

RÉSULTATS DE LA CHIRURGIE HYPOPHYSAIRE DANS L'ACROMÉGALIE - A PROPOS DE 23 CAS

A. E. M. HADDAM, N. S. FEDALA, S. I. GHEZALI, S. BELAIDI, D. MESKINE

*Service Endocrinologie
Etablissement Public Hospitalier Bologhine Ibn Ziri*

RÉSUMÉ: L'acromégalie est une maladie rare, liée à un trouble de la production de l'hormone de croissance (GH). Les troubles métaboliques engendrés, cardiovasculaires et viscéraux sont responsables d'une morbidité importante. La surmortalité est contrôlée lorsque la maladie est bien contrôlée par la combinaison de plusieurs armes thérapeutiques. A travers une série de 23 patients acromégales opérés, nous avons évalué les résultats de la chirurgie dans cette affection. Ainsi, la guérison a été obtenue chez 35 % des patients, 13 % ont vu leur hypertension s'améliorer, 5 % de même pour le diabète sucré et 21 % pour les complications ophtalmologiques. La mortalité était nulle.

Mots clés : *Acromégalie, Adénome hypophysaire, Hormone de croissance (GH), Chirurgie transphénoïdale.*

ABSTRACT: Acromegalia is a rare disease. It is related to an alteration of the Growing Hormone production (GH). It may be affected by complications such as cardiac alteration or mellitus diabetes which would result in a high degree of morbidity and mortality. We studied series of 23 patients with acromegalia and evaluated the results of pituitary surgery. The post operative rate of GH was normalized in 35 % of patients, blood hyperpressure improved in 13 %, diabetes in 5 % and ophtalmic anomalies in 21 %. No patient died.

Key words : *Acromegalia, Pituitary adenoma, Growth hormone (GH), Pituitary surgery.*

INTRODUCTION

L'acromégalie est une pathologie rare, dont l'incidence est de 3 à 4 cas/million/an. Elle est cependant à l'origine d'une surmortalité liée aux complications cardiovasculaires et respiratoires [10]. Un traitement efficace est indispensable. L'efficacité de la chirurgie transphénoïdale dans les microadénomes et les macro adénomes n'est pas remise en cause. L'intérêt de la chirurgie de première ligne des macroadénomes invasifs est de plus en plus discutée [20, 7]. La radiothérapie hypothalamohypophysaire est indiquée en cas d'évolutivité de la maladie avec reliquat tumoral. Elle permet la guérison biologique chez 5 à 38 % des patients après un suivi médian de 7 ans [5, 6] mais l'effet est retardé et une insuffisance antéhypophysaire s'installe dans 100 % des cas après 10 à 15 ans ; le risque d'accident vasculaire cérébral n'est pas négligeable [1, 6]. Dans l'attente des effets de la radiothérapie, le recours au traitement médical par analogues de la somatostatine s'impose le plus souvent. Ces analogues sont

efficaces sur le contrôle hormonal dans 64 à 74 % des cas et un effet antitumoral chez 50 % des patients.

A travers une série de 23 patients acromégales opérés, nous avons évalué les résultats de la chirurgie sur la tumeur hypophysaire, les niveaux de GH, les complications neuro-ophtalmologiques endocriniennes, cardiovasculaires et métaboliques.

MATERIELS ET METHODES

Notre étude est rétrospective et concerne 23 patients acromégales, repartis en 13 hommes et 10 femmes, âgés entre 25 et 60 ans avec un âge moyen $42 \pm 17,5$ ces patients ont été diagnostiqués et traités au niveau du service d'Endocrinologie de l'hôpital Bologhine Ibn Ziri Alger.

Sur le plan clinique, tous les patients présentaient un syndrome dysmorphique typique d'acromégalie (Fig. 1), associé ou non à des complications cardio-métaboliques type diabète, hypertension artérielle, dyslipidémie.



Fig 01 : Le syndrome acroméaloïde prédomine au visage qui est lourd et massif avec prognathisme du maxillaire inférieur

Sur le plan radiologique : 1 patient avait un micro adénome qui était inférieur à 10 mm et les 22 autres (98 %) un macro adénome supérieur à 10 mm (Fig. 2).



Fig. 2 : IRM en coupe coronale : Macro adénome somatotrope comblant le récessus antérieur. Le chiasma est refoulé mais reste visible. Expansion intra caverneuse bilatérale et infrasellaire avec comblement sphénoïdal.

