

DIAGNOSTIC DE L'ACROMÉGALIE : OBSERVATIONS À PARTIR D'UNE BASE DE DONNÉES INTERNATIONALE (LIÈGE ACROMEGALY SURVEY - LAS)

par **Albert BECKERS** et **Patrick PETROSSIANS** (Liège, Belgique)

■ *L'acromégalie est une maladie rare dont la prévalence est de 1/7000. Il est par conséquent difficile d'obtenir une grande série de patients dans un seul centre. Néanmoins, certains aspects de la maladie ne peuvent être perçus qu'en faisant appel aux grands nombres. Le « Liège Acromegaly Survey » (LAS) est une base de données relationnelle qui permet d'exploiter de grandes quantités de données sur un grand nombre de patients. Elle regroupe les observations de 14 centres européens comportant près de 3200 patients. Les résultats de ces observations au moment du diagnostic de l'acromégalie sont présentés dans cet article.*

Mots-clés : Acromégalie, base de données, big data, diagnostic, morbidité, hormone de croissance, IGF-1, âge.

INTRODUCTION

L'acromégalie fait suite à une hypersécrétion d'hormone de croissance (GH). La cause principale est un adénome hypophysaire à GH. Si celui-ci survient tôt dans la vie (avant la fusion des cartilages de conjugaison), il provoque un gigantisme. Sinon, il sera responsable d'une acromégalie. Les causes génétiques des adénomes à GH sont partiellement élucidées [1,2,3]. Il s'agit d'une maladie assez rare avec une prévalence probablement encore très sous-estimée d'environ 1/7000 [4].

Cette pathologie étant rare, il est difficile de réaliser des études de grandes séries, ce qui prive les endocrinologues d'informations potentiellement très intéressantes déductibles uniquement à partir de plus grands nombres de patients. C'est pour réaliser de telles études que nous avons mis au point le « Liège Acromegaly Survey » qui est une base de données relationnelle permettant d'exploiter facilement et rapidement les quantités importantes de données qui ont été encodées sur un grand nombre de patients. Le modèle a d'abord été testé sur la population des acromégales de Liège, soit environ 290 patients [5]. Après avoir constaté qu'il était fonctionnel, nous l'avons élargi à 13 autres centres européens (voir liste table 1). Au total, près de 3 200 patients ont ainsi été encodés. Les premiers résultats qui ont été publiés fin 2017 [6] sont brièvement présentés dans cet article.

Centre	Nombre de patients
Sofia	815
Bicêtre	363
Liège	302
Rotterdam	277
Marseille	260
Naples	205
Reims	188
Stockholm	178
Prague	138
L'Aquila	126
Munich	114
Gênes	111
Porto	63
Valencia	33

Table 1. - Centres participants au LAS et nombre de patients par centre.

MÉTHODE STATISTIQUE

Les différents paramètres étudiés ont montré une distribution non-normale. Des méthodes non-paramétriques ont donc été utilisées pour décrire les populations (médianes, quartiles), les données continues ont été comparées avec le test de Mann-Whitney et les tables de contingences par un test du Chi-carré. Pour les graphiques, une représentation par « box-plot » a été préférée, la boîte représentant le premier et deuxième quartile, la ligne centrale représentant la médiane et les « moustaches » 1.5 fois la taille de l'écart interquartiles.

ÂGE DES PATIENTS ET DURÉE D'ÉVOLUTION DE LA MALADIE

On remarque (*Figure 1*) que l'âge au diagnostic est très variable d'un centre à l'autre (de 39 à 52 ans). Le diagnostic se fait beaucoup plus précocement actuellement qu'il y a 20 ou 30 ans (*Figure 2*). On diagnostique actuellement beaucoup plus de patients acromégales âgés qu'auparavant (*Figure 3*). Le sex ratio varie très fortement suivant le type de recrutement des centres (*Figure 4*).

