élevée chez les patients ne présentant pas de parodontopathie
- La proportion de patients présentant un tabagisme actif apparaît plus élevée dans le groupe « présence d'une parodontopathie »

Tableau 13 : descriptif des données clinico-biologiques par sous-groupe

Donnée	Unité	Absence de parodontopathie (N=14)	Présence de parodontopathie (N=8)
Sexe masculin Sexe féminin	N (%)	7 (50) 7 (50)	5 (63) 3 (37)
Age évaluation (ans)	Médiane (Q1 ; Q3)	39.5 (31 ;49)	54.5 (43.5 ;58.5)
Age diagnostic (ans)	Médiane (Q1 ; Q3)	39 (31 ;47)	54 (42 ;57.5)
Retard diagnostic (ans)	Médiane (Q1 ; Q3)	3.5 (1 ;5)	5.50 (5.0 ; 9.0)
IGF1 au diagnostic (en % par rapport à la norme supérieure du laboratoire)	Médiane (Q1 ; Q3)	326 (221 ;342)	335 (308 ;418)
Maladie contrôlée Maladie non contrôlée	N (%)	3 (21) 11 (79)	1 (13) 7 (87)
Nombre de brossage par jour	N (%) 0/jour 1/jour 2/jour	1 (7) 4 (29) 9 (64)	2 (25) 3 (37.5) 3 (37.5)
Dernière consultation dentaire	N (%) Sup à 1 an ou absence de suivi Moins de 1 an	5 (38) 8 (62) 1 donnée manquante	2 (25) 6 (75)
Coexistence diabète	N (%)	3 (23)	3 (38)
Tabagisme actif	N (%)	2 (14)	3 (43)

Consommation d'alcool excessive	N (%)	0 (0)	1 (17)
--	-------	-------	--------

Discussion

1/ Caractéristiques de la population étudiée

Initialement, l'étude devait inclure tous les patients acromégales quelque soit l'ancienneté du diagnostic mais nous avons constaté que lorsque cette évaluation systématique était proposée à des patients dont le diagnostic était ancien, le taux de refus des patients était important, ce qui ne permettait pas d'avoir une évaluation satisfaisante de la prévalence des complications maxillo-faciales au cours de l'acromégalie. Afin de pouvoir explorer un nombre de patients suffisants nous avons choisi d'inclure les patients *de novo* et ceux dont la durée d'évolution depuis le diagnostic était inférieure à 5 ans.

25 patients étaient éligibles en se basant sur ce critère d'inclusion. Nous constatons qu'au final, sur les 25 patients éligibles :

- 2 patients sur 25 sont en attente de l'évaluation
- 1 seul patient (4 %) a décidé de ne pas réaliser l'évaluation malgré plusieurs relances

La réalisation du bilan maxillo-facial et oral dans notre étude est donc associée à une bonne coopération des patients.

Concernant les données clinico-biologiques relatives à l'acromégalie, nous avons repris les données clinico-biologiques des registres nationaux de l'acromégalie **(10)** incluant plus 16000 patients. Ces données comparées à celles de notre étude sont résumées dans le **tableau 14**.

Tableau 14 : descriptif des données clinico-biologiques relatifs à l'acromégalie comparées aux registres nationaux (10)

Donnée	Notre étude	Registre français (n = 999)	Méta-analyse
Sexe ratio F/H	1.08	1.13	1.26
Age de diagnostic (ans)	47 (33 ;55)	46	45.2
Retard diagnostic (ans)	5 (2 ;6)	-	6,6 (5 ;14)
Maladie contrôlée (%)	20%	75%	61,2%
Chirurgie hypophysaire	76% (48% réalisée et 28% en attente)	80%	78,8%
Prescription analogues somatostatine	72%	72%	59,6%
Diabète associé	33%	30.8%	27,1%

Les patients de notre étude présentent donc des caractéristiques en rapport avec

leur acromégalie proche des données des registres nationaux français et de la méta-analyse.

Nous notons cependant que la proportion de patients contrôlés dans notre étude est inférieure à celles du registre français de l'acromégalie ou de la méta-analyse. Il est à noter que 32% des patients inclus ont un diagnostic *de novo* lors de l'évaluation maxillo-faciale et que le délai médian entre le diagnostic de l'acromégalie et l'évaluation stomatologique n'est de 2 ans. La prise en charge de l'hypersécrétion somatotrope n'est donc pas encore complète pour de nombreux patients (en attente de la chirurgie hypophysaire, adaptation des traitements médicaux, etc...).

Concernant les comorbidités pouvant influencer l'état bucco-dentaire :

- Le tabagisme actif concernant 20% des patients de notre étude plus faible que les données nationales montrant que le tabagisme actif concernait 30% des adultes en France **(54)**.
- 5% des patients inclus présentaient une consommation d'alcool excessive alors que nous avons pu relever dans les données de la littérature que 15% des patients adultes en France présentent une consommation considérée comme excessive **(55)**.
- Plus de 50% des patients effectuent 2 brossages dentaires par jour et plus de 60% des patients de notre étude ont eu une consultation bucco-dentaire dans l'année de l'inclusion.