Tous les patients ont bénéficié d'un bilan hormonal de base (FT4, TSH, FSH, LH, Testostérone, Oestradiol, PRL, GH, Cortisol, ACTH) ainsi que d'un test dynamique (HGPO/GH) afin de poser le diagnostic d'acromégalie et apprécier le retentissement sur les autres axes endocriniens.

Au terme de ce bilan, les patients ont été opérés dans les différents services de neurochirurgie d'Alger essentiellement par voie transphénoïdale (22 cas, soit 96 %) et seul 01 patient par voie transfrontale (04 %). L'évaluation a été jugée sur le niveau de l'hormone de croissance (GH) :

- Guérison si GH < 2 ng/ml (6 mUI/l).
- Stabilisation si GH entre 2 et 5 ng/ml (6- 15 mUI/ml).
- Evolutivité si GH > 5 ng/ml (> 15 mUI/l).

1. L'ÂGE :

L'étude des facteurs épidémiologiques fait ressortir que sur les 23 patients sélectionnés, 60 % étaient entre 36 et 51 ans avec un âge moyen de 43 ans (Tab 1).

Age (ans)	Nombre	Pourcentage
25-35	06	26 %
36-51	14	60 %
52-60	03	14 %
Total	23	100

Tab. 1 : Age

2. LES COMPLICATIONS :

* *Les complications générales* sont représentées par l'hypertension artérielle, le diabète sucré et la dyslipidémie, cette dernière concernant l'hypertriglycémie et surtout l'hypercholestérolémie (02 cas d'hypertriglycémie et 04 cas d'hypercholestérolémie (Tab.2).

	Nbre	Pourcentage
HTA	03	13 %
Intolérance au glucose	02	10 %
Diabète	08	34 %
Dyslipidémie :		
- Hypertriglycémie	02	
- Hypercholestérolémie	04	

Tab. 2 : Complications générales

* *Le Retentissement endocrinien est net* : L'axe corticotrope était atteint dans 39 % des cas, l'axe thyroïdienne dans 52 %

des cas et l'axe gonadotrope dans 65 %. Le taux de prolactine était dans 26 % des cas, élevé dont 17 % d'allure tumorale et 09 % par déconnexion.

* *Le Retentissement ophtalmologique* est également important avec des anomalies retrouvées dans 44 % des cas : Hyperthermie papillaire (03 cas), atrophie papillaire (03 cas), pâleur papillaire (03 cas) et syndrome chiasmatique (01 cas).

* *Le Risque néoplasique* est par contre négligeable, puisqu'une colonoscopie a été faite chez 14 patients et est revenue sans anomalie dans tous les cas.

3. L'EXPLORATION BIOLOGIQUE :

L'exploration biologique de l'hormone de croissance : le taux de GH préopératoire a été assez variable, mais dans la majorité des cas, il a été supérieur à 6 ng/ml (Tab. 3).

GH (nadir) ng/ml	Nbre	%
< 2,5	01	4 %
2,5-5	02	8 %
6-25	16	70 %
> 25	04	18 %

Tab. 3 : GH pré opératoire

4. L'EXPLORATION NEURORADIOLOGIQUE :

La taille de la tumeur au moment du diagnostic était assez importante puisque les macroadénomes étaient prédominants (Tab. 4).

Taille en mm	Nbre	%
< 10	01	04 %
10 – 20	06	26 %
20-30	12	52 %
> 30	04	18 %

Tab. 4 : Taille des adénomes

5. PRISE EN CHARGE CHIRURGICALE :

Tous les patients exceptés un, ont été opérés par voie basse transphénoïdale et l'exérèse a été complète dans 60 % des cas. Néanmoins, 26 % d'entre eux ont présenté des complications de nature diverse : rhinorrhée avec parfois méningite, diabète insipide transitoire et ulcère de stress.

RESULTATS

1. RÉSULTATS BIOLOGIQUES :

Ces résultats sont basés sur les taux de GH post opératoires (Tab. 5). Un taux de GH élevé a persisté chez 43 % des malades tandis que 22 % avaient un taux stabilisé. Les taux d'IGF1 post opératoire n'ont été

dosés que chez 02 patients chez lesquels ils sont restés élevés.