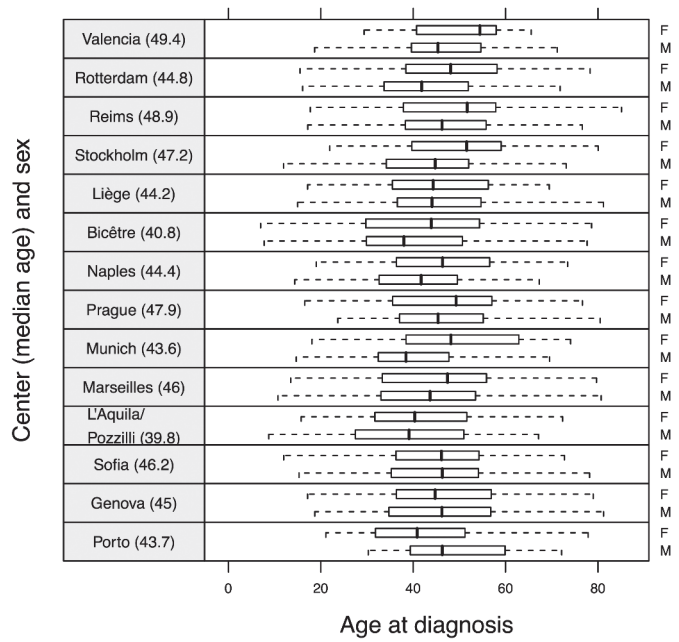


Figure 1. - **Âge au diagnostic selon les centres.** Colonne de gauche (en grisé) : Âge médian au diagnostic en fonction des centres. Partie droite : graphique box plot de l'âge au diagnostic selon le sexe pour chaque centre. (Petrossians P. et al, Endocrine Related Cancer, 2017 [6]. avec autorisation).

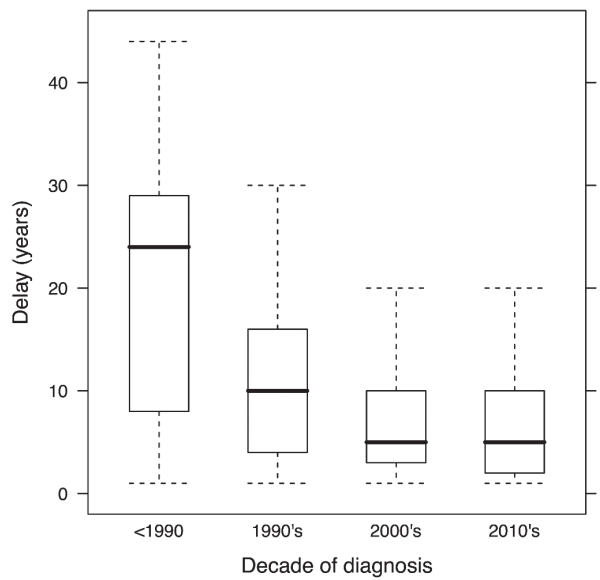


Figure 2. - **Délai entre l'apparition des premiers signes de l'acromégalie et le diagnostic.** (Petrossians P. et al, Endocrine Related Cancer, 2017, [6] avec autorisation).

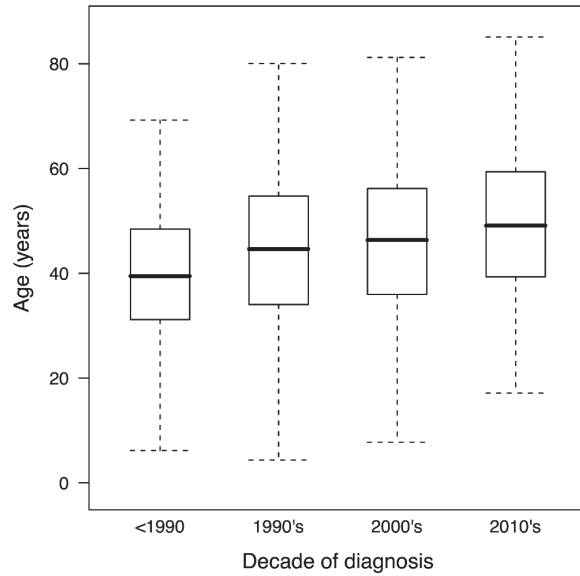


Figure 3. - **Âge au diagnostic en fonction de la décennie.**
(Petrossians P. et al, Endocrine Related Cancer, 2017, [6] avec autorisation).

