



UNIVERSITE DE LILLE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2024

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

Prévalence des « formes dissociées GH/IGF1 » chez les patients acromégales diagnostiqués au CHU de Lille entre 1999 et 2021 : étude des caractéristiques cliniques, morphologiques, thérapeutiques et anatomopathologiques.

Présentée et soutenue publiquement le 9 février 2024 à 18h
Au Pôle Recherche
par **Mathilde LANCIA**

JURY

Président :

Madame la Professeure Marie-Christine VANTYGHM

Asseseurs :

Monsieur le Professeur Claude-Alain MAURAGE

Monsieur le Docteur Benoit SOUDAN

Directeur de thèse : Madame le Docteur Emilie MERLEN

AVERTISSEMENT

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

LISTE DES ABRÉVIATIONS UTILISÉES

ACTH : AdrenoCorticoTropin Hormon

AH : Anté-Hypophysaire

AD : Agoniste Dopaminergique

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

GH : Growth Hormon, Hormone de croissance

HbA1c : Hémoglobine Glyquée

HGPO : Hyperglycémie Provoquée par voie Orale

HTA : Hypertension Artérielle

IAH : Index d'Apnée-Hypopnée

IGF1 : Insulin-like Growth Factor One

IGFBP : Insulin-like Growth Factor Binding Protein

IMC : Indice de Masse Corporelle

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

PO : Per Os

SA : Analogue de la Somatostatine

SAOS : Syndrome d'Apnée Obstructive du Sommeil

SCA : Syndrome Coronarien Aigu

TSH : Thyroid Stimulating Hormon

%ULN (Upper Limit of Normal) : Pourcentage de la limite supérieure de la plage normale

SOMMAIRE

I. Introduction	6
A. Manifestations physiques	7
B. Symptomatologie	8
1. Liée à la sécrétion excessive de GH	8
2. Le syndrome tumoral.....	9
3. Déficits ou hypersécrétions anté-hypophysaires associés	10
C. Retentissement de l'acromégalie	10
D. Diagnostic positif biologique	16
1. GH	18
2. IGF1	21
3. Influences physiologiques et pathologiques des taux de GH et d'IGF1	26
E. Traitements	32
1. Chirurgie d'exérèse de l'adénome par voie trans-sphénoïdale	32
2. Analogues de la Somatostatine de première génération	34
3. Analogue de la Somatostatine de deuxième génération	35
4. Agonistes dopaminergiques	36
5. Pegvisomant (Somavert®)	37
6. Radiothérapie centrée sur la tumeur	38
II. Matériel et méthodes	40
III. Résultats	47
IV. Discussion	61
A. Comparaison entre les groupes A et B	61
B. Forme « GH élevée » : 11 patients concernés	76
C. Forme « IGF1 élevée » : 2 patients concernés	83
D. En pratique clinique	90
V. Conclusion	94
VI. Annexes	98
VII. Bibliographie	105

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Facteurs physiologiques et pathologiques influençant les valeurs de GH et/ou d'IGF1. (31)	28
Tableau 2 : Définition biologique des groupes et sous-groupes de l'étude.	41
Tableau 3 : Techniques de dosage de la GH utilisées dans l'étude.....	45
Tableau 4 : Techniques de dosage de l'IGF1 utilisées dans l'étude.	45
Tableau 5 : Caractéristiques cliniques des patients des groupes A et B et caractéristiques morphologiques de l'adénome hypophysaire.....	49
Tableau 6 : Retentissement clinique de la pathologie dans les groupes A et B.....	52
Tableau 7 : Résultats biologiques hormonaux des patients des groupes A et B	54
Tableau 9 : Traitements médicaux pré-opératoires des patients des groupes A et B56	
Tableau 11 : Résultats anatomopathologiques de la pièce d'exérèse de l'adénome hypophysaire des patients des groupes A et B.	58
Tableau 12 : Taux de guérison et de rémission des patients des groupes A et B lors de la dernière évaluation biologique hormonale.....	60
Tableau 13 : Traitements, médicaux et chirurgicaux, reçus par les patients des groupes A et B, présentant une IGF1 en ULN supérieure ou égale à 120%, au cours de la dernière évaluation biologique hormonale.....	74

TABLE DES FIGURES

Figure 1 : Diagramme de flux.....	51
Figure 2 : Diagramme des rapports IRMA/iSYS, de mesure de l'IGF1.....	81

I. Introduction

L'acromégalie est une pathologie causée par une sécrétion excessive endogène d'Hormone de Croissance (GH) provoquant l'apparition de manifestations cliniques systémiques. Non traitée, l'acromégalie induit une surmorbidity et surmortalité.

Le terme vient du Grec « Akros », extrémités et « mega », gros. Elle a été décrite pour la première fois par le Dr Pierre Marie, neurologue à Paris, en 1886. (1)

La prévalence est estimée entre 80 et 100 cas pour 1 million d'habitants, prévalence qui s'est majorée ces dernières décennies, probablement du fait d'un meilleur diagnostic grâce à des techniques de dosages hormonaux plus sensibles et d'une plus grande communication entre les différentes spécialités. (2) L'âge moyen de diagnostic est de 40-49 ans. C'est une pathologie qui touche autant les hommes que les femmes. (1) (3)

Dans la majorité des cas (> 90%), la sécrétion de GH est causée par un adénome hypophysaire se développant aux dépens des cellules somatotropes. (4) (5) (6) C'est ce que l'on appelle les adénomes somatotropes. (1) L'acromégalie représentant 9% des adénomes hypophysaires, il s'agit de la 3^{ème} cause d'adénome hypophysaire.

La GH peut aussi être sécrétée par un adénome somatotrope de localisation ectopique (sinus sphénoïdal, cavité pharyngée...). Dans de très rares cas, cette production excessive de GH peut être causée par une sécrétion ectopique de GH (tumeurs pulmonaires ou pancréatiques). (1) (4)

La sécrétion peut être pure (60%) ou mixte, c'est à dire associée à une production accrue de prolactine (25%), ou, plus rarement de TSH voire d'ACTH. (1) (3) (7)

A. Manifestations physiques

Les transformations physiques se faisant de manière insidieuse sur plusieurs années, il existe un important retard diagnostique, actuellement d'une dizaine d'années environ. (4) (7) Le retard de diagnostic est plus long chez la femme mais s'est nettement raccourci en comparaison à une cinquantaine d'années auparavant. (4) Le diagnostic est d'ailleurs souvent réalisé par un nouveau médecin, n'ayant jamais vu le patient. Les modifications corporelles sont les premiers symptômes qui alertent le patient et l'amènent à consulter un médecin, à l'origine d'une altération parfois importante de la qualité de vie. (1) Ces modifications physiques restent sujettes à l'impression de chaque médecin. (8)

La sécrétion excessive de GH entraîne une production accrue d'IGF1 au niveau des chondrocytes des cartilages de croissance, à l'origine d'un remodelage osseux augmenté, de formations ostéophytiques, d'entésopathies, d'épaississement diaphysaire, et d'hypertrophie du cartilage hyalin. (1) (7)

Les extrémités sont trapues du fait d'un épaississement des tissus mous. Ceci peut être caractérisé par une nécessité pour le patient de changer de pointure de chaussure ou de taille de bague (signe de la bague). (1) (7)

Le faciès est caractéristique de la pathologie avec un nez pouvant apparaître élargi et épaissi, des pommettes saillantes et des bosses frontales proéminentes. Les lèvres peuvent être épaissies. On peut retrouver une augmentation du volume mandibulaire à l'origine d'un prognathisme, d'une malocclusion des mâchoires et d'un écartement dentaire. (1) (7)

Il peut y avoir une modification du timbre de la voix en raison d'une hypertrophie laryngée. (1)

Le thorax peut être déformé et la cyphose dorsale ainsi majorée, avec l'apparition d'une hyperlordose lombaire compensatrice. (1)

B. Symptomatologie

1. Liée à la sécrétion excessive de GH

Les manifestations cliniques les plus fréquentes sont les **arthralgies** puisque 30 à 70% des patients acromégales en souffrent, à l'origine d'une morbidité importante. (7) (9) Toutes les articulations peuvent être touchées mais plus particulièrement les grosses articulations (genoux, épaules, hanches, poignets...). Ces douleurs articulaires sont dégénératives, d'origine mécanique (non inflammatoires), provoquant alors, soit une limitation de la mobilité articulaire soit, au contraire, une hyperlaxité. Il n'y a pas de corrélation démontrée entre les taux de GH et IGF1 et la sévérité des arthropathies. (1) Diagnostiquées tardivement, les séquelles ostéoarticulaires ne peuvent être modifiées par les traitements. Certains patients décrivent aussi un **syndrome de Raynaud**.

Les patients se plaignent fréquemment de **sueurs** malodorantes, surtout nocturnes, causées par l'hypertrophie des glandes sudoripares. (10)

Ils décrivent aussi des **paresthésies** dans le territoire du nerf médian, dans 20 à 50% des cas. (1) (7) Le syndrome du canal carpien est précoce, fréquemment bilatéral et doit faire évoquer le diagnostic. Il a été montré que cela était causé par un œdème du nerf médian, à l'intérieur de cette cavité inextensible, plutôt qu'à une compression extrinsèque, avec une diminution de cet œdème lors de l'abaissement des taux de GH et IGF1. (1) (7)

2. Le syndrome tumoral

Par ailleurs, directement lié à la compression des structures adjacentes par la tumeur, il est possible que le patient présente la symptomatologie suivante (1) :

- **Céphalées** rétro-orbitaires ou frontales, liées à l'adénome lui-même et à la sécrétion de GH.

- **Troubles visuels** liés à la compression chiasmatique et à la compression des nerfs oculomoteurs III, IV, V, VI dans les sinus caverneux entraînant d'abord une atteinte des champs visuels supérieurs, voire une héli-anopsie bitemporale, et pouvant aller jusqu'à la cécité en cas de compression prolongée du nerf optique.

- Hydrocéphalie en cas de tumeur volumineuse supra-sellaire, comprimant le foramen du Munro.

- Rhinoliqorrhée en cas de volumineuse tumeur infra-sellaire, entraînant une lyse du plancher sellaire.

C'est ce que l'on appelle le syndrome tumoral.

3. Déficits ou hypersécrétions anté-hypophysaires associés

L'adénome hypophysaire somatotrope peut être à l'origine de déficits anté-hypophysaires, de par la compression de la glande saine (déficits thyroïdote, corticotrope, gonadotrope), ou d'hypersécrétion des autres lignées anté-hypophysaires (hyperprolactinémie surtout, hyperthyroïdie, hypercortisolisme). (1)

Il est possible de retrouver une sécrétion associée de prolactine soit, par sécrétion de prolactine par les cellules hypophysaires lactotropes (avec une prévalence de 25%), soit par compression de la tige pituitaire par l'adénome, stoppant alors le flux dopaminergique (hyperprolactinémie de déconnexion). (9) Cette hyperprolactinémie peut alors être à l'origine d'un hypogonadisme hypogonadotrope.

Le patient peut ainsi souffrir d'une gynécomastie, d'une galactorrhée, et de troubles sexuels à savoir, baisse de la libido, difficultés érectiles, troubles de la régularité des cycles menstruels (oligospanioménorrhée ou aménorrhée) ce qui peut nous mener à poser le diagnostic d'acromégalie. (9)

C. Retentissement de l'acromégalie

La maladie a des répercussions cardiovasculaires, métaboliques et respiratoires qui peuvent mettre en jeu le pronostic vital si la maladie n'est pas bien contrôlée. (5)

Les études publiées avant 1995 mettaient en évidence un taux de mortalité 2 à 3 fois supérieur à celui de la population générale. (3) (9) Deux méta-analyses publiées en

2008 ont montré que le taux de mortalité était toujours plus élevé chez les patients acromégales, pour lesquels la maladie est active, mais qu'il était maintenant de 1.7. (3) (7) (9)

Cependant, les progrès récents dans le traitement de l'acromégalie et dans le traitement de ses comorbidités, ont conduit à une normalisation de la mortalité chez les patients correctement traités. (7) (11)

Ceci est bien illustré par une méta-analyse publiée en 2018, où parmi les 17 études publiées avant 2008, le taux de mortalité était augmenté tandis que parmi les 9 études publiées après 2008, le taux de mortalité était similaire à celui de la population générale. (12)

Concernant la cause de la mortalité des patients acromégales, l'étude de Colao et al., publiée en 2004, a montré que 60% des patients décédaient d'une pathologie cardiovasculaire, 25% d'une pathologie respiratoire et 15% d'une pathologie cancéreuse. (1) (7) (9) Des études plus récentes ont montré que le cancer était devenu la principale cause de décès ce qui coïncide avec une espérance de vie plus élevée dans cette population. (3) (9) (13)

L'hypertension artérielle est retrouvée chez 20 à 50% des patients. La prévalence augmente avec l'âge et le taux de GH. Cette hypertension est causée par une hypervolémie chronique due à une réabsorption augmentée du sodium au niveau des tubules rénaux distaux, entraînant une augmentation de 10 à 40% du volume plasmatique chez les patients acromégales. (1) (9) (14) L'insulinorésistance, le diabète et l'apnée du sommeil semblent également jouer un rôle.

Les systèmes Rénine-Angiotensine-Aldostérone (SRAA) et sympathique ne semblent, quant à eux, pas impliqués. (1)

Les **cardiopathies**, à type d'hypertrophie concentrique biventriculaire, sont présentes dès le stade précoce de la maladie, et ce même en l'absence d'HTA. Leur prévalence varie entre 18 et 60%. (3) (9)

L'IGF1 en excès va alors stimuler ses récepteurs situés au niveau des myocytes cardiaques provoquant une hypertrophie cardiaque et entraînant une contractilité cardiaque plus élevée. (9) Contrairement à la fonction diastolique, la fonction systolique est, la plupart du temps, normale grâce à l'augmentation de cette contractilité myocardique. (7) La pression artérielle diastolique est donc un meilleur facteur prédictif d'hypertrophie ventriculaire. (14)

La présence d'hypertension artérielle, de diabète, d'apnée du sommeil, de dyslipidémie provoque des comorbidités aggravant la cardiopathie. (7)

Le traitement de l'acromégalie et, par conséquent, la normalisation des taux de GH et IGF1, permettent de réduire l'hypertrophie ventriculaire et d'améliorer la fonction diastolique.

Il est aussi décrit une augmentation de la prévalence des pathologies valvulaires chez ces patients, liées à une modification fibrotique des valves, notamment les valves aortique et mitrale. La prévalence des valvulopathies au diagnostic de l'acromégalie varie, selon les études, entre 11 et 78%. (3)

Une autre complication cardiovasculaire décrite, est la présence d'anomalies du rythme cardiaque, observées chez 7 à 40% des patients acromégales, surtout lors d'exercices physiques. (9) Plusieurs types de troubles du rythme sont décrits :

fibrillation atriale paroxystique, tachycardie supraventriculaire et ventriculaire, extrasystoles ventriculaires isolées.

Les **troubles du métabolisme glucidique** sont fréquents (50%) (3) (9) et sont liés à une insulino-résistance causée par la sécrétion excessive de GH qui augmente la néoglucogénèse et la glycogénolyse hépatiques. La sévérité de ces anomalies dépend des antécédents familiaux de diabète, de l'IMC et de l'âge du patient ainsi que des taux de GH et IGF1 et la durée d'évolution de la maladie. (9) (15)

La prévalence du diabète varie de 20 à 56%. (1) (7) (9) Les facteurs de risque sont l'âge et la durée d'évolution de la maladie. (7) Le dépistage sera ainsi systématique et passe par la mesure d'une glycémie à jeun, de l'hémoglobine glyquée, voire d'un test HGPO si nécessaire. A noter que ces anomalies régressent avec le traitement de l'acromégalie mais peuvent aussi être majorées par certains traitements médicaux notamment les analogues de la somatostatine de 2^{ème} génération.

30 à 40% des patients présentent aussi des **troubles du métabolisme lipidique**. La GH inhibe l'activité de la lipoprotéine lipase dans le tissu adipeux entraînant une augmentation de l'efflux d'acides gras libres vers le foie, favorisant ainsi l'insulinorésistance. Apparaissent alors une hypertriglycémie et une baisse du HDL-cholestérol. (3) (9)

La prévalence de l'**apnée du sommeil** oscille entre 60 et 80% (1) (3) voire 95%, selon les études. (9) Il s'agit d'une apnée de cause obstructive, la plupart du temps causée par une réduction du calibre des voies aériennes supérieures : croissance excessive des os mandibulaires et maxillaires, épaissement des tissus mous (luette, palais, langue, glandes submaxillaires...) (1) (7) Plus rarement, il s'agit d'un syndrome d'apnées centrales du sommeil, en rapport avec une réponse ventilatoire au CO₂ augmentée (GH dépendante). La symptomatologie est identique à celle des patients non acromégales, à savoir : céphalées matinales, ronflements nocturnes, somnolence diurne excessive, troubles de l'attention/concentration/mémoire... Certains de ces symptômes sont communs avec ceux de l'acromégalie, rendant compliqué son dépistage par un simple interrogatoire du patient. Tout patient acromégale doit donc bénéficier d'un enregistrement polysomnographique à la recherche d'un SAOS, défini par un index d'apnées-hypopnées (IAH) supérieur ou égal à 5.

Dans la majorité des cas, l'apnée du sommeil s'améliore avec le traitement de l'acromégalie et nécessite alors d'être réévaluée par un nouvel enregistrement. Le SAOS persiste cependant dans 20 à 40% des cas, et ce, d'autant plus, s'il était sévère initialement, probablement du fait de certaines modifications anatomiques irréversibles. (1) (7) (14)

L'IGF1 stimule la croissance des thyrocytes à l'origine d'un **goître** dont la prévalence varie entre 25 et 90% tout en sachant que le risque d'avoir des nodules se majore au fil du temps. Les nodules sont autonomes dans 10 à 20% des cas. Un suivi échographique régulier est indispensable. (1)

Il est reconnu une majoration du **risque carcinologique** chez les patients acromégales.

Deux méta-analyses de 19 et 23 études ont mis en évidence un taux d'incidence, tout cancer confondu, respectivement de 1.45 et 1.5, avec un intervalle de confiance à 95%, (3) (13) sans que le mécanisme de tumorigénèse précis ne soit complètement élucidé actuellement, mais, il semblerait, que la GH et l'IGF1 stimulent la prolifération des cellules tumorales. (9) (13)

Une étude italienne récente, sur 1512 patients acromégales a mis en exergue un taux d'incidence significativement plus important des cancers colorectaux, du rein et de la thyroïde chez ces patients en comparaison aux patients non acromégales. (3)

Selon Kasuki et al., en comparaison à la population générale, les patients acromégales, pour lesquels la maladie est active, ont un risque multiplié par 2.4 de développer des polypes et multiplié par 7.4 de dégénérescence cancéreuse. (9) Dans une méta-analyse de 2023, regroupant 19 études, ce risque apparaît multiplié par 1.95. (13) Le cancer du côlon est alors estimé plus agressif, et cette agressivité est corrélée positivement aux taux d'IGF1. (7)

Ils nécessitent ainsi une surveillance régulière par coloscopie, mais le moment à partir duquel l'examen doit être réalisé, reste débattu puisque certaines équipes recommandent de l'effectuer dès le diagnostic de l'acromégalie et d'autres équipent recommandent de le réaliser seulement à partir de 40 ans, en l'absence de facteurs de risque. (3) (9)

Concernant le risque de cancer thyroïdien, là aussi, les études sont contradictoires. Kasuki et al. décrit un risque majoré de 4.1 que les patients acromégales développent un cancer thyroïdien, en comparaison à la population

générale tandis que le risque est multiplié par 6.96 dans la méta-analyse de Xiao et al., et par 8.2 dans celle de Dal et al. (13) Dans l'étude de Chanson et al., le risque de cancer de la thyroïde ne semble pas majoré chez ces patients.

Une méta-analyse récente réalisée en 2023, met en évidence une incidence globale majorée des cancers de la thyroïde, colo-rectaux, de l'intestin grêle, du pancréas, du système nerveux central, urinaire, et hématologique chez les patients atteints d'acromégalie, en particulier le cancer de la thyroïde ($p = 0.046$). En effet, les deux voies RAS/RAF et PI3K/AKT, en aval de l'IGF1, sont les principales voies impliquées dans la pathogénèse du méningiome, du myélome multiple, du cancer du pancréas et d'autres tumeurs malignes. (13)

Aucune association n'a été retrouvée entre l'acromégalie et les cancers hépatobiliaires, respiratoires, du sein, de l'appareil reproducteur (testicule, ovaire, utérus), de la peau ou de la prostate. (13)

D. Diagnostic positif biologique

Les définitions de maladie reposent souvent sur des valeurs seuils choisies pour aider à distinguer un état pathologique d'un état sain. (16) En Endocrinologie, on parle ainsi d'hypo ou d'hypersécrétion lorsque le taux hormonal est en dessous, ou au dessus, respectivement, d'une certaine valeur seuil diagnostique. (16)

Si les valeurs suivent une distribution Gaussienne, la limite supérieure de la norme de référence (ULN) est généralement fixée au 97.5^{ème} percentile, correspondant, plus ou moins à la moyenne + 2 écarts-types (SD), tandis que la limite inférieure de

la normale est le 2,5^{ème} percentile, correspondant, plus ou moins, à la moyenne – 2 SD. (16)

La Endocrine Society Clinical Practice Guidelines de 2014 recommande le dosage de l'IGF1, si un patient présente des manifestations cliniques morphologiques typiques de l'acromégalie ou s'il présente l'association de plusieurs symptômes à savoir : de l'apnée du sommeil, de l'hypertension, un diabète de type 2, des arthralgies, une hypersudation, un syndrome du canal carpien. (4) (17) (18)

Un dosage de l'IGF1 est ainsi recommandé en première intention. (19) Une concentration normale d'IGF1, pour le sexe et pour l'âge, exclut, à priori, le diagnostic d'acromégalie. (4) (20)

Par ailleurs, une IGF1 élevée isolément, ne suffit pas à poser le diagnostic d'acromégalie et doit être suivie d'une HGPO pour confirmer le diagnostic. (6)

Ce test consiste à administrer 75 grammes de glucose et à mesurer, le taux de GH toutes les 30 minutes pendant 2 heures.

Le cut-off permettant de poser le diagnostic a été difficile à définir. (10) (19) Un nadir de GH > 1 ng/mL après HGPO a été initialement défini par le groupe de consensus, en faveur du diagnostic d'acromégalie. Par la suite, cette recommandation a été revue à 0.4 ng/mL, en tenant compte des tests ultrasensibles de mesure de GH. (4) (6) (7) (10) (17) (20) (21) Il est ainsi recommandé, depuis la 13^{ème} Conférence de Consensus de l'Acromégalie, d'utiliser des tests ultrasensibles pour le diagnostic et le suivi, en utilisant le seuil de 0.4 ng/mL. (21) Certains auteurs recommandent des seuils encore plus bas, tels que 0.3 ng/mL voir 0.2 ng/mL. (8)

Tout patient avec une IGF1 élevée doit ainsi bénéficier d'un test HGPO, test de référence. (19) L'IGF1 représente alors un test de dépistage et l'HGPO un test de confirmation diagnostique. (19) Si le taux de GH est correctement freiné, l'acromégalie est peu probable mais ne peut être exclue. (16)

Cependant, l'équipe de Chanson et al. recommande, en première intention, de doser un taux de GH basal et un taux d'IGF1 pour faire le diagnostic d'acromégalie. Une concentration de GH isolée < 0.4 ng/mL et une IGF1 normale, pour l'âge, éliminent le diagnostic d'acromégalie. Une élévation de la GH (au-delà de 0.4 ng/mL) et/ou de l'IGF1 doit conduire à réaliser un test HGPO. L'acromégalie peut être écartée si, suite à ce test, le taux de GH est inférieur à 0.3 ng/mL. (1)

Les dosages hormonaux doivent être soigneusement évalués afin d'éviter un diagnostic erroné d'un patient atteint d'acromégalie ou une mauvaise interprétation de l'activité de la maladie. (6)

1. GH

L'hormone de croissance (Growth Hormon, GH) est une hormone polypeptidique sécrétée par les cellules somatotropes de l'hypophyse antérieure (ou anté-hypophyse) sous le contrôle hypothalamique de deux hormones : la GHRH à effet stimulant, et la somatostatine, à effet inhibiteur. (4)

Elle est sécrétée de manière pulsatile (6 à 11 pulses/24h) rendant difficile son interprétation pour poser le diagnostic d'acromégalie. Entre les pics (70 à 80% de la journée), le taux de GH reste donc en dessous des niveaux de détection, chez un patient sain. (4) (22)

La GH exerce son effet sur les tissus cibles, soit directement, soit via la production d'IGF1 hépatique. (22) (23) À savoir qu'un même taux de GH correspond à des valeurs différentes d'IGF1 chez différents patients. (23)

Le dosage doit être, dans l'idéal, réalisé le matin, à jeun. (4) La demi-vie de la GH étant très courte (15 minutes) et sa sécrétion pulsatile, la mesure ponctuelle de cette hormone est donc peu informative d'autant plus suite à un stress aigu (hypoglycémie, hyperthermie, activité sportive) qui peut alors fausser l'interprétation du dosage. (3) (6) (24)

Il est ainsi possible de retrouver un taux augmenté de GH chez un patient sain.

Cependant, chez un patient acromégale, la plupart des mesures aléatoires de GH reflètent le niveau basal de GH, relativement stable, plutôt qu'une impulsion sécrétoire. (23)

Les taux de GH, en base ou après HGPO, sont généralement élevés au diagnostic des patients acromégales et cela fait peu de doute quant au diagnostic. (16)

Parfois, cependant, quelques patients acromégales présentent des taux d'IGF1 élevés mais avec une GH freinée à l'HGPO, à l'origine de la difficulté diagnostique de cette pathologie.

La forme circulante dominante (90%), responsable de l'essentiel de l'activité biologique, comprend 191 acides aminés pour une masse moléculaire de 22 kDa. (24) (25) Il existe des variantes de cette structure notamment une autre forme monomérique de 20 kDa et des formes dimériques voir oligomériques. (26) (25) Le rôle de ces différentes isoformes n'est pas encore bien établi. (25)

Les lignes directrices actuelles exigent que les tests de mesure de GH analysent spécifiquement l'isoforme de 22 kDa. (3) (24) Les études scientifiques portant sur la mesure d'autres isoformes n'ont pas montré de valeur diagnostique supplémentaire concernant l'acromégalie. (24) Par ailleurs, il a été montré une augmentation des isoformes, autres que celui de 22 kDa, chez les patients acromégales dont la maladie est active, en comparaison aux patients sains et aux patients acromégales bien contrôlés biologiquement. (25) Il existe un test d'analyse spécifique de l'isoforme 20 kDa, utilisé uniquement dans le cadre de la recherche scientifique pour lequel plusieurs groupes d'étude ont reporté une augmentation du ratio 20/22 kDa, chez les patients acromégales. (24)

Au cours des dernières décennies, les tests de mesure de GH ont évolué et sont passés de tests radio-immunologiques peu spécifiques à une analyse immunologique par chimiluminescence très sensible. Ainsi, le remplacement des anticorps polyclonaux par l'utilisation d'anticorps monoclonaux explique la raison pour laquelle il y a une baisse continue des seuils de GH proposés, en comparaison aux années précédentes. (25) (21)

Depuis 2004, tous les dosages de GH devraient être étalonnés selon le standard de GH recombinante IS 98/574. (3) (24) (27) (28) Les analyses

immunologiques communément utilisées dans les laboratoires sont les suivantes : Immulite 2000, Laison hGH, Access ultrasensitive hGH, iSYS hGH, hGH IRMA, hGH EASIA, hGH RIACT. (25)

Cependant, même en utilisant le même test de mesure de GH disponible dans le commerce, les seuils normatifs varient selon le centre d'analyse. (27) Une même méthode d'analyse a tendance à sur- ou sous-estimer la valeur de GH dans le même sens, et ce, peu importe le laboratoire où le dosage a été réalisé. Il apparaît tout de même important que les analyses de GH soient conformes aux recommandations en vigueur afin de limiter ce phénomène. (24)

Le GH nadir apparaît plus élevé chez les femmes que chez les hommes, ainsi que chez les femmes non ménopausées en comparaison aux femmes ménopausées. (6) Des seuils de GH adaptés au sexe, à l'âge et à l'IMC du patient doivent ainsi encore être développés. (27) (29)

2. IGF1

L'IGF1 (Insulin-like Growth Factor One) est une hormone polypeptidique de 7.66 kD, sécrétée de manière continue par le foie et les chondrocytes des cartilages de croissance, en réponse à la GH. (24) Sa demi-vie est longue (18-20h) et ses concentrations dans le sang plus stables que celles de la GH ce qui permet de l'utiliser facilement pour évaluer l'activité de la maladie. (3) (4) (10) Par ailleurs l'IGF1

peut être dosée à n'importe quel moment de la journée, sans nécessité d'être à jeun.

(4)

Dans le sang, moins de 1% de l'IGF1 sérique totale circule sous forme libre, puisqu'elle est liée, en très grande partie, à ses protéines porteuses, notamment IGFBP3 et IGFBP5, régulant sa biodisponibilité. (4) (24)

Il est montré que les niveaux absolus d'IGF1 augmentent de manière linéaire aux niveaux de GH jusqu'à une valeur de GH à 4 ng/mL. (23) Il existe un seuil de GH à partir duquel l'augmentation de l'IGF1 n'est plus linéaire et atteint ainsi un plateau, dû à la saturation des récepteurs hépatiques de GH. (4) (19) (24) Ce seuil de GH serait de 10 ng/ml. (23) (24) Cela signifie, qu'à partir d'un certain seuil, un pourcentage de changement de sécrétion de GH par la tumeur ne sera pas reflété par un changement proportionnel des niveaux d'IGF1. Ceci est important à prendre en compte, puisque, des réductions drastiques de la sécrétion de GH pourraient s'accompagner initialement de réductions plus faibles de l'IGF1. (24)

La distribution des valeurs d'IGF1 dans une population saine est non-Gaussienne et nécessite une transformation mathématique complexe pour obtenir des normes de référence pour un groupe d'âge donné. (16) (22) Pour cette raison, il est crucial de générer des valeurs de référence après avoir stratifié, une vaste population, en bonne santé, par tranches d'âge. (16)

Par définition, 5% de la population en bonne santé a un taux d'IGF1 supérieur au 97.5^{ème} centile ou inférieur au 2,5^{ème} centile donc 2.5% de la population saine a un taux d'IGF1 supérieur à l'ULN. (6) (16) (17) (19)

Par conséquent, les patients ayant un taux d'IGF1 augmenté avec une GH freinée, sans signe clinique d'acromégalie, peuvent simplement faire partie de ces 2.5% de patients en bonne santé, non acromégales. (6)

Dans l'étude multicentrique VARIETE de Chanson et al., en 2016, les intervalles de référence du taux d'IGF1 de six tests immunologiques différents (iSYS, LIAISON XL, IMMULITE, IGFI RIACT, Mediagnost ELISA, et Mediagnost RIA) ont été étudiés dans une même population saine de 911 personnes, et ont montré des différences importantes de la limite supérieure des normes de référence par groupe d'âge. La limite inférieure de ces intervalles était similaire. (30)

Cependant, des taux d'IGF1 très élevés ou très bas sont généralement concordants entre les différentes méthodes de dosage. (30)

Certaines de ces techniques ont ainsi tendance à sous ou, au contraire, surestimer le dosage d'IGF1 mais aucune technique, parmi ces six, n'apparaît plus recommandée qu'une autre. (30) Les 3 méthodes d'analyse iSYS, Liaison XL, et IMMULITE, réputées pour être théoriquement les plus reproductibles, n'ont pas donné lieu à des intervalles de référence plus étroits. (22)

Une sous-estimation de la limite supérieure de la normale au cours d'un test d'analyse de l'IGF1, en raison d'un échantillon de population trop restreint, peut ainsi conduire à un sur-diagnostic des formes ayant une IGF1 élevée. (6)

Cette variabilité s'explique par l'étalonnage des différentes préparations et par les différences d'efficacité des méthodes utilisées pour éliminer les protéines de liaison à l'IGF1, d'autant plus si la valeur d'IGF1 est élevée. (22) (30) Les méthodes utilisées pour s'affranchir des protéines de liaison avec l'IGF1, altérant la sensibilité et la reproductibilité du dosage, diffèrent ainsi par leur efficacité.

Ce qui limite ainsi l'interprétation de l'IGF1 est le manque de standardisation entre les différents laboratoires, le manque de référence internationale entre les populations, les interférences entre les protéines de liaison à l'IGF1, des facteurs aussi techniques comme le type de tube avec lequel a été effectué le prélèvement ou le délai entre le prélèvement et l'analyse par le biologiste (qui doit être inférieure à 2h dans l'idéal) et aussi l'absence de standardisation dans l'expression des résultats (au niveau des unités de mesure). (6)

Différentes études précisent que cela est explicable par l'utilisation de populations différentes pour établir les standards de référence. (22)

Plusieurs facteurs peuvent ainsi influencer les dosages d'IGF1 et entraîner une grande variabilité entre les tests immunologiques dont nous disposons, notamment le nombre de sujets sains suffisant pour établir des plages de référence ajustées en fonction de l'âge, l'affinité et la spécificité des anticorps utilisés par chaque test et la méthode utilisée pour s'affranchir des protéines de liaison à l'IGF1. (4) (24)

L'étude VARIETE a ainsi établi des normes d'IGF1, spécifiques à l'âge et au sexe, pour les six tests commerciaux, et a fourni une formule pour calculer les scores d'écart type. Cette étude doit tout de même être interprétée avec vigilance au vu du

faible nombre de la population étudiée et des critères stricts d'inclusion pouvant influencer l'IGF1 (IMC < 28 kg/m², pas de prise d'oestrogènes oraux...). (30)

Cette étude montre ainsi, qu'au sein d'une même population saine, les normes de référence varient en utilisant des kits d'analyse d'IGF1 différents et varient ainsi beaucoup entre laboratoires. (10) (16) (22) Cela pourrait avoir des implications importantes pour le diagnostic et le suivi des patients, car un patient donné pourrait être classé comme ayant une concentration d'IGF1 normale avec une méthode mais le taux d'IGF1 pourrait être anormal avec une autre technique de dosage. (16) (22) Il est donc recommandé d'utiliser le même test immunologique au cours du suivi du patient. (4) (24)

La Growth Hormon Research Society et l'International Society for IGF1 Research ont recommandé d'utiliser la préparation de référence WHO NIBSC 02/254, pour l'ensemble des analyses d'IGF1. Néanmoins, les différences de résultats persistent. (24)

La méthode par spectrométrie de masse + chromatographie liquide en tandem pourrait être une alternative intéressante. Il s'agit cependant d'une méthode longue et complexe qui nécessite des machines coûteuses et une expertise technique élevée, car de nombreuses variables doivent être contrôlées pour fournir des résultats quantitatifs précis. Ainsi, malgré leurs limites, les analyses immunologiques continuent à être largement utilisées, du moins dans un avenir proche. (22) (24) (30)

D'après l'article de Oldfiel et al., ce sont les taux de GH avant le traitement, plutôt que ceux d'IGF1, qui sont les plus informatifs pour prédire l'efficacité d'une intervention chirurgicale, d'une radiothérapie/radiochirurgie ou d'un traitement médical par analogue de la somatostatine, en grande partie à cause de la relation non linéaire entre l'IGF1 et la GH. (23)

3. Influences physiologiques et pathologiques des taux de GH et d'IGF1

Plusieurs facteurs affectent la production de GH et d'IGF1 tels que l'âge, l'état nutritionnel, l'IMC, le rythme circadien, les niveaux de stéroïdes sexuels, (4) (10) (16) (22) la fonction rénale et hépatique et le statut glycémique du patient. (4) (16) (30)

Les concentrations sériques de GH et d'IGF1 augmentent avec l'âge des enfants et le stade pubertaire, alors qu'elles diminuent avec l'âge chez les adultes. (4) (16) (22) Il est, en effet, décrit une diminution de l'IGF1 de 14% par décennie. (7)

Les femmes ont généralement un taux de sécrétion de la GH plus élevé principalement en raison de l'effet oestrogénique. (25)

En effet, les oestrogènes oraux entraînent une résistance à la GH par stimulation de SOCS2 (suppresseur de cytokines diminuant le nombre de récepteurs hépatiques à la GH) et donc engendrent des taux d'IGF1 moins élevés. (2) (4) (6) Les oestrogènes oraux peuvent ainsi faussement normaliser les taux d'IGF1 chez des femmes acromégales non ménopausées, non traitées. (6) Pour les femmes traitées par

oestrogènes oraux, il est recommandé d'arrêter le traitement 3 mois avant de faire le dosage. (4) Cette observation n'est pas retrouvée avec l'utilisation des oestrogènes transdermiques.

À contrario, la testostérone de synthèse stimule la sécrétion de GH et donc celle d'IGF1. (6)

D'autres traitements peuvent également avoir une influence à savoir : les biotines, les vitamines A/D/E, le calcium, le zinc. (6) (24) Les glucocorticoïdes engendrent un pic de GH dans les 12h suivant la prise et abaissent les taux de GH en cas de prise sur le long terme. (6)

Les normes de référence de l'IGF1 vont de ce fait être influencées par les critères d'inclusion choisis pour sélectionner la population de référence. (16)

Un taux élevé d'IGF1 n'est donc pas spécifique au diagnostic d'acromégalie et nécessite d'être vigilant afin de ne pas réaliser un diagnostic positif à tort. (4)

Tableau 1 : Facteurs physiologiques et pathologiques influençant les valeurs de GH et/ou d'IGF1. (31)

	GH	IGF1	Mécanismes
Puberté	Augmentation	Augmentation	Augmentation de la sécrétion de GH pendant la croissance pubertaire
Grossesse	Augmentation	Augmentation	Sécrétion de GH placentaire qui exerce un rétrocontrôle négatif sur la GH hypophysaire (mais techniques de dosage ne faisant pas la différence) Sécrétion élevée de GH à l'origine d'une majoration de la production d'IGF1
Prise d'oestrogènes PO	Augmentation	Diminution	Résistance à la GH par stimulation de SOCS2 (suppresseur de cytokines diminuant le nombre de récepteurs hépatiques à la GH), abaissant le taux d'IGF1

Diabète déséquilibré	Augmentation	Diminution/inchangée	Insulinorésistance à l'origine d'une diminution des taux d'IGF1 et d'un rétrocontrôle positif sur l'hypophyse et la GH
Maladie rénale chronique	Augmentation	Diminution/inchangée	Diminution de la clairance de la GH et des protéines de liaison à l'IGF1 entraînant une diminution de la fraction libre et active de l'IGF1
Insuffisance hépatique	Augmentation	Diminution	La baisse de la production d'IGF1 entraîne un rétrocontrôle positif sur l'hypophyse et la production de GH
Dénutrition	Augmentation	Diminution	État de résistance périphérique à la GH par diminution du nombre de récepteurs hépatiques
Obésité	Diminution	Diminution/Inchangée	Altération de la pulsatilité de la GH du fait de l'insulinorésistance

Maladies inflammatoires	Augmentation	Diminution	Résistance hépatique
Hypothyroïdie	Diminution	Diminution	<u>Complexes</u>
Hyperthyroïdie	Augmentation/ inchangée/diminution	Augmentation	La GH et l'IGF1 interviendraient dans la conversion périphérique de la T4L en T3L

Plusieurs études ont pensé aux différents moyens de s'affranchir de ces influences. Il a donc été évoqué :

- La mesure du taux de GH dans les urines de 24h (en cours d'étude). Cependant le taux de GH dans les urines est 1000 fois plus faible que dans le sang rendant difficile son analyse. (4) (25)
- La mesure de l'IGFBP3, mais elle n'apporterait pas de valeur diagnostique supplémentaire car elle nécessiterait aussi des intervalles de référence standardisés et ajustés au sexe et à l'âge. (4) (24)
- La mesure de l'ALS (Acid Labil Subunits). (4) En circulation, l'IGF1 et ses protéines porteuses (IGFBP3 et IGFBP5) forment, avec l'ALS, un complexe ternaire de 150 kDa, prolongeant la demi-vie de l'IGF1. (24) Toutefois, elle ne semble pas apporter d'information supplémentaire et reste une technique compliquée à réaliser. (24)
- La mesure de l'Alpha soluble Klotho, principalement exprimé dans les reins, le plexus choroïde et, dans une moindre mesure, dans l'hypophyse. Il a récemment été démontré qu'il était corrélé, dans l'acromégalie, positivement à la GH et l'IGF1. Ce dosage est intéressant lorsque la GH a dépassé ce seuil où l'IGF1 devient un marqueur moins fiable. Le second point intéressant est qu'il n'est pas influencé par le sexe ou l'IMC du patient, contrairement à la GH et l'IGF1. Des études supplémentaires seraient donc intéressantes pour déterminer l'utilisation de ce marqueur dans le diagnostic et le suivi de la pathologie. (24)

E. Traitements

L'objectif des traitements est d'améliorer les symptômes, réduire la taille de la tumeur, améliorer la morbidité, réduire la mortalité et éviter la rechute. (11)

On dit que la maladie est contrôlée si le taux d'IGF1 est normal, pour l'âge, et que la moyenne de GH sur cycle est inférieure à 1 ng/mL, ou que le nadir de GH à l'HGPO, est inférieur à 0.4 ng/mL, avec un test sensible de mesure de la GH. (4) (7) (21) (32)

Alors qu'en 2000, le seuil de GH, après test HGPO, était de 2.5 ng/mL, il a été abaissé à 1 ng/mL en 2010 puis à 0.4 ng/mL, du fait de techniques de dosage plus sensibles. (5)

Des valeurs d'IGF1 inférieures à 1.2 à 1.3 fois la limite supérieure de la norme sont considérées comme suffisantes pour parler de bon contrôle de la maladie. (3) (4)

Le bilan biologique doit être contrôlé au minimum 12 semaines après la chirurgie. (3)

Les données suggèrent que, même si la normalisation de l'IGF1 peut être retardée (jusqu'à 12 mois après la chirurgie d'exérèse), la normalisation du nadir de GH après HGPO, peut être observée dès une semaine après la chirurgie. (4)

1. Chirurgie d'exérèse de l'adénome par voie trans-sphénoïdale

Il s'agit du moyen le plus rapide pour abaisser les taux de GH mais l'efficacité de la chirurgie dépend de la taille de l'adénome, de sa localisation, du taux de GH en pré-opératoire (meilleure efficacité si taux de GH bas) et de l'expérience du chirurgien.

(11) (33) Ainsi, la chirurgie permet de guérir la majorité des patients ayant un micro-adénome bien limité, avec un taux de GH < 10 ng/mL (11) (6) voire même < 40 ng/mL. (10) Il s'agit du seul traitement pouvant entraîner la guérison du patient.

Environ 80% des patients ayant un micro-adénome, et 50% des patients ayant un macro-adénome normalisent leur taux d'IGF1, après la chirurgie d'exérèse. (10) (21) (32)

Un traitement par analogue de la somatostatine (SA) pourra être envisagé en pré-opératoire afin de faciliter le geste chirurgical en diminuant le volume tumoral.

La chirurgie semble intéressante, même s'il reste un reliquat en post-opératoire, car le traitement médical du reliquat d'adénome somatotrope apparaît alors plus efficace que celui d'un adénome somatotrope non opéré.

Un hypopituitarisme pré-existant à la chirurgie s'améliore dans 30% des cas, reste stable dans 50% des cas et se détériore dans 20% des cas. (10)

Les effets indésirables de la chirurgie sont, la plupart du temps, transitoires et la mortalité per-opératoire rare. On peut ainsi retrouver un diabète insipide, une fuite de liquide cérébro-spinal, une hémorragie ou une méningite dans 5% des cas. Leurs fréquences sont corrélées à la taille initiale de la tumeur, son invasivité et à l'expérience du chirurgien. (10)

2. Analogues de la Somatostatine de première génération

Les analogues de la Somatostatine sont le traitement médical de premier choix d'un patient acromégale si le sinus caverneux est envahi, si le patient est réticent à se faire opérer ou s'il présente des contre-indications à l'anesthésie générale. Il peut également être utilisé en post-opératoire si la chirurgie d'exérèse n'a pas permis de contrôle satisfaisant.

Plusieurs études, initialement favorables au traitement pré-opératoire par SA des macro-adénomes, n'ont montré finalement aucune différence en termes de contrôle de l'acromégalie, après chirurgie, entre les patients traités et non traités par SA en pré-opératoire. (11)

Les SA de 1^{ère} génération (*Octréotide* et *Lanréotide*) se lient avec une grande affinité aux récepteurs de la somatostatine de type 2, situés en grand nombre au sein de l'adénome somatotrope, et, dans une moindre mesure, aux récepteurs de la somatostatine de type 5 et permettent ainsi de supprimer la sécrétion de GH. L'Octréotide (Sandostatine®) est le premier à être commercialisé dans les années 80. (11)

Ils normalisent ainsi le taux d'IGF1 chez 50 à 80% des patients, (1) (10) (11) (21) abaissent le taux de GH en dessous de 5 ng/mL chez 60-70% des patients (11) et réduisent ou limitent l'augmentation du volume tumoral chez 20 à 70% des patients, (10) (11) avec la même efficacité pour l'Octréotide ou le Lanréotide. (11)

Les études tendent à prouver que les taux d'IGF1 s'améliorent avec la durée de traitement par analogues de la somatostatine. (11)

Les études laissent penser, qu'en première ligne thérapeutique, le traitement par SA est moins efficace que la chirurgie dans la normalisation biologique. (11)

La probabilité d'atteindre des concentrations normales de GH et d'IGF1 avec un traitement par SA est plus élevée chez les patients présentant des taux de GH plus faibles. (23)

Les principaux effets indésirables touchent la sphère gastrique, à type d'inconfort abdominal, de diarrhées, de constipation, ou de nausées. (10) Une lithiase biliaire asymptomatique est reportée chez 20 à 40% des patients du fait d'une réduction de la motilité de la vésicule biliaire et 1% des patients nécessitent une cholécystectomie. (10)

Les conséquences sur le métabolisme glucidique sont vraiment mineures. (11)

3. Analogue de la Somatostatine de deuxième génération

Le *Pasiréotide* (Signifor®) est un nouvel SA qui se fixe avec une haute affinité aux récepteurs de somatostatine de types 1, 2, 3 et surtout 5. (11)

En raison du profil de liaison aux récepteurs plus large, il apparaît avoir une efficacité environ 20% plus importante que les SA de 1^{ère} génération dans le contrôle des taux de GH et IGF1. (11) (34) C'est un traitement particulièrement intéressant en cas de

résistance aux SA de 1^{ère} génération, (11) puisque ce taux de résistance est de 45%, voire de 65% selon les études. (35)

Une résistance complète est définie par une absence de normalisation des valeurs de GH et d'IGF1 suite au traitement par SA, avec une diminution inférieure à 50% de ces valeurs en comparaison à celles avant la mise en route du traitement, sans rétrécissement de la tumeur. Il s'agit, le plus fréquemment, de patients présentant des adénomes hypophysaires de grande taille, avec une sécrétion importante de GH et d'IGF1. (36)

À la différence des patients sous SA de 1^{ère} génération, où seulement une minorité d'entre eux (15%) présente une légère hyperglycémie, environ 42% des patients, sous SA de 2^{ème} génération, développent une hyperglycémie et 24%, un diabète. (21) (37) Le principal mécanisme physiopathologique est une résistance accrue à l'insuline due à une lipolyse excessive. (37) Il est également rapporté une augmentation du métabolisme glucidique par activation des récepteurs de la somatostatine des cellules bêta-pancréatiques inhibant ainsi la production d'insuline, avec une prévalence de 70%.

4. Agonistes dopaminergiques

La Bromocriptine (Parlodel[®]) atténue les symptômes, réduit les taux de GH et normalise le taux d'IGF1 chez 10% des patients. (11)

La Cabergoline (Dostinex®) est mieux tolérée et plus efficace. Elle réduit les taux de GH en dessous de 2 ng/mL et normalise le taux d'IGF1 chez 30% des patients. (11)

Leur efficacité est moindre que dans les hyperprolactinémies et ils doivent, chez le patient acromégale, être utilisés à des doses plus élevées : de 2 à 4 mg/semaine pour la Cabergoline. (11) (20)

L'efficacité du traitement dépend du taux d'IGF1 initial, du taux initial de prolactine et de la durée de traitement. Ils sont donc recommandés en cas d'élévation modérée de l'IGF1, même s'ils peuvent se montrer efficaces en cas de taux élevé, dans de rares cas.

Une réduction tumorale est décrite, et ce, peu importe la nature mixte (GH-Prolactine), ou non, de l'adénome. (11)

5. Pegvisomant (Somavert®)

Il agit en périphérie, en bloquant le récepteur de la GH et empêchant alors sa dimérisation.

Il est utilisé en seconde ligne de thérapie, en cas d'efficacité insuffisante des SA.

Il permet de normaliser le taux d'IGF1 chez 85 à 90% des patients voire même 100% des patients, selon les études. (1) (10) (11) Étant donné que ce traitement empêche l'action de la GH, et non sa sécrétion, le dosage de GH ne peut être utilisé pour évaluer l'efficacité du traitement.

Il est décrit quelques cas d'augmentation de volume tumoral : l'étude ACROSTUDY, réalisée par l'équipe de Fleseriu, rapporte une majoration de la taille tumorale chez 3.7% des patients traités par Pegvisomant, sans qu'il ne soit possible d'affirmer, avec certitude, l'imputabilité du traitement. (38)

Un meilleur contrôle des taux de GH et IGF1 est obtenu en combinant le traitement par SA ou AD au Pegvisomant, en comparaison à l'utilisation seule des analogues. (11) (21)

L'effet secondaire le plus fréquent est l'apparition d'une cytolyse hépatique, la plupart du temps, asymptomatique et réversible à l'arrêt du traitement.

6. Radiothérapie centrée sur la tumeur

La principale indication est l'échec de la chirurgie d'exérèse hypophysaire associée à une inefficacité ou une intolérance aux traitements médicamenteux. Elle peut également être proposée dans le but de pouvoir stopper la prise au long cours d'un traitement médical.

Certaines radiothérapies permettent de limiter les dommages comme la radiochirurgie stéréotaxique, définie comme l'administration très précise d'un rayonnement sur la tumeur, généralement en une seule séance, minimisant la dose reçue par les structures neuronales critiques environnantes. (39) Elle permet un

contrôle des paramètres biologiques (GH et IGF1) dans 60% des cas et contrôle la croissance tumorale dans 90% des cas, en une dizaine d'années. (21) (40)

La principale complication est l'apparition d'un hypopituitarisme, risque se majorant avec le temps, et qui atteint 25 à 50% après 5 ans. (40)

Après radiochirurgie un taux de GH supérieur à 20 ng/mL, diminue de manière plus marquée en comparaison au taux d'IGF1 et ce, du fait du dépassement du seuil de GH et de la disparition de la relation linéaire entre la GH et l'IGF1. (23)

Des effets indésirables, plus rares, ont été rapportés à distance de la radiothérapie tels que : les AVC et les tumeurs cérébrales radio-induites (méningiomes, gliomes), avec une prévalence respectivement de 3% et 2%, justifiant la nécessité d'un suivi à long terme de ces patients. (20) (40) L'existence de troubles neurocognitifs a également été décrite chez certains patients. (40)

II. Matériel et méthodes

Nous avons évalué les données cliniques de 154 patients atteints d'acromégalie dont le diagnostic de la pathologie a été réalisé dans le service d'Endocrinologie du CHU de Lille entre 1999 et 2021. Il s'agit d'une étude observationnelle et descriptive, monocentrique, rétrospective.

Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- Diagnostic d'acromégalie posé au CHU de Lille, entre 1999 et 2021,
- Dosages de GH (cycle de GH et/ou après test à l'HGPO) et d'IGF1 disponibles au diagnostic et analysés au laboratoire du CHU de Lille,
- Adénome hypophysaire retrouvé sur un examen d'imagerie,
- Pour tous les patients opérés, l'examen anatomopathologique a confirmé le diagnostic d'adénome somatotrope,
- Le diagnostic d'acromégalie a été posé sur la base de caractéristiques cliniques et de preuves biochimiques d'hypersécrétion de GH.

Les patients inclus diagnostiqués acromégales, ont ainsi été divisés en 3 groupes :

- Forme non dissociée (IGF1 pathologique + nadir de GH pathologique et/ou cycle de GH pathologique)
- Forme dissociée « IGF1 élevée » (IGF1 pathologique + nadir de GH après HGPO et cycle de GH normaux)
- Forme dissociée « GH élevée » (IGF1 normale + nadir de GH après HGPO et/ou cycle de GH pathologiques)

Le nadir de GH plasmatique au cours d'un test HGPO est la valeur de GH la plus basse au cours de la période de 2h suivant l'administration de 75 grammes de glucose par voie orale.

Dans cette étude, un test HGPO est considéré comme pathologique, donc en faveur d'une acromégalie, si le nadir de GH est supérieur ou égal à 0.4 ng/mL.

Le cycle de GH est considéré comme pathologique si la moyenne de GH est supérieure ou égale à 2.5 ng/mL et/ou aucune valeur indosable de GH n'est retrouvée, sur un cycle prolongé.

Tableau 2 : Définition biologique des groupes et sous-groupes de l'étude.

	Forme non dissociée	Forme dissociée IGF1 élevée	Forme dissociée GH élevée
IGF1 (A)	Élevée	Élevée	Normale
GH nadir après HGPO (B)	≥ 0.4 ng/mL	< 0.4 ng/mL	≥ 0.4 ng/mL
Cycle GH (C)	Moyenne ≥ 2.5 ng/mL Et/Ou Absence de valeur indosable de GH	Moyenne < 2.5 ng/mL Et Au moins 1 valeur indosable de GH	Moyenne ≥ 2.5 ng/mL Et/ou Absence de valeur indosable de GH
Situations biologiques (A, B, C)	- A + B - A + C - A + B + C	- A + B + C	- A + B - A + C - A + B + C

Les critères d'exclusion étaient les suivants :

- Absence de dosage de GH (sur cycle ou HGPO) et/ou IGF1 disponibles,
- Adénomes somatotropes silencieux (examen anatomopathologique en faveur d'un adénome somatotrope mais sans sécrétion pathologique de GH ou d'IGF1 au diagnostic),
- Sécrétion ectopique de GH.

L'objectif de cette étude était ainsi de calculer la prévalence des formes dissociées (« IGF1 élevée » et « GH élevée ») et d'étudier les caractéristiques cliniques, morphologiques, thérapeutiques et anatomopathologiques de ces patients en comparaison aux patients acromégales non dissociés, ainsi que les complications potentielles en terme de retentissement clinique.

Pour chaque patient, les données suivantes ont été recueillies :

- Le sexe, l'âge et l'IMC au diagnostic de la pathologie,
- Les paramètres radiologiques de l'IRM hypophysaire (diamètre maximal de l'adénome, micro ou macroadénome hypophysaire, invasivité du sinus caverneux),
- Les symptômes décrits par le patient lui-même : sueurs, arthralgies, paresthésies, asthénie, augmentation du volume des doigts de mains et pieds, céphalées, troubles visuels subjectifs,
- Les signes cliniques observés par le médecin du service d'Endocrinologie ayant examiné le patient au moment du diagnostic de la pathologie, à savoir : faciès acromégale,

- La recherche de troubles visuels objectifs (altération du champ visuel lors d'un examen ophtalmologique réalisé par un ophtalmologue),
- Les caractéristiques histopathologiques de la pièce d'exérèse chez les patients acromégales opérés (immunohistochimie, Ki67, p53),
- Les thérapeutiques instaurées à savoir : l'introduction de traitements médicaux, avant et après la chirurgie (analogues de la Somatostatine de 1^{ère} ou 2^{ème} génération, agonistes dopaminergiques, Somavert[®]), la chirurgie d'exérèse de l'adénome (voie basse ou voie haute), la réalisation d'une radiothérapie complémentaire.

Les comorbidités suivantes, liées à l'acromégalie, ont été étudiées :

- L'hypertension artérielle évaluée grâce à un monitoring de la tension artérielle sur plus de 30 minutes. Les chiffres les plus élevés de la tension artérielle systolique (TAs) et de la tension artérielle diastolique (TAd) ont été relevés et arrondis à la dizaine près. Une hypertension artérielle est définie par une tension artérielle systolique supérieure ou égale à 140 mmHg et/ou une tension artérielle diastolique supérieure ou égale à 90 mmHg.
- L'existence d'une intolérance au glucose au moment du diagnostic, définie par une glycémie 2h après le test HGPO supérieure ou égale à 1.40 g/L et inférieure à 2 g/L. Le diagnostic de diabète a été posé si cette même glycémie était supérieure ou égale à 2 g/L. Les patients déjà connus diabétiques au moment du diagnostic n'ont pas bénéficié d'HGPO. Un dosage de l'Hémoglobine glyquée (HbA1c) a été fait de manière quasi-systématique.

- Le SAOS, pour lequel le diagnostic a été retenu si l'index d'apnées-hypopnées (IAH) était supérieur ou égal à 5/h, au cours d'un enregistrement polysomnographique.
- La présence d'un syndrome du canal carpien si les patients avaient déjà bénéficié auparavant d'une chirurgie, ou bien, s'ils avaient bénéficié d'une électromyographie.
- L'existence d'un goitre et/ou de nodules thyroïdiens dont l'évaluation a été échographique.
- La présence d'une cardiomyopathie hypertrophique, décrite sur une échocardiographie transthoracique (ETT).
- La présence de polypes coliques, retrouvés sur une coloscopie complète.

Analyse biologique

Les dosages de GH (cycle et/ou HGPO) et d'IGF1, au diagnostic de la pathologie, ont tous été réalisés au CHU de Lille.

Concernant le dosage de la GH, avant juillet 2007, la technique de dosage utilisée était une technique IRMA (Beckman-Coulter, référence IM1397), avec une limite de quantification de 0.24 mUI/L. Après juillet 2007, le dosage a été réalisé par chimiluminescence sur l'automate Dxl 800 (Beckman Coulter, référence 33580) avec une limite de quantification de 0.01 ng/mL.

1 mUI est considéré comme l'équivalent de 330 ng.

Les dosages sur IRMA et Dxl 800 ont été calibrés par rapport à la deuxième norme internationale 98/574 de l'Organisation Mondiale de la Santé.

44 dosages de GH du groupe « forme non dissociée » (33.3%) et aucun dosage du groupe « forme dissociée » (0%) ont été réalisés avec la technique IRMA. Tous les résultats de GH du groupe « forme dissociée » (100%) ont donc été obtenus avec le même automate, Dxl 800.

Tableau 3 : Techniques de dosage de la GH utilisées dans l'étude.

	Groupe « Forme non dissociée »	Groupe « Forme dissociée »
IRMA	44/132 = 33.3%	0/13 = 0%
Dxl 800	88/132 = 66.7%	13/13 = 100%

Concernant le dosage d'IGF1, avant juin 2015, les dosages ont été effectués par une technique IRMA (Beckman Coulter, référence A15729), avec une limite de quantification de 9.26 ng/mL, tandis que, depuis juin 2015, les dosages d'IGF1 sont réalisés par chimiluminescence sur l'automate iSYS (ImmunoDiagnosticSystem, référence IS-3900) avec une limite de quantification de 8.8 ng/mL.

Dans le groupe « forme non dissociée », il y a ainsi 87 patients (65.9%) pour lesquels l'IGF1 a été dosée en utilisant la technique de dosage IRMA et 45 patients (34.1%) pour lesquels la technique de dosage utilisée était iSYS.

Concernant le groupe « forme dissociée », 8 patients sur 13 ont bénéficié de la technique de dosage IRMA (61.5%) tandis que, pour 5 patients (38.5%), c'est l'automate iSYS qui a été utilisé pour doser l'IGF1.

Tableau 4 : Techniques de dosage de l'IGF1 utilisées dans l'étude.

	Groupe « Forme non dissociée »	Groupe « Forme dissociée »
IRMA	87/132 = 65.9%	8/13 = 61.5%
iSYS	45/132 = 34.1%	5/13 = 38.5%

Analyse statistique :

Les patients du groupe « IGF1 élevée » et ceux du groupe « GH élevée » ont ainsi été regroupés dans un même groupe, appelé « forme dissociée », pour faciliter l'analyse statistique du calcul de la prévalence et de la comparaison entre les deux groupes concernant le retentissement clinique, morphologique, thérapeutique et anatomopathologique.

Les variables qualitatives ont été décrites en termes d'effectifs et de pourcentages. Les variables quantitatives Gaussiennes ont été décrites en termes de moyennes et d'écart-types et les variables quantitatives non Gaussiennes ont été décrites en termes de médianes et d'intervalles interquartiles.

La normalité des distributions a été vérifiée par l'intermédiaire du test de Shapiro-Wilk. Les comparaisons entre les deux groupes ont été effectuées à l'aide du test t de Student pour les variables continues Gaussiennes, et du test de Mann-Whitney U pour les variables continues non Gaussiennes.

La comparaison entre une variable qualitative, à plus de deux modalités, et une variable quantitative a été étudiée à l'aide d'un test du Chi-deux (ou du test exact de Fisher si l'effectif est inférieur à 5).

Le seuil de significativité pour les tests bilatéraux a été fixé à 0.05.

Les analyses ont été réalisées à l'aide de GraphPad Prism version 7.00 (GraphPad Software, La Jolla California USA).

III. Résultats

Parmi les 154 patients, 9 patients ont été exclus car les dosages, soit de GH (sur cycle ou sur HGPO), soit d'IGF1 n'étaient pas disponibles rendant impossible l'analyse de l'étude.

Les 145 patients inclus diagnostiqués acromégales, ont ainsi été divisés en 2 groupes :

- Forme non dissociée = groupe A (IGF1 pathologique + nadir de GH pathologique et/ou cycle de GH pathologique) : comprenant 132 patients.

- Forme dissociée = groupe B :

- Sous-groupe « GH élevée » (IGF1 normale + nadir de GH après HGPO et/ou cycle de GH pathologiques) : comprenant 11 patients.

- Sous-groupe « IGF1 élevée » (IGF1 pathologique + nadir de GH après HGPO et cycle de GH normaux) : comprenant 2 patients.

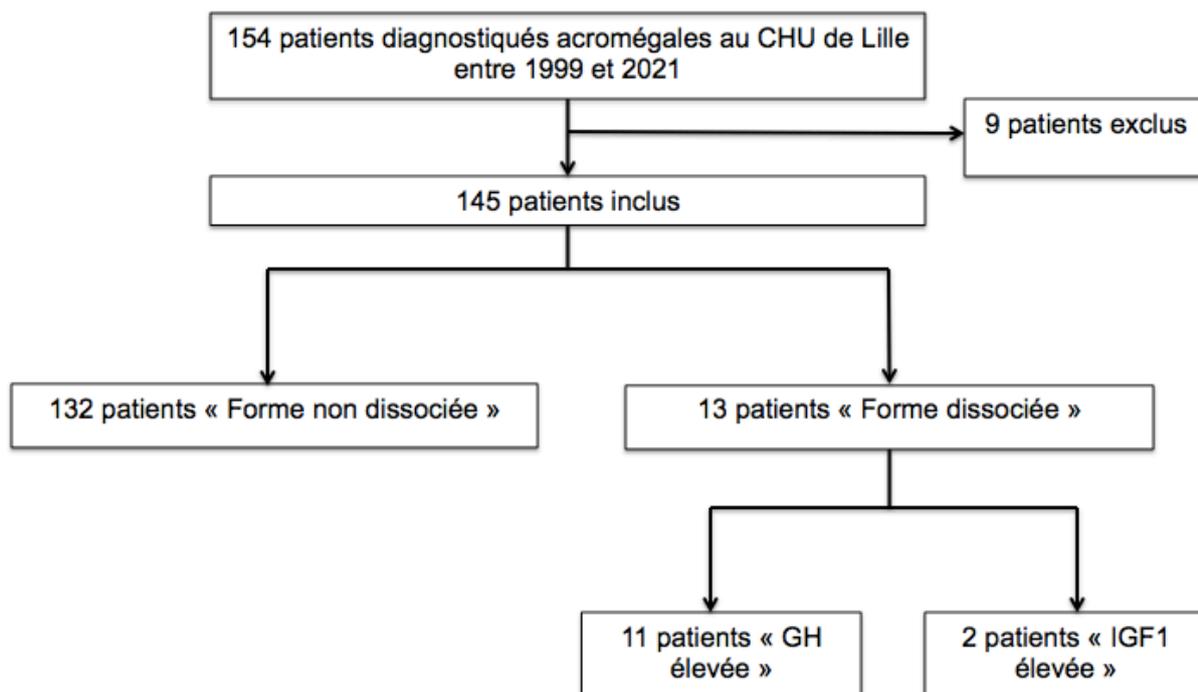


Figure 1 : Diagramme de flux de l'étude

Parmi l'ensemble des 145 patients inclus dans l'étude, 13 présentent une « forme dissociée », soit une prévalence de 8,9% (annexe 1).

Parmi les 13 patients du groupe « forme dissociée » (groupe B), la majorité des patients (92.31%) était de sexe féminin, soit 12 patientes. L'âge moyen au diagnostic était de 43.54 ans. L'IMC médian était de 24.9 kg/m². Le diagnostic a été fait fortuitement chez 30.77% des patients. Un macro-adénome hypophysaire a été identifié à l'IRM hypophysaire chez 69.23% des patients tandis qu'un micro-adénome a été retrouvé chez 30.77% des patients. Cet adénome hypophysaire était invasif vers le sinus caverneux chez 23.08% des patients et parmi ces derniers, tous mesuraient plus de 10 mm.

En ce qui concerne la **symptomatologie** présentée par ce groupe de patients (groupe B), plus de la moitié des patients (53.85%) souffrait de sueurs, d'arthralgies (54.55%), de paresthésies (61.54%), d'asthénie (84.62%) et de céphalées (69.23%). 33.33% des patients du groupe B présentaient des troubles visuels subjectifs mais des troubles ophtalmologiques ont été objectivés à l'examen ophtalmologique (champ visuel) chez 42.86% des patients. 38.46% des patients se plaignaient d'une modification de la taille de leurs doigts ou des pieds et un faciès acromégale a été mis en évidence chez 46.15% des patients du groupe B.

Tableau 5 : Caractéristiques cliniques des patients des groupes A et B et caractéristiques morphologiques de l'adénome hypophysaire.

	Forme non dissociée (Groupe A) n = 132	Forme dissociée (Groupe B) n = 13	p-value
Âge (Moyenne +/- DS, années)	47.59 +/- 14.96	43.54 +/- 15.92	0.36
Femmes, n (%)	73 (55.30)	12 (92.31)	0.0151
IMC (Médiane (Q1, Q3), kg/m ²)	28.2 (25.90, 32.80)	24.9 (21.95, 30.40)	0.0469
Diagnostic fortuit, n (%)	23 (17.97)	4 (30.77)	0.27
Macro-adénome, n (%)	103 (78.03)	9 (69.23)	0.49
Plus grand diamètre de l'adénome (Médiane (Q1, Q3),	17 (10, 26)	11.25 (5, 20.25)	0.09

mm)			
Invasivité sinus caverneux, n (%)	53 (41.09)	3 (23.08)	0.25
Sueurs, n (%)	82 (67.21)	7 (53.85)	0.37
Arthralgies, n (%)	67 (59.29)	6 (54.55)	0.76
Paresthésies, n (%)	41 (51.25)	8 (61.54)	0.56
Asthénie, n (%)	86 (76.79)	11 (84.62)	0.73
Faciès acromégale, n (%)	95 (84.82)	6 (46.15)	0.0008
Modifications taille mains/pieds, n (%)	104 (80.62)	5 (38.46)	0.0006
Céphalées, n (%)	70 (57.85)	9 (69.23)	0.43
Troubles visuels subjectifs, n (%)	25 (27.17)	3 (33.33)	0.71
Troubles visuels objectifs, n (%)	47 (61.04)	3 (42.86)	0.43

En ce qui concerne le **retentissement clinique** de la pathologie chez les patients ayant une forme dissociée (groupe B), 5/13 patients soit 38.46% avaient une **hypertension artérielle** au moment du diagnostic. Parmi ces patients hypertendus, 3 bénéficiaient d'au moins un traitement anti-hypertenseur. La pression artérielle systolique médiane était de 130 mmHg dans le groupe A et de 120 mmHg dans le groupe B. La pression artérielle diastolique médiane était de 80 mmHg dans les deux groupes.

Parmi les 13 patients du groupe B, le compte rendu d'échocardiographie trans-thoracique n'a pas été retrouvé pour 6 d'entre eux. Un patient avait une **cardiopathie** à type d'hypertrophie myocardique. L'examen était normal chez les 6 autres patients.

2 patients parmi les 13 patients du groupe B étaient **diabétiques** au diagnostic soit une prévalence de 15.38%. Pour l'un d'entre eux, le diagnostic a été posé au cours de l'HGPO réalisée au CHU de Lille au moment du diagnostic. Pour le deuxième patient, le diagnostic de diabète avait été posé plusieurs années avant celui de l'acromégalie, et était traité par anti-diabétiques oraux. 1 patient présentait une intolérance aux hydrates de carbone.

3 patients, parmi ces 13 patients, ont été opérés d'un syndrome du **canal carpien**.

Le compte rendu d'un examen par coloscopie a été retrouvé chez 6 patients du groupe B. Parmi ces 6 patients, des **polypes coliques** ont été mis en évidence chez deux d'entre eux, soit une prévalence de 33.33%.

6 patients du groupe B ont bénéficié d'une échographie thyroïdienne. Un **goitre** et des **nodules thyroïdiens** ont été identifiés chez 2 patients soit une prévalence de 33.33%. Aucun compte rendu échographique thyroïdien n'a été retrouvé pour les 7 autres patients.

Il a été mis en exergue un **syndrome d'apnée du sommeil** chez 5 des 6 patients ayant bénéficié d'une polysomnographie soit 83.33% des patients du groupe B.

Il a été retrouvé une **pathologie cancéreuse** chez 2 patients sur 13, à type de cancer du col de l'utérus et de leucémie, cancers pour lesquels le diagnostic a été posé des années avant celui de l'acromégalie.

Tableau 6 : Retentissement clinique de la pathologie dans les groupes A et B

	Forme non dissociée (Groupe A) n = 132	Forme dissociée (Groupe B) n = 13	p-value
HTA, n (%)	75 (58.59)	5 (38.46)	0.16
Pression artérielle systolique, (Médiane (Q1, Q3), mmHg)	130 (116, 140)	120 (110, 120)	0.0315
Pression artérielle diastolique, (Médiane (Q1, Q3), mmHg)	80 (70, 90)	80 (67, 80)	0.10
Patients traités par anti-HTA, n (%)	57 (43.85)	3 (23.08)	0.24
Cardiopathie, n (%)	35 (30.97)	1 (14.29)	0.67
Diabète, n (%)	36 (27.27)	2 (15.38)	0.51
HbA1c, (Médiane (Q1, Q3), %)	5.8 (5.4, 6.3)	5.7 (5.2, 6.0)	0.34
Intolérance aux hydrates de carbone, n (%)	21 (16.67)	1 (10.00)	0.90
Syndrome du canal carpien, n (%)	31 (24.80)	3 (23.08)	0.54
Polypes coliques, n (%)	42 (44.21)	2 (33.33)	0.69
Goitre, n (%)	73 (65.18)	2 (33.33)	0.19
Nodules thyroïdiens, n (%)	69 (64.49)	2 (33.33)	0.19
SAOS, n (%)	64 (77.11)	5 (83.33)	0.90
Cancer, n (%)	15 (11.63)	2 (15.38)	0.66

Concernant les **résultats biologiques hormonaux** ayant permis de poser le diagnostic d'acromégalie, l'**IGF1** en ULN médian était de 245% dans le groupe A tandis qu'il était de 112% dans le groupe B (en comprenant uniquement les 2 patients de forme « IGF1 élevée », porteurs d'un micro-adénome hypophysaire) ou de 64% (en comprenant les 13 patients dissociés, y compris les 11 patients avec une IGF1 normale pour l'âge).

La **médiane de GH nadir à l'HGPO** était de 5.15 ng/mL dans le groupe A et de 0.91 ng/mL dans le groupe B.

Concernant le **cycle de GH**, la **médiane de GH maximale** dans le groupe A était de 10.80 ng/mL et de 2.81 ng/mL dans le groupe B. La **médiane de GH minimale** était de 6.19 ng/mL dans le groupe A et de 0.80 ng/mL dans le groupe B.

La **médiane de la moyenne de GH**, au cours du cycle, était de 7.17 ng/mL dans le groupe A et de 2.07 ng/mL dans le groupe B (en comprenant uniquement les 11 patients de forme « GH élevée ») ou de 1.26 ng/mL (en comprenant les 13 patients dissociés, y compris les 2 patients avec une moyenne de GH normale).

35.61% et 30.77% des patients, présentaient une **hyperprolactinémie** associée, respectivement dans les groupes A et B. Au moins un **déficit anté-hypophysaire** associé a été retrouvé chez plus de la moitié des patients dans les deux groupes.

Tableau 7 : Résultats biologiques hormonaux des patients des groupes A et B

	Forme non dissociée (Groupe A) n = 132	Forme dissociée (Groupe B) n = 13	p-value
IGF1 en ULN (Médiane, (Q1, Q3), %)	245 (173.3, 323.8)	64* (56.0, 93.5)	0.0001
GH nadir HGPO (Médiane, (Q1, Q3), ng/mL)	5,15 (1.40, 13.36)	0,91 (0.35, 2.68)	0.0021
GH min cycle (Médiane, (Q1, Q3), ng/mL)	6.19 (1.73, 18.24)	0.80 (0.40, 3.03)	0.0003
GH max cycle (Médiane, (Q1, Q3), ng/mL)	10.80 (2.86, 30.88)	2.81 (1.36, 4.73)	0.0040
GH moy cycle (Médiane, (Q1, Q3), ng/mL)	7.17 (2.39, 23.80)	1,26** (0.75, 3.66)	0.0002
Hyperprolactinémie, n (%)	47 (35.61)	4 (30.77)	0.90
Déficits AH associés, n (%)	68 (51.52)	7 (53.85)	0.90

* La médiane d'IGF1 en ULN du sous-groupe « IGF1 élevée » était de 112% (p = 0.0001)

** La médiane de la moyenne de GH sur cycle du sous-groupe « GH élevée » était de 2.07 ng/mL (p = 0.0023)

A propos des différents traitements proposés, on distingue le pré et post-opératoire des patients selon s'ils ont bénéficié d'une **chirurgie d'exérèse** de l'adénome, ou non.

78.79% et 76.92% des patients du groupe A et du groupe B, respectivement, ont eu recours à la chirurgie.

Parmi les patients opérés, il persistait un **reliquat tumoral** chez 64.40% des patients du groupe A et 60.00% des patients du groupe B.

Cette chirurgie a été complétée par une **radiothérapie** chez 10.61% des patients du groupe A et aucun patient du groupe B.

Tableau 8 : Proportion de patients des groupes A et B ayant bénéficié d'une chirurgie d'exérèse de l'adénome hypophysaire ou d'une radiothérapie.

	Forme non dissociée (Groupe A) n = 132	Forme dissociée (Groupe B) n = 13	p-value
Chirurgie, n (%)	104 (78.79)	10 (76.92)	0.90
Reliquat tumoral post-op, n (%)	67 (64.40)	6 (60.00)	0.82
Radiothérapie, n (%)	14 (10.61)	0 (0)	0.62

Concernant le **traitement pré-opératoire**, 61.54% des patients du groupe A ont reçu un traitement par SA de 1^{ère} génération, 12.50% un traitement par agoniste dopaminergique, 2.88% un traitement par SA de 2^{ème} génération et aucun patient n'a reçu de traitement par Somavert®. 37 sur 104 patients opérés, soit 35.58% des patients du groupe A, n'ont pas reçu de traitement médical en pré-opératoire.

Dans le groupe B, 30.00% des patients ont bénéficié d'un traitement par SA de 1^{ère} génération. Aucun patient du groupe B n'a reçu, en pré-opératoire, de traitement par AD, SA de 2^{ème} génération ou de Somavert®. 5 sur 10 patients opérés, soit 50.00% des patients du groupe B n'ont pas reçu de traitement médical en pré-opératoire.

Tableau 9 : Traitements médicaux pré-opératoires des patients des groupes A et B

	Forme non dissociée (Groupe A) n = 104/132	Forme dissociée (Groupe B) n = 10/13	p-value
SA 1 ^{ère} génération, n (%)	64 (61.54)	3 (30.00)	0.09
AD, n (%)	13 (12.50)	0 (0)	0.60
SA 2 ^{ème} génération, n (%)	3 (2.88)	0 (0)	0.90
Somavert®, n (%)	0 (0)	0 (0)	0.90
Absence de traitement médical, n (%)	37 (35.58)	5 (50.00)	0.49

Concernant le **traitement post-opératoire**, dans le groupe A, 51.92% des patients ont été traités par SA de 1^{ère} génération, 30.77% par agoniste dopaminergique, 12.50% par SA de 2^{ème} génération et 13.46% par Somavert®. 43 patients du groupe A (41.34%) n'ont pas reçu de traitement médical après la chirurgie d'exérèse et aucun reliquat tumoral n'a été retrouvé sur l'imagerie hypophysaire chez 32/43 de ces patients soit 74.42% d'entre eux.

Dans le groupe B, 50.00% des patients ont bénéficié en post-opératoire, d'un traitement par SA de 1^{ère} génération, 10.00% par AD. Aucun des patients de ce groupe n'a bénéficié de traitement par SA de 2^{ème} génération ou Somavert®, en post-opératoire. 5 patients du groupe B (50.00%) n'ont pas reçu de traitement médical après la chirurgie d'exérèse et aucun reliquat tumoral n'a été retrouvé sur l'imagerie hypophysaire chez 3/5 de ces patients soit 60% d'entre eux.

Tableau 10 : Traitements médicaux post-opératoires des patients des groupes A et B

	Forme non dissociée (Groupe A) n = 104/132	Forme dissociée (Groupe B) n = 10/13	p-value
SA 1 ^{ère} génération, n (%)	54 (51.92)	5 (50.00)	0.90
AD, n (%)	32 (30.77)	1 (10.00)	0.28
SA 2 ^{ème} génération, n (%)	13 (12.50)	0 (0)	0.60
Somavert®, n (%)	14 (13.46)	0 (0)	0.61
Absence de traitement médical, n (%)	43 (41.34)	5 (50.00)	0.74

Dans le groupe A, le **Ki67** était disponible chez 71 sur 104 patients opérés. Il était supérieur ou égal à 3% chez 18.31% des 71 patients.

Le **p53** était disponible chez 53 sur 104 patients opérés. Il était supérieur ou égal à 2% chez 22.64% des 53 patients.

Dans le groupe B, le Ki67 était disponible chez 9 patients parmi les 10 opérés. Il était supérieur ou égal à 3% chez 33.33% des 9 patients. Le p53 était disponible chez 7 patients sur les 10 opérés. Il était supérieur ou égal à 2% chez 28.57% de ces 7 patients.

On retrouvait une immunohistochimie positive pour la GH et la prolactine chez 34.15% des patients du groupe A et 27.27% des patients du groupe B. Pour tous les patients opérés, l'immunohistochimie était positive pour la GH (critère d'inclusion).

Tableau 11 : Résultats anatomopathologiques de la pièce d'exérèse de l'adénome hypophysaire des patients des groupes A et B.

	Forme non dissociée (Groupe A) n = 104/132	Forme dissociée (Groupe B) n = 10/13	p-value
p53			0.66
≥ 2, n (%)	12 (22.64)	2 (28.57)	
< 2, n (%)	41 (77.36)	5 (71.43)	
Ki67			0.37
≥ 3, n (%)	13 (18.31)	3 (33.33)	
< 3, n (%)	58 (81.69)	6 (66.67)	
Adénome GH-prolactine, n (%)	28 (34.15)	3 (27.27)	0.75

La **dernière évaluation hormonale** du taux d'IGF1, réalisée par le patient, a été relevée afin de pouvoir établir le **taux de guérison** dans chacun des groupes, défini par une IGF1 normale pour l'âge et le sexe, soit un ULN < 100%, chez les patients opérés, sans traitement médical post-opératoire.

Le **taux de rémission** est défini par une IGF1 normale pour l'âge et le sexe, soit un ULN < 100%, chez les patients non opérés et opérés, bénéficiant d'un traitement médical en post-opératoire.

Ce dosage d'IGF1 a pu être réalisé soit au CHU de Lille soit dans un laboratoire de ville.

La durée médiane de suivi était de 9 ans dans le groupe A et 7 ans dans le groupe B.

35 sur 104 patients opérés du groupe A (33.65%) et 5 sur 10 patients opérés du groupe B (50.00%) étaient considérés comme « guéris » de leur pathologie, en se basant sur le critère précédemment décrit.

Concernant le taux de rémission, 65/132 patients du groupe A (49.24%) et 6/13 patients du groupe B (46.15%) étaient considérés comme en rémission.

Au total, les traitements médicaux et chirurgicaux ont permis une diminution des niveaux de sécrétion de GH/IGF1 chez 75.76% des patients du groupe A et 84.62% des patients du groupe B.

Tableau 12 : Taux de guérison et de rémission des patients des groupes A et B lors de la dernière évaluation biologique hormonale.

	Forme non dissociée (Groupe A) n = 132	Forme dissociée (Groupe B) n = 13	p-value
Chirurgie, n (%)	104 (78.79)	10 (76.92)	0.90
Durée de suivi depuis le diagnostic (Médiane, (Q1, Q3), années)	9 (6, 14)	7 (4.5, 14)	0.45
Guérison, n (%)	35 (33.65)	5 (50.00)	0.32
Rémission, n (%)	65 (49.24)	6 (46.15)	0.83
Guérison et rémission, n (%)	100 (75.76)	11 (84.62)	0.73
Absence de contrôle de la maladie, n (%)	32 (24.24)	2 (15.38)	0.73

IV. Discussion

A. Comparaison entre les groupes A et B

Parmi les 145 patients diagnostiqués acromégales au CHU de Lille entre 1999 et 2021, 13 patients présentaient une « forme dissociée » au diagnostic, ce qui équivaut à une prévalence de 8.9%. La forme dissociée prédominante était la forme « GH élevée » et concernait 11 patients sur 13 soit 84.61% des patients du groupe B.

Les caractéristiques cliniques, biologiques, thérapeutiques et anatomopathologiques des 13 patients du groupe « forme dissociée » sont décrites en annexe 1.

Il est fréquent de retrouver des formes discordantes entre ces deux dosages et les données de la littérature indiquent que jusqu'à 45% des patients peuvent présenter une telle discordance biologique. (5) (41) (42) Les mécanismes qui sous-tendent cette divergence ne sont pas toujours compris. (43)

Il est important de se rappeler que les études qui étudient la prévalence de ces « formes dissociées » utilisent des seuils de nadir de GH, au cours de l'HGPO, différents puisque ce seuil est en constante évolution depuis de nombreuses années, en raison de l'amélioration de la sensibilité des techniques de dosages hormonaux.

Une revue systématique de la littérature, comprenant 39 études, avec un total de 7071 patients acromégales, a reporté un taux de 25% de discordance avec une prévalence plus importante de la forme « IGF1 élevée », forme également majoritaire dans l'étude de Machado et al. (6) (42) (44)

Dans notre étude, c'était la forme « GH élevée » qui prédominait, tout comme l'article de Turgay Cerit et al., où, sur 63 patients acromégales, 19% appartenaient au groupe « GH élevée » et 7.9% au groupe « IGF1 élevée ». Le cut-off de GH utilisé était celui de 0.4 ng/mL après HGPO, comme pour notre étude. (45)

Concernant le suivi des patients acromégales, l'équipe d'Alexopoulou rapportait un taux de 25% de discordance mais se basait seulement sur une moyenne de GH sur cycle inférieure à 2 ng/mL. (29)

La forme « GH élevée » était également majoritaire, dans l'étude de Campana et al. de 2021, avec une prévalence de 43%, mais l'équipe s'intéressait aussi au suivi hormonal des patients, et non pas au diagnostic de la maladie. (5)

Il est décrit que cette prévalence se majore suite à l'introduction d'un traitement par SA, comme par exemple dans la revue de Kanakis et al. où elle passe alors de 22 à 33% ou encore celle de Machado et al., où elle augmente de 13.7% à 33.3% (42) (44) D'autres études ont également montré que le traitement par SA était susceptible d'entraîner des valeurs discordantes pouvant même aller jusqu'à 43%. (46)

En effet, on peut supposer, qu'avec le traitement par SA, un plus grand nombre de patients atteint des taux de GH et d'IGF1 proches du seuil « normal » ce qui augmente les chances de retrouver des valeurs discordantes. (42)

Dans notre étude, il n'a pas été mis en évidence de différence significative concernant l'âge moyen au diagnostic de la pathologie ($p = 0.36$), qui correspond à la moyenne d'âge décrite dans la littérature. (1)

Que ce soit dans le groupe A ou dans le groupe B, la majorité des patients était des femmes, avec une proportion plus importante dans le groupe B puisqu'elles représentaient 92.31% des patients contre 55.30% dans le groupe A, avec une différence significative entre les deux groupes ($p = 0.0151$). Cependant, la question de savoir si l'acromégalie est influencée par le sexe reste encore débattue. Une prédominance féminine a été rapportée bien que la majorité des registres provient de registres démontrant une faible prévalence de la maladie, ce qui pourrait indiquer un sous-diagnostic d'un sous-groupe de patients. (2)

Cette proportion plus élevée de femmes dans le groupe « forme dissociée » pourrait suggérer l'implication des oestrogènes dans la discordance biologique entre la valeur de GH et celle d'IGF1, nécessitant alors d'appliquer des seuils différents de GH entre l'homme et la femme. (29) En effet, les femmes pré-ménopausées sécrètent beaucoup plus de GH que les hommes sains, ou, les femmes post-ménopausées, pour atteindre des niveaux d'IGF1 similaires. D'ailleurs, une étude récente réalisée au CHU de Lille, mais non publiée, a mis en évidence que l'utilisation d'un seuil de GH de 1 ng/mL lors du test HGPO, chez les femmes sous oestrogènes par voie orale, serait alors plus appropriée. Cette résistance relative à la GH est due aux effets directs des oestrogènes, surtout de synthèse, sur la production hépatique d'IGF1. Des seuils de GH spécifiques à l'âge, au sexe et à l'IMC du patient nécessitent ainsi d'être développés. (27) (29) (44)

Dans l'étude de Machado et al., aucune différence significative au diagnostic n'a été constatée entre le sexe et l'âge des patients du groupe « forme dissociée » et ceux de « forme non dissociée ». A noter, dans cette étude, que parmi les 7 patients du

groupe « forme dissociée », 6 étaient des femmes soit une prévalence de 85.7%.
(39)

Nous avons retrouvé une différence significative entre les deux groupes concernant l'IMC des patients au diagnostic ($p = 0.0469$), avec un IMC médian plus élevé dans le groupe A (28.2 kg/m^2) que dans le groupe B (24.9 kg/m^2), sans que cela ne soit rapporté dans la littérature.

L'étude de Matta et al., n'a pas retrouvé de différence significative concernant l'âge, le sex-ratio et l'IMC entre les patients du groupe « divergents » (IGF1 élevée et GH normale), en comparaison aux patients « non divergents, non contrôlés » (IGF1 élevée, GH élevée, sous SA). (43)

Le **diagnostic a été fortuit** (imagerie réalisée dans un contexte de sinusites à répétition, de vertiges, de traumatisme crânien, de surveillance d'une névralgie trijéminal...) chez 17.97% des patients du groupe A et 30.77% des patients du groupe B, sans significativité ($p = 0.27$). La majorité des adénomes hypophysaires somatotropes sont des **macro-adénomes** hypophysaires puisqu'ils représentent 78.03% des adénomes du groupe A et 69.23% des adénomes du groupe B, sans différence significative ($p = 0.49$). Ceci est également retrouvé dans la littérature où ils sont majoritaires et représentent 70% des adénomes hypophysaires somatotropes (3) (7), et ce peu importe l'existence d'une dissociation biologique entre la GH et l'IGF1. (29) (32)

La prévalence, plus importante, d'adénomes hypophysaires de plus grande taille dans le groupe A pourrait expliquer, en partie, le nombre moins important de diagnostic fortuit dans ce même groupe, en comparaison au groupe B.

Concernant **l'invasivité des sinus caverneux**, la différence n'était pas significative entre les deux groupes ($p = 0.25$) même si les sinus caverneux étaient envahis plus fréquemment dans le groupe A (41.09%) que le groupe B (23.08%).

À noter que 98% des adénomes hypophysaires du groupe A et 100% des adénomes hypophysaires du groupe B, envahissant les sinus caverneux, étaient des macro-adénomes.

Dans l'étude de Brzana et al., ce sont les sinus caverneux des patients du groupe « forme dissociée » qui sont le plus touchés (30% vs 12.5%), ce qui est associé à une prévalence des macro-adénomes hypophysaires plus importante dans ce groupe-ci. (32) Aucune différence significative n'a été mise en évidence dans l'étude d'Alexopoulou et al. (29)

À propos de la **symptomatologie** des patients acromégales, il n'a pas été retrouvé de différence significative entre les groupes A et B concernant la prévalence des sueurs ($p = 0.37$), des arthralgies ($p = 0.76$), des paresthésies ($p = 0.56$), de l'asthénie ($p = 0.73$), des céphalées ($p = 0.43$), des troubles visuels subjectifs ($p = 0.71$) ou objectifs ($p = 0.43$).

Les proportions de ces symptômes correspondent à ce qui a été retrouvé dans la littérature où il est décrit que 30 à 70% des patients acromégales souffrent d'arthralgies (6) (8) et 20 à 50% de paresthésies. (1) (6) Les équipes de Brzana et Subbarayan décrivent une prédominance des patients asymptomatiques lorsque les

dosages hormonaux sont dissociés, ce que nous n'avons pas retrouvé dans notre étude. (19) (32) A noter que, dans l'étude de Subbarayan et al., parmi les 34 patients du groupe « IGF1 élevée », seulement 5 patients ont été opérés et l'immunomarquage était systématiquement négatif pour la GH. (19)

Nous avons relevé une différence significative entre les groupes A et B concernant deux aspects physiques : le faciès acromégale ($p = 0.0008$) et la modification de la taille des mains et des pieds ($p = 0.0006$), sans que cela ne soit retrouvé dans la littérature. Il est tout de même important de noter que l'appréciation de l'aspect du visage du patient reste propre à chaque médecin et subjective.

Nous avons également effectué un comparatif des différents **retentissements cliniques** de cet excès de sécrétion d'hormone de croissance.

Aucune différence significative n'a été retrouvée entre les groupes A et B concernant la prévalence de l'HTA ($p = 0.16$), des cardiopathies hypertrophiques ($p = 0.67$), du diabète ($p = 0.51$), de l'intolérance aux hydrates de carbone ($p = 0.90$), du syndrome du canal carpien ($p = 0.54$), des polypes coliques ($p = 0.69$), du goitre thyroïdien ($p = 0.19$), des nodules thyroïdiens ($p = 0.19$), du SAOS ($p = 0.90$) et des pathologies cancéreuses ($p = 0.66$).

Une différence significative a été retrouvée, par ailleurs, entre les deux groupes concernant la pression artérielle systolique pour laquelle la médiane apparaît plus élevée dans le groupe « forme non dissociée » que le groupe « forme dissociée » ($p = 0.0315$). Il n'a pas été retrouvé de publication dans la littérature à ce sujet. Il n'a pas été relevé de différence significative entre ces groupes à propos de la pression artérielle diastolique ($p = 0.10$).

Concernant la prévalence de l'hypertension artérielle, du diabète et du SAOS, ces résultats sont appuyés par l'étude de Matta et al., dans laquelle il n'a également pas été retrouvé de différence significative entre les patients du groupe « divergents » (IGF1 élevée et GH normale), en comparaison aux patients « non divergents, non contrôlés » (IGF1 élevée, GH élevée, sous SA). A noter tout de même, que la différence était significative concernant ces caractéristiques entre les patients du groupe « divergents » et ceux « non divergents, contrôlés sous SA » (IGF1 normale et GH normale). (43)

À ce jour, il n'a pas été retrouvé d'autre étude dans la littérature comparant le retentissement clinique de l'acromégalie entre des patients présentant une dissociation biologique entre la GH et l'IGF1 et des patients ne présentant pas une telle discordance.

À propos des **résultats biologiques hormonaux**, la médiane d'IGF1 en ULN était significativement plus élevée dans le groupe A (245%) que dans le groupe B (112%), après exclusion des 11 patients de ce groupe ayant une IGF1 normale pour l'âge ($p = 0.0001$). Il est d'ailleurs rapporté dans la littérature, à plusieurs reprises, que les patients présentant une discordance hormonale entre la GH et l'IGF1 (forme « IGF1 élevée »), avaient des taux d'IGF1 peu augmentés, inférieurs à deux fois la normale. (4) (19) (32) Ce résultat est tout de même à interpréter avec prudence au vu du faible nombre de patients inclus.

Concernant les dosages de GH, les médianes des taux de GH (nadir de GH après HGPO ou GH moyenne, minimale ou maximale sur cycle) étaient

significativement différentes entre le « groupe non dissocié » et le « groupe dissocié », comme attendues (respectivement, $p = 0.0021$, $p = 0.0002$, $p = 0.0003$, $p = 0.0040$).

Pour la médiane de la moyenne de GH sur cycle, en excluant les 2 patients du sous-groupe « IGF1 élevée », la différence restait significative entre les groupes A et B ($p = 0.0023$).

Ces résultats laissent penser que, les adénomes hypophysaires somatotropes, s'exprimant par une dissociation biologique hormonale, sécrètent un taux d'hormone de croissance moindre, en comparaison aux adénomes hypophysaires somatotropes pour lesquels les deux paramètres biologiques ne sont pas discordants, sans que cela ne semble avoir de répercussion significative sur le retentissement clinique des patients puisqu'il n'a pas été retrouvé de différence significative entre les deux groupes.

Sur le plan biologique, aucun dosage hormonal ne permet de différencier une anomalie de synthèse de la GH par l'adénome, la présence de GH à activité biologique réduite, ou bien l'existence d'une résistance à la GH, au niveau de ses récepteurs hépatiques.

En ce qui concerne les autres dosages hormonaux, la proportion d'**hyperprolactinémies** ou de **déficits anté-hypophysaires** associés était presque similaire entre les deux groupes, n'entraînant pas de différence significative ($p = 0.90$). Dans la littérature, on peut retrouver ce résultat qui est comparable entre le « groupe dissocié » et le « groupe non dissocié » dans l'étude d'Alexopoulou et al.

(29) La proportion d'hyperprolactinémie associée est similaire à celle retrouvée dans les différentes publications, qui est alors d'environ 25%. (1) (3) (7)

78.79% des patients du groupe A et 76.92% des patients du groupe B ont bénéficié d'une **chirurgie d'exérèse** de l'adénome hypophysaire, soit une différence non significative ($p = 0.90$). Il n'existe donc pas de différence significative dans l'approche thérapeutique des patients présentant une dissociation biologique hormonale au diagnostic ou, un tableau plus franc. Pour l'ensemble des patients, le traitement de 1^{ère} intention reste donc la chirurgie, si la taille de l'adénome et sa localisation le permettent.

Suite à la chirurgie, persistait un **reliquat tumoral** hypophysaire chez 64.40% des patients du groupe A et 60% des patients du groupe B. Parmi les patients porteurs d'un reliquat tumoral, 59/67 patients du groupes A (88.06%) et l'ensemble des patients du groupe B avaient été opérés d'un macro-adénome hypophysaire. La différence était non significative ($p = 0.82$), tout comme dans l'étude de Brzana. (32)

En termes de **résultats anatomopathologiques**, l'adénome était **mixte GH-Prolactine** chez 34.15% des patients du groupe A et 27.27% des patients du groupe B, soit une minorité de tumeurs concernées, sans différence significative ($p = 0.75$). L'équipe de Brzana, au contraire, décrit une prépondérance des tumeurs mixtes GH-prolactine, malgré des taux de prolactine normaux, dans le « groupe dissocié ». (32) Les tumeurs hypophysaires somatotropes du « groupe dissocié » ne semblaient pas être plus « agressives » puisque la proportion des tumeurs porteuses d'un **Ki67** $\geq 3\%$

était non significative entre les deux groupes ($p = 0.37$). Il n'a pas été retrouvé de résultats dans la littérature à ce sujet.

En **pré-opératoire**, la proportion de patients traités par SA de 1^{ère} génération ($p = 0.09$) et AD ($p = 0.60$) entre les deux groupes n'était pas significativement différente. La proportion de patients traités par SA dans le groupe B (30.00%) était, cependant, considérablement moins élevée en comparaison au groupe A (61.54%). Dans leurs expériences, les équipes de Subbarayan et de Machado, n'ont pas rapporté, non plus, de différence significative entre la « forme dissociée » et la « forme non dissociée » sur la proportion d'utilisation des SA par les patients. (19) (42)

La différence de prévalence des macro-adénomes hypophysaires n'était, certes, pas significativement différente entre les groupes A et B ($p = 0.49$), mais, lorsqu'il était porté une attention plus fine au plus grand diamètre médian de l'adénome, nous pouvions noter que celui-ci était de 11.25 mm dans le groupe B et de 17 mm dans le groupe A ($p = 0.09$). Cette différence pourrait ainsi expliquer la raison pour laquelle le recours à la chirurgie, en première intention, sans bénéficier au préalable d'un traitement médical par SA, était majoritaire dans le groupe B.

Nous n'avons pas constaté non plus de différence significative entre la proportion de patients traités, en pré-opératoire, par SA de 2^{ème} génération ou par Somavert® ($p = 0.90$).

Il semble important de souligner que ces traitements sont utilisés en 2^{ème} intention, en cas d'inefficacité, de résistance ou d'intolérance aux SA de 1^{ère} génération, ne

permettant alors pas de suggérer une plus grande aisance à contrôler la pathologie en cas de discordance biologique hormonale.

L'absence de différence significative concernant le **taux de guérison** ($p = 0.32$) et le **taux de rémission** ($p = 0.83$) entre les groupes A et B ne permet également pas de supposer une facilité plus grande de contrôle de la maladie dans le « groupe dissocié ». L'équipe de Sakhnova affirme pourtant que ces patients sont plus difficiles à traiter pour obtenir une guérison de la pathologie. (41)

Les données sur les taux de rémission et de guérison sont très controversées et difficiles à interpréter en raison des différents profils des patients, des différentes durées de suivi et des différentes durées de traitement médical.

Le résultat fusionné des taux de guérison et de rémission du groupe A (75.76%) et du groupe B (84.62%) laisse penser que la morbidité et la mortalité sont améliorées dans les deux groupes, sans différence significative ($p = 0.73$). Nous pouvons supposer que ce taux restait plus élevé dans le groupe B, probablement du fait que les adénomes du groupe A étaient plus volontiers de grande taille (médiane du plus grand diamètre de l'adénome de 17 mm vs 11.25 mm), et envahissaient plus fréquemment les sinus caverneux (41.09% vs 23.08%).

Au cours de la dernière évaluation biologique hormonale, 32 patients du groupe A (24.24%) avaient un taux d'IGF1 en ULN supérieur ou égal à 100%. Pour 9 de ces patients, ce taux était supérieur ou égal à 120%.

Dans le groupe B, 2 patients (15.38%) présentaient, au cours de cette dernière évaluation biologique, un taux d'IGF1 en ULN supérieur ou égal à 100%. Ces taux étaient de 118% et 122%. Ces 2 patients appartenaient au groupe « IGF1 élevée ».

Dans cette étude, l'IGF1 était considérée comme normale si l'ULN était inférieur à 100%. Dans les publications plus récentes, une IGF1 en ULN inférieure à 120%, est considérée comme satisfaisante.

En se basant sur ce dernier critère, la maladie semblait alors insuffisamment contrôlée chez 9 patients du groupe A et 1 patient du groupe B. Parmi ces patients, 4 patients du groupe A et 1 patient du groupe B, n'avaient pas bénéficié d'intervention chirurgicale.

Les différents choix thérapeutiques reçus par ces 10 patients sont exposés dans le tableau 13, ci-dessous.

Par ailleurs, la définition admise dans l'étude du critère de guérison et de rémission a été basée uniquement sur le taux d'IGF1 (IGF1 en ULN < 100%), ne prenant pas en compte le taux de GH (sur cycle ou après HGPO) en raison du nombre trop important de données manquantes pour l'ensemble des patients de l'étude, lors de la dernière évaluation biologique hormonale.

Les résultats des taux de guérison et rémission du sous-groupe « GH élevée » (IGF1 normale) pourraient ainsi être faussement rassurants.

Si on ajoutait alors, pour critère de bon contrôle de la maladie dans ce sous-groupe, un taux de GH < 0.4 ng/mL après HGPO et une moyenne de GH sur cycle < 1 ng/mL, 6 patients apparaissaient bien contrôlés (sous réserve des résultats de l'HGPO pour 2 d'entre eux) et 5 patients étaient insuffisamment contrôlés.

Le taux d'absence de contrôle de la maladie, initialement de 15.38% dans le groupe B (en se basant uniquement sur une IGF1 en ULN < 100%), augmente alors à 53.85% (en comprenant les 5 patients non contrôlés du sous-groupe « GH élevée » et les 2 patients non contrôlés du sous-groupe « IGF1 élevée »). Il devient alors supérieur à celui du groupe A, qui était de 24.24%.

Tableau 13 : Traitements, médicaux et chirurgicaux, reçus par les patients des groupes A et B, présentant une IGF1 en ULN supérieure ou égale à 120%, au cours de la dernière évaluation biologique hormonale.

Groupe	IGF1 en ULN (%) au diagnostic	Dernière IGF1 en ULN (%)	Chirurgie	Radiothérapie	Traitements médicaux
A	320	122	Non Macro-adénome diagnostiqué au cours d'une hospitalisation pour SCA, mise en place d'un traitement médical : réponse partielle au traitement	Non	SA + AD
	153	128	Oui	Non	Non
	408	130	Oui	Non	Non
	516	135	Non Macro-adénome diagnostiqué au cours d'une hospitalisation pour SCA, mise en place d'un traitement médical : réponse partielle au traitement	Non	SA + AD
	178	147	Oui	Non	Pré-opératoire : SA Post-opératoire : SA + AD

A	540	174	Oui	Non	Pré-opératoire : SA + AD + Signifor Post-opératoire : AD + Signifor + Somavert
	358	194	Oui	Non	Pré-opératoire : SA Post-op : SA + AD + Signifor + Somavert
	280	270	Non Macro-adénome invasif vers le sinus caverneux gauche et englobant la carotide interne gauche	Non	SA + AD + Signifor + Somavert
	269	337	Non Macro-adénome découvert en hospitalisation pour décompensation cardiaque sur cardiomyopathie hypertrophique Adénome invasif vers le sinus caverneux et le sinus sphénoïdal Chirurgie d'exérèse de l'adénome proposée en 2006, mais refusée par le patient	Non	SA + AD + Somavert
B	114	122	Non Maladie D'Alzheimer	Non	Non

B. Forme « GH élevée » : 11 patients concernés

Les caractéristiques cliniques, biologiques, thérapeutiques et anatomopathologiques des 11 patients, concernés par ce sous-groupe (patient N°1 au patient N°11), sont décrites en annexe 1.

La prévalence de ces formes, au diagnostic de la maladie, oscille entre 9 et 39%. (27) D'après la littérature, la présence concomitante de GH pathologique et de taux d'IGF1 normaux, pour l'âge, semble être liée à la présence de molécules de GH à activité biologique réduite. (42)

En dehors des situations cliniques particulières abaissant le niveau d'IGF1, un taux normal d'IGF1 pour l'âge, si on suit la démarche diagnostique biologique citée plus haut, élimine le diagnostic d'acromégalie. (4) Pourtant, les 11 patients du sous-groupe « GH élevée » vont à l'encontre de cette attitude thérapeutique proposée dans la littérature.

Chez ces patients, ayant une IGF1 normale pour l'âge et une GH élevée (sur HGPO et/ou sur cycle), il convient de rechercher les facteurs, physiologiques ou pathologiques, pouvant augmenter le risque de faux négatifs, c'est à dire être à l'origine d'une IGF1 faussement normale.

Ces facteurs, appliqués à notre étude, sont les suivants :

- La grossesse : aucune patiente concernée,
- L'insuffisance rénale ou hépatique : aucun patient concerné,

- Le diabète déséquilibré : aucun patient de ce sous-groupe concerné,
- Les maladies inflammatoires : aucun patient concerné,
- La dénutrition : manque de données pour statuer chez la majorité des patients du groupe B,
- L'oestrogénothérapie par voie orale : 1 patiente concernée (patiente N°11),
- L'androgénosubstitution : aucun patient concerné.

D'autres facteurs entraînent, certes une baisse de l'IGF1, mais également une diminution de la GH, à savoir : un état d'hypothyroïdie ou un IMC supérieur ou égal à 30 kg/m².

Un patient du sous-groupe « GH élevée » avait une hypothyroïdie périphérique substituée et bien équilibrée sous son traitement par Levothyrox[®] ne suggérant pas l'influence de cette pathologie thyroïdienne sur les dosages hormonaux. Quatre patients étaient obèses (IMC entre 30.4 kg/m² et 40.2 kg/m²).

En conclusion, 5 patients parmi ces 11 patients avec forme « GH élevée » ont pu avoir un taux d'IGF1 abaissé et donc faussement rassurant : une première patiente du fait d'un traitement par oestrogènes PO et 4 autres patients de part un état d'obésité, tout en sachant que ce facteur peut également abaisser les taux de GH.

Dans la littérature, il est rapporté plusieurs caractéristiques cliniques du groupe « GH élevée », en comparaison au « groupe IGF1 élevée » :

- Les patients sont décrits comme plus jeunes (29) : dans notre étude, l'âge au diagnostic, des 11 patients de ce sous-groupe, variait entre 16 et 51 ans.

- La prévalence des femmes est plus importante (29) : parmi les 11 patients du sous-groupe « GH élevée », 10 étaient des femmes soit une prévalence de 90.9%.
- Il n'a pas été rapporté de différence significative entre les formes « GH élevée » et « IGF1 élevée » en ce qui concerne la symptomatologie des patients et les caractéristiques de l'adénome (taille, invasivité aux sinus caverneux, co-sécrétion de prolactine, déficits AH associés) (29) ce que nous retrouvons dans l'étude.

La comparaison entre les 2 sous-groupes de l'étude est cependant à interpréter avec prudence au vu du faible effectif, notamment dans le sous-groupe « IGF1 élevée ».

Il convient également de porter une attention particulière aux techniques de dosage utilisées pouvant interférer avec les résultats d'IGF1 obtenus. Dans cette étude, concernant le dosage d'IGF1 des patients de « forme GH élevée » du groupe B, 7 patients sur 11 (63.6%) ont bénéficié de la technique de dosage IRMA tandis que, pour 4 patients (36.4%), c'est l'automate iSYS qui a été utilisé.

Dans l'étude VARIETE de l'équipe de Chanson, la technique de dosage IRMA n'a pas été étudiée. Par ailleurs, dans cette même étude, parmi les 6 techniques de dosage étudiées, iSYS était celle qui présentait la limite supérieure de la plage normale la plus basse, en comparaison aux 5 autres, pouvant suggérer une tendance à sous-estimer les dosages d'IGF1 et donc, à majorer le risque de discordance entre la GH et l'IGF1 des formes « GH élevée ». (22)

L'institut de biochimie et de biologie moléculaire du CHU de Lille a effectué en 2018 une comparaison, non publiée, entre les deux techniques de dosage utilisées dans cette étude : IRMA (Beckman Coulter, référence A15729) et l'automate iSYS (ImmunoDiagnosticSystem, référence IS-3900). Un diagramme des rapports IRMA/iSYS de mesure de l'IGF1 a été tracé, en utilisant 71 mesures d'IGF1, comme le montre la figure 2.

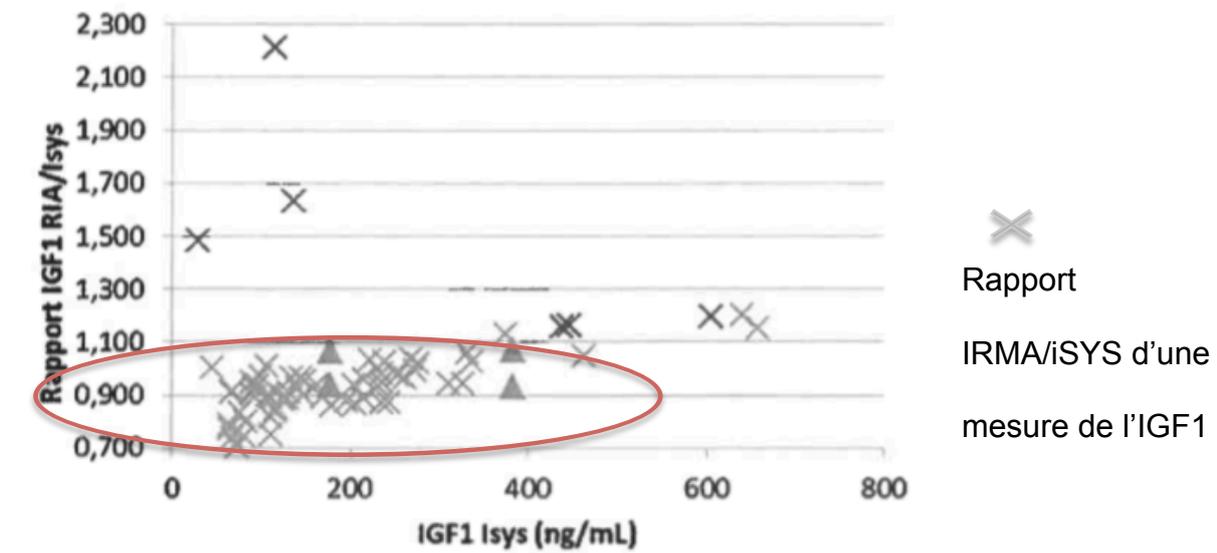


Figure 2 : Diagramme des rapports IRMA/iSYS, de mesure de l'IGF1

Sur ce dernier, 41/71 mesures (58%) sont déviantes.

Ce diagramme laisse penser que la technique de dosage iSYS pourrait avoir une tendance à sur-estimer les valeurs d'IGF1, en comparaison à la technique IRMA.

Ainsi, d'après les résultats de l'étude de Chanson et al. et ceux présentés sur le diagramme ci-dessus, il semblerait que les techniques de dosage iSYS et IRMA soient les méthodes étudiées les plus « sévères », c'est à dire pouvant être à l'origine d'une sous-estimation plus importante de la valeur d'IGF1, que les 5 autres méthodes de dosage étudiées dans l'étude VARIETE.

Une valeur d'IGF1 alors établie comme « normale » pour l'âge avec les méthodes de dosage IRMA ou iSYS serait ainsi également « normale » pour l'âge avec les 5 autres techniques de dosage, ce qui n'aurait pas d'impact dans la discordance hormonale du groupe « GH élevée » (IGF1 normale).

Alors, une IGF1 normale pour l'âge, avec la méthode de dosage IRMA serait, à priori, également normale avec l'automate iSYS. Cette situation concernait 7/11 patients du groupe « GH élevé ».

Par ailleurs, une IGF1 normale pour l'âge, avec l'automate iSYS, pourrait, à priori, donner lieu à un dosage d'IGF1 élevé avec la méthode de dosage IRMA. Cette situation concernait 4/11 patients du groupe « GH élevée ». Pour ces 4 patients l'IGF1 en ULN était systématiquement inférieure à 80% suggérant que le taux d'IGF1 ne se situait donc pas dans la norme haute de l'intervalle.

En conclusion, les techniques de dosage utilisées dans notre étude, iSYS et IRMA, ne semblaient pas avoir de répercussion dans l'interprétation hormonale des taux de GH et d'IGF1, du groupe « GH élevé » en comparaison aux autres méthodes de dosage étudiées dans l'étude VARIETE. De même, au vu des résultats hormonaux d'IGF1 en ULN de ce sous-groupe, nous pouvons suggérer que, quelque soit la méthode de dosage utilisée, iSYS ou IRMA, cela n'a pas conduit à majorer la sous-estimation des dosages de l'IGF1 et donc cela n'a pas induit une augmentation de la prévalence des formes « GH élevée ».

Ces résultats sont tout de même à interpréter avec prudence, d'autant plus que le diagramme des rapports IRMA/iSYS a été effectué pour des valeurs basses d'IGF1.

Certaines études disent que la forme « GH élevée » est prédictive d'une rechute car le taux d'IGF1 augmentera plus tardivement. (44)

Dans notre étude, la dernière évaluation biologique hormonale disponible de ces 11 patients du groupe « GH élevée » a révélé que :

- 4 patients avaient une moyenne de GH sur cycle > 1 ng/mL ou un nadir de GH après HGPO > 0.4 ng/mL. Ces 4 patients ont bénéficié d'une chirurgie d'exérèse de l'adénome et 3 d'entre eux ont reçu des SA de 1^{ère} génération en post-opératoire.
- 1 patient avait une moyenne de GH sur cycle > 1 ng/mL et un nadir de GH après HGPO > 0.4 ng/mL. Ce patient a eu recours à la chirurgie, sans mise en place de traitement médical pré- ou post-opératoire.
- 4 patients avaient une moyenne de GH sur cycle < 1 ng/mL et un nadir de GH après HGPO < 0.4 ng/mL. Ces 4 patients ont bénéficié d'une chirurgie d'exérèse de l'adénome, sans traitement médical pré- ou post-opératoire.
- 2 patients avaient une moyenne de GH sur cycle < 1 ng/mL, sans HGPO récente retrouvée.

En conclusion, au cours de la dernière évaluation biologique hormonale disponible, 5 patients (45.45%) apparaissaient insuffisamment contrôlés biologiquement. 6 patients étaient bien contrôlés biologiquement, sous réserve des résultats de l'HGPO pour 2 d'entre eux. À noter que le taux d'IGF1 restait normal pour l'âge, pour ces 11 patients.

Dans l'étude de Freda et al., un suivi longitudinal des patients opérés de leur adénome hypophysaire somatotrope a été effectué. Le groupe de patients présentant un nadir de GH anormal suite à la chirurgie a été associé significativement à un taux de récurrence plus élevé de la maladie, défini par l'apparition d'une élévation du taux d'IGF1, initialement considéré comme normal pour l'âge. (47)

En effet, la GH est une mesure directe de l'activité tumorale et constitue donc un indice plus précis de la probabilité d'une récurrence. (44) (46)

C. Forme « IGF1 élevée » : 2 patients concernés

Les caractéristiques cliniques, biologiques, thérapeutiques et anatomopathologiques des deux patients, concernés par ce sous-groupe (patients N°12 et N°13), sont décrites en annexe 1.

Micromégalie est le terme utilisé par Dimaraki et al. en 2002 pour désigner les patients acromégales présentant cette dissociation biologique au diagnostic. (3) (4)

Dans notre étude, cette dissociation « IGF1 élevée » concerne 2 patients parmi les 13 patients du groupe B soit une prévalence de 15.38%.

La proportion de ces formes dissociées passe de 5-18%, en utilisant un cut-off de GH approprié après HGPO à 0.4 ng/mL, à 24-62% en utilisant un seuil de GH trop haut, à 1 ng/mL. (3) (4) (48)

Cette situation peut être expliquée par l'utilisation d'un seuil diagnostique de GH inapproprié, pour le sexe et pour l'âge. Néanmoins, dans notre étude, nous avons fait le choix d'un seuil plus strict, validé actuellement dans la prise en charge de l'acromégalie, afin de limiter les biais liés au diagnostic.

Chez les patients ayant une IGF1 élevée, une GH freinée à l'HGPO et un cycle de GH normal, il convient de rechercher les facteurs, physiologiques ou pathologiques, pouvant augmenter le risque de faux négatifs c'est à dire être à l'origine d'une GH faussement normale, après HGPO et/ou sur cycle.

Un état d'obésité et/ou d'hypothyroïdie abaisseraient les taux de GH mais également ceux d'IGF1. Nos 2 patients n'étaient pas concernés par ces situations cliniques.

Ce taux de discordance entre la GH et l'IGF1 dépend également du type de méthode utilisé pour évaluer l'hypersécrétion de GH. (11) Tous les dosages de GH du groupe B, ayant été réalisés après 2007, ont été techniqués avec la même méthode de dosage, Dxl 800, limitant les biais liés à des techniques de dosage différentes. Il n'a pas été retrouvé dans la littérature d'étude réalisant une comparaison de cette méthode de dosage avec les autres techniques de dosage de la GH dont nous disposons actuellement.

À noter que les taux d'IGF1 sont rarement supérieurs à la normale dans d'autres conditions que l'acromégalie, mais peuvent l'être chez l'adolescent. (27) La découverte d'un taux élevé d'IGF1, en dehors de la puberté, étaye donc fortement le diagnostic d'acromégalie. (30)

L'équipe d'Espinosa rapporte qu'il est rare d'avoir au diagnostic des taux de GH abaissés et donc discordants. (4) Une telle discordance peut ainsi apparaître si le cut-off de GH utilisé est inapproprié. (27) (44) (48) D'après certaines études, l'utilisation de tests ultrasensibles de mesure de GH pourrait amener à un taux de discordance plus élevé. (44) Ceci peut être expliqué par le fait que les anticorps monoclonaux reconnaissent uniquement l'isoforme de 22 kDa qui peut être masqué par les autres isoformes de la GH. Le taux de GH détecté est ainsi moins élevé que le taux réel de GH. (44)

L'hypothèse physiopathologique est que les tissus périphériques du patient acromégale ont une réponse augmentée à la GH, et donc, même un taux normal de GH conduit à une élévation de l'IGF1 trop importante. (25) (29) (44) Ainsi, l'exposition du foie à des niveaux de GH toniques (faibles mais continus), en comparaison aux patients sains, est suffisante pour augmenter la production d'IGF1 dans une plage supranormale. (48) Cette hypothèse ne correspond pas à nos deux patients puisqu'une valeur indosable était détectée au cours du cycle de GH pour ces 2 patients. Une autre hypothèse serait l'existence d'une autre forme de GH, produite par l'adénome, non détectée par les techniques de dosage.

Dans l'étude de Kanakis et al., pour les formes « IGF1 élevée », il est montré un plus grand taux de discordance quand est utilisée la moyenne du cycle de GH (GHm) (rapport GHm/GHbasale < 1 ng/mL) par rapport au GH nadir (seuil de 0.4 ng/mL), et ce, de manière significative. (44)

Par contre, dans le groupe « GH élevée », c'est, au contraire, l'utilisation de la moyenne de GH qui donne le taux de discordance le moins élevé. La GHm augmente le taux de discordance des formes « IGF1 élevée » et limite le taux de discordance des formes « GH élevée ». (44)

Dans ce sous-groupe « IGF1 élevé », les 2 patients avaient une moyenne de GH sur cycle inférieure à 1 ng/mL, avec plus d'une valeur indosable. Le nadir de GH était inférieur à 0.4 ng/mL après HGPO pour l'un des patients et indéterminé pour l'autre.

Dans l'étude de Dimaraki et al., les patients du groupe « IGF1 élevée » avaient des taux de GH, sur cycle ou après HGPO, supérieurs à ceux des patients sains, même

s'ils restaient dans les normes. La valeur seuil de GH utilisée après HGPO était de 1 ng/mL. (48)

Dans la littérature, il est rapporté plusieurs caractéristiques cliniques du groupe « IGF1 élevée » en comparaison au groupe « GH élevée » :

- Les patients sont plus âgés (4) (29). Effectivement, les deux patients de forme « IGF1 élevée », âgés de 65 et 75 ans, étaient les plus âgés du groupe B. L'étude de Rosario et al., décrit cependant un âge médian dans ce groupe de 45 ans. (18) Un profil d'âge n'a pas été mis en évidence dans l'étude de Brzana et al. (32)
- Des patients préférentiellement de sexe masculin (4) (29) (48). Cela n'a pas été mis en évidence dans notre étude puisque les deux patients de ce sous-groupe étaient des femmes.
- L'absence de symptômes cliniques d'acromégalie chez la quasi-totalité des patients (19) (32) mais critère qui concerne également le groupe « GH élevée », et qui n'a pas été retrouvé dans notre étude.
- Adénomes de plus petite taille, difficilement identifiables sur l'examen d'imagerie (4) (16) (48) : dans notre étude, les deux patients étaient porteurs d'un adénome mesurant moins de 10 mm.

Dans l'étude de Rosario et al., sur les 42 patients acromégales ayant une forme dissociée de type « IGF1 élevée », l'IRM hypophysaire a révélé l'existence d'un

micro-adénome hypophysaire chez seulement 2 patients. Le diagnostic d'acromégalie a donc été exclu chez les 40 autres patients et considéré comme possible, mais peu probable, chez ces 2/42 patients du fait de l'absence de phénotype typique et de modification du taux d'IGF1. Il n'y avait pas d'autres hypersécrétions hormonales. On peut aussi supposer que, chez les 40 autres patients, l'adénome n'ait pas été retrouvé à l'imagerie car de trop petite taille. (4) (18)

Dans l'étude de Dimaraki et al., sur les 16 patients de forme « IGF1 élevée », un micro-adénome hypophysaire a été mis en évidence chez 67% des patients. Aucun adénome n'a été mis en évidence sur l'examen d'imagerie chez un des patients de ce groupe, mais, pourtant, la résection partielle de l'hypophyse a permis, dans les suites, une normalisation du taux d'IGF1. A noter que, dans cette étude datant de 2002, une valeur de GH nadir, après HGPO, est considérée comme normale si inférieure à 1 ng/mL. (48)

- Les taux d'IGF1 sont de manière générale peu élevés, inférieurs à deux fois la normale (4) (19) (32). Ici, les deux patients avaient effectivement un taux d'IGF1 en ULN de 110 et 114%, au diagnostic.
- Le profil métabolique est décrit plus défavorable. (29) En effet, dans notre étude, 2 patients du groupe B étaient diabétiques au diagnostic, et ces 2 patients appartenaient au sous-groupe « IGF1 élevée ». Le diagnostic du diabète a été réalisé plusieurs années avant celui de l'acromégalie pour l'un des patients et lors du test HGPO, pour l'autre patient. Ils avaient

respectivement des hémoglobines glyquées, au diagnostic de l'acromégalie, à 5.5% et 7.4%.

Dans l'article d'Alexopoulou et al., le profil « IGF1 élevé » est associé à un pronostic métabolique plus défavorable, en comparaison au groupe « GH élevé ». En effet, la glycémie à jeun et l'HbA1c sont plus élevées dans le groupe « IGF1 élevée ». Les analyses uni et multivariées ont montré que l'IGF1 (et non la GH) était un facteur prédictif de diabète sucré. (29)

Ce résultat n'a pas été mis en évidence dans l'étude de Brzana et al. (32)

Concernant l'évolution des marqueurs biologiques hormonaux chez ces patients, Rosario et ses partenaires rapportent que, parmi les patients ayant une « IGF1 élevée » initialement, 35.7% des patients ont ensuite normalisé le taux d'IGF1, en l'absence de thérapeutique. Les facteurs, physiologiques ou pathologiques, pouvant influencer sur le taux d'IGF1, avaient été exclus. Le taux d'IGF1 restait élevé chez 64.2% des patients. Aucun patient n'a présenté une augmentation de plus de 20% de l'IGF1, ou de changement physique, rendant le diagnostic peu probable. Pour l'ensemble de ces patients, le nadir de GH après HGPO était toujours normal 5 ans après. (17) (18) Les patients étaient tous non opérés rendant le diagnostic d'acromégalie incertain.

Il est rapporté que l'évolution clinique est similaire en comparaison aux formes non dissociées. (4) Dans l'étude de Dimaraki et al., les 14 patients de forme « IGF1 élevée » au diagnostic, opérés de leur adénome hypophysaire somatotrope

(confirmé par immunohistochimie), ont normalisé leur taux hormonal d'IGF1 après la chirurgie, et ont constaté une amélioration de leurs symptômes. (48)

Dans notre étude, les patients de ce sous-groupe « IGF1 élevée », n'ont pas bénéficié de chirurgie ne permettant pas de confirmer avec certitude la présence d'une adénome somatotrope à l'immunohistochimie.

Pour la patiente numéro 12, l'ULN de l'IGF1, initialement à 114%, était toujours élevé à 122%, 3 ans après le diagnostic, sans traitement médical ou chirurgical. Cette patiente présentait une maladie d'Alzheimer. En concertation avec la famille, il a été décidé une simple surveillance médicale.

Pour la patiente numéro 13, traitée par SA et AD, l'IGF1 en ULN restait élevée à 118%, 10 ans après le diagnostic, mais nous avons, cependant, observé une diminution de la taille de l'adénome sous ce traitement médical.

Ces IGF1 sont considérées comme élevées en se basant sur le critère d'une IGF1 en ULN inférieure à 100%. Dans les publications plus récentes, une IGF1 en ULN inférieure à 120%, est considérée comme satisfaisante.

Des élévations modestes de l'IGF1 associées à une HGPO normale, peuvent ainsi représenter, soit une acromégalie précoce, soit une absence d'acromégalie. Un suivi de ces patients est donc nécessaire pour confirmer ou exclure fermement l'acromégalie. (6) Il est ainsi conseillé de poursuivre le suivi de ces patients car le diagnostic ne peut être complètement exclu. (19)

L'étude de Rosario et al. montre que, chez les patients avec un phénotype clinique typique et un taux d'IGF1 en ULN supérieur à 120%, le diagnostic d'acromégalie est peu probable si l'HGPO est normale. (18)

Il est intéressant de noter que la plupart des études rapportant les résultats de mortalité basés sur les mesures de l'IGF1 n'ont pas analysé les patients ayant un taux d'IGF1 $< 1.3 \times$ ULN, comme un groupe distinct. Il serait très intéressant de connaître le pronostic des patients dont les valeurs d'IGF1 se situent entre $1 \times$ et $1.3 \times$ l'ULN par rapport aux patients dont les valeurs d'IGF1 sont supérieures à $1.3 \times$ l'ULN. Mercado et al., n'ont pas constaté d'augmentation de la mortalité chez les patients ayant une faible élévation de l'IGF1 inférieure à $1.2 \times$ l'ULN. (46)

D. En pratique clinique

En cas de valeurs dissociées entre le taux de GH et d'IGF1, l'équipe de Freda et celle de Kanakis, recommandent de reconstrôler les dosages 3-4 mois après. (27) (44) Cette discordance est, en grande partie, due à un manque de standardisation et de reproductibilité entre les méthodes de mesure. (44)

Les situations, physiologiques ou pathologiques, abaissant ou augmentant les taux de GH ou IGF1, sont à rechercher et à éliminer.

Il est ainsi recommandé de traiter les patients présentant une forme dissociée s'ils présentent une symptomatologie ou des comorbidités évocatrices. (32) Cela reste controversé en l'absence de symptomatologie évocatrice. (27) (46)

Des questionnaires d'évaluation de l'impact de la maladie sur la qualité de vie des patients, tels que AcroQol Questionnaire ou Patient Assessed Acromegaly Symptom Questionnaire (PASQ), peuvent être utiles pour poser l'indication de la mise en place d'un traitement en cas de discordance hormonale. (49)

Chez la majorité des patients, cette discordance persiste au cours du suivi mais peut aussi disparaître chez certains. Le suivi est alors nécessaire car le diagnostic ne peut être exclu. (19)

Par ailleurs, ces patients dissociés pourraient avoir un risque de récurrence plus élevé et il peut être discuté de les suivre de manière plus rapprochée. (27) Des valeurs de GH et d'IGF1 dissociées au cours du suivi pourrait alors indiquer une persistance de l'activité de la maladie. (6) (32) Il est important de retenir que, pendant le traitement par SA, l'IGF1 et la GH doivent être surveillées, mais les divergences sont plus fréquemment observées. (27) (32)

Lorsque les taux de GH et IGF1 sont discordants, la mesure de l'IGF1 est plus fiable. (3) (7) En général, les décisions thérapeutiques sont guidées par le taux d'IGF1, qui est plus facile à mesurer, en tant que mesure unique, avec moins de variabilité. (27)

De plus, l'IGF1 est mieux corrélée aux complications/comorbidités que le taux de GH donc la priorité thérapeutique est la normalisation des taux d'IGF1. (44) (48) En effet, la persistance d'un taux élevé d'IGF1 a été associée à un risque de mortalité plus élevé, quel que soit le taux de GH. (43) (48)

Il semble intéressant de savoir si l'augmentation de l'IGF1 est une conséquence d'un mauvais contrôle métabolique ou si des niveaux élevés d'IGF1 ont joué un rôle causal dans le mauvais contrôle métabolique. (43)

Un certain nombre d'études a soutenu le fait que l'IGF1, comme marqueur seul de rémission de la maladie, peut être utilisée, même si les taux de GH sont anormaux. Il n'existe, à ce jour, pas suffisamment de preuves, démontrant que les taux de GH doivent être freinés chez les sujets sains lorsque le taux d'IGF1 est normal, pour l'âge. (27)

Il faut alors décider quel marqueur devra être suivi pour évaluer l'efficacité des traitements en prenant en compte, qu'au cours des 3 mois post-opératoires, la mesure du taux de GH est plus fiable que celle du taux d'IGF1, qui diminue de manière plus progressive. (27)

Notre étude présente cependant plusieurs **limites**. Il s'agit d'une étude rétrospective, monocentrique, avec un suivi relativement court, portant sur un nombre limité de patients. Par ailleurs, même si les dosages de GH et IGF1 ont tous été réalisés dans le même laboratoire, ils ont été soumis à des techniques de dosage différentes rendant la comparaison des valeurs compliquée.

Les données cliniques ont été recueillies à l'aide des dossiers cliniques informatisés des patients alors qu'il existe également des dossiers papiers, pouvant expliquer, en partie, les données manquantes. Les patients du groupe B ont été contactés par appel téléphonique pour récupérer les derniers examens, afin de limiter le nombre de

ces données manquantes. La patiente numéro 12, ayant développé une maladie d'Alzheimer, il n'a pas été possible d'être renseigné sur la réalisation des examens complémentaires.

La **force** de l'étude réside dans le fait qu'il existe, à ce jour, très peu d'études comparatives entre les patients présentant, ou non, une discordance biologique hormonale au diagnostic, que ce soit sur le domaine clinique, morphologique, thérapeutique ou anatomopathologique. D'autres études, portant sur un plus grand nombre de sujets, et un suivi plus long, sont nécessaires pour évaluer les implications à long terme des marqueurs discordants sur la morbidité et la mortalité des patients acromégales. (32)

V. Conclusion

L'acromégalie est une pathologie pour laquelle le retard diagnostique important est source d'une augmentation de la morbidité et de la mortalité, raison pour laquelle le diagnostic doit être réalisé précocement. L'IGF1 stimulée par la sécrétion hypophysaire de GH, et la GH, sont les deux hormones utiles au diagnostic de la pathologie.

Si, dans la plupart des cas, le diagnostic ne pose aucun problème particulier, la discordance entre ces dosages peut être problématique et à l'origine d'erreurs diagnostiques (faux positifs ou faux négatifs).

La GH est une mesure de l'activité sécrétoire de la tumeur tandis que l'IGF1 est une mesure de l'activité biologique périphérique de la tumeur en réponse à ces taux de GH. (4)

Des taux normaux de GH ou d'IGF1 ne permettent pas, assurément, d'éliminer le diagnostic d'acromégalie. La reconnaissance du fait que l'acromégalie peut s'accompagner d'un taux, d'IGF1 ou de GH (après HGPO ou sur cycle), normal, illustre bien l'importance de l'association des deux dosages pour le diagnostic de la maladie. (18)

Nous ne savons pas, à l'heure actuelle, dire si les patients présentant un taux élevé d'IGF1 font partie, ou non, de la population saine présentant des concentrations d'IGF1 au delà de la plage de référence, plus sensibles à la GH endogène. (18) Cependant, l'existence d'une symptomatologie et de comorbidités évocatrices,

associées à cette élévation d'IGF1, ainsi que la présence à l'imagerie d'un adénome hypophysaire représentent des éléments importants à prendre en considération (comme les deux patients du sous-groupe « IGF1 élevée » de l'étude).

Il est ainsi recommandé d'associer au dosage de l'IGF1 une mesure de la GH après HGPO, dans les conditions suivantes : symptomatologie clinique très évocatrice, absence de données normatives adéquates pour l'IGF1, dosage d'IGF1 très proche de la limite supérieure de la normale, présence de facteurs pouvant interférer avec le dosage de l'IGF1. (8)

De nombreuses situations, physiologiques ou pathologiques, qu'il convient de rechercher, peuvent être à l'origine d'une discordance entre le taux de GH et celui d'IGF1, que ce soit chez des individus en bonne santé, ou chez des patients acromégales. (6)

Une meilleure uniformité entre les différentes méthodes d'analyse de ces hormones permettrait de diminuer le risque de discordance. (27) L'inadéquation des limites de la normalité de l'IGF1, lorsqu'elles sont définies à partir d'un échantillon mal sélectionné, ou, d'un nombre insuffisant de sujets, est source de disparité. La limite supérieure peut alors être sur-estimée et, par conséquent, un individu dont l'IGF1 est élevée peut être classé à tort comme ayant une IGF1 normale. (18)

Il apparaît important de connaître ces situations afin de ne pas porter, à tort, un diagnostic positif d'acromégalie ou, au contraire, de ne pas méconnaître la pathologie. (6)

Pour l'instant, nous ne sommes pas en mesure de fournir une explication claire du pourcentage de patients discordants observés au diagnostic, et la prévalence varie dans la littérature jusqu'à 45%, au diagnostic. (32)

Alors que les résultats de l'étude suggéreraient une moindre sécrétion d'hormone de croissance dans le « groupe dissocié » en comparaison au « groupe non dissocié », notre étude ne semble finalement pas mettre en exergue de différence significative du retentissement clinique global de cette sécrétion d'hormone de croissance entre les deux groupes. Concernant la symptomatologie des patients, une différence significative a été retrouvée au niveau du faciès acromégale et de la modification de la taille des doigts et des pieds, sans que cela ne soit rapporté dans la littérature.

La présence d'une telle discordance biologique ne semble pas influencer sur la réalisation d'un acte chirurgical thérapeutique, qui reste le traitement de 1^{ère} intention, mais ces patients bénéficient moins fréquemment d'un traitement par SA en pré-opératoire, probablement lié à la taille plus réduite de l'adénome dans le groupe « forme dissociée ».

L'absence de différence significative, entre les deux groupes, à propos de l'introduction d'un traitement par SA de 2^{ème} génération ou Somavert[®], des résultats anatomopathologiques du Ki67 et du p53 et du taux de guérison ou de rémission, nous laisse présager que les tumeurs des patients « discordants » ont un degré d'agressivité similaire à celui des patients « non discordants ». Il n'a, en effet, pas été

observé de plus grand taux de résistance des adénomes aux traitements médicaux dans le groupe « forme dissociée ».

Cependant, des études complémentaires sur des populations de plus grand effectif apparaissent nécessaires afin d'étayer nos hypothèses.

La prise en charge de ces patients nécessite ainsi d'être individualisée. (27) Les décisions thérapeutiques sont souvent prises en regard du taux d'IGF1 mais, comme l'origine de ces discordances n'est pas limpide, il est recommandé de continuer à contrôler régulièrement le taux d'IGF1 et celui de GH, car un écart chez ces patients pourrait annoncer un changement dans l'état de la maladie. (27)

Comme Osler disait : "medicine is a science of uncertainty and an art of probability".
(8)

Malgré tout, l'IGF1 est indiquée comme le meilleur marqueur biochimique de l'activité de la maladie. (31)

VI. Annexes

Annexe 1 : caractéristiques cliniques, biologiques, thérapeutiques et anatomopathologiques des 13 patients du groupe

« Forme dissociée » (groupe B)

A. Caractéristiques cliniques des patients du groupe B

Sous-groupe Patients du groupe « Forme dissociée »	« GH élevée »											« IGF1 élevée »		Résultats
	N°1	N°2	N°3	N°4	N°5	N°6	N°7	N°8	N°9	N°10	N°11	N°12	N°13	
Âge (années)	46	43	49	24	51	35	27	16	47	45	43	75	65	Moyenne 43.54
Sexe	F	H	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F : 92.31% H : 7.69%
IMC (kg/m ²)	22	30.4	30.4	25.2	21.9	41.2	20	20.9	22.8	36.3	22.4	24.9	29.7	Médiane 24.9
Oestrogènes/ androgènes	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	✓	X	X	✓ : 7.7% X : 92.30%
IR	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X : 100%
IH	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X : 100%
Hypo ou hyper- thyroïdie	X	HypoT sous LVT 150 ug/j TSH à 0.59 uUI/mL	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	1 patient avec hypothyroïdie équilibrée sous LVT
Dénutrition	Alb 46 g/L Poids stable	ND	Alb ND Pas de perte de poids	Alb 45 g/L Pas de perte de poids	Alb 47 g/L Pas de perte de poids	Alb ND Pas de perte de poids	Alb ND Pas de perte de poids	Alb ND Perte de poids > 5% (durée ?)	Alb ND Pas de perte de poids	Alb ND Pas de perte de poids	ND	Alb 43 g/L Perte de poids ?	Alb 47 g/L Pas de perte de poids	Absence de critères de dénutrition : 4/13 (30.8%) Manque de données : 9/13 (69.23%)

X, absent ; ✓, présent ; Alb, Albuminémie ; F, Femme ; H, Homme ; HypoT, Hypothyroïdie ; IH, Insuffisance Hépatique ; IMC, Indice de Masse Corporelle ; IR, Insuffisance Rénale ; LVT, Levothyrox ; ND, Non Déterminée ; TSH, Thyroid Stimulating Hormon

B. Caractéristiques cliniques et morphologiques de l'adénome des patients du groupe B

Sous-groupe Patients du groupe « Forme dissociée »	« GH élevée »											« IGF1 élevée »		Résultats
	N°1	N°2	N°3	N°4	N°5	N°6	N°7	N°8	N°9	N°10	N°11	N°12	N°13	
Taille adénome (mm)	> 10	> 10	< 10	> 10	> 10	> 10	> 10	< 10	> 10	> 10	> 10	< 10	< 10	> 10 : 69.23% < 10 : 30.77%
Sueurs	✓	✓	✓	✓	X	✓	X	X	✓	X	X	X	✓	✓ : 53.85%
Arthralgies	✓	X	✓	ND	✓	X	✓	X	X	✓	X	ND	✓	✓ : 54.55%
Paresthésies	X	✓	✓	X	✓	✓	X	✓	X	✓	X	✓	✓	✓ : 61.54%
Asthénie	X	✓	✓	✓	✓	✓	✓	X	✓	✓	✓	✓	✓	✓ : 84.62%
Faciès acromégale	✓	✓	X	ND	✓	X	X	ND	X	✓	ND	X	ND	✓ : 46.15%
Modif taille doigts	X	X	✓	X	✓	X	X	X	X	✓	✓	X	✓	✓ : 38.46%
Céphalées	X	X	✓	✓	✓	✓	✓	X	✓	✓	✓	✓	X	✓ : 69.23%
Troubles visuels objectifs	X	ND	ND	✓	✓	X	✓	ND	X	ND	ND	X	ND	✓ : 42.86%

X, absent ; ✓, présent ; ND, Non Déterminée

C. Retentissement clinique de l'hypersécrétion d'hormone de croissance chez les patients du groupe B

Sous-groupe Patients du groupe « Forme dissociée »	« GH élevée »											« IGF1 élevée »		Résultats
	N°1	N°2	N°3	N°4	N°5	N°6	N°7	N°8	N°9	N°10	N°11	N°12	N°13	
HTA	X	✓	✓	X	X	✓	X	X	X	X	X	✓	✓	✓: 38.46% X: 61.54% NR: 0%
Cardiopathie	X	✓	X	NR	X	NR	X	X	NR	X	NR	ND	NR	✓: 14.29% X: 85.71% NR/ND : 46.15%
Cancer	✓, col utérus	X	X	X	X	X	X	✓, leucémie	X	X	X	X	X	✓: 15.38% X: 84.62%
DT	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	✓	✓	✓: 15.38% X: 84.62% NR: 0%
IHC	X	X	X	X	X	✓	ND	X	X	X	X	X	X	✓: 10% X: 90%
Polypes coliques	✓	X	X	NR	NR	X	NR	NR	NR	X	NR	ND	✓	✓: 33.33% X: 66.67% NR/ND : 53.84%
Goitre	✓	✓	X	X	X	NR	X	NR	NR	NR	NR	ND	NR	✓: 33.33% X: 66.67% NR/ND : 53.84 %
Nodules thyroïdiens	✓	✓	ND	X	X	NR	X	NR	NR	NR	NR	ND	NR	✓: 33.33% X: 66.67% NR/ND : 61.53%
SAOS	X	✓	✓	NR	NR	✓	NR	NR	NR	NR	NR	✓	✓	✓: 83.33% X: 16.67% NR: 53.84%

X, absent ; ✓, présent ; DT, Diabète ; HTA, Hypertension Artérielle ; IHC, Intolérance aux Hydrates de Carbone ; ND, Non Déterminée ; NR, examen de dépistage Non Réalisé ; SAOS, Syndrome d'Apnée du Sommeil

D. Résultats hormonaux des patients du groupe B

Sous-groupe	« GH élevée »											« IGF1 élevée »		Résultats
	N°1	N°2	N°3	N°4	N°5	N°6	N°7	N°8	N°9	N°10	N°11	N°12	N°13	
Patients du groupe « Forme dissociée »														
IGF1 en ULN (%)	95	79	81	61	47	57	92	56	50	56	64	114	110	Médiane : 64
GH nadir à l'HGPO (ng/mL)	2.68	2.71	0.35	0.55	0.91	1.49	ND	1.26	0.76	0.33	3.04	0.10	ND	Médiane : 0.91
Cycle GH : moyenne (ng/mL)	2.60	5.45	0.8	0.68	0.97	ND	3.42	3.74	1.54	0.75	5.29	0.48	0.75	Médiane : 1.26
Cycle GH : GH min (ng/mL)	2.09	4.14	0.49	0.4	0.8	ND	ND	3.03	0.98	0.44	4.91	< 0.10	< 0.10	Médiane : 0.8
Cycle GH : GH max (ng/mL)	2.81	10.2	1.36	1.08	1.09	ND	ND	4.73	3.61	1.68	5.6	4.71	2.74	Médiane : 2.81
Déficits AH associés	X	✓	✓	X	✓	✓	✓	✓	✓	X	X	X	X	✓: 53.85% X: 46.15%

X, absent ; ✓, présent ; AH, Anté-hypophysaires ; GH, Growth Hormon ; IGF1, Insulin-like Growth Factor One ; Min, Minimum ; Max, Maximum ; ND, Non Déterminée ; ULN, Limite supérieure de la normale ;

E. Résultats morphologiques des patients du groupe B

Sous-groupe	« GH élevée »											« IGF1 élevée »		Résultats
	N°1	N°2	N°3	N°4	N°5	N°6	N°7	N°8	N°9	N°10	N°11	N°12	N°13	
Patients du groupe « Forme dissociée »														
Reliquat	✓	X		✓	✓	✓	X	X	✓	X	✓			✓: 60.00% X: 40.00%
Invasivité sinus caverneux	✓	X	X	✓	✓	X	X	X	X	X	X	X	X	✓: 23.08% X: 76.92%

X, absent ; ✓, présent ; ND, Non Déterminée

F. Résultats anatomopathologiques des patients du groupe B

Sous-groupe	« GH élevée »											« IGF1 élevée »		Résultats
	N°1	N°2	N°3	N°4	N°5	N°6	N°7	N°8	N°9	N°10	N°11	N°12	N°13	
Patients du groupe « Forme dissociée »														
p53 (%)	1	< 1		10	1	ND	0	0	0	2	ND			≥ 2 : 28.57% < 2 : 71.43%
Ki67 (%)	6	< 1		4	4	2	1	1	0	2	ND			≥ 3 : 33.33% < 3 : 66.67%
Mixte GH-prolactine	X	X		X	✓	X	X	✓	X	X	✓			✓ : 27.27% X : 72.73%

X, absent ; ✓, présent ; ND, Non Déterminée

G. Traitements pré-opératoires des patients du groupe B

Sous-groupe	« GH élevée »											« IGF1 élevée »		Résultats
	N°1	N°2	N°3	N°4	N°5	N°6	N°7	N°8	N°9	N°10	N°11	N°12	N°13	
Patients du groupe « Forme dissociée »														
Chirurgie	✓	✓	X	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	X	X	✓ : 76.92% X : 23.08%
SA 1 ^{ère} G	✓	✓	✓	X	✓	X	X	X	X	X	X	X	✓	✓ : 38.46% X : 61.54%
AD	X	X	✓	X	X	X	X	X	X	X	X	X	✓	✓ : 15.38% X : 84.62%
SA 2 ^{ème} G	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	✓ : 0% X : 100%
Somavert®	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	✓ : 0% X : 100%

X, absent ; ✓, présent ; AD, Agoniste Dopaminergique ; G, Génération ; SA, Analogues de la Somatostatine

H. Traitements post-opératoires des patients du groupe B

Sous-groupe	« GH élevée »											« IGF1 élevée »		Résultats
	N°1	N°2	N°3	N°4	N°5	N°6	N°7	N°8	N°9	N°10	N°11	N°12	N°13	
Patients du groupe « Forme dissociée »														
Chirurgie	✓	✓	X	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	X	X	✓ : 76.92% X : 23.08%
SA 1 ^{ère} G	✓	✓		✓	✓	✓	X	X	X	X	X			✓ : 50.00% X : 61.54%
AD	X	X		X	✓	X	X	X	X	X	X			✓ : 10.00% X : 90.00%
SA 2 ^{ème} G	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X			✓ : 0% X : 100%
Somavert®	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X			✓ : 0% X : 100%

X, absent ; ✓, présent ; AD, Agoniste Dopaminergique ; G, Génération ; SA, Analogues de la Somatostatine

I. Tableau récapitulatif des différents traitements reçus par les patients du groupe B

Sous-groupe	« GH élevée »											« IGF1 élevée »		Résultats
	N°1	N°2	N°3	N°4	N°5	N°6	N°7	N°8	N°9	N°10	N°11	N°12	N°13	
Patients du groupe « Forme dissociée »														
Traitement médical	✓	✓	✓	✓	✓	✓	X	X	X	X	X	X	✓	✓ : 53.84% X : 46.15%
Traitement chirurgical	✓	✓	X	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	X	X	✓ : 76.92% X : 23.08%
Surveillance simple	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	✓	X	✓ : 7.69% X : 92.30%

X, absent ; ✓, présent

VII. Bibliographie

1. Chanson P, Salenave S. Acromegaly. *Orphanet J Rare Dis.* 25 juin 2008;3:17.
2. Dal J, Rosendal C, Nielsen EH. Sex differences in acromegaly. *Pol Arch Intern Med.* 29 juin 2022;132(6):16270.
3. Cozzi R, Ambrosio MR, Attanasio R, Bozzao A, De Marinis L, De Menis E, et al. Italian Association of Clinical Endocrinologists (AME) and Italian AACE Chapter Position Statement for Clinical Practice: Acromegaly - Part 1: Diagnostic and Clinical Issues. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* 2020;20(8):1133-43.
4. Akirov A, Masri-Iraqi H, Dotan I, Shimon I. The Biochemical Diagnosis of Acromegaly. *J Clin Med.* 9 mars 2021;10(5):1147.
5. Campana C, Cocchiara F, Corica G, Nista F, Arvigo M, Amarù J, et al. Discordant GH and IGF-1 Results in Treated Acromegaly: Impact of GH Cutoffs and Mean Values Assessment. *J Clin Endocrinol Metab.* 8 mars 2021;106(3):789-801.
6. Peixe C, Sánchez-García M, Grossman AB, Korbonits M, Marques P. Biochemical discrepancies in the evaluation of the somatotroph axis: Elevated GH or IGF-1 levels do not always diagnose acromegaly. *Growth Horm IGF Res.* juin 2022;64:101467.
7. Lugo G, Pena L, Cordido F. Clinical manifestations and diagnosis of acromegaly. *Int J Endocrinol.* 2012;2012:540398.
8. Rosario PW, Calsolari MR. Laboratory investigation of acromegaly: is basal or random GH > 0.4 µg/L in the presence of normal serum IGF-1 an important result? *Arch Endocrinol Metab.* févr 2015;59(1):54-8.
9. Kasuki L, Rocha P da S, Lamback EB, Gadelha MR. Determinants of morbidities and mortality in acromegaly. *Arch Endocrinol Metab.* 1 nov 2019;63(6):630-7.
10. Ben-Shlomo A, Melmed S. Acromegaly. *Endocrinol Metab Clin North Am.* mars 2008;37(1):101-viii.
11. Chanson P. Medical Treatment of Acromegaly with Dopamine Agonists or Somatostatin Analogs. *Neuroendocrinology.* 2016;103(1):50-8.
12. Bolfi F, Neves AF, Boguszewski CL, Nunes-Nogueira VS. Mortality in acromegaly decreased in the last decade: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol.* juill 2018;179(1):59-71.
13. Xiao Z, Xiao P, Wang Y, Fang C, Li Y. Risk of cancer in acromegaly patients: An updated meta-analysis and systematic review. *PLoS One.* 2023;18(11):e0285335.
14. Sharma MD, Nguyen AV, Brown S, Robbins RJ. Cardiovascular Disease in

Acromegaly. *Methodist Debakey Cardiovasc J.* 2017;13(2):64-7.

15. González B, Vargas G, de Los Monteros ALE, Mendoza V, Mercado M. Persistence of Diabetes and Hypertension After Multimodal Treatment of Acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 juin 2018;103(6):2369-75.

16. Chanson P. Diagnosis of acromegaly: black, white... and sometimes gray! *Arch Endocrinol Metab.* 2016;60(6):505-6.

17. Rosario PW, Calsolari MR. Long-term follow-up of patients with elevated IGF-1 and nadir GH > 0.4 µg/L but < 1 µg/L. *Arch Endocrinol Metab.* 2017;61(5):426-31.

18. Rosario PW, Calsolari MR. Elevated IGF-1 with GH suppression after an oral glucose overload: incipient acromegaly or false-positive IGF-1? *Arch Endocrinol Metab.* 2016;60(6):510-4.

19. Subbarayan SK, Fleseriu M, Gordon MB, Brzana JA, Kennedy L, Faiman C, et al. Serum IGF-1 in the diagnosis of acromegaly and the profile of patients with elevated IGF-1 but normal glucose-suppressed growth hormone. *Endocr Pract.* 2012;18(6):817-25.

20. [acromegalie_-_argumentaire.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-10/acromegalie_-_argumentaire.pdf) [Internet]. [cité 19 nov 2023]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-10/acromegalie_-_argumentaire.pdf

21. Giustina A, Barkhoudarian G, Beckers A, Ben-Shlomo A, Biermasz N, Biller B, et al. Multidisciplinary management of acromegaly: A consensus. *Rev Endocr Metab Disord.* déc 2020;21(4):667-78.

22. Chanson P, Arnoux A, Mavromati M, Brailly-Tabard S, Massart C, Young J, et al. Reference Values for IGF-I Serum Concentrations: Comparison of Six Immunoassays. *J Clin Endocrinol Metab.* sept 2016;101(9):3450-8.

23. Oldfield EH, Jane JA, Thorner MO, Pledger CL, Sheehan JP, Vance ML. Correlation between GH and IGF-1 during treatment for acromegaly. *J Neurosurg.* juin 2017;126(6):1959-66.

24. Schilbach K, Bidlingmaier M. Laboratory investigations in the diagnosis and follow-up of GH-related disorders. *Arch Endocrinol Metab.* 2019;63(6):618-29.

25. Ribeiro de Oliveira Longo Schweizer J, Ribeiro-Oliveira A, Bidlingmaier M. Growth hormone: isoforms, clinical aspects and assays interference. *Clin Diabetes Endocrinol.* 2018;4:18.

26. Leung KC, Howe C, Gui LYY, Trout G, Veldhuis JD, Ho KKY. Physiological and pharmacological regulation of 20-kDa growth hormone. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* oct 2002;283(4):E836-843.

27. Freda PU. Monitoring of acromegaly: what should be performed when GH and IGF-1 levels are discrepant? *Clin Endocrinol (Oxf).* août 2009;71(2):166-70.

28. Bayle M, Chevenne D, Dousset B, Lahlou N, Le Bouc Y, Massart C, et al.

[Recommendations for the standardization of growth hormone assays]. *Ann Biol Clin (Paris)*. 2004;62(2):155-63.

29. Alexopoulou O, Bex M, Abs R, T'Sjoen G, Velkeniers B, Maiter D. Divergence between growth hormone and insulin-like growth factor-I concentrations in the follow-up of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. avr 2008;93(4):1324-30.

30. Mavromati M, Kuhn E, Agostini H, Brailly-Tabard S, Massart C, Piketty ML, et al. Classification of Patients With GH Disorders May Vary According to the IGF-I Assay. *J Clin Endocrinol Metab*. 1 août 2017;102(8):2844-52.

31. Juul A. Serum levels of insulin-like growth factor I and its binding proteins in health and disease. *Growth Horm IGF Res*. août 2003;13(4):113-70.

32. Brzana JA, Yedinak CG, Delashaw JB, Gultelkin HS, Cook D, Fleseriu M. Discordant growth hormone and IGF-1 levels post pituitary surgery in patients with acromegaly naïve to medical therapy and radiation: what to follow, GH or IGF-1 values? *Pituitary*. déc 2012;15(4):562-70.

33. Kasuki L, Gadelha MR. Innovative therapeutics in acromegaly. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1 déc 2022;36(6):101679.

34. Coopmans EC, Muhammad A, van der Lely AJ, Janssen JAMJL, Neggers SJMM. How to Position Pasireotide LAR Treatment in Acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 1 juin 2019;104(6):1978-88.

35. Kizilgul M, Duger H, Nasiroglu NI, Sencar E, Hepsen S, Akhanli P, et al. Efficacy of cabergoline add-on therapy in patients with acromegaly resistance to somatostatin analogs treatment and the review of literature. *Arch Endocrinol Metab*. 25 mai 2022;66(3):278-85.

36. Chiloiro S, Bianchi A, Giampietro A, Pontecorvi A, Raverot G, Marinis LD. Second line treatment of acromegaly: Pasireotide or Pegvisomant? *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1 déc 2022;36(6):101684.

37. Moustaki M, Paschou SA, Xekouki P, Kotsa K, Peppas M, Psaltopoulou T, et al. Secondary diabetes mellitus in acromegaly. *Endocrine*. juill 2023;81(1):1-15.

38. Haberbosch L, Strasburger CJ. Efficacy and Safety of Pegvisomant in the Treatment of Acromegaly. *Archives of Medical Research*. 1 déc 2023;54(8):102884.

39. Corica G, Ceraudo M, Campana C, Nista F, Cocchiara F, Boschetti M, et al. Octreotide-Resistant Acromegaly: Challenges and Solutions. *Ther Clin Risk Manag*. 2020;16:379-91.

40. González-Virla B, Vargas-Ortega G, Romero-Gameros CA. Radiotherapy and Mortality in Pituitary Adenomas. *Archives of Medical Research*. 1 déc 2023;54(8):102900.

41. Sakhnova EE, Przhivalkovskaya EG, Belaya ZE, Melnichenko GA. [Discordant parameters of insulin-like growth factor 1 and growth hormone in the diagnosis and

monitoring of acromegaly]. *Probl Endokrinol (Mosk)*. 17 déc 2021;68(1):40-8.

42. Machado EO, Taboada GF, Neto LV, Haute FR van, Corrêa LL, Balarini GA, et al. Prevalence of discordant GH and IGF-I levels in acromegalics at diagnosis, after surgical treatment and during treatment with octreotide LAR. *Growth Horm IGF Res*. oct 2008;18(5):389-93.

43. Matta M, Bongard V, Grunenwald S, Maiza JC, Bennet A, Caron P. Clinical and metabolic characteristics of acromegalic patients with high IGF1/normal GH levels during somatostatin analog treatment. *Eur J Endocrinol*. juin 2011;164(6):885-9.

44. Kanakis GA, Chrisoulidou A, Bargiota A, Efstathiadou ZA, Papanastasiou L, Theodoropoulou A, et al. The ongoing challenge of discrepant growth hormone and insulin-like growth factor I results in the evaluation of treated acromegalic patients: a systematic review and meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. nov 2016;85(5):681-8.

45. Cerit ET, Ağbaht K, Demir Ö, Şahin M, Gedik VT, Özcan C, et al. DISCORDANCE BETWEEN GH AND IGF-1 LEVELS IN TURKISH ACROMEGALIC PATIENTS. *Endocr Pract*. déc 2016;22(12):1422-8.

46. Clemmons DR, Bidlingmaier M. Interpreting growth hormone and IGF-I results using modern assays and reference ranges for the monitoring of treatment effectiveness in acromegaly. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 25 oct 2023;14:1266339.

47. Freda PU, Nuruzzaman AT, Reyes CM, Sundeen RE, Post KD. Significance of « abnormal » nadir growth hormone levels after oral glucose in postoperative patients with acromegaly in remission with normal insulin-like growth factor-I levels. *J Clin Endocrinol Metab*. févr 2004;89(2):495-500.

48. Dimaraki EV, Jaffe CA, DeMott-Friberg R, Chandler WF, Barkan AL. Acromegaly with apparently normal GH secretion: implications for diagnosis and follow-up. *J Clin Endocrinol Metab*. août 2002;87(8):3537-42.

49. Coopmans EC, Andela CD, Claessen KMJA, Biermasz NR. Evaluating the Impact of Acromegaly on Quality of Life. *Endocrinol Metab Clin North Am*. déc 2022;51(4):709-25.

AUTEURE : Nom : LANCIA

Prénom : Mathilde

Date de soutenance : 09/02/2024

Titre de la thèse : Prévalence des « formes dissociées GH/IGF1 » chez les patients acromégales diagnostiqués au CHU de Lille entre 1999 et 2021 : étude des caractéristiques cliniques, morphologiques, thérapeutiques et anatomopathologiques.

Thèse - Médecine - Lille - « Année 2024 »

Cadre de classement : Endocrinologie

DES + FST : Endocrinologie-Diabétologie-Nutrition + FST Médecine de la Reproduction

Mots-clés : GH, IGF1, Discordance, HGPO, Acromégalie, Adénome hypophysaire

Résumé

Contexte : L'acromégalie est la conséquence d'une sécrétion pathologique de GH : taux d'IGF1 augmenté, anomalies du cycle de GH et freinage pathologique de la GH après charge de glucose. Si, dans la plupart des cas, le diagnostic ne pose aucun problème particulier, la discordance entre ces dosages peut rendre ce diagnostic plus délicat.

Objectif : Calculer la prévalence des « formes dissociées GH/IGF1 » et évaluer son retentissement clinique, morphologique, thérapeutique et anatomopathologique.

Méthode : Les données cliniques, biologiques, morphologiques et anatomopathologiques de 145 patients diagnostiqués acromégales au CHU de Lille entre 1999 et 2021 ont été étudiées. Les patients ont été classés en deux groupes : « forme dissociée » et « forme non dissociée ».

Résultats : 8.9% des patients acromégales présentent une « forme dissociée » avec une prédominance de la forme « GH élevée ». La prévalence des femmes ($p = 0.0151$) et l'IMC ($p = 0.0469$) étaient significativement différents entre les deux groupes. Il n'a pas été mis en évidence de différence significative entre les groupes concernant les différents signes cliniques hormis la prévalence du faciès acromégale ($p = 0.0008$) et la modification de la taille des doigts/pieds ($p = 0.0006$). Il n'a pas été retrouvé de différence significative entre les groupes concernant le retentissement clinique de la maladie ou les caractéristiques anatomopathologiques de la tumeur. Il est apparu que les patients du groupe « forme dissociée » ont moins bénéficié d'un traitement par SA en pré-opératoire ($p = 0.09$), probablement en raison de la taille plus réduite de l'adénome dans ce groupe et de la moindre invasivité des sinus caverneux. Il n'a pas été retrouvé de différence significative des taux de guérison et rémission entre les deux groupes.

Conclusion : Il ne semble pas exister de différence significative entre les patients présentant une dissociation biologique, ou non, concernant le retentissement clinique de la maladie, l'agressivité de la tumeur et les taux de guérison et rémission. La reconnaissance du fait que l'acromégalie peut s'accompagner d'un taux d'IGF1 ou, de GH (après HGPO ou sur cycle), normal, illustre bien l'importance de l'association des deux dosages pour le diagnostic de la maladie.

Composition du Jury :

Président : Professeure Marie-Christine VANTYGHM

Assesseurs : Professeur Claude-Alain MAURAGE, Docteur Benoit SOUDAN

Directeur de thèse : Docteur Émilie MERLEN