

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université Blida 1
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département de Biologie



Mémoire de fin d'études en vue de l'obtention du Diplôme de Master
Option : Biologie et Physiologie de la Reproduction

Thème :

**Effet de l'acromégalie (tumeurs somatotropes)
sur la fertilité chez les deux sexes.**

Présenté par : Yahia Amira

Soutenue le : 15/09/2021

Devant le jury composé de :

Mme KHALDOUN H.	Maitre de Conférences A	U.S.D. Blida 1	Présidente
Mme BIREM Z.	Maitre de Conférences B	U.S.D. Blida 1	Examinatrice
Mme SAYAD M.	Maitre de Conférences B	U.S.D. Blida 1	Promotrice

Promotion : 2020-2021

Remerciements

Je remercie de tout mon cœur en premier lieu , mon **Dieu** de m'avoir donner la chance d'avoir arriver à ce niveau là où il va être, ma mère , ma sœur , moi-même fier de moi , merci mon dieu de m'avoir donner le courage , la volonté pour accomplire se travail de fin d'étude , et réaliser un autre rêve dans ma vie qui est la soutenance.

Je remercie très fort ma promotrice **M.Sayad** que j'ai choisée avec grand envie qu'elle soit là pour moi dans se grand jour de ma soutenance, merci de m'avoir accepter , de m'avoir guidée , de tes conseilles , et pour votre effort .

Je tiens à remercier les deux membres de jury **Mme Birem** et **Mme Khaldoun** qui ont voulu d' être présent pour voir mon traveil et de le corriger.

Dédicaces

je remercie avec tout amour et fierté ma **plus belle Mère** et ma **charmante et petite Sœur Rania** de m'avoir encourager, soutenu et être à mes cotés et avoir attendée se jour la avec tout enthousiasme , et je doit aussi dire que je remercie avec un grand honneur sans trouver les mots exacte à exprimer mes sentiment à ma cher mère de tout se qu'a fait pour moi et ma sœur dans notre vie et dans un seul mot je veux dire que je vous s'adore très forte .

Sans oublier mon **plus beau Père** qui ma donner l'amour et qui ma quitté à l'age de 15 ans et qui ma laissée avec des mots qui mon ont donner l'espoire et le courage pour accomplire ma vie avec de succé , j'espère et je demande à mon dieu qu'il soit fière de moi .

Aussi je remercie ma belle soeur **Amel** et mes oncles **Nacer et Khireddine**, et ma tante **Milla** d'avoir penser à moi et me donner de courage , avec un grand remerciement à la **petite Cherine** qui me donne le sourire à chaque fois que je pense à elle.

A la fin je tiens à remercier tous mes **Amis** qui m'ont soutenu et de leur anxiété et de leur amour (Roumaïssa , Aya , Selma , Noussaïba , Riyane , Lynda , Loubna , Roufaïda , Fatma zahra) merci d'être là .

Merci pour tout les **gens** soit qui mon donner leur mains , soit avec des mots ou avec une sourire .

Résumé

L'acromégalie est due à un dysfonctionnement hormonal de l'hypersécrétion de l'hormone de croissance (GH) qui est une maladie rare que l'on peut la trouver chez les deux sexes. Afin de déterminer l'influence de cette maladie sur la fertilité de l'individu nous avons effectué une étude bibliographique sur 5 articles qui vont dans le même sens que nous objectifs.

L'analyse de ces articles nous a permis de montré l'influence de l'acromégalie sur la fertilité chez les deux sexes qui peut les rendre dans un stade d'infertilité avec des signe les plus observée de l'aménorrhée, galactorrhée chez les femmes, baisse de libido, l'hypogonadisme hypogonadotrope chez les hommes. Nous avons remarqué à traverse les différents articles que les taux hormonaux viennent confirmer le diagnostique avec une baisse des hormones gonadique (œstradiol et testostérone), baisse des hormones gonadotrophique (LH) par rapport au (GH, IGF-1, PRL) ont été supérieur aux normes. Aussi, il y a une relation entre le taux de GH et la taille de la tumeur hypophysaire (augmentation de GH = grosses tumeur). Par ailleurs, la fertilité des femmes présentant une acromégalie peut être améliorée par le traitement de l'hypersécrétion somatotrope et de l'hyperprolactinémie fréquemment associée.

Mots clés : Acromégalie, fertilité, aménorrhée, GH, IGF-1, PRL.

ملخص

ضخامة الأطراف أو ما يعرف بضخامة النهايات تحدث نتيجة خلل هرموني ناتج عن فرط إفراز هرمون النمو (GH) وهو مرض نادر يمكن العثور عليه في كلا الجنسين . من أجل تحديد تأثير هذا المرض على خصوبة الفرد ، أجرينا دراسة ببيوغرافية على 5 مقالات في نفس اتجاه أهدافنا.

سمح لنا تحليل مختلف المقالات بإظهار تأثير ضخامة النهايات على الخصوبة عند كلا الجنسين مما يجعلهم في مرحلة من العقم مع أكثر علامات انقطاع الطمث الملحوظة ، ثر اللبن عند النساء ، انخفاض الرغبة الجنسية ، قصور الغدد التناسلية عند الرجال . لقد لاحظنا من خلال المقالات المختلفة أن المستويات الهرمونية تؤكد التشخيص مع انخفاض في هرمونات الغدد التناسلية (أسترايول والتستوستيرون) ، وانخفاض في هرمونات الغدد التناسلية (LH) مقارنة ب (GH, IGF-1, PRL) التي سجلت بنسب عالية . أيضا ، هناك علاقة بين مستوى هرمون النمو وحجم ورم الغدة النخامية (زيادة في هرمون النمو = الورم الكبير) .بالإضافة إلى ذلك ، يمكن تحسين خصوبة النساء المصابات بتضخم الأطراف عن طريق علاج فرط إفراز الموجه الجسدي وفرط برولاكتين الدم المرتبط بشكل متكرر.

الكلمات المفتاحية : ضخامة النهايات، الخصوبة، انقطاع الطمث، هرمون النمو، عامل النمو الشبيه بالأنسولين 1- ، البرولاكتين .

Abstract

Acromegaly is caused by a hormonal dysfunction of the hypersecretion of growth hormone (GH) which is a rare disease that can be found in both sexes. In order to determine the influence of this disease on the fertility of the individual , we carried out a bibliographic study on 5 articles which are in the same direction as our objectives.

The analysis of his articles has allowed us to show the influence of acromegaly on fertility whether in both sexes which can make them in a stage of infertility with the most observed signs of amenorrhea , galactorrhea in women , decreased libido , hypogonadotropic hypogonadism in men. We have noticed through the various articles that the hormonal levels confirm the diagnosis with a decrease in gonadal hormones (estradiol and testosterone) , decrease in gonadotrophic hormones (LH) compared to (GH, IGF-1, PRL) were higher Standards. Also , there is a relationship between the level of GH and the size of the pituitary tumor (increase in GH = large tumor). In addition, the fertility of women with acromegaly may be improved by treatment of somatotrophic hypersecretion and frequently associated hyperprolactinemia.

Keywords : Acromegaly , fertility , amenorrhea , GH , IGF-1 ,PRL .

