

**Université de la Méditerranée
Faculté de Médecine**

**LES ADENOMES SOMATOTROPES :
FACTEURS PREDICTIFS DE REMISSION EN ANALYSE
MULTIVARIEE APRES CHIRURGIE TRANSPHENOIDALE**

**Mémoire pour le Diplôme
« Nouveaux outils de décision en médecine :
Evidence Based Medecine »**

**Juin 1999
Dr Hernán Valdés Socin**

INTRODUCTION

L'acromégalie est une maladie qui se caractérise par un excès de sécrétion, une perte du rythme nycthéméral, et une absence de pulsatilité et de régulation de l'hormone de croissance (GH), comme en témoigne le non-freinage de GH après surcharge de 75 g de glucose par voie orale (HGPO).

Elle se manifeste par une hypertrophie des extrémités et de l'ensemble des organes à l'exception du cerveau. Quand elle se présente avant la fusion des cartilages de croissance, elle produit le gigantisme. Les complications possibles de l'acromégalie non traitée sont le diabète, l'hypertension, la myocardiopathie hypertrophique et un risque augmenté de néoplasies. La connaissance de la physiopathologie de cette maladie est encore incomplète, mais dans la plupart des cas on identifie un adénome somatotrope. L'imagerie (scanner ou résonance magnétique nucléaire hypophysaire) nous permet de retrouver souvent un macroadénome.

La stratégie de la prise en charge de cette affection incorpore le traitement médicale (analogues de la somatostatine ou dopaminergiques), l'adénomectomie par voie transphénoïdale et/ou la radiothérapie. La chirurgie est en général de première intention puisqu'elle assure la rémission dans environ 40-60 % des cas, alors que le traitement médical est à vie. La radiothérapie, dans les meilleurs des cas, nécessite un délai d'action de quelques années. Les critères de rémission sont cliniques et essentiellement biologiques (normalisation de l'IGF1 , $GH < 2\mu\text{g/l}$ et $< 1\mu\text{g/l}$ après HGPO).

Il est donc légitime d'optimiser l'élection des patients susceptibles d'avoir une rémission par la chirurgie en se demandant quels sont les facteurs prédictifs du succès chirurgical en préopératoire. La plupart des groupes de travail sur l'acromégalie font des analyses rétrospectives sur leurs séries et identifient en analyse univarié des facteurs prédictifs de rémission ou d'échec. Mais moins nombreuses sont les grandes séries qui peuvent identifier une variable indépendante parmi toutes les variables corrélées au moyen de l'analyse multivariée.

Le but de ce mémoire est d'appliquer la médecine basée sur les évidences, ou « evidence based medicine » dans le traitement chirurgical de l'acromégalie. Pour ce faire, nous avons analysé les données des plus grandes séries publiées en anglais. Nous avons ensuite entrepris une recherche systématique dans Medline afin d'identifier les différents facteurs prédictifs d'un échec ou d'un succès chirurgical. Nous espérons que cette démarche permettra de mieux cibler la chirurgie sur les cas d'acromégalie susceptibles d'être guéris par la chirurgie seule.

2-METHODES

Critères d'inclusion :

Nous avons choisis les séries chirurgicales d'acromégales publiées dans des journaux en anglais reconnus, jusqu'en mars 1998, comportant plus de 50 patients ayant comme traitement la chirurgie transphénoïdale en première intention. Les facteurs prédictifs de rémission doivent être clairement énoncés en analyse univariée et multivariée.

Identification des publications :

Une recherche systématique a été réalisée en Medline de tous les articles publiés. Une première recherche en croisant les mots clés « acromegaly », « surgery » et « outcome » a identifié 78 articles divers. Une deuxième recherche en croisant « acromegaly » et « multivariate analysis » a identifié 2 articles qui satisfaisaient les critères d'inclusion, présents dans la première recherche. L'analyse systématique des résumés de la première recherche a permis d'identifier un troisième article pouvant être inclus.

Données

Nous avons recueilli l'information concernant les caractéristiques de la population choisie (âge, sexe, latence diagnostique), la définition des critères de rémission. En ce qui concerne la description des tumeurs, nous nous sommes intéressés aux méthodes neuroradiologiques, le stage et le grade tumoral, l'évaluation biologique pré et postopératoire et finalement les paramètres prédictifs de rémission en analyse univariée et multivariée.