Les déficits endocriniens qui étaient présents en pré opératoire ont totalement disparu chez 30 % des malades.

ng/ml	Nbre	%
< 02	08	35 %
02-05	05	22 %
06-10	04	17 %
> 10	06	26 %

Tab. 5 : Résultats de GH post opératoire

2. RÉSULTATS NEURORADIOLOGIQUES :

Les explorations de contrôle ont constaté la persistance très fréquente d'un reliquat tumoral, mais parfois, par contre, une selle totalement vide (Tab. 6).

	Nbre	Pourcentage
Reliquat ± hypertrophie de l'hémiglande	18	78 %
Selle turcique vide	05	22 %

Tab. 6 : Résultats neuroradiologiques

3. DEVENIR DES COMPLICATIONS INITIALES :

Parmi les patients atteints d'hypertension artérielle, 33 % ont présenté une bonne amélioration, alors que seuls 5 % de ceux atteints de diabète sucré se sont améliorés.

L'évolution des complications visuelles a été favorable dans 21 % des cas, mais une aggravation post opératoire a été notée dans 17 %, ce qui peut être expliqué aussi bien par le geste chirurgical, que par les remaniements inflammatoires, ou une augmentation du reliquat tumoral.

Par ailleurs, l'état d'infiltration et l'hyper-sudation ont disparu dans 40 % des cas.

4. RÉSULTATS THÉRAPEUTIQUES :

Finalement, la guérison a pu être obtenue chez 35 % des patients, alors que 22 % étaient stabilisés et que chez les 43 % restants, la maladie est restée évolutive. Une réintervention chirurgicale s'est imposé dans 2 cas (Tab. 7).

	Nbre	Pourcentage
Guérison	08	35 %
Stabilisation	05	22 %
Evolutivité (échec)		
- Taux diminués de moitié	03	13 %
- Taux franchement élevés	07	30 %

Tab. 7 : Résultats thérapeutiques

12 malades (80 %) ont bénéficié d'une radiothérapie complémentaire. 26 malades non guéris ont bénéficié d'un traitement médical complémentaire par analogues de la somatostatine.

DISCUSSION

L'acromégalie est secondaire, dans plus de 90 % des cas, au développement d'un adénome hypophysaire somatotrope. Une bonne prise en charge améliore les symptômes de la maladie et tend à baisser la mortalité [6, 19]. La chirurgie reste le traitement de choix et de première intention. Elle a comme objectif l'ablation maximale de la tumeur. L'efficacité de la chirurgie transphénoïdale dans les microadénomes et les macroadénomes est respectivement de 80 et 60 % des cas [11]. Environ 50 % des patients sont étiquetés comme contrôlés par le traitement chirurgical selon les critères de guérison utilisés actuellement : Nadir de GH lors de l'hyperglycémie orale provoquée $< 1 \mu\text{g/l}$ (1 ng/ml) en post opératoire et taux d'IGF1 normal pour l'âge et le sexe) [6, 7, 12].

Nos résultats sont en deçà de ceux rapportés par la littérature, car dans notre étude nous n'avons obtenu de guérison que chez 35 % des patients avec $\text{GH} < 2 \text{ ng/ml}$. Malheureusement aucun des patients n'a bénéficié d'un dosage d'IGF1. Nos résultats sont par contre compatibles avec ceux retrouvés dans une étude Marseillaise de 1999, à propos d'un suivi de 104 patients, réalisée par Jaquet et al [14] et dans laquelle le taux de guérison était de 39 % après un traitement chirurgical de première intention avec un $\text{GH} < 2 \text{ ng/ml}$.

Un prétraitement par les analogues de la somatostatine ne semble pas améliorer les taux de rémission post opératoire des macroadénomes non enclos bien qu'une étude publiée en 2008 [4] a souligné l'intérêt de ce prétraitement. Néanmoins une amélioration de la fonction cardiaque et la diminution des risques de complications post opératoire a été rapportée [8]. Par ailleurs une chirurgie de réduction tumorale des macroadénomes volumineux et invasifs augmente le taux de rémission sous analogues de la somatostatine dont la sensibilité est améliorée en cas de résistance préalable [8, 13, 15, 21]