Sommaire

Introduction	1
Chapitre I : L'axe hypothalamo-hypophysaire et ses pathologies	
I.1- Généralité sur l'axe hypothalamo-hypophysaire.....	3
I.1.1- Hypothalamus.....	4
I.1.2- Anatomie et physiologie de l'hypophyse.....	5
I.1.3- Système porte hypothalamo-hypophysaire	7
I.2- Pathologie hypophysaire.....	9
I.2.1- Adénome hypophysaire.....	9
I.2.1.1- Epidémiologie.....	9
I.2.1.2- Signes cliniques.....	9
a- Syndrome tumoral.....	10
b- Syndromes endocriniens.....	10
c- Syndrome d'apoplexie hypophysaire.....	10
I.2.2- Classifications des adénomes hypophysaires.....	10
I.2.2.1- Classifications fonctionnelle (biologique).....	10
a- Adénomes non sécrétants.....	10
b- Classification de l'OMS.....	11
c- Classification radiologique.....	11
d- Adénomes sécrétant.....	11
I.2.3- Acromégalie.....	14
I.2.3.1- Epidémiologie.....	14

I.2.3.2- Physiopathologie.....	14
I.2.3.2- Etiologies.....	16
I.2.3.3 Manifestations clinique et les symptômes de l'acromégalie.....	16
a- Syndrome dysmorphique.....	16
b- Effets locaux centraux.....	18
c- Effets périphériques liés aux lésions d'organes cibles par GH/IGF-1.....	18
d- Complications de l'acromégalie.....	19
I.2.3.4 Acromégalie et grossesse et fertilité.....	21
a- Acromégalie et grossesse	21
b- Acromégalie et fertilité masculine.....	23
I.2.3.5- Diagnostic de l'acromégalie.....	24
a- Mesure de la GH.....	24
b- Dosage de l'IGF-1.....	25
I.2.3.6- Traitement de l'acromégalie.....	26
a- Chirurgie hypophysaire.....	26
b- Radiothérapie.....	26
c- Traitement médical.....	27

Chapitre II :Matériel et Méthodes

II.1- Article 1 (L. Ben Salem Hachmi et al (2010)).....	29
II.2- Article 2 (M.-L. Persechini et al (2013)).....	30
II.3- Article 3 (Nachtigall et al (2008)).....	30
II.4- Article 4 (G. A. KALTSAS et al (1999)).....	31
II.5- Article 5 (Kaké A et al (2019)).....	32

Chapitre III :Résultats et Discussion

III.1- Etude rétrospective article 01: (L. Ben Salem Hachmi et al (2010)).....	36
III.1.1- Avant grossesse.....	36
III.1.2- Au moment de la grossesse.....	37
III.1.3- Après grossesse.....	37
III.2- Resultat de l'article 02 : (M.-L. Persechini et al (2013)).....	40
III.2.1- Avant la grossesse.....	40
III.3- Resultat de l'article 03: (Nachtigall et al (2008)).....	43
III.3.1- Singe clinique et traitement de l'acromégalie chez l'homme et la femme.....	43
III.4- Résultats de l'article 04 : (G. A. KALTSAS et al (1999)).....	46
III.5- Résultats de l'article 05 : (Kaké A et al (2019))	49
Conclusion.....	52
Références.....	54

Articles Utilisé

Article 1

Article 2

Article 3

Article 4

Article 5

Liste des Figures

Figure 01 : L'axe hypothalamo-hypophysaire.....	3
Figure 02 : schéma de l'hypothalamus et de l'hypophyse dans le plan sagittal.....	5
Figure 03 : Anatomie de l'hypophyse.....	7
Figure 04 : Representation schematique de l'axe Hypothalamo-hypophysaire et de sa vascularisation.....	8
Figure 05 : Imagerie par résonance magnétique (IRM) en coupe sagittale en séquence T1 : microadénome en hyposignal entouré de tissu hypophysaire sain.....	12
Figure 06 : Imagerie par résonance magnétique (IRM) en coupe coronale en séquence T2 : macroadénome enclos en hypersignal.....	13
Figure 07 : Physiopathologie du circuit de régulation hypothalamo-hypophysaire de l'hormone de croissance.....	15
Figure 08 : Syndrome dysmorphique chez un homme atteint d'acromégalie.....	17
Figure 09 : Photos du syndrome dysmorphique de l'acromégalie.....	17
Figure 10 : Evolution des sécrétions d'hormone de croissance hypophysaire et placentaire au cours de la grossesse chez une femme normale et une femme acromégale.....	23
Figure 11 : Arbre décisionnel . Diagnostic de l'acromégalie. IGF-1: Insulin Like Growth Factor 1 ; HGPO : HyperGlycémie Provoquée Par voie Orale ; GH: Growth Hormone.....	25
Figure 12 : Stratégie thérapeutique en cas d'acromégalie.....	28

Liste des Tableaux

Tableau I : Les 4 grades d'adénome hypophysaire selon la taille et l'extension.....	11
Tableau II : Manifestations cliniques de l'acromégalie.....	18
Tableau III : Manifestations cliniques de l'acromégalie	18

Liste des abréviations

ACTH : Adreno Cortico Tropic Hormone

ADH : Hormone anti-diurétique

DA : agonistes dopaminergiques

E2 : Estradiol

FSH : Follicle-Stimulating Hormone

GH/HC/STH: Growth hormone , Hormone de croissance , somathormone

GHIH : Growth Hormone-Inhibiting Hormone

GHp : Hormone de croissance placentaire

GHRH : Growth hormone-Releasing Hormone

HGPO : L'Hyperglycémie Provoquée Orale

HTA : Hypertension artérielle

IGF1 : Insulin-like Growth Factor 1

IGFBP3 : Insulin Like Growth Factor Binding Protein 3

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

LH : Luteinizing Hormone

MSH : Melanocyte Stimulating Hormone

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PRL : Prolactine

SA : analogues de somatostatine

SAS : Syndrome d'Apnée du Sommeil

SNC : Système nerveux central

SOPK : Syndrome des ovaires polykystiques

TRH : Thyrotropin-releasing hormone

TSS : Chirurgie transsphénoïdale

TSH : Thyroid-Stimulating Hormone

T3 : Triiodothyronine

T4 : Thyroxine

WHO : World Health Organization

XRT : Abréviation médicale de radiothérapie

Introduction

Introduction

L'infertilité est définie par l'absence de grossesse au bout de 24 mois de rapports sexuels réguliers non protégés chez des couples en plein âge de procréer (**Poncelet et Sifer, 2011**). L'infertilité touche 80 millions de personnes dans le monde et environ un couple sur six qui est confronté à une infertilité primaire ou secondaire (**Evers, 2002**).

Les causes de l'infertilité sont multiples et peuvent être dues essentiellement à un déséquilibre hormonal, aux altérations pathologiques au niveau des organes. Parmi les causes de l'infertilité, les adénomes hypophysaires qui sont des tumeurs cérébrales bénignes constituant 10 à 20 % des tumeurs intracrâniennes. Elles sont le plus souvent sporadiques et ne s'intègrent dans des syndromes génétiques que dans environ 5 % des cas (**Ezzat et al., 2004**).

Il existe différents types d'adénomes hypophysaires, parmi eux les adénomes somatotropes, responsable d'une acromégalie qui est une maladie rare, habituellement en rapport avec une hypersécrétion d'hormone de croissance (GH) par un adénome hypophysaire de type somatotrope. Du fait de son début insidieux, l'acromégalie est souvent diagnostiquée avec retard, à un âge moyen de 40 ans, devant un syndrome dysmorphique, lentement progressif, touchant surtout le visage et les extrémités. Cette maladie provoque plusieurs complications cardiovasculaires, métaboliques, respiratoires, articulaires et tumorales. Cette pathologie touche aussi la fertilité en raison du retentissement de la tumeur hypophysaire sur l'axe gonadotrope.