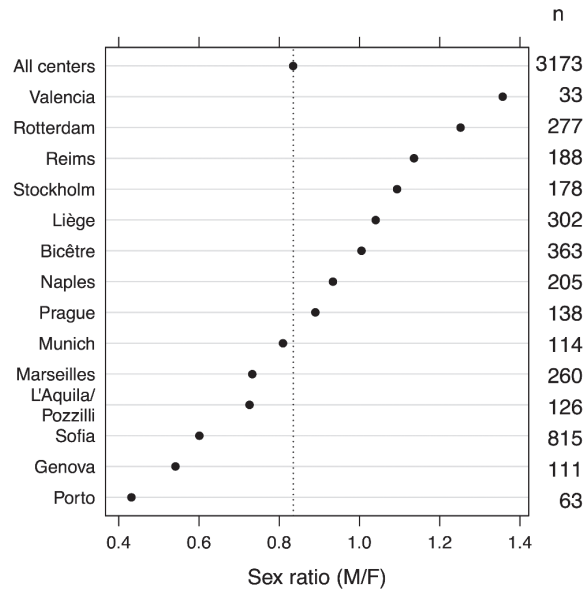


Figure 4. - **Sex ratio selon les centres. « n » : nombre de patients.**
(Petrossians P. et al, Endocrine Related Cancer, 2017, [6] avec autorisation).

DIAMÈTRE MAXIMAL DE LA TUMEUR

Les patients plus jeunes présentent des tumeurs plus volumineuses que les patients âgés (Figure 5). Il s'agit plus fréquemment de macro-adénomes invasifs (Figure 6). La concentra-

tion sanguine d'hormone de croissance est en relation directe avec la taille de la tumeur (Figure 7) et inverse avec l'âge (Figure 8). Il y a donc une relation triangulaire entre la taille de la tumeur, la concentration d'hormone de croissance et l'âge. Plus le patient est âgé, plus la tumeur est petite et moins elle sécrète d'hormone de croissance.

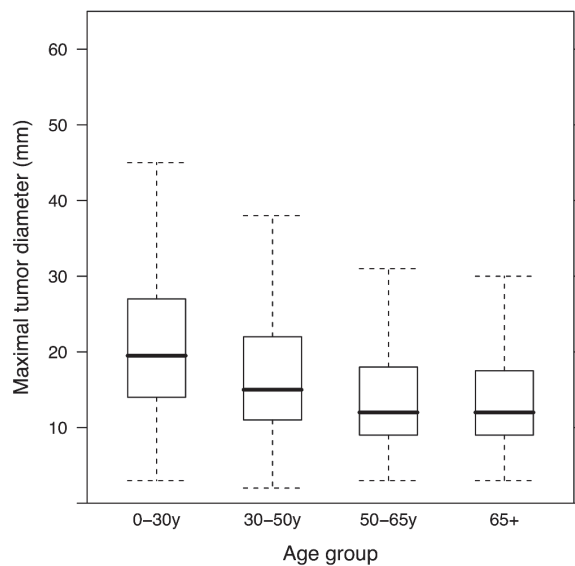


Figure 5. - Taille maximale de l'adénome selon le groupe d'âge des patients. (Petrossians P. et al, Endocrine Related Cancer, 2017,[6] avec autorisation).

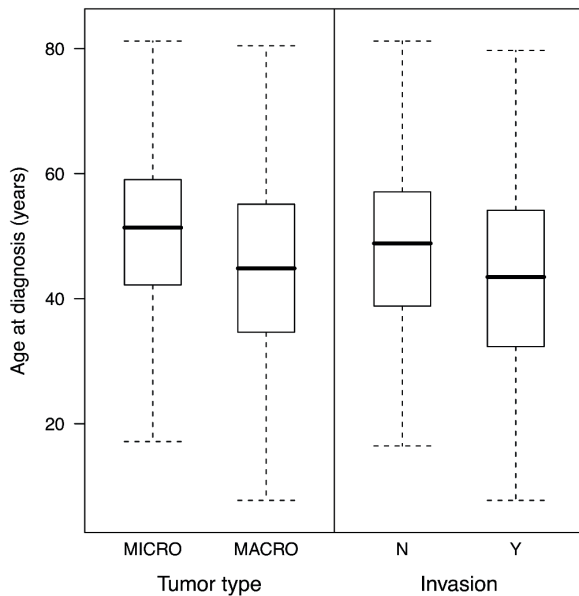


Figure 6. - Âge des patients selon la taille et l'invasion tumorale. « N » : pas d'invasion ; « Y » : présence d'invasion. (Petrossians P. et al, Endocrine Related Cancer, 2017, [6] avec autorisation).

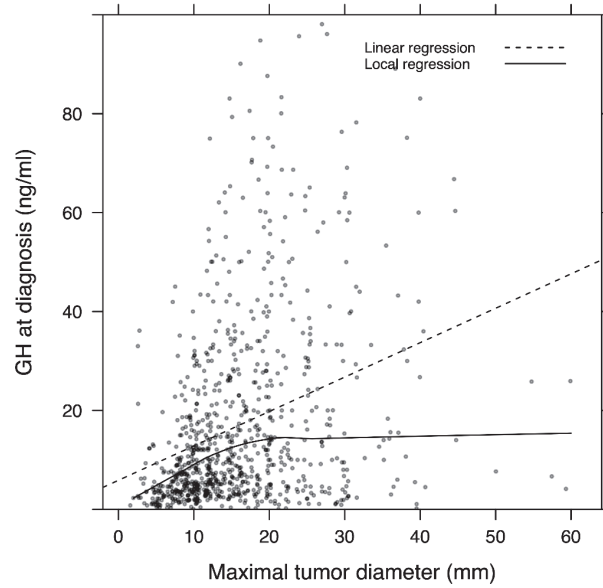


Figure 7. - **Distribution des valeurs de GH selon la taille tumorale.**
(Petrossians P. et al, Endocrine Related Cancer, 2017, [6] avec autorisation).

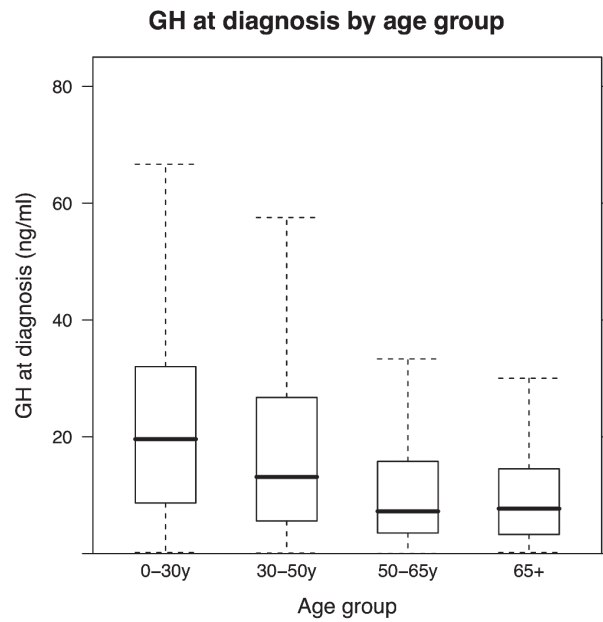


Figure 8. - **Concentration de GH au diagnostic selon le groupe d'âge des patients.**
(Petrossians P. et al, Endocrine Related Cancer, 2017, [6] avec autorisation).

QUEL EST LE MEILLEUR TÉMOIN DE LA MALADIE – GH OU INSULINE LIKE GROWTH FACTOR 1 (IGF-1)

Une étude de corrélation entre d'une part la glycémie chez les patients non diabétiques ou encore entre les concentrations d'hémoglobine ou l'hématocrite et d'autre part les concentrations d'hormone de croissance ou les concentrations d'IGF-1, montre que ces paramètres sont corrélés avec la concentration d'IGF-1 et non pas avec celle de l'hormone de croissance. L'IGF-1 apparaît donc comme un meilleur témoin que la GH pour évaluer l'importance de la maladie chez les patients acromégales.