Notre population présente donc une intoxication éthylo-tabagique moins importante que la population générale française.

2/ Données de l'évaluation maxillo-faciale

La comparaison des données de l'évaluation maxillo-faciale des patients et les données de la littérature est résumée dans le **tableau 15** :

Tableau 15 : Comparaison de la fréquence des différentes atteintes maxillo-faciales de notre étude et les données de la littérature

Donnée	Fréquence dans notre étude en % (22 patients évalués) ou médiane (Q1 ;Q3)	Fréquence ou médiane/moyenne dans les données de la littérature
Dents manquantes	0.5 (0 ; 6)	9.4 dents manquantes par patient dans l'étude de Roumeau <i>et al</i> (30) incluant 29 patients dont 14 non contrôlés «
Parodontopathie	36% avec comme 1 ^{er} symptôme la récession gingivale	0% dans l'étude de Lima <i>et al</i> : 16 patients acromégales <i>versus</i> 20 patients contrôles (35) 4.3 % dans l'étude de Bacsil <i>et al</i> : 23 patients acromégales <i>versus</i> 60 patients contrôles (34)

		39% dans l'étude de Hermann <i>et al</i> (18) : 28 patients 62% dans l'étude de Roumeau <i>et al</i> (30) : 29 patients dont 14 non contrôlés, ➤ 1 cas d'hypertrophie gingivale ➤ 2 cas d'hypercémentose ➤
Macroglossie	91%	19 à 27% selon Reid <i>et al</i> (13) : 324 patients entre 1986 et 2006 : augmentation de la fréquence avec l'ancienneté de la maladie 57,9% selon Kreitschmann-Andermahr <i>et al</i> (14) : 314 patients inclus. A noter que la fréquence de la macroglossie augmentait avec le retard diagnostic 84% dans Kunzler <i>et al.</i> (17) : étude concernant 31 patients
Hypertrophie des bosses frontales	63%	Absence de données
Tori mandibulaires	27%	14 % Dans l'étude de Roumeau <i>et al</i> (30) : 29 patients dont 14 non contrôlés ➤ 4 patients avec tori mandibulaires (14%) ➤ 4 patients avec torus maxillaires (14%) ➤ 3 exostoses vestibulaires (11%)
Diastème interdentaire significatif :	36% (8 patients) dont 5 mandibulaires	41% dans l'étude Kunzler <i>et al.</i> (17) : étude concernant 31 patients. Pas de distinction entre diastème interdentaire maxillaire et mandibulaire 43% dans l'étude Herrmann <i>et al.</i> (18) incluant 28 patients. Pas de distinction entre diastème interdentaire maxillaire et mandibulaire
Dysmorphoses dento-squelettiques de classe III	68%	40% des cas selon Kunzler <i>et al.</i> (17) : 31 patients 48% des cas selon Herrmann <i>et al.</i> (18) : 28 patients
Dysfonction temporo-mandibulaire	23% avec prédominance luxation discale	Peu de données dans la littérature

La fréquence des différentes atteintes maxillo-faciales et orales de notre étude est parfois discordante avec les données de la littérature mais ces différences peuvent

être expliquées par :

- L'effectif de certaines études
- Les modalités d'évaluation des différentes complications
- Du contrôle ou non de l'hypersécrétion somatotrope au moment de l'évaluation
- L'influence du retard diagnostique
- Des comorbidités pouvant influencer l'état bucco-dentaire. Par exemple dans l'étude de Roumeau *et al* **(30)** la consommation de tabac et d'alcool n'ont pas été évalués alors qu'il s'agit de facteurs pouvant influencer l'existence d'une parodontopathie et l'état bucco-dentaire
- L'influence d'autres facteurs comme le sexe masculin pouvant favoriser la croissance mandibulaire **(20,27)**

Concernant les indications de prise en charge, notre étude a montré que :

- 59% des patients évalués nécessitent une prise en charge orthodontico-chirurgicale pour correction d'une dysmorphose dento-squelettique de classe III dont la fréquence dans notre étude est évaluée à 68%
- Nous n'avons pas relevé d'études évaluant la fréquence des indications d'interventions thérapeutiques. La majorité des études étant des case report de prise en charge **(43, 44, 45, 46, 47)**
- 18% des patients nécessitaient des gestes à visée dentaire : avulsions, prothèses.
- Sur 17 patients avec indication théorique, 6 ne souhaitent pas de prise en charge dans l'immédiat du fait de l'absence de gêne ce qui est corroboré comme nous le verrons après par des scores OHIP 14 et GOHAI 12 faibles. Il est également possible que le geste proposé impressionne certains patients pour lesquels le diagnostic d'adénome hypophysaire est récent. En effet, une proposition neurochirurgicale hypophysaire leur a déjà récemment été faite. De plus, la prise en charge est associée à une prise en charge orthodontique qui n'est pas toujours acceptée par des patients adultes.