Vu le nombre limité des études réalisées sur l'impact des adénomes somatotropes sur la fertilité notamment chez des patients algériens, nous nous sommes intéressés dans le présent mémoire à une étude bibliographique des facteurs pronostiques de ces adénomes ainsi que leurs influences sur la fertilité. C'est dans cette optique que nous nous sommes posé les problématiques suivantes :

- La fertilité du couple est-il influencés par les adénomes somatotropes ?

- En cas d'infertilité, quelles sont les traitements préconisés afin d'y remédier ?
- Quel est le meilleur traitement de cette pathologie afin d'arriver à procréer ?

Pour répondre à ces questions, nous avons choisis 2 mémoires portant sur cette pathologie (2015 et 2016) ainsi que 5 articles portant sur l'acromégalie et traitements de l'infertilité chez les deux sexes ; tout en interprétant les résultats obtenus et confrontant ainsi les données obtenues des uns et des autres.

Pour mieux comprendre cette pathologie, nous avons présenté dans ce travail, en première partie, la partie théorique qui nous a permis de construire une réflexion à travers les données bibliographiques. En second lieu, nous avons exposé la partie concernant les cas des adénomes somatotropes ainsi que la méthodologie empreinte dans ces différentes études afin de répondre aux problématiques posées. Enfin, nous terminerons par l'interprétation des résultats analysés et ressortant avec une conclusion finale.

Donnée Bibliographique

I.1- L'axe hypothalamo-hypophysaire :

Le complexe anatomique hypothalamo-hypophysaire intègre de multiples informations en provenance du système nerveux central (SNC) et des glandes endocrines « périphériques » dont il contrôle les sécrétions (**Figure 1**). L'atteinte de son intégrité fonctionnelle est responsable d'une faillite plus ou moins complète, et plus ou moins profonde du fonctionnement de ses cibles endocriniennes, avec pour traduction un ensemble de signes regroupant symptômes cliniques et perturbations biologiques. L'identification de l'anomalie sécrétoire et de la lésion responsable constitue un préalable indispensable à la prise en charge thérapeutique. Cette démarche nécessite l'utilisation d'explorations hormonales et morphologiques qui permettront, en outre, de préciser dans la plupart des cas la pathogénie du déficit hormonal (**Léger et al., 2010**).

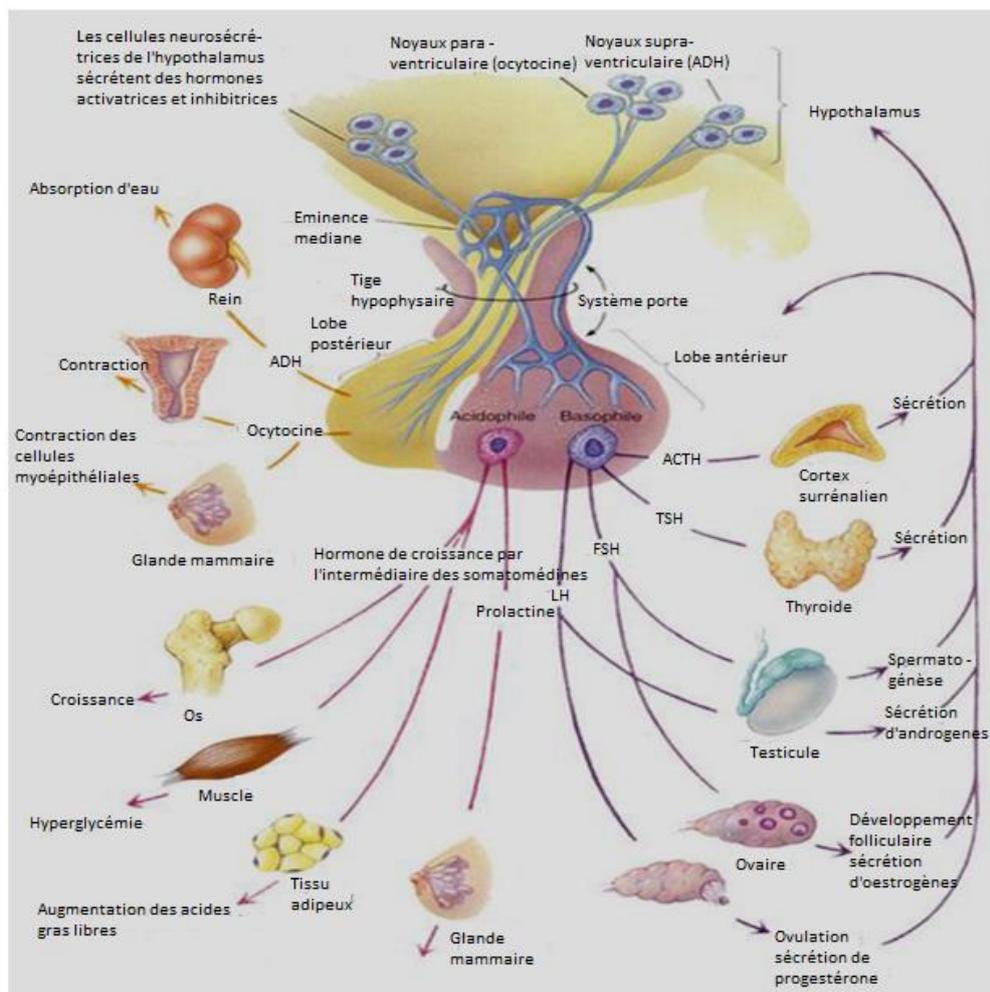


Figure 01 : L'axe hypothalamo-hypophysaire (**Poirier et al., 1997**).

I.1.1- L'hypothalamus :

L'hypothalamus est une région du cerveau située sous le thalamus et constituant le plancher du troisième ventricule cérébral. Elle fait partie intégrante du cerveau. C'est une petite structure en forme de cône qui se projette vers le bas à partir du cerveau, se terminant par la tige pituitaire (infundibulaire), une connexion tubulaire à la glande pituitaire (**Utiger, 2018**).

L'hypothalamus est généralement divisé de rostral à caudal en tiers. La partie rostrale, zone préoptique, se situe au-dessus du chiasma optique et comprend les noyaux préoptiques médian et ventrolatéral, les zones préoptique médiale et latérale et le noyau suprachiasmatique. La partie centrale est l'hypothalamus tuberculeux, et la tige pituitaire (infundibulum) émerge de la surface ventrale de cette région centrale. L'hypothalamus tuberculeux comprend les zones hypothalamiques antérieures et latérales et les noyaux dorsomédian, ventromédian, paraventriculaire, supraoptique et arqué. La partie postérieure de l'hypothalamus comprend les corps mamillaires et les zones au dessus d'eux, tels que les noyaux tubéro-mammillaires, supra-mammillaires et hypothalamiques postérieurs (**Clifford et Bradford, 2014**).

La partie postérieure de l'hypothalamus, appelée l'éminence médiane, contient les terminaisons nerveuses de nombreuses cellules neurosécrétoires qui descendent par la tige infundibulaire dans la glande pituitaire. Les structures importantes adjacentes à l'éminence médiane de l'hypothalamus comprennent les corps mamillaires, le troisième ventricule et le chiasma optique (une partie du système visuel), au-dessus de l'hypothalamus est le thalamus (**Utiger, 2018**) (voir figure 2).