L'HTA est présente chez 20 à 50 % des patients. Elle est d'autant plus fréquente que la maladie est ancienne, la GH plus élevée et les patients plus âgés. L'HTA est en rapport avec une hypervolémie chronique : le volume plasmatique devient supérieur de 10 à 40 % aux valeurs normales, par augmentation de la réabsorption du sodium au niveau du tube contourné distal) ; elle est également en rapport avec un dysfonctionnement endothélial. Il existe au niveau huméral une augmentation des résistances artérielles [17]. Un taux d'hypertension persistante de 20 à 30 % est révélé chez les patients considérés comme guéris après chirurgie ou traitement médical par analogues de la somatostatine. Dans notre travail, 13 % des patients avaient une HTA et dont seul un tiers s'est amélioré après chirurgie hypophysaire. Cette hypertension persistante qui évolue pour son propre compte, pourrait être la conséquence des lésions vasculaires irréversibles produites par l'acromégalie ou bien une HTA essentielle sous jacente [9, 16].

La prévalence du diabète sucré va de 20 à 56 % et l'intolérance au glucose de 16 à 46 % [8]. Physiologiquement la GH est hyperglycémisante : l'excès de GH produit une insulino-résistance. Quand l'insulino-sécrétion s'altère apparaît une intolérance au glucose puis un diabète. Seulement un tiers des patients guérissent de leur diabète après chirurgie hypophysaire. Dans notre série le diabète sucré était présent chez 34 % des patients et 10 % avait une tolérance glucosée affaiblie. Cinq pour cent seulement des malades ont vu leur diabète s'améliorer après chirurgie. Les facteurs de risque de développer un diabète ou une intolérance au glucose identifiés sont l'âge, la durée de l'acromégalie, la concentration en GH et les antécédents familiaux de diabète.

Enfin, aucun de nos patients n'est décédé ni en post opératoire ni au décours de l'évolution de la maladie. Il est connu que des concentrations élevées de GH/IGF1 mais aussi une HTA ou une cardiomyopathie constituent des déterminants négatifs majeurs de l'acromégalie. La durée des symptômes, le diabète, la dyslipidémie et le cancer colique comptent moins pour la mortalité (18, 22).

CONCLUSION

L'exérèse par voie transphénoïdale constitue le moyen le plus rapide de réduire les concentrations de GH et d'IGF1. Une normalisation n'est obtenue que dans 40 % à 70 % des cas environ [2]. Les résultats obtenus dépendent de la taille initiale de la tumeur ; ainsi lorsqu'elle est supérieure à 15mm avec extension supra ou infrasellaire, ou dans le cas d'un adénome invasif, la résection n'est le plus souvent pas totale [3]. Les résultats dépendent également des taux de GH préopératoires, le taux de succès étant d'autant meilleur que les concentrations de GH sont basses, inférieures à 10 µg/l soit 30 mUI/l. Ils dépendent également de l'expérience du chirurgien.