Analyse et statistiques

Les résultats sont présentés sous forme de tableaux comparatifs, en explicitant moyenne, écart type, type de test chaque fois que possible. Les données ont été retenues avec une $p < 0,05$. Les variables en analyse multivariée n'ont été retenues que si elles étaient présentes en analyse univariée.

3-RESULTATS

Des 8 articles identifiés qui ont fait un analyse univariée de corrélation, seulement 3 ont fait une analyse multivariée et ont finalement été retenus. (tableau 1)

Tableau 1 : Articles candidats pour être analysés

Auteurs	Publication	Nombre de patients	Facteurs prédictifs de rémission ou échec analyse univariée	Remarques de	Facteurs prédictifs de rémission ou échec analyse multivariée
Ross et al.	J.Neurosurg 1988 (1)	n=214	*GH postop<5 ug/l *Grade IV tumoral	Les valeurs statistiques ne sont pas fournies	Non réalisé
Tindall et al.	J.Neurosurg 1993 (2)	n=103	*GH préop. *IGF1 préop *Grade tumorale *Extension suprasellaire	Inclue une analyse de Kaplan Meyer	*GH préop *Grade II
Davis et al.	J.Neurosurg 1993 (3)	n=175	*GH préop *Taille tumorale *Extension suprasellaire		Non réalisé
Jenkins et al	Clin Endocrinol(Oxf) 1995 (4)	n=89	*Macroadénomes *GH>50 ug/l	Rhynoto- mie latérale	Non réalisé
Osman et al.	QJMed 1994 (5)	n=79	*GH préop. *GH après HPO *Taille tumorale *Hypo-pituitarisme		Non réalisé
Yamada et al.	Clinical Endocrinology 1996 (6)	n=61	<u>Court terme</u> * Invasion du SC * Période de la chirurgie <u>Long terme</u> *GH postop < 3 ug/l *Normalisation postop des tests dynamiques de GH		<u>Court terme</u> *Invasion du SC *Période de la chirurgie <u>Long terme</u> *Normalisation postop tests dynamiques de GH
Freda et al.	J.Neurosurg 1998 (7)	n=99	*GH préop		Non réalisé
Abosh et al	JCEM 1998 (8)	n=129	*GH préop *Age *Taille tumorale		*GH préop *Stage tumorale

Nous remarquons que dans la littérature les différents paramètres : GH préopératoire, stage et grade tumoral sont fréquemment en rapport avec le succès ou l'échec chirurgical en analyse univarié.

Nous allons maintenant analyser les caractéristiques de la population étudiée dans les trois articles seulement qui ont réalisé une analyse multivariée.

Tableau 2 : Caractéristiques des séries

Auteur	Etude	Nombre de patients	Sexe	Age moyen au diagnostic	Suivi
Tindall et al. (A) J.Neurosurg 1993	Rétrospective (1973-1990)	n=103	55 F / 48 H	45,3 +/- 12 (9-72 ans)	102 +/- 64 (4 -219 mois)
Yamada et al. (B) Clinical Endocrinology 1996 (6)	Rétrospective (1969-1993)	n=61	non spécifié	non spécifié	75 (12-224mois)
Abosh et al (C) JCEM 1998	Rétrospective (1974-1992)	n=129	105 F/ 149 H	40 (18-76)	24 mois

Nous pouvons observer que les trois études sont rétrospectives. Ils remontent à des années dans lesquelles on ne comptait ni avec les techniques du scanner cérébral ni avec l'IRM hypophysaire comme moyens neuroradiologiques. La seule étude qui fait une analyse tenant compte de cette différence de techniques neuro-radiologiques est celle de Yamada et al. A noter dans cette série, que la répartition par sexe et l'âge au moment du diagnostic ne figurent pas. Dans l'ensemble des séries, il n'y a pas de différences notables de sexe. L'âge moyen au moment du diagnostic dans l'acromégalie se situe entre 40 et 45 ans. Le temps de suivi dans les 3 séries est supérieur à 2 ans.

Tableau 3 : Critères de rémission

Tindall et al. (A)	Yamada et al. (B)	Abosh et al (C)
*GH < 5 ug/l	*GH < 3 ug/l	*GH < ou = à 5 ug/l
*IGF1 < 2,2 mU/l	*IGF1 normalisée	dans les 30 j postop
* Réponse clinique favorable	*Test dynamiques de GH normalisés	

Les critères de rémission à long terme des 3 séries sont excessivement hétérogènes. Le plus strict est sans doute celui de Yamada et al. , tandis que Abosh et al. utilisent seulement le critère de la GH à court terme (30 jours).