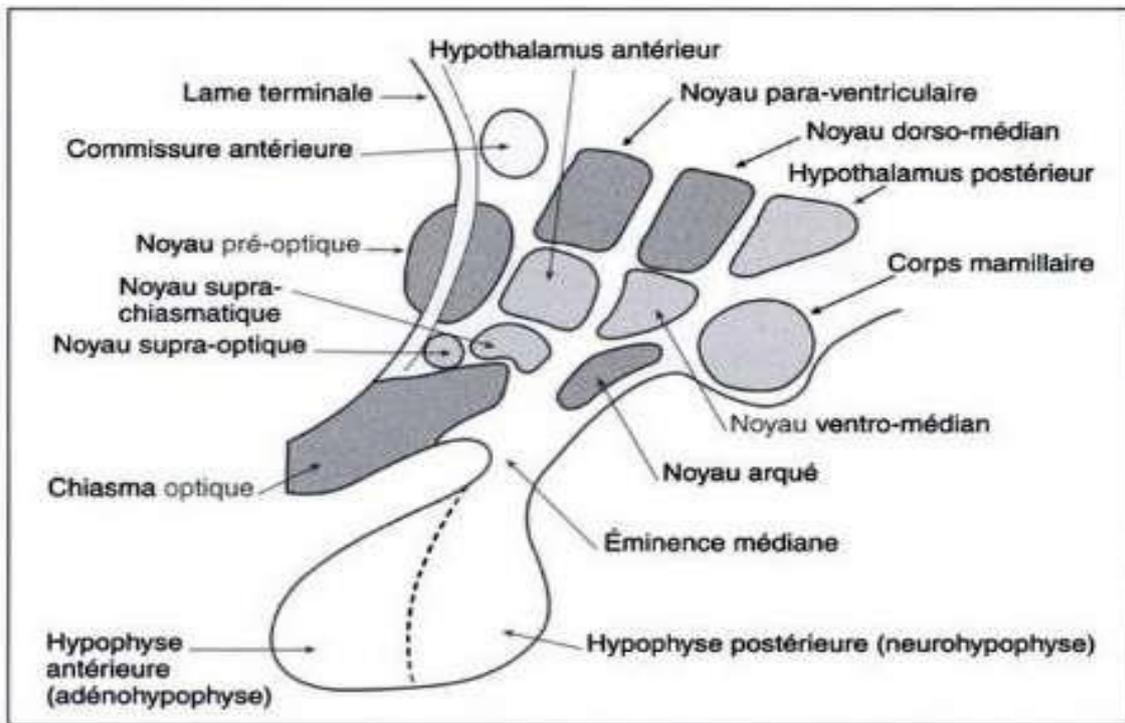


Figure 02 : schéma de l'hypothalamus et de l'hypophyse dans le plan sagittal (**Pritchard et al., 2002**).

L'hypothalamus contrôle le fonctionnement de l'hypophyse : il est celui qui donne les ordres. Les messagers entre l'hypothalamus et l'hypophyse sont des hormones qui stimulent ou inhibent l'activité de l'hypophyse.

L'hypothalamus sécrète deux types d'hormones :

- 1- les hormones qui vont transiter dans la posthypophyse, ce sont l'ADH et l'ocytocine
- 2- les hormones qui contrôlent la sécrétion de toutes les hormones antéhypophyse ; Ce rôle de contrôle est un rôle majeur de l'hypothalamus.

L'hypothalamus est le centre de coordination du système nerveux végétatif. Certaines fonctions sont spécifiques aux régions ou aux noyaux de l'hypothalamus (**Nguyen, 1999 ; Mader, 2010 ; Schulteetal, 2016**).

I.1.2- Anatomie et physiologie de l'hypophyse :

L'hypophyse est une petite glande de la taille d'un raisin avec un Poids est de 0.6g environ (**Baulard, 1981**), suspendu par une tige pituitaire ou infundibulum à la partie

inférieure de l'hypothalamus, ou elle nichée dans la selle turcique de l'os sphénoïde, elle est constituée de deux lobes :

- ✓ Un lobe antérieure formé de tissu glandulaire appeler l'adénohypophyse où l'antéhypophyse constitué de cellules endocrines qui produisent et libèrent plusieurs hormones indispensables à la croissance, reproduction, homéostasie...(Léger et al., 2004)
- ✓ Un lobe postérieure formé de tissu nerveux appeler la neurohypophyse où posthypophyse formé essentiellement d'axones et de cellules gliales (Marieb, 2008 ; Nguyen, 1999 ; Léger et al., 2004).

L'hypophyse sécrète au totale neuf hormones dont deux sont sécrété par la posthypophyse, les deux lobes hypophysaire n'ont pas la même origine embryologique et l'origine de leurs hormones respectives.

- L'adénohypophyse sécrète six hormones : (voir figure 3)

- **Hormone corticotrope ACTH** : Stimule la croissance et la synthèse d'hormones stéroïdes.
- **Hormone de croissance GH** : Hormones qui stimule la croissance générale du corps et régiment certains aspects du métabolisme (Tortora et Drrickson, 2006). Elle est sécrétée de manière épisodique en réponse à des facteurs hypothalamiques et sa sécrétion est soumise à une rétro –inhibition une partie de la réservée circulante est liée à des protéines (Ganong et al., 2012).
- **Hormone thyroïdienne TSH** : Thyroïdienne qui un rôle trophique pour la glande thyroïde et stimule la sécrétion d'hormone thyroïde (Sherwood, 2006).
- **Hormone folliculo- stimulante FSH** : Hormone chez la femme stimule la maturation des follicules qu'ils se développent les follicules libèrent des oestrogènes et des ovules sont préparés par les testicules (Marieb, 2008).
- **Hormone lutéinisante LH** : Est une gonadotrophine (hormone qui agit sur les glandes sexuelles), de nature glycoprotéique, produite par l'antéhypophyse en réponse à la gonadotrophine releasing hormone (Gn GR) sécrété par l'hypothalamus (Kubab et al., 2015).

- **Prolactine PRL** : Est une hormone protéique, élaborée par les cellules prolactines son seul effet est la stimulation de lactation (Marieb et Hoehn, 2014).

-La neurohypophyse libère deux hormones :

- **Ocytocine** : Agit sur glandes mammaires et muscles de la paroi de l'utérus , son rôle principale et de stimuler la contraction de l'utérus lors de l'accouchement et le réflexe de la sécrétion de lait.
- **Hormone antidiurétique (ADH)** : Agit sur le reins (tubules rénaux) pour Favoriser la réabsorption d'eau par les reins.