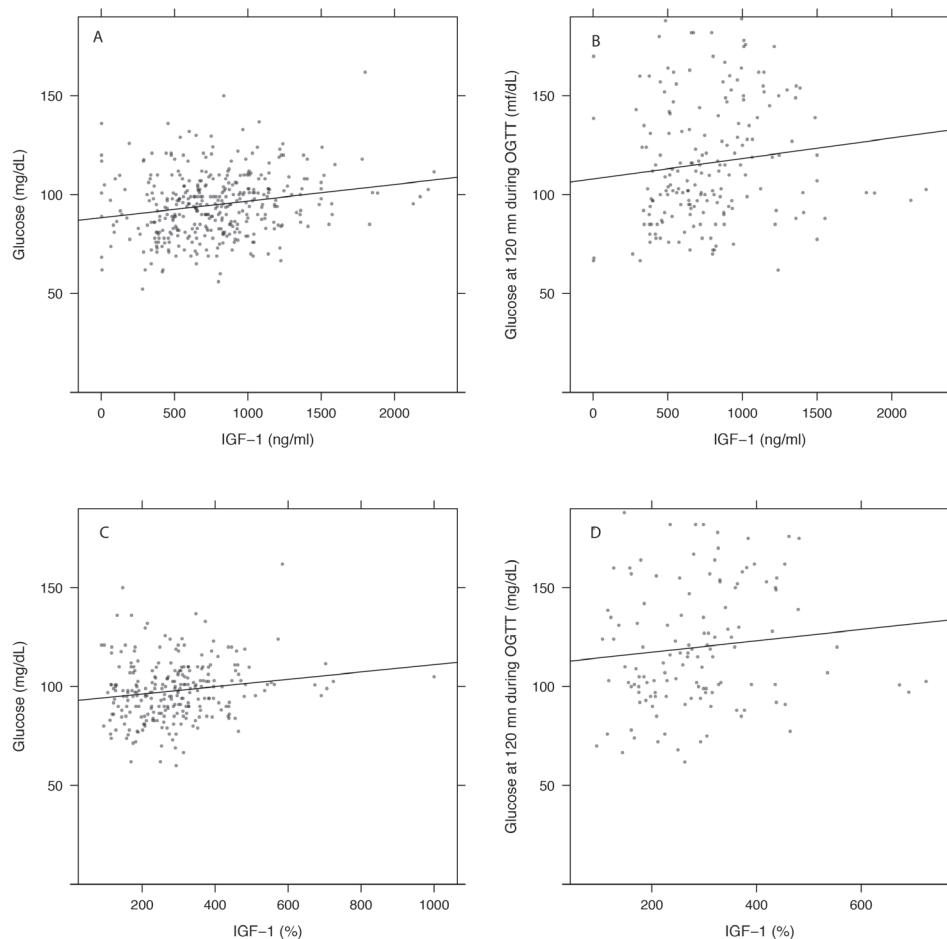


Figure 9. - **Régression linéaire entre glycémie et concentration sérique d'IGF-1.**
IGF-1 exprimée en valeurs absolues (A et B). IGF-1 exprimée en % des valeurs normales (C et D).
Glycémie basale (A et C). Glycémie à 120 mn lors de l'HPO (B et D).
 (Petrossians P. et al, Endocrine Related Cancer, 2017, [6] avec autorisation).

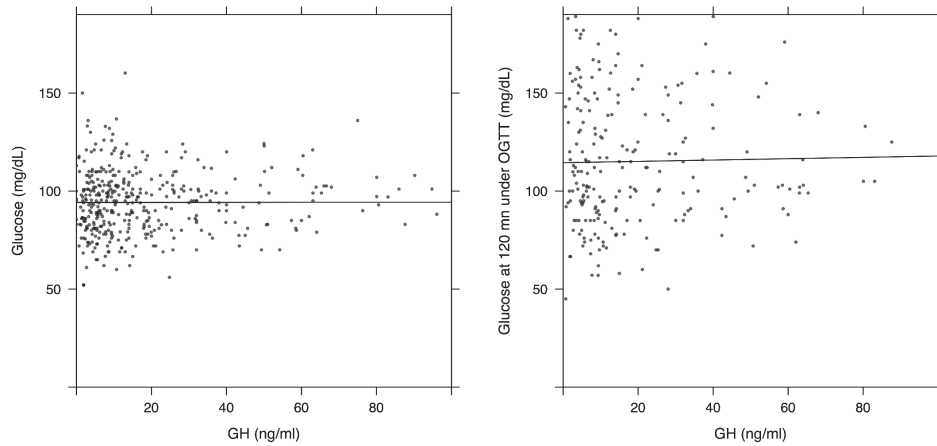


Figure 10. - **Régression linéaire entre glycémie et concentration sérique de GH. Graphe de gauche : Glycémie basale ; graphe de droite : Glycémie à 120 mn lors de l'HGPO.**
(Petrossians P. et al, Endocrine Related Cancer, 2017,[6] avec autorisation).

DIABÈTE ET HTA

Au diagnostic, 24,5 % des patients étaient diabétiques. Après réalisation d'un test par hyperglycémie par voie orale, les chiffres grimpent à 27,5 %. Près de 40 % des patients étaient hypertendus au moment du diagnostic dont 30 % considérés comme insuffisamment contrôlés médicalement. Les facteurs de risque les plus importants pour l'HTA, étaient l'âge et le diabète.

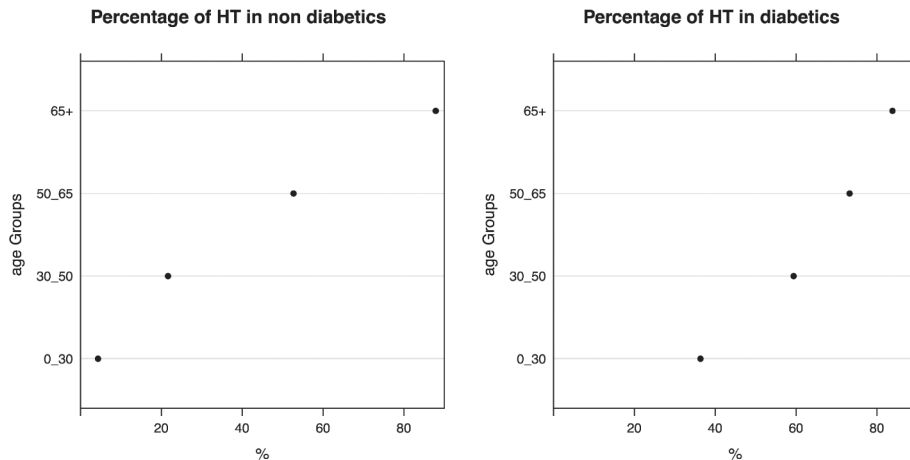


Figure 11. - **Prévalence de l'hypertension (HT) selon le groupe d'âge, chez les non-diabétiques (gauche) et les diabétiques (droite).**

COMORBIDITÉ

L'étude de la corrélation entre les concentrations d'hormone de croissance et la survenue d'un AVC avant le diagnostic d'acromégalie montre paradoxalement que les patients avec

plus d'hormone de croissance font moins d'AVC (*figure 12*). En réalité, si on cherche la corrélation entre l'AVC et l'âge, on constate que les patients âgés font plus d'AVC que les patients jeunes et, comme présenté plus haut, les personnes âgées ont des concentrations d'hormone de croissance moins élevées que les patients jeunes.

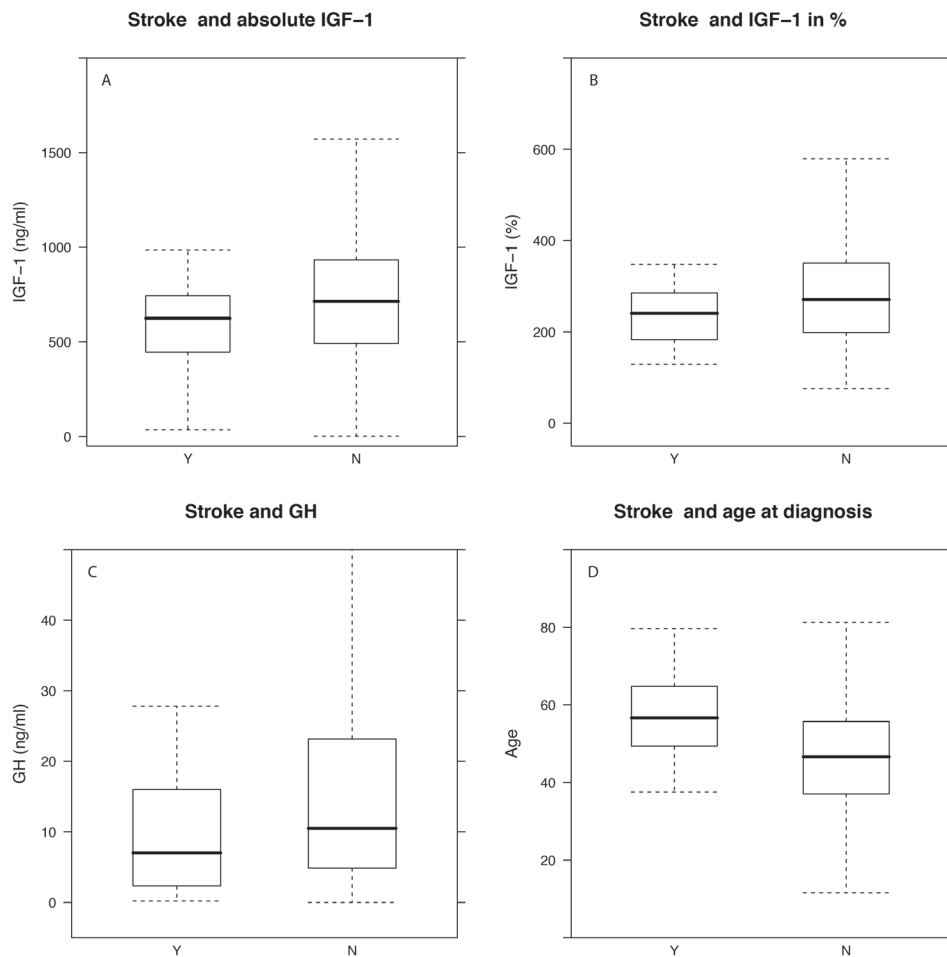


Figure 12. - Comparaison des valeurs de GH, d'IGF-1 et de l'âge chez les patients avec et sans antécédents d'AVC au moment du diagnostic. Y : antécédent d'AVC au moment du diagnostic. N : pas d'antécédent d'AVC. A : IGF-1 en valeurs absolues dans les groupes avec et sans antécédent d'AVC. B : IGF-1 en % des valeurs supérieures à la normale. C : GH. D : Age au diagnostic des groupes avec et sans antécédent d'AVC.

APNÉES DU SOMMEIL

Une apnée du sommeil a été diagnostiquée chez 26 % des patients. Néanmoins, la recherche n'a pas été effectuée de façon systématique. Lorsque c'est le cas, le pourcentage d'apnéiques monte jusqu'à 70 % [7].

DISCUSSION

Cette étude réalisée dans 10 pays et 14 centres montre que le diagnostic de l'acromégalie est maintenant porté de façon plus précoce qu'auparavant même s'il reste des divergences relativement importantes entre les centres. Le sex ratio est éminemment variable d'un centre à l'autre dépendant du type de recrutement. Ceci est important lorsque des études mono-centriques sont réalisées sur un thème particulier. Les résultats sont susceptibles de diverger relativement fortement en fonction de ces données.

Un nombre beaucoup plus important d'acromégales âgées sont diagnostiqués. Cela est probablement le résultat d'une meilleure connaissance de la maladie dans le corps médical, ce qui permet d'une part de raccourcir le délai diagnostique chez tous les acromégales mais aussi de reconnaître des formes moins agressives comme chez le patient âgé. Il existe une relation triangulaire entre la taille de l'adénome, l'âge et les concentrations d'hormone de croissance. Ceci confirme des études faites sur des échantillons beaucoup plus petits. Dans notre étude publiée en 2010 [8], les patients souffrant de mutation du gène *AIP* étaient comparés à des patients *AIP* négatifs. Les *AIP* positifs étaient beaucoup plus jeunes au diagnostic, avec des tumeurs significativement plus volumineuses et une concentration plus élevée d'hormone de croissance. Dans une autre étude réalisée à partir du registre français de l'acromégalie, les patients acromégales âgés montraient des valeurs de GH et d'IGF-1 moins élevées au diagnostic [9].

L'hormone de croissance induit une résistance à l'insuline. Au contraire, l'IGF-1 produit des hypoglycémies. On peut donc logiquement se demander quel est le facteur le plus utile pour connaître l'importance de l'activité de la maladie. Est-il préférable de connaître la GH ou l'IGF-1? Une corrélation entre les concentrations d'IGF-1 et la prévalence d'intolérance glucidique ou de diabète a déjà été démontrée [10]. Notre étude, ciblant les patients non-diabétiques, montre que la corrélation entre glycémie et IGF-1 existe alors qu'il n'y a pas de corrélation entre GH et glycémie, ce qui tend à montrer que l'IGF-1 est bien un reflet meilleur de l'activité de la maladie plutôt que la GH. Il en est de même dans la corrélation avec les concentrations d'hémoglobine ou d'hématocrite. C'est l'IGF1 qui reflète le mieux l'activité de l'acromégalie.

Des apnées du sommeil étaient présentes chez 26 % des cas. Ceci peut paraître peu mais les données n'étaient pas codées chez tous les patients. En réalité, lorsque les études sont systématiques, environ 70 % des patients acromégales souffrent d'apnées du sommeil, ce phénomène peut également être observé avec les nodules thyroïdiens qui n'ont pas été étudiés de façon systématique et qui étaient dès lors présents dans une relativement faible proportion (34 %) alors que les études systématiques révèlent des nodules dans 70 % des cas.

Enfin, la présence d'AVC était corrélée avec l'âge et dès lors, il n'est pas étonnant de voir des concentrations de GH et d'IGF-1 plus faibles. Les valeurs élevées de ces deux hormones, GH et IGF-1 observées chez les jeunes n'ont absolument pas d'effet protecteur, c'est simplement l'âge qui est lié au risque d'AVC.

CONCLUSION

Le Liège Acromegaly Survey (LAS) est une base de données relationnelle qui constitue un nouvel outil pour étudier l'acromégalie. Il s'agit de la base de données la plus grande et

at diagnosis in 3173 patients from the Liege Acromegaly Survey (LAS) Database. *Endocr Relat Cancer*. 2017 Oct; **24(10)**: 505–518. - **7. Attal P, Chanson P**. Endocrine aspects of obstructive sleep apnea. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010 Feb; **95(2)**: 483–95. - **8. Daly AF, Tichomirowa MA, Petrossians P, Heliovaara E, Jaffrain-Rea ML, Barlier A, et al**. Clinical characteristics and therapeutic responses in patients with germ-line AIP mutations and pituitary adenomas: an international collaborative study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010 Nov; **95(11)**: E373–83. - **9. Dupuy O, Petrossians P, Brue T, Morange I, Bordier L, Mayaudon H, et al**. Acromegaly in the elderly. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2009 Sep; **70(4)**: 225–229. - **10. Alexopoulou O, Bex M, Kamenicky P, Mvoula AB, Chanson P, Maiter D**. Prevalence and risk factors of impaired glucose tolerance and diabetes mellitus at diagnosis of acromegaly: a study in 148 patients. *Pituitary*. 2014 Feb; **17(1)**: 81–9.

TRENTE-NEUVIÈMES

*JOURNÉES NICOLAS GUÉRITÉE D'ENDOCRINOLOGIE
ET MALADIES MÉTABOLIQUES*

SE TIENDRONT LES

VENDREDI 22 ET SAMEDI 23 NOVEMBRE 2019

au Grand Amphithéâtre de la Faculté de Médecine des Saints-Pères
à Paris (VI^e)