Nos résultats peuvent s'expliquer par le retard au diagnostic : dans notre pays l'âge de découverte de la maladie reste élevé avec un âge moyen de 43 ans traduisant un problème de dépistage. Le retard au diagnostic dépasse les 10 ans alors que dans les pays développés il est de 07 ans en moyenne. Ce retard est responsable en grande partie des échecs thérapeutiques du fait qu'il est directement responsable de la fréquence élevée des complications et de l'augmentation de la taille des adénomes.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] AYUK. J, CLAYTON. RN, HOLDER. G ET AL.
Growth hormone and pituitary radiotherapy, but not serum insulin-like growth factor I concentration predict excess mortality in patients with acromegaly.
J. Clin Endocrinol Metab 2004, 89 ; 1613-17
- [2] BIERMASZ. NR, VANDULKEN. ROELFSEMA. F.
Ten year follow-up results of transphénoïdal microsurgery in acromegaly.
J. Clin Endocrinol Metab, 2000, 85 : 4596-602.
- [3] BOURDELOT. A ET AL.
Clinical, hormonal and magnetic resonance imaging (MRI) predictors of transphénoïdal surgery outcome in acromegaly. Eur J. Endocrinol 2004 ; 150 : 763-71.
- [4] CARLSEN. SM, LUND-JOHANSEN. M, SCHREINER. T, AANDERUD. S, JOHANNESSEN. SVARTBERG. J ET AL.
Preoperative octreotide treatment in newly diagnosed acromegalic patients with macroadenomas increases cure short-term post operative rates : a prospective, randomized trial. J. Clin Endocrinol Metab 2008 ; 93 : 2984-90.
- [5] CHANSON. P,
In Principles and practice of Endocrinology and Metabolism, Becker KL, editor. Edn3. Philadelphia : Lippincott Williams and Wilkins ; 2000 P. 182-194.
- [6] CHANSON. P. / Acromégalie. Encyclopédie Médico-chirurgicale, 2006, 10-018-A-10.
- [7] CHANSON. P, SALENAVE. S.
Acromégaly. Orphanet J rare Dis 2008 ; 3 : 17.
- [8] COLAO. A, ATTANASIO. R, PIVONELLO. R, CAPPABIANCA. CARVALLO. L. M, LASIO. G
Partial surgical removal of growth hormone secreting pituitary tumors enhances the response to somatostatin analogs in acromegaly. J. Clin Endocrinol Metab 2006 ; 91 85-92.
- [9] COLAO. A, PIVONELLO. R, GALDERSI. M, CAPPABIANCA. AURIEMMA. RS, GALDIERO.
Impact of treating acromegaly first with surgery or somatostatin analogs on cardiomyopathy. J. Clin Endocrinol Metab 2008 ; 93 : 2639-46.
- [10] DEKKERS. OM, BIERMASZ. NR, PEREIRA. AM, ROMIJN. JA, VANDENBROUCKE. JP.
Mortality in acromegaly : a meta analysis. J. Clin Endocrinol Metab 2008 ; 93 : 61-7.
- [11] FAHLBUSCH. R, HONEGGER. J, BUCHFELDER. M.
Surgical management of acromegaly. Endocrinol Metab Clin North Am. 1992, 21, 669-692.
- [12] GIUSTINA. A, BARKAN. A, CASANUEVA. FF ET AL.
Criteria for cure of acromegaly : a consensus statement. J. Clin

- Endocrinol Metab, 2000, 85 : 525-529.
- 13] JALLAD. R. S, MU SOLINO. N. R, KODAIRA. S, CESCATO. V. A, BROUSTEIN. M. D.
Influence the response to octreotide-Lar In acromegalic patients previously resistant to the somatostatin analogue ? Clin Endocrinol (Oxf) 2007 ; 67 : 310-5.
- 14] JAQUET. P.
L'acromégalie : réflexions à propos du suivide 104 patients. Ann Endocrinol (Paris) 1998 ; 59 : 425.
- 15] KARAVITAKIN. N, TURNER. HE, ADAMS. CB, CUDLIP. S, BRYNE. JV, FAZAL-SANDERSON.
Surgical debulking of pituitary macroadenomas causing acromegaly improves control by lanreotide. Clin Endocrinol (Oxf) 2008 ; 68 : 970-5.
- 16] LOPEZ-VELASCO. R, ESCOBAR-MORREALE. HF.
Cardiac involvement in acromegaly specific myocardiopathy or consequence of systemic hypertension ? J. Clin Endocrinol Metab 1997, 82 (4) : 1047-53
- 17] MAISON. P, DEMOLIS. P, YOUNG. J, SCHAISON. G, GIUDICELLI. JF, CHANSON. P.
Vascular reactivity in acromegalic patients : preliminary evidence for regional endothelial dysfunction and increased sympathetic vasconstruction. Clin Endocrinol (Oxf) 2000 ; 53 : 445-51.
- 18] MELMED. S.
Acromegaly and cancer : not a problem ? J. Clin Endocrinol Metab, 2001, 86 : 2929-2934.
- 19] MELMED. S.
N. Engl J Med 2006 ; 355 : 2558.
- 20] NACHTIGALL. L, DELGADO. A, SWEARINGEN. B, LEE. H, ZERIKLY. R, KLIBANSKI. A.
Changin patterns in diagnosis and therapy of acromegaly over two decades. J. Clin Endocrinol Metab 2008 ; 93 : 2035-41.
- 21] PETROSSIAN. P, BORGES-MARTINS. L, ESPINOZA. C, DALY. A, BETA. D, VALDES-SOCIN. H ET AL.
Gross total resection or debluking of pituitary adenomas improves hormonal conrtrol of acromegaly by somatostatin analogs. Eur J Endocrinol 2005 ; 152 : 61-6.
- 22] SWEARINGER. B, BARKER. FGN, KATZNELSON. L ET AL.
Long-term mortality after transphenoidal surgery and adjunctive therapy for acromegaly. J. Clin Endocrinol Metab, 1998 , 83 3419-3426.