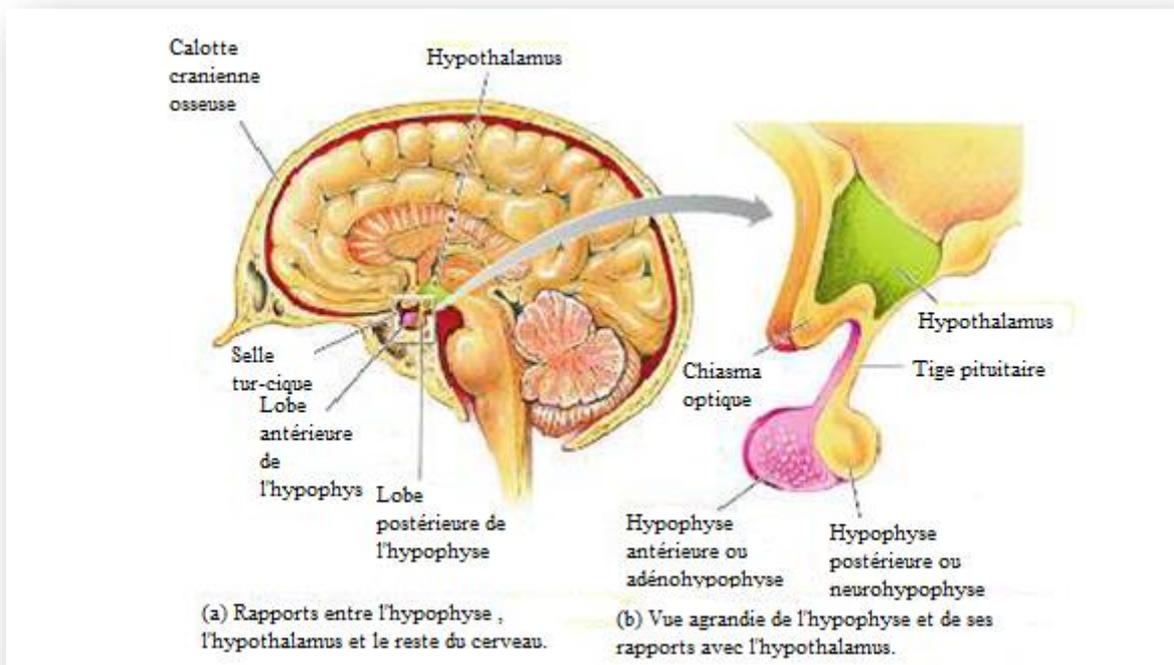


Figure 03 : Anatomie de l'hypophyse (Sherwood, 2015).

I.1.3- Système porte hypothalamo-hypophysaire :

Le sang circule entre deux réseaux capillaires sans passer par le cœur. Ici, les artères hypophysaires supérieures donnent naissance au plexus primaire, un réseau de capillaires à la base de l'hypothalamus à partir duquel le sang passe dans les veines portes hypophysaires qui longent la face extrême de l'infundibulum. Dans adénohypophyse , les veines portes

hypophysaires se subdivisent de nouveau pour former le plexus secondaire, un autre réseau de capillaires qui va se déverser dans les veines hypophysaires antérieures qui irriguent les tissus cibles de l'organisme.

L'irrigation sanguine au niveau de la neurohypophyse est assurée par les artères hypophysaires inférieures qui se jettent dans le réseau capillaire du lobe postérieur ou en ressortent les veines hypophysaires postérieures se dirigeant dans les tissus cibles (**Tortora et Grabowski, 2001**) (voir figure 4).

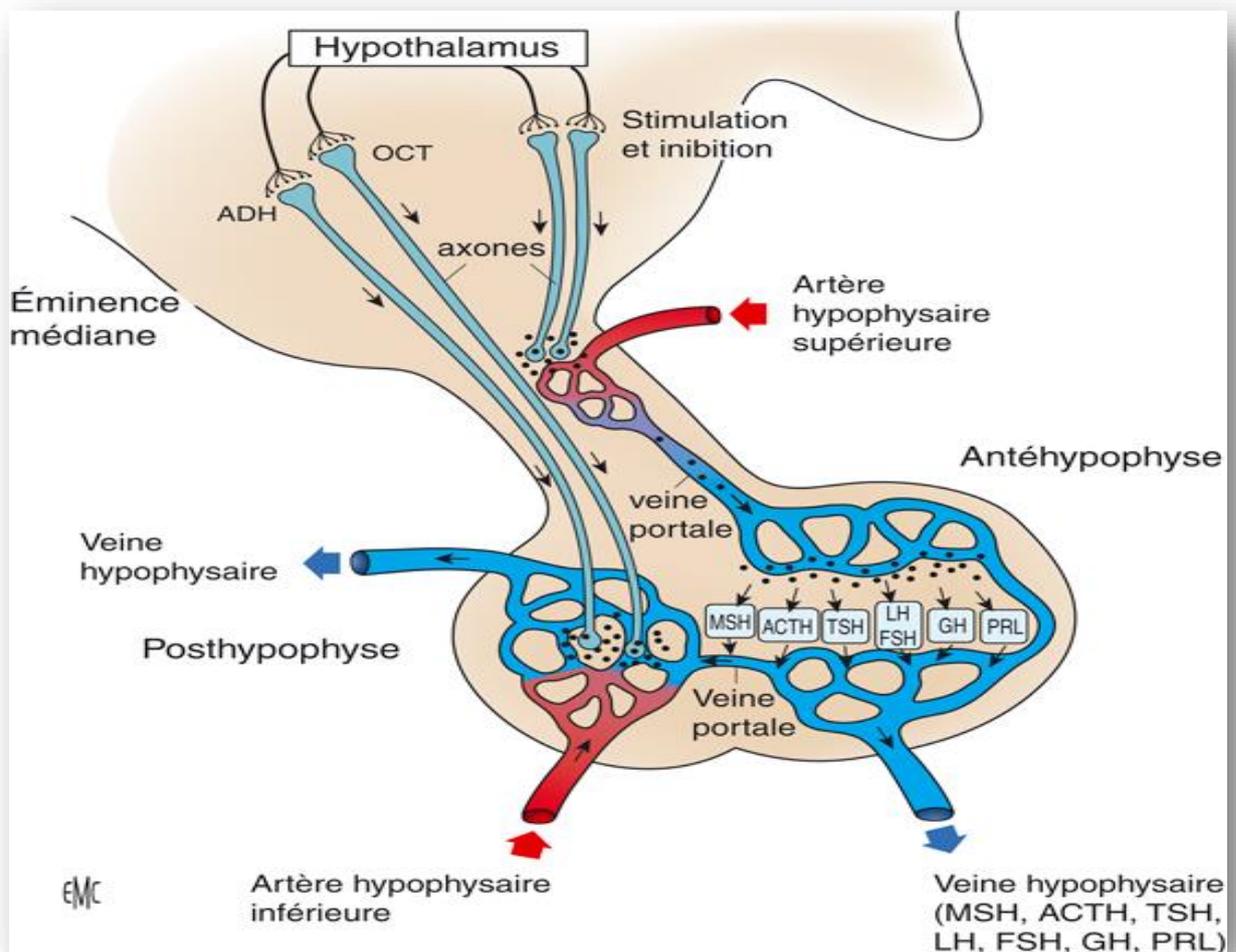


Figure 04 : Représentation schématique de l'axe Hypothalamo-hypophysaire et de sa vascularisation. (**Leger, 2010**).

I.2- Pathologie hypophysaire :

I.2.1- Les adénome hypophysaire :

Les tumeurs hypophysaires sont des tumeurs majoritairement bénignes, intracrâniennes développées aux dépens de l'antéhypophyse (**Merouane, 2015**) leur initiation se produit grâce à l'activation d'un oncogène ou à l'inactivation d'un gène suppresseur de tumeur. Ils sont pour la plupart à croissance lente s'étalant sur plusieurs années, cependant des formes atypiques à croissance rapide peuvent être observées (**Wemeau et al., 2014**).

Ces tumeurs sont classées comme invasives dans 45 à 55% des cas du fait de l'infiltration du sinus sphénoïdal, des sinus caverneux, de la dure-mère, de l'os et/ou des tissus avoisinants (**Meji et al. 2000 ; Beauvy, 2015**).