Tableau 4: Caractéristiques neuroradiologiques des tumeurs

Le stage et le grade tumoral ont été établis dans les 3 séries à partir de la classification de Hardy. Chaque adénome ne peut prendre qu'une catégorie.

Stage	Tindall et al. (A)	Yamada et al. (B)	Abosh et al (C)
I-<10mm*	17	10	15
II->10 mm	173	30	45
III-Ext Sphénoïdal	34	17	22
IV- Ext Diffuse	22	4	2
V- Métastases	0	0	0

Est-ce que les 3 séries peuvent être analysées ensemble?

Une comparaison par le test de Chi carré entre (B) et (C) montre une Chi carré= 2 et $p=0,92$, donc entre ces deux séries il n'y a pas de différences significatives. Par contre entre (A) et (B) Chi carré = 22 et $p=0,0002$. Les caractéristiques de la série de Tindall sont différentes à celles des autres. Nous ne pouvons donc pas réunir ces valeurs et les analyser ensemble, mais nous pouvons faire quelques commentaires.

La classification neuroradiologique de Hardy(*) permet de différencier les microadénomes (<10 mm) des macroadénomes (>10 mm) et les différentes extensions des tumeurs hypophysaires. Nous remarquons donc que l'ensemble des séries retrouvent une majorité de macroadénomes

Grade	Tindall et al. (A)	Yamada et al. (B)	Abosh et al (C)
0- Suprasellaire	91	37	54
A- Cisterne	55	16	9
B- III ventricule	35	5	7
C- très déplacé	22	3	5
D-invasion dure mère	1		5
E- Intracaverneux	42	19	4

La comparaison par Chi carré de (B) et (C) montre une $p=0,11$, tandis que la série de Tindall est significativement différente du reste avec $p=0,0015$ (Chi carré=17). Dans ces 3 séries nous observons que l'extension suprasellaire est prédominante.

Tableau : Taux de rémission

	Tindall et al. (A)	Yamada et al. (B)	Abosh et al (C)
Rémission	64/84	36/61	180/244
Pourcentage	76%	59%	79%

Tableau : Analyse univarié des facteurs prédictifs d'échec ou de rémission

Tindall et al. (A)	Yamada et al. (B)	Abosh et al (C)
GH préop p=0,001	-	GH préop p=0,01
IGF1 préop p=0,01	-	-
Grade tumoral p<0,01	-	Taille tumorale p=0,01
Stage tumoral p<0,0002	invasion du sinus caverneux p<0,00001	-
-	Période de la chirurgie p=0,00048	-
-	GH postop p<0,00001	-
-	Normalisation des test de GH dynamiques p<0,00001	-
		Age p=0,01

Les taux de rémission le plus bas est celui de Yamada (59%) et al et le meilleur celui de Abosh (79%). Nous discuterons ci-dessous ces résultats.

Analyse multivariée : facteurs prédictifs de rémission

L'ensemble des facteurs prédictifs de rémission décrits précédemment correspondent à ceux habituellement décrits dans la littérature. Il est donc peut probable que des paramètres significatifs aient été laissés de coté, ce qui valide les analyses multivariées qui suivent.

Tindall et al. (A)	Yamada et al. (B)	Abosh et al (C)
*Grade 2 Chi 2=7,8 ES=0,84 paramètre=-2,4 p=0,005	invasion du sinus caverneux RR=30-53 IC95=5-183 p=0,0004	Stage tumorale et Grade p<0,01
*GH préop Chi 2=10,5 ES=-0,009 paramètre=0,6 p=0,0012	Période de Chirurgie RR=10-2 IC95=1,9-54 p=0,0079 Test dynamiques de GH RR=20,2 IC95=5-84,8 p<0,0001	*GH préop >30 ug/l p<0,1
-	-	-

Les résultats de la série de Tindall nous paraissent peu clairs, compte tenu que les paramètres en univarié relatifs au stade n'ont pas été définis. Yamada et al., comme on s'attendait vu la durée de leur étude, retrouvent une différence significative entre deux périodes chirurgicales. Abosh et al retrouvent deux variables indépendantes qui prédisent l'échec chirurgical: une GH >30 ug/l et un stage et grade tumoral : une fois de plus ces résultats ne sont pas clairs puisque les données en univarié n'ont pas été bien établies et ne correspondent pas exactement à celles de l'analyse multivarié. De surcroit, nous ne retrouvons comme données que les probabilités, sans autres informations additionnelles.

DISCUSSION

La recherche dans Medline n'a retrouvé que 3 grandes séries avec une analyse multivariée portant sur les facteurs prédictifs du succès (ou l'échec) de l'adénomectomie par voie transphénoïdale dans l'acromégalie. Cela n'est pas étonnant, vu la faible prévalence (6/ million d'habitants) de cette affection.

Nous avons analysé, par ailleurs, la validité de ces facteurs prédictifs par rapport à 5 autres grandes séries qui se sont contentées d'une analyse univariée. Nous avons alors été surpris de remarquer dans la série de Ross et al que les facteurs prédictifs étaient fournis sans les valeurs statistiques correspondantes. Dans la série de Yamada, pourtant méthodologiquement correcte, il n'y a pas de données sur l'âge et le sexe des patients. S'il est vrai que le sexe n'est pas un facteur prédictif dans l'acromégalie, nous avons observé (Valdés H. Mémoire de AFS d'Endocrinologie : Adénomes somatotropes: corrélation clinique, biologique et neuroradiologique. Université de la Méditerranée. Avril 1999) que l'âge peut être un facteur péjoratif dans l'acromégalie, lui-même corrélé au diamètre tumoral (les sujets les plus jeunes ont les tumeurs les plus grandes et indifférenciées).

Sur le plan méthodologique nous devons remarquer une grande hétérogénéité dans le recueil des données, ce qui est souvent le cas dans les séries rétrospectives. Bien que la série de Abosh et al. ait des effectifs supérieurs à celle de Yamada, la puissance des tests réalisés en analyse univariée est à la limite de la significativité. En effet, en testant la valeur prédictive de la GH et des tests dynamiques : $p=0,01$ dans la série de 129 patients de Abosh et $p<0,0001$ dans la série de 61 patients de Yamada.

Les trois études rétrospectives s'étendent sur plus de 20 ans avec notamment une hétérogénéité des données concernant le diagnostic neuroradiologique (pneumoencéphalographie, scanner et IRM cérébrale tous confondus). Il existe également une hétérogénéité des critères de rémission plus ou moins stricts (ex GH <5 ug/l; GH < 3 ug/l). C'est à la lumière de ces faits qu'il faut interpréter prudemment les taux de rémission « trop optimistes » de Abosh ou Tindall.

A supposer que les critères de rémission furent homogènes, un autre facteur à tenir en compte pour le pronostic péjoratif de la chirurgie c'est la taille tumorale. Les 3 séries montrent une majorité de macroadénomes, ce qui caractérise effectivement l'acromégalie. Mais il n'empêche qu'on puisse se demander s'il n'existe pas un biais du fait de la limite de résolution de ces méthodes radiologiques.

Que se soit à travers une stadification tumorale ou simplement la taille tumorale, il est certain que les tumeurs qui dépassent les limites de loge hypophysaire posent des problèmes techniques au chirurgien et font moins probable une excrèse complète.

CONCLUSIONS

L'analyse comparative de ces 3 grandes séries nous a permis de constater de grandes hétérogénéités sur le plan statistique, qui nous ont empêché de regrouper les résultats sous forme de méta-analyse.

Les différents prédicteurs de succès ou d'échec chirurgical dans l'acromégalie sont à peu près les mêmes. Les taux de sécrétion plasmatique de GH ont été retenus par les trois séries en analyse multivariée. La taille tumorale, l'invasion et l'extension au-delà des limites de la selle turcique sont également des paramètres pouvant prédire l'échec de la chirurgie.

A partir de cette analyse méthodologique des séries chirurgicales dans l'acromégalie, nous pouvons intégrer ces résultats. Ils constituent alors des éléments de pronostic concernant l'acte chirurgical et nous permettent de mieux cibler les patients susceptibles d'une rémission complète.

Remerciements

Je remercie le Prof Fieschi, responsable de l'organisation du diplôme « nouveaux outils en médecine : Evidenced based Medicine » pour tous les conseils prodigués le long du cours.

Je souhaite également remercier mon promoteur, le Prof Philippe Jaquet, qui m'a permis d'approfondir mes connaissances cliniques et fondamentales sur l'acromégalie. Le prof Philippe Jaquet m'a accueilli avec bienveillance pendant deux ans dans le Service d'Endocrinologie du CHU La Timone. Sous sa direction, ainsi que avec le concours du Prof Alain Enjalbert, j'ai été initié à la recherche fondamentale appliquée au traitement des tumeurs somatotropes, dans le Laboratoire des Interactions Neuroendocriniennes (ICNE), à Marseille.