Concernant les scores de qualité de vie :

- Le score AcroQoI présente une médiane de 60 % (48 ; 76) mais il est à noter que sa composante dimension apparence est la faible avec un score de 50 % (35 ; 75). Dans l'étude AcroDent de Roumeau *et al* incluant 29 patients dont 14 non contrôlés **(30)**, le score global était de $69.2 \pm 16.5\%$.
- Les scores OHIP 14 et GOHAI 12 sont dans notre étude respectivement de 1,13 (0,25 ; 2,25) et 4,13 (2,75 ; 4,50) relativement faibles témoignant d'une qualité de vie orale jugée satisfaisante par les patients ce qui corrobore avec le fait que le 1^{er} motif d'abstention retenu par les patients qui ont une indication théorique est l'absence de gêne significative.

Nous avons effectué un descriptif des patients avec indication d'une prise en charge orthodontico-chirurgicale **(Tableau 12)**.

- Nous rappelons que cette indication théorique concerne 59% des patients

- Nous ne retrouvons pas la prédominance masculine décrite dans la littérature (54 % d'hommes, 46 % de femmes dans notre étude). Or les données de la littérature ont montré que les dysmorphoses dento-squelettiques de classe III étaient plus fréquentes chez les hommes que chez les femmes comme dans l'étude de Bruwier *et al.* **(20)** et l'étude de Takakura *et al.* **(27)** avec une prédominance de classe III complète chez les hommes et de bout à bout chez les femmes
- Nous notons un âge de diagnostic plus faible chez les patients avec indication théorique 40 ans (31 ; 52) que dans le groupe sans indication théorique où il de 47 ans (38 ; 56) . Notre faible effectif ne permet pas d'étude statistique et cette donnée sera à revoir sur une plus grande population avec la poursuite de l'étude.
- Le retard diagnostic apparaît plus important dans le groupe « indication prise en charge orthodontico-chirurgicale » 5,5 ans (5 ; 7) *versus* 3 ans (1 ;5) en accord avec les résultats de Herrmann *et al.* **(18)**, pour qui l'allongement du ramus mandibulaire et donc la constitution d'une occlusion de classe III sont corrélés à l'ancienneté de la maladie.
- Les scores OHIP 14 et GOHAI 12 sont faibles dans les 2 sous-groupes témoignant du faible retentissement sur la qualité de vie.

Concernant l'étude de la parodontopathie :

Les données de la littérature sont assez discordantes sur l'existence de cette dernière chez le patient acromégale.

Nous avons donc effectué l'étude descriptive par sous-groupes détaillé dans le **tableau 13**

- Nous notons dans notre étude une proportion de patients diabétiques (38% vs 23%) et ayant un tabagisme actif (43% vs 14%) plus importante chez les patients présentant une parodontopathie (mais de nouveau notre faible effectif ne permet pas d'étude statistique et ces résultats seront à confirmer sur une plus grande population avec la poursuite de l'étude).
- La proportion de patient de patients effectuant 2 brossages par jour est plus faible 37.5% *versus* 64%.

Or il s'agit de facteurs confondants majeurs pouvant la favoriser.

Peu d'études prenaient en compte ces facteurs notamment l'étude AcroDent qui ne prenait en compte que la coexistence d'un diabète **(30)**.

L'intensité de l'hypersomatotropisme au diagnostic n'est pas différente chez les patients avec ou sans parodontopathie suggérant des facteurs autres que le système GH/IGF 1 dans sa survenue.

3/ Avantages et limites de notre étude

Concernant les avantages de notre étude :

Cette étude permet une première évaluation de la prévalence des

complications maxillo-faciales chez les patients acromégales satisfaisante puisque seul un des 25 patients a refusé l'évaluation. Il nous paraît indispensable de poursuivre cette collaboration avec nos confrères chirurgiens maxillo-faciaux pour augmenter l'effectif de la population étudiée afin de mieux comprendre la physiopathologie des atteintes décrites.

Certaines des études de la littérature décrivent des complications survenant chez des patients avec des formes cliniques très évoluées correspondant à des retards diagnostics très importants. La diminution moyenne significative du retard diagnostic est actuellement bien démontrée et il est donc important de réévaluer ces complications (leur fréquence, leur description) chez les patients diagnostiqués à notre époque.

Tous les patients ont eu une évaluation par un seul chirurgien permettant d'éviter les variations possibles inter-examineurs.

Nous avons créé une cohorte de patients qui pourra faire l'objet d'un suivi afin de notamment pouvoir réévaluer les scores de qualité de vie ainsi que les différentes complications maxillo-faciales chez les patients ayant accepté la prise en charge proposée ainsi que chez ceux ne l'ayant pas acceptée.

Les limites de notre étude sont constituées par :

- Le faible effectif des patients limitant notre étude à un caractère purement descriptif.
- Nous n'avons pas pu réaliser de comparaisons avec étude statistique des différents sous-groupes de patients.
- Du fait du caractère rétrospectif de cette étude, nous avons perdu des données notamment concernant les questionnaires de qualité de vie.

4/ Perspectives

Cette étude a permis de compléter les données de la littérature concernant les atteintes maxillo-faciales et orales en lien avec l'acromégalie. Les complications maxillo-faciales apparaissent fréquentes et significatives. Il est important de poursuivre cette étude pour confirmer ces résultats et mieux identifier les sous-groupes de patients à risque.

Il conviendrait également de réaliser des études prospectives afin d'évaluer l'évolution des complications maxillo-faciales après prise en charge chirurgicale ainsi que leur retentissement fonctionnel au long terme.

Conclusion

Dans notre étude, les complications maxillo-faciales, notamment les troubles de l'articulé dentaire avec dysmorphose de classe III et la macroglossie apparaissent fréquents. 77% des patients de notre étude nécessiteraient théoriquement une prise en charge maxillo-faciale. Néanmoins, nous ne notons pas de retentissement fonctionnel via l'utilisation de scores spécifiques expliquant en partie une abstention thérapeutique importante. Leur prise en charge nécessite une concertation pluridisciplinaire après contrôle parfait de l'hypersomatotropisme. Il n'existe actuellement aucune recommandation pour que les patients acromégales bénéficient systématiquement au diagnostic ou dans leur suivi d'une évaluation de ce type. Selon nos premiers résultats, il nous paraît nécessaire qu'un dépistage systématique des complications maxillo-faciales soit proposé à chaque patient au même titre que le dépistage du SAOS des complications cardiaques, digestives ou métaboliques.

Bibliographie

1. Abreu et al. Challenge in the diagnosis and management of acromegaly : a focus on comorbidities. *Pituitary* 2016 ; 19 :448 :57
2. Rostomyan et al. Pituitary gigantism : Causes and clinical characteristics. *Ann Endocrinol.* 2015 Dec;76(6):643-9
3. Rostomyan et al. Clinical and genetic characterization of pituitary gigantism : an international study in 208 patients. *Endoc Relat Cancer.* 2015 ;22(5) :745-57
4. Chanson et al. Acromegaly. *Orphanet J Rare Diseases* 2008 ;3 :17
5. Katznelson et al. Acromegaly : a Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2014 Nov ;99(11):3933-51
6. Curto et al., MRI finding of simultaneous coexistence of growth hormone-secreting pituitary adenoma with intracranial meningioma and carotid artery aneurysms: report of a case. *Pituitary.* (2007) 10:299–305
7. Seda et al. Intracellar internal carotid aneurysm coexisting with GH-secreting pituitary adenoma in an acromegalic patient. *Arq Neuropsiquiatr.* (2008) 66:99–100.
8. Manara et al, Increased rate of intracranial saccular aneurysms in acromegaly: an MR angiography study and review of the literature. *J Clin Endocrinol Metab.* (2011) 96:1292–300.
9. Webb et al. Quality of Life in Acromegaly. *Neuroendocrinology.* 2016;103(1):106-11
10. Luigi Maione, Philippe Chanson. National acromegaly registries. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2019 Apr;33(2):101264
11. Luigi Maione et al. Changes in the management and comorbidities of acromegaly over three decades: the French Acromegaly Registry *Eur J Endocrinol.* 2017 May;176(5):645-655
12. Cortet-Rudelli Christine. The mouth of patients with acromegaly. *Presse Med.* 2017 Sep;46(9):831-837.
13. Reid et al. Features at diagnosis of 324 patients with acromegaly did not change from 1981 to 2006: acromegaly remains under-recognized and under-diagnosed. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010 Feb;72(2):203-8
14. Kreitschmann-Andermahr et al. Oro-dental pathologies in acromegaly. *Endocrine* 2018 May;60(2):323-328.
15. Tornes and Gilhuus-Moe, Correction of jaw deformities subsequent to treatment of acromegaly, *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 15 : 446-450, 1986
16. Topouzelis *et al.*, Macroglossia, *International Dental Journal* 61 :63-69, 2011
17. Kunzler et al. Typical changes in the viscerocranium in acromegaly. *J Cranio-Maxillo Fac Surg* 1991 ;19 :332-40
18. Herrmann et al. Acromegaly : A cross-Sectional Analysis of the oral and Maxillofacial pathologies. *Exp Clin Endocrinol Diabète* 2011 ; 19 :9-1
19. Bavbek et al. Cephalometric assessment of soft tissue morphology of patients with acromegaly *Aust Orthod J* 2016 May;32(1):48-54
20. Bruwier et al. Acromegaly and sleep apnea: cephalometric evaluations *Ann Endocrinol (Paris).* 2011 Jun;72(3):211-7

21. Dostalova et al. Craniofacial abnormalities and their relevance for sleep apnoea syndrome aetiopathogenesis in acromegaly Eur J Endocrinol 2001 May;144(5):491-7
22. Nehir et al. Cephalometric assessment of soft tissue morphology of patients with acromegaly. Aust Orthod J 2016 May;32(1):48-54.
23. Macroglossia in acromegaly and hypothyroidism. Wittman and al. Virchows Arch A Pathol Anat Histol . 1977 Apr 29;373(4):353-60
24. Herrmann et al. Effects of octreotide on sleep apnoea and tongue volume (magnetic resonance imaging) in patients with acromegaly. Eur J Endocrinol 2004 Sep;151(3):309-15
25. Berg et al. Influence of disease control with pegvisomant on sleep apnoea and tongue volume in patients with active acromegaly. Eur J Endocrinol. 2009 Dec;161(6):829-35
26. Castellani et al. Morphological study of upper airways and long-term follow-up of obstructive sleep apnea syndrome in acromegalic patients. Endocrine. 2016 Feb;51(2):308-16
27. Takakura et al. Morphologic analysis of dentofacial structure in patients with acromegaly. Int J Adult Orthodon Orthognath Surg. 1998;13(4):277-88.
28. Touzepelis et al. Macroglossia. Int Dent J 2011 Apr;61(2):63-9
29. Capoglu and al. Gingival Enlargement in Acromegaly. Endocrine 2002 Aug;18(3):207-10
30. Roumeau et al. Assessment of oro-dental manifestations in a series of acromegalic patients, the AcroDent study. Endocr Connect. 2020 Aug;9(8):824-83
31. Li and al. Growth hormone induces bone morphogenetic proteins and bone-related proteins in the developing rat periodontium. J Bone Miner Res 2001 ;16(6):1068-76
32. Zhang et al. Expression of growth hormone receptor by immunocytochemistry in rat molar root formation and alveolar bone remodeling. Calcif Tissue Int 1992 Jun;50(6):541-6
33. Haase et al. Growth hormone regulates osteogenic marker mRNA expression in human periodontal fibroblasts and alveolar bone-derived cells. J Periodontal Res. 2003 Aug;38(4):366-74.
34. Bacsil et al. Acromegaly is protective for periodontal tissue – advanced chronic periodontitis is rare in acromegalics. Bratisl Lek Listy 2014;115(9):588-92.
35. Lima et al. Absence of periodontitis in acromegalic patients. Clin Oral Investig 2009 Jun;13(2):165-9
36. Tuncer et al. Craniofacial and pharyngeal airway morphology in patients with acromegaly. Acta Odontologica Scandinavica. 2014; 73: 433–440
37. Vittorai Davi et al Sleep apnoea syndrome is highly prevalent in acromegaly and only partially reversible after biochemical control of the disease. Eur J Endocrinol 2008 Nov;159(5):533-40
38. Ajaj et al. Measuring tongue volumes and visualizing the chewing and swallowing process using real-time TrueFISP imaging--initial clinical experience in healthy volunteers and patients with acromegaly. Eur Radiol 2005 May;15(5):913-8.

39. Karakis et al. The bite force and craniofacial morphology in patients with acromegaly: A pilot study. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2014 Jan 1;19(1):e1-7
40. Morărașu et al. The para-clinic investigation of temporo-mandibular joint changes in patients with acromegaly. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi Jan-Mar* 2001;105(1):143-5
41. Imran et al. Morphometric changes correlate with poor psychological outcomes in patients with acromegaly. *Eur J Endocrinol* 2016 Jan;174(1):41-50
42. Roerink et al. Persistent self-consciousness about facial appearance, measured with the Derriford appearance scale 59, in patients after long-term biochemical remission of acromegaly. *Pituitary* 2015 Jun;18(3):366-75.
43. Kernen et al. Dental Implant Therapy in a Patient with Acromegaly: A Clinical Report. *J Prosthodont* 2019 Apr;28(4):355-360
44. Gosau et al. Mandibular prognathism caused by acromegaly - a surgical orthodontic case. *Head Face Med* 2009 Aug 6;5:16.
45. Takakaza et al. Surgical orthodontic correction of acromegaly with mandibular prognathism. *Angle Orthod* 2004 Feb;74(1):125-31.
46. Chung et al. Use of modern craniofacial techniques for comprehensive reconstruction of the acromegalic face. *Ann Plast Surg* 1996 Apr;36(4):403-8
47. Jackson et al. Surgical Correction of the Acromegalic Face. *J. Cranio-Max,-Fac. Surg*, 17 (1989) 2-8
48. Smith et al. Surgical management of obstructive sleep apnea in acromegaly with mandibular prognathism and macroglossia: a treatment dilemma *J Oral Maxillofac Surg* 2012 Jan;70(1):207-10
49. Webb et al. Validity and clinical applicability of the acromegaly quality of life questionnaire, AcroQoL: a 6-month prospective study. *Eur J Endocrinol* 2006 Aug;155(2):269-77
50. Niesten et al, Validation of a Dutch version of the Geriatric Oral Health Assessment Index (GOHAI-NL) in care-dependent and care-independent older people. *BMC Geriatrics* 2016 16 53
51. Denis et al. Psychometric characteristics of the "General Oral Health Assessment Index (GOHAI) » in a French representative sample of patients with schizophrenia. *BMC Oral Health* (2017) 17:7
52. Osman et al. Validation and comparison of the Arabic versions of GOHAI and OHIP-14 in patients with and without denture experience. *BMC Oral Health* (2018) 18:157
53. Hägglin et al. A Swedish version of the GOHAI index. Psychometric properties and validation. *Swedish Dental Journal* 2005 29 113–124.
54. L Josseran. Smoking in France: What is the situation? *Rev Pneumol Clin*. 2018 Jun;74(3):124-132. doi: 10.1016/j.pneumo.2018.04.002. Epub 2018 May 26
55. Andler et al. Alcohol consumption in France in 2017. *Rev Prat*. 2019 Oct;69(8):886-891.

Annexes

Ces 3 derniers mois	Jamais	Rarement	Quelquefois	Assez souvent	Très souvent
1. Avez-vous limité la quantité ou le genre d'aliments que vous mangez en raison de problèmes avec vos dents ou vos appareils dentaires ?					
2. Avez-vous eu des difficultés pour mordre ou mastiquer certains aliments durs tels que de la viande ou une pomme ?					
3. Avez-vous pu avaler confortablement ?					
4. Vos dents ou vos appareils dentaires vous ont-ils empêché(e) de parler comme vous le vouliez ?					
5. Avez-vous pu manger de tout (sans ressentir une sensation d'inconfort) ?					
6. Avez-vous limité vos contacts avec les gens à cause de l'état de vos dents ou de vos appareils dentaires ?					
7. Avez-vous été satisfait(e) ou content(e) de l'aspect de vos dents, de vos gencives ou de vos appareils dentaires ?					
8. Avez-vous pris un (des) médicament(s) pour soulager la douleur ou une sensation d'inconfort dans votre bouche ?					
9. Vos problèmes de dent, de gencive ou d'appareil dentaire vous ont-ils inquiété(e) ou préoccupé(e) ?					
10. Vous êtes-vous senti(e) gêné(e) ou mal à l'aise à cause de problèmes avec vos dents, vos gencives ou vos appareils dentaires ?					
11. Avez-vous éprouvé de l'embarras pour manger devant les autres à cause de problèmes avec vos dents ou vos appareils dentaires ?					
12. Vos dents ou vos gencives ont-elles été sensibles au froid, au chaud ou aux aliments sucrés ?					

Add-GOHAI : minimum 17, maximum 0

SC-GOHAI score : minimum 0, maximum 12

Au cours du dernier mois	Jamais	Rarement	Quelquefois	Assez Souvent	Très Souvent
1. Avez-vous eu des difficultés de prononciation en raison de problèmes liés à vos dents, votre bouche ou votre prothèse dentaire ?					
2. Avez-vous ressenti une baisse du goût en raison de problèmes liés à vos dents, votre bouche ou votre prothèse dentaire ?					
3. Avez-vous des sensations douloureuses dans votre bouche ?					
4. Ressentez-vous une gêne lorsque vous mangez en raison de problèmes liés à vos dents, votre bouche ou votre prothèse dentaire ?					
5. Avez-vous été mal à l'aise en raison de problèmes liés à vos dents, votre bouche ou votre prothèse dentaire ?					
6. Vous <u>êtes vous</u> senti tendu en raison de problèmes liés à vos dents, votre bouche ou votre prothèse dentaire ?					
7. Votre régime alimentaire a-t-il été insatisfaisant en raison de problèmes liés à vos dents, votre bouche ou votre prothèse dentaire ?					
8. Avez-vous interrompu un repas en raison de problèmes liés à vos dents, votre bouche ou votre prothèse dentaire ?					
9. Trouvez-vous difficile de vous relaxer en raison de problèmes liés à vos dents, votre bouche ou votre prothèse dentaire ?					
10. Avez-vous été un peu embarrassé en raison de problèmes liés à vos dents, votre bouche ou votre prothèse dentaire ?					
11. Avez-vous été un peu irritable avec d'autres personnes en raison de problèmes liés à vos dents, votre bouche ou votre prothèse dentaire ?					
12. Avez-vous eu des difficultés pour faire votre travail habituel en raison de problèmes liés à vos dents, votre bouche ou votre prothèse dentaire ?					
13. Pensez-vous que la vie en général est moins satisfaisante en raison de problèmes liés à vos dents, votre bouche ou votre prothèse dentaire ?					
14. Avez-vous été totalement incapable de réaliser vos activités en raison de problèmes liés à vos dents, votre bouche ou votre prothèse dentaire ?					



Questionnaire

Date :
 Jour Mois Année

Mode d'emploi :

- Ce questionnaire comprend **22 questions**
- Vous avez le choix entre **5 réponses** pour chaque question
- Lisez **attentivement** chacune des phrases
- **Marquez d'une croix** la réponse qui décrit le mieux la situation que vous vivez
- Il n'y a pas de bonnes ou de mauvaises réponses
- Il est **très important de répondre à toutes les questions.**

						SCORE
1. Je manque de force dans les jambes	☐ Toujours	☐ Presque toujours	☐ Quelquefois	☐ Rarement	☐ Jamais	
☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5		
<i>Zone réservée à votre médecin</i>						
2. Je me sens laid(e)	☐ Tout à fait d'accord	☐ Assez d'accord	☐ Ni d'accord ni pas d'accord	☐ Pas tellement d'accord	☐ Pas du tout d'accord	
☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5		
3. Je me sens déprimé(e)	☐ Toujours	☐ Presque toujours	☐ Quelquefois	☐ Rarement	☐ Jamais	
☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5		
4. Je me trouve horrible sur les photos	☐ Tout à fait d'accord	☐ Assez d'accord	☐ Ni d'accord ni pas d'accord	☐ Pas tellement d'accord	☐ Pas du tout d'accord	
☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5		
5. Je limite les sorties avec mes ami(e)s à cause de mon aspect	☐ Toujours	☐ Presque toujours	☐ Quelquefois	☐ Rarement	☐ Jamais	
☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5		
6. J'évite le plus possible les relations sociales	☐ Toujours	☐ Presque toujours	☐ Quelquefois	☐ Rarement	☐ Jamais	
☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5		
7. Je me trouve différent(e) dans le miroir	☐ Tout à fait d'accord	☐ Assez d'accord	☐ Ni d'accord ni pas d'accord	☐ Pas tellement d'accord	☐ Pas du tout d'accord	
☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5		
8. Je ressens un rejet de la part des gens à cause de ma maladie	☐ Tout à fait d'accord	☐ Assez d'accord	☐ Ni d'accord ni pas d'accord	☐ Pas tellement d'accord	☐ Pas du tout d'accord	
☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5		
9. J'ai des problèmes pour réaliser mes tâches quotidiennes (par exemple : travailler, étudier, faire les tâches domestiques, avoir des activités familiales ou des activités de loisirs)	☐ Tout à fait d'accord	☐ Assez d'accord	☐ Ni d'accord ni pas d'accord	☐ Pas tellement d'accord	☐ Pas du tout d'accord	
☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5		
10. Les gens me regardent à cause de mon aspect physique	☐ Tout à fait d'accord	☐ Assez d'accord	☐ Ni d'accord ni pas d'accord	☐ Pas tellement d'accord	☐ Pas du tout d'accord	
☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5		

						SCORE
11. Certaines parties de mon corps (nez, pieds, mains,...) sont trop grandes	☐ Tout à fait d'accord	☐ Assez d'accord	☐ Ni d'accord ni pas d'accord	☐ Pas tellement d'accord	☐ Pas du tout d'accord	
	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5	
12. J'ai des problèmes pour faire des choses avec les mains, par exemple, coudre ou utiliser des outils	☐ Toujours	☐ Presque toujours	☐ Quelquefois	☐ Rarement	☐ Jamais	
	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5	
13. La maladie affecte mon rendement au travail ou dans mes tâches quotidiennes	☐ Toujours	☐ Presque toujours	☐ Quelquefois	☐ Rarement	☐ Jamais	
	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5	
14. J'ai mal aux articulations	☐ Toujours	☐ Presque toujours	☐ Quelquefois	☐ Rarement	☐ Jamais	
	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5	
15. Je me sens fatigué(e)	☐ Toujours	☐ Presque toujours	☐ Quelquefois	☐ Rarement	☐ Jamais	
	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5	
16. Je ronfle la nuit	☐ Toujours	☐ Presque toujours	☐ Quelquefois	☐ Rarement	☐ Jamais	
	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5	
17. J'ai du mal à articuler des mots à cause de la taille de ma langue	☐ Toujours	☐ Presque toujours	☐ Quelquefois	☐ Rarement	☐ Jamais	
	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5	
18. J'ai des problèmes à avoir des relations sexuelles	☐ Toujours	☐ Presque toujours	☐ Quelquefois	☐ Rarement	☐ Jamais	
	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5	
19. Je me ressens comme une personne malade	☐ Tout à fait d'accord	☐ Assez d'accord	☐ Ni d'accord ni pas d'accord	☐ Pas tellement d'accord	☐ Pas du tout d'accord	
	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5	
20. Les changements physiques dus à la maladie conditionnent ma vie	☐ Tout à fait d'accord	☐ Assez d'accord	☐ Ni d'accord ni pas d'accord	☐ Pas tellement d'accord	☐ Pas du tout d'accord	
	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5	
21. J'ai peu d'appétit sexuel	☐ Toujours	☐ Presque toujours	☐ Quelquefois	☐ Rarement	☐ Jamais	
	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5	
22. Je me sens faible	☐ Toujours	☐ Presque toujours	☐ Quelquefois	☐ Rarement	☐ Jamais	
	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5	
Veuillez vérifier que vous n'avez laissé aucune question sans réponse. SCORE TOTAL : (Score minimum = 22, Score maximum = 110)						

■ Score global

Score obtenu

$$\text{Score global} = \left[\frac{(\text{score obtenu} - 22^*)}{(110^{**} - 22)} \right] \times 100 = \dots\dots \%$$

* Score minimum = 22, ** Score maximum = 110

■ Exploration de la dimension physique

Questions

Score

1 - Je manque de force dans les jambes

3 - Je me sens déprimé(e)

9 - J'ai des problèmes pour réaliser mes tâches quotidiennes
(par exemple : travailler, étudier, faire les tâches domestiques, avoir
des activités familiales ou des activités de loisirs)

13 - La maladie affecte mon rendement au travail ou dans mes tâches
quotidiennes

14 - J'ai mal aux articulations

15 - Je me sens fatigué(e)

19 - Je me ressens comme une personne malade

22 - Je me sens faible

Score obtenu

$$\text{Score de dimension physique} = \left[\frac{(\text{score obtenu} - 8^*)}{(40^{**} - 8)} \right] \times 100 = \dots\dots \%$$

* Score minimum = 8, ** Score maximum = 40

■ Exploration de la dimension psychologique

Sous dimension "apparence"

Questions

Score

2 - Je me sens laid(e)

4 - Je me trouve horrible sur les photos

7 - Je me trouve différent(e) dans le miroir

11 - Certaines parties de mon corps (nez, pieds, mains,...) sont trop grandes

12 - J'ai des problèmes pour faire des choses avec les mains, par exemple, coudre ou utiliser des outils

16 - Je ronfle la nuit

17 - J'ai du mal à articuler des mots à cause de la taille de ma langue

Score obtenu

$$\text{Score sous dimension "apparence"} = \left[\frac{(\text{score obtenu} - 7^*)}{(35^{**} - 7)} \right] \times 100 = \dots\dots\dots \%$$

* Score minimum = 7, ** Score maximum = 35

Sous dimension "relations personnelles"

Questions

Score

5 - Je limite les sorties avec mes ami(e)s à cause de mon aspect

6 - J'évite le plus possible les relations sociales

8 - Je ressens un rejet de la part des gens à cause de ma maladie

10 - Les gens me regardent à cause de mon aspect physique

18 - J'ai des problèmes à avoir des relations sexuelles

20 - Les changements physiques dus à la maladie conditionnent ma vie

21 - J'ai peu d'appétit sexuel

Score obtenu

$$\text{Score sous dimension "relations personnelles"} = \left[\frac{(\text{score obtenu} - 7^*)}{(35^{**} - 7)} \right] \times 100 = \dots\dots\dots \%$$

* Score minimum = 7, ** Score maximum = 35

AUTEUR : Nom : Trupin

Prénom : Jessy

Date de soutenance : 17/12/2020

Titre de la thèse : Acromégalie et complications maxillo-faciales : réalisation d'une étude observationnelle multicentrique

Thèse - Médecine - Lille « 2020 »

Cadre de classement : Endocrinologie

DES + spécialité : Endocrinologie, Diabète, Maladies Métaboliques

Mots-clés : acromégalie, **chirurgie** maxillo-faciale, parodontopathie

Résumé :

Contexte

L'acromégalie est une maladie rare avec un retard diagnostique de plusieurs années. Cette pathologie présente de multiples atteintes d'organes pouvant diminuer l'espérance de vie et altérer la qualité de vie. Peu d'études se sont intéressées aux complications maxillo-faciales et dentaires chez les patients acromégales ainsi qu'à leur prise en charge.

Objectifs

L'objectif principal de cette étude est d'évaluer la fréquence des complications maxillo-faciales chez des patients porteurs d'une acromégalie et de décrire les modalités de prise en charge médico-chirurgicales chez ces patients.

Méthode

Il s'agit d'une étude observationnelle rétrospective multicentrique. Les données clinico-biologiques relatives à l'acromégalie ont été collectées. Les patients ont répondu à 3 auto-questionnaires, bénéficié d'un bilan morphologique et d'une évaluation par un chirurgien maxillo-facial.

Résultats

25 patients ont été inclus dans notre étude avec un âge médian de 49 ans et un sexe ratio H/F de 0,92. Les patients avaient un taux d'IGF1 médian au diagnostic de 326 % de la norme supérieure pour l'âge et le sexe. La médiane de la durée d'évolution entre le diagnostic et l'évaluation maxillo-faciale était de 2 ans.

32% des 25 patients inclus présentaient une acromégalie de novo. 20% avaient une maladie considérée comme contrôlée. 28% étaient en attente d'une chirurgie hypophysaire.

Concernant la fréquence des complications maxillo-faciales, 91 % des 22 patients évalués présentaient une macroglossie significative, 68 % une malocclusion de classe III et 36% une parodontopathie. Le retentissement en termes de qualité de vie était faible (score médian de l'OHIP 14 de 1,13/14 et celui du GOHAI 12 de 4.13 /12).

Le score médian pour l'AcroQol était de 60%.

Une prise en charge orthodonto-chirurgicale était indiquée chez 59 % des patients évalués, refusée par 46 % d'entre eux. La réalisation de soins dentaires était proposée à 18 % d'entre eux.

Conclusion

Dans notre étude, les complications maxillo-faciales (macroglossie, parodontopathie, dysmorphose de classe III) sont fréquentes. 59 % des patients de notre étude nécessiteraient théoriquement une prise en charge chirurgicale maxillo-faciale justifiant une évaluation systématique de nos patients acromégales.

Composition du Jury :

Président : Pr Vantghem

Assesseeurs : Pr Ferri, Dr Nicot , Dr Schlund

Directeur de thèse : Dr Cortet-Rudelli