Les adénomes hypophysaires sont les tumeurs les plus fréquentes après les méningiomes et constituent 10 à 20% des tumeurs intracrâniennes (**Ezzat et al., 2004**).

I.2.1.1- Epidémiologie :

Les adénomes représentent 10% des tumeurs intracrâniennes, mais seulement 0,02 à 0,05% sont symptomatiques. La prévalence est de 1/1064 personnes, mais les autopsies révèlent qu'ils seraient en fait beaucoup plus fréquents : 14% de la population. Leur découverte se fait habituellement entre 35 et 65 ans. Avant l'âge de 20 ans, les adénomes sont rares (85% de prolactinomes et 10 % de corticotropes) (**Rivière . 2015**).

I.2.1.2- Signes cliniques :

Les Signes cliniques d'un syndrome de masse hypophysaire peuvent être regroupés en syndrome tumoral, syndromes endocriniens, avec parfois un syndrome d'apoplexie hypophysaire.

a- Syndrome tumoral :

Ce syndrome est lié à l'envahissement ou à la compression des structures avoisinantes par un macroadénome (plus rarement, un Microadénome).

Il associe de façon variable des céphalées, des troubles visuels, un syndrome d'hypertension intracrânienne et un risque de méningite en cas de brèche durale (Rhinoliquorrhée) (Rivière, 2015).

b- Syndromes endocriniens :

On distingue les symptômes d'hypersécrétion hormonale, en fonction du type d'adénome, et les symptômes d'insuffisance hormonale, par développement de la lésion aux dépens des autres contingents cellulaires et par hyperprolactinémie de déconnection (Rivière, 2015).

c- Syndrome d'apoplexie hypophysaire :

Il survient chez 10% des macroadénomes, généralement chez l'homme ou bien chez la femme en post-partum avec état de choc ou hypovolémie (syndrome de Sheehan).

La tumeur présente une nécrose hémorragique ou ischémique soudaine, à l'origine de symptômes (Rivière, 2015).

I.2.2- Classifications des adénomes hypophysaires :**I.2.2.1- Classifications fonctionnelle (biologique) :**

Les adénomes se distinguent en fonction de leurs caractères sécrétant : fonctionnel et non fonctionnel.

a- Adénomes non sécrétants :

Sont des adénomes dont l'expression clinique dépend principalement du volume tumoral. Ils sont constitués de cellules chromophobes (Habchi, 2011).

b- Classification de l'OMS :

Selon la WHO (World Health Organization), ces tumeurs sont classées en 3 types :

- Les adénomes typiques.
- Les adénome atypiques (**Delellis et al., 2004 ; Eimer, 2013**).
- Les carcinomes (avec des métastases cérébro-spinales ou systémiques)(Eimer, 2013).

Cette classification n'a pas de valeur pronostique, car ne s'accompagnant pas de corrélations anatomo-cliniques (**Jouanneau et al., 2015**).

c- Classification radiologique :

Le degré d'extension peut être évalué à l'aide des critères modifiés d'Hardy, présentés dans le tableau. Les 4 grades d'adénome hypophysaire selon la taille et l'extension.

Tableau I : Les 4 grades d'adénome hypophysaire selon la taille et l'extension

Grade	Critères
1	Microadénome
2	Macroadénome avec ou sans extension supra-sellaire.
3	Invasion locale avec destruction osseuse et invasion du sinus sphénoïde ou caverneux
4	Extension au système nerveux ou extra-cranienne

(Rivière, 2015).

d- Adénomes sécrétant :

On distingue les adénomes sécrétant et dans ce cas ce sont les symptômes liés à la sécrétion excessive d'une hormone hypophysaire qui révèlent souvent la présence de l'adénome (**Habchi, 2011**).

- Adénome corticotrope .
- Adénome gonadotrope.
- Adénome thyrotrope.
- Adénome mixte.
- Adénome à prolactine .

- **Les microadénomes :**

Diamètre est inférieur à 10 mm. Il est donc intrahypophysaire et une grande partie de l'hypophyse normale est conservée.

Manifestations cliniques sont purement endocriniennes, dépendant du type d'hypersécrétion hormonale concerné, et seuls donc peuvent être diagnostiqués à ce stade les adénomes hypophysaires sécrétants responsables d'un syndrome clinique et biologique d'hypersécrétion hormonale (acromégalie, syndrome aménorrhée-galactorrhée chez la femme, maladie de Cushing...etc) il n'y a pas d'insuffisance hypophysaire.

La consistance du microadénome est souvent molle, friable, parfois nécrotique ou hémorragique. Le caractère fibreux (7 % des cas) est donc plus rare. La limitation de l'adénome avec le tissu hypophysaire normal est souvent nette, ce qui autorise sa conservation et permet de réaliser ainsi une exérèse qualifiée de sélective. Parfois, et surtout dans l'adénome corticotrope, cette limite est moins nette, comme si l'adénome pénétrait de façon irrégulière et non homogène le tissu hypophysaire sain.

C'est la raison pour laquelle l'exérèse de l'adénome corticotrope est assez souvent élargie au tissu hypophysaire normal adjacent (**Gaillard ; 2010**) (voir figure 5).

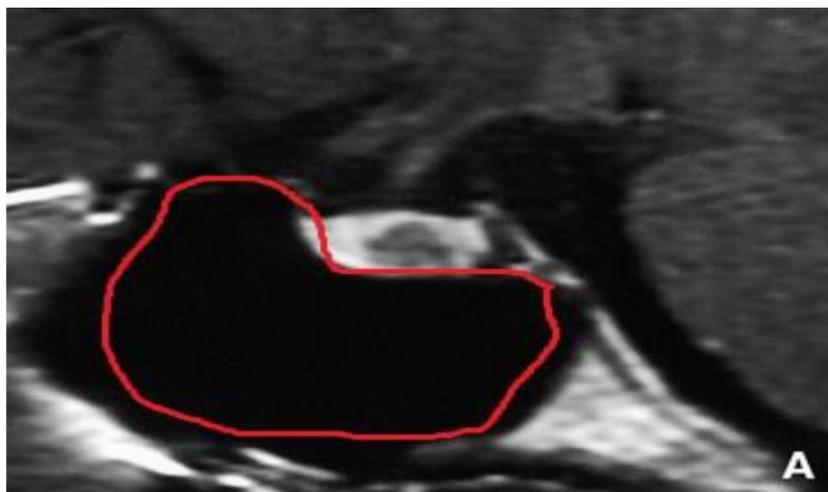


Figure 05 : Imagerie par résonance magnétique (IRM) en coupe sagittale en séquence T1 : microadénome en hyposignal entouré de tissu hypophysaire sain (**Gaillard ; 2010**).

- **Les macroadénomes :**

Diamètre supérieur à 10 mm. La tumeur occupe la presque totalité de la selle turcique qui s'est laissée déformer.

Le tissu hypophysaire peut persister, sous la forme d'une mince lame de tissu adhérant à l'une des parois de la selle. Les manifestations endocriniennes dominent encore le tableau clinique : syndrome d'hypersécrétion, mais aussi possibilité d'insuffisance hypophysaire au moins partielle. Il n'existe pas de signe de compression d'élément nerveux du voisinage. L'objectif chirurgical reste là encore une exérèse complète et sélective, dans la mesure où l'adénome reste le plus souvent enclos, en ce sens qu'il ne franchit pas les parois de la selle turcique.

Il peut cependant exister des adénomes intrasellaires invasifs, ceux qui ont traversé les parois méningées et osseuses de la selle turcique. La constatation peropératoire d'une telle invasion, même limitée, peut faire craindre une absence de guérison (Gaillard, 2010) (voir **figure 6**).

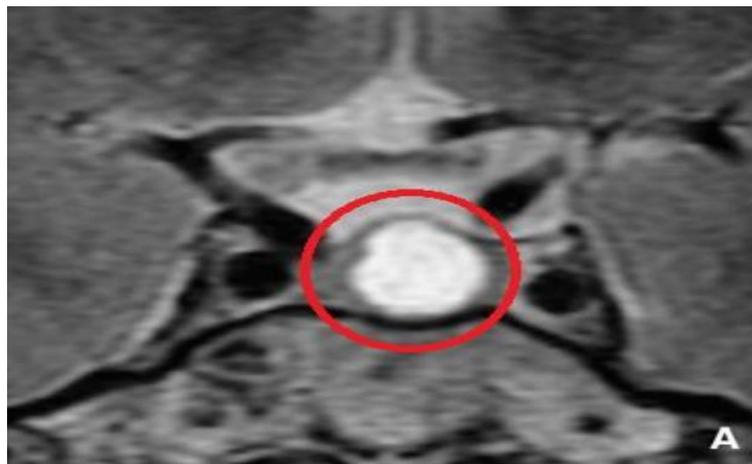


Figure 06 : Imagerie par résonance magnétique (IRM) en coupe coronale en séquence T2 : macroadénome enclos en hypersignal (Gaillard, 2010).

- **Adénome somatotrope :**

En règle générale, ils surviennent chez des hommes ou des femmes de 45 ans en moyenne, et sont accompagnés de manifestations cliniques et biologiques d'acromégalie. Mais on rencontre, chez des sujets des deux sexes et plus jeunes, des adénomes présentant la plupart des caractères cytologiques d'adénomes somatotropes, sans qu'il y ait de signes

cliniques et biologiques d'acromégalie. Les adénomes source de GH sont soit des microadénomes, soit plus souvent des macroadénomes qui restent pratiquement toujours intrahypophysaires, ils siègent habituellement dans la portion antérieure des lobes latéraux de l'hypophyse. L'architecture générale est de type diffus. La fréquence de suffusions hémorragiques est notable (**Trouillas et al., 1994**).

Les adénomes hypophysaires somatotropes sécrétant de la GH sont la cause habituelle de l'acromégalie qui fait l'objet de notre étude.

I.2.3- Acromégalie :

Est une hypertrophie non congénitale et singulière des extrémités inférieures, supérieures et céphaliques (**Pierre, 1886**) qui entraîne une disgracie physique. Elle est due à une hypersécrétion d'hormone de croissance (GH) d'origine le plus souvent hypophysaire. ce terme est utilisé lorsque la maladie débute à l'âge adulte ; si elle survient chez l'enfant ou l'adolescent, avant que la croissance osseuse ne soit achevée, elle conduit à un gigantisme.

I.2.3.1- Epidémiologie :

L'acromégalie est une pathologie endocrinienne chronique rare qui touche autant les hommes que les femmes. Son incidence annuelle est estimée à 3 ou 4 cas/million d'habitants sa prévalence est d'environ 40 à 70 cas par million d'habitants (**Holdway et Rajasoorya, 1999**) du fait de l'évolution insidieuse de la maladie, il y a un retard diagnostique de 4 à 10 ans (**Chanson, 2009**) , qui persiste malgré le développement des moyens de diagnostic , L'âge moyen de diagnostic entre 40.5 et 47 ans , et le sex-ratio est proche de 1 dans la plupart des études. Cependant, les hommes atteints d'acromégalie sont plus jeunes que les femmes (36.5 - 48.5 ans) vs (38 - 56 ans) (**Lavrentaki et al., 2017**) .

I.2.3.2- Physiopathologie :

L'hormone de croissance ou Somatotrophic hormone (STH) ou growth hormone (GH) est sécrétée par les cellules somatotropes qui forment 50% l'antéhypophyse. La sécrétion est d'environ 5 mg/24 heures chez l'adulte elle est plus élevée en période de croissance (**Rados et al., 2016**).

La sécrétion de GH est contrôlée par deux hormones hypothalamiques : la GHRH à action stimulatrice et la GHIH à action inhibitrice (Lavrentaki et al., 2017) La GH agit sur les cellules cibles par l'intermédiaire de facteurs dont le plus important est l'IGF1 (anciennement appelée somatomédine c).

L'effet principal de la GH est de favoriser la synthèse hépatique d'IGF1 qui servira d'intermédiaire à l'action tissulaire de la GH et qui est également sécrétée de façon paracrine par d'autres tissus et exerce un rétrocontrôle négatif sur la GH. Or, dans l'acromégalie, ce circuit est perturbé en raison de la sécrétion autonome de la GH et l'hypersécrétion de cette dernière va entraîner des modifications morphologiques et métaboliques (Rados et al., 2016) (voir Figure 7).

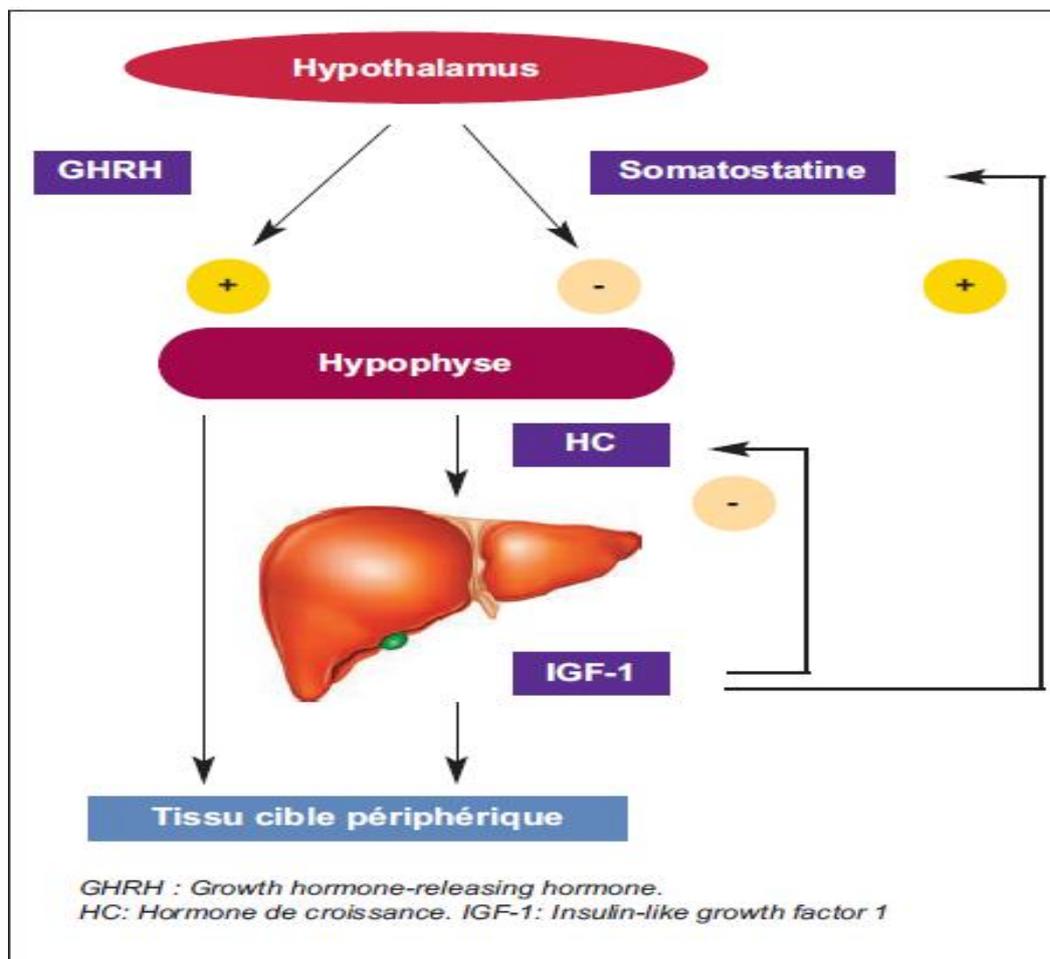


Figure 07 : Physiopathologie du circuit de régulation hypothalamo-hypophysaire de l'hormone de croissance (Rados et al., 2016).

I.2.3.2- Etiologies :

L'hypersécrétion de l'hormone de croissance est due, dans plus de 95% des cas, à un adénome hypophysaire on trouve :

- ✓ Adénome hypophysaire pur (60%).
- ✓ Adénome hypophysaire mixte, sécrétant la GH et la prolactine le plus souvent (1/5 des cas) (**Chanson, 2009**).

Cette hypersécrétion de GH peut provenir plus rarement d'un adénome hypophysaire ectopique (sinus sphénoïdal, os temporal, pétreux, cavité nasopharyngée). Dans de très exceptionnels cas, elle peut être due à une sécrétion ectopique de GHRH par des tumeurs de siège volontiers pancréatique ou pulmonaire, classées comme carcinoïdes, avec aspect d'hyperplasie hypophysaire sans adénome.

Aussi on trouve des tumeurs d'origine hypothalamique (hamartomes, choristomes, gliomes), se développent vers la selle turcique sécrétant du GHRH sont associées à un adénome somatotrope (**Chanson, 2009**).

I.2.3.3 Manifestations clinique et les symptômes de l'acromégalie :

a- Le syndrome dysmorphique :

Associant augmentation de la pyramide nasale, des reliefs osseux notamment des arcades sourcilières, un prognathisme, une augmentation de la taille des mains et des pieds (**figure 8**). Le syndrome du canal carpien peut être inaugural.

Les céphalées sont fréquentes, de même que les sueurs nocturnes malodorantes et très pénibles. Le syndrome d'apnée du sommeil (SAS) est la règle et doit être dépisté. Il peut être associé à une fatigue chronique. Une réaction dépressive est également fréquente. La morbidité de cette maladie est d'ordre cardiologique (HTA et une cardiopathie hypertrophique), endocrinienne (intolérance au glucose ou un diabète) et rhumatologique touchant les grosses articulations (épaule, poignet, genou, hanche) et le rachis. Enfin un goitre est fréquent, ainsi que des polypes coliques qui justifient une coloscopie systématique dans le

bilan initial. Il faut en effet souligner l'augmentation d'incidence des cancers coliques, mais aussi thyroïdiens dans l'acromégalie (Chanson, 2009 ; Melmed, 2009) (voir figure 8 et 9).



Figure 08 : Syndrome dysmorphique chez un homme atteint d'acromégalie (Chanson, 2009).

**Acromégalie
Maurice Tillet
Catcher
1903-1954**

```

graph TD
    A[Acromégalie] --> B[Chirurgie]
    A --> C[TT médical]
    B --> D[Surveillance]
    B --> C
    C --> D
    C --> E[Radiothérapie]
    E --> D
    E --> F[Discussion chirurgie de réduction]
    F --> C
    F --> E
    G[Sujet jeune?] --> E
    G --> F
    
```

Figure 09 : Photos du syndrome dysmorphique de l'acromégalie (Catcher, 1954).

b- Effets locaux centraux :**Tableau II :** Manifestations cliniques de l'acromégalie :

Système nerveux central	Céphalées, perte de l'acuité visuelle (hémianopsie bitemporale), atteintes des nerfs crâniens
Fonction hypophysaire	Insuffisance gonadotrope (oligoménorrhée/aménorrhée, bouffées de chaleur, dysfonction érectile, perte de libido) due à la taille de l'adénome Hyperprolactinémie (galactorrhée) insuffisance thyroïdienne et insuffisance corticotrope plutôt rares.

c- Effets périphériques liés aux lésions d'organes cibles par GH/IGF-1 :**Tableau III :** Manifestations cliniques de l'acromégalie :

Tissu conjonctif/peau	Épaississement de la peau, séborrhée, mains et pieds agrandis et enflés, traits du visage épaissis, sillon naso-génien profond, élargissement du nez, front bombé en raison d'une croissance osseuse appositionnelle, lèvres épaissies, macroglossie, voix grave, syndrome du canal carpien, hyperhidrose.
Dents/mâchoires	Prognathie mandibulaire/maxillaire (saillie en avant de la mâchoire supérieure) et macrognathie (agrandissement de la mâchoire) à l'origine d'une malocclusion, écartement des dents
Os/articulations	Gigantisme durant l'enfance (avant la fermeture des plaques de croissance épiphysaires), pas d'altération de la taille corporelle à l'âge adulte, troubles articulaires liés à une arthropathie hypertrophique provoquée par la croissance synoviale et cartilagineuse (genoux, chevilles, hanches, colonne vertébrale).
Effets viscéraux	Organomégalie (thyroïde, cœur, foie, poumons, reins, prostate).
Thyroïde	Goitre multinodulaire diffus (euthyroïdien).
Système cardiovasculaire	Hypertension artérielle, hypertrophie ventriculaire gauche, dysfonction diastolique, arythmies, insuffisance cardiaque

Poumons	Syndrome d'apnée obstructive du sommeil.
Effets métaboliques	Insulino-résistance, diabète sucré, hypertriglycémie, hypercalciurie, hyperphosphatémie.
Système gastro-intestinal	Diverticules, polypes avec risque potentiellement accru d'adénocarcinome du côlon.

(Rados, 2016).

d- Complications de l'acromégalie :

L'évolution est émaillée de complications en l'absence d'un traitement précoce. En effet, le risque de mortalité d'un acromégale non traité est deux fois plus élevé que celui d'un individu non atteint du même âge (Rajasoorya *al.*, 1994). Ceci est dû aux :

- **Complications cardiovasculaires :**

Elles représentent la première cause de surmortalité. La dysfonction ventriculaire précoce, révélée à l'échocardiographie dans 70% à 80% des cas, se caractérise, d'abord, par une augmentation de la masse ventriculaire, une hypertrophie septale et une réduction du remplissage diastolique et de la fraction d'éjection à l'effort, ultérieurement, la situation peut évoluer vers une cardiomyopathie congestive puis dilatée, avec augmentation de l'incidence des arythmies ventriculaires. L'hypertension artérielle est présente dans 20 à 50% des cas, et même en l'absence d'HTA permanente le profil circadien tensionnel est altéré (Morali *et al.*, 2017).

- **Complications respiratoires :**

Le syndrome d'apnées du sommeil survient dans 19 à 87% des cas selon les séries. il est essentiellement de type obstructif en rapport avec l'hypertrophie du voile du palais et des structures pharyngées chez un sujet souvent obèse, il est rarement central en rapport avec des perturbations du centre respiratoire (Brue, 2001).

- **Complications néoplasiques :**

La GH, directement ou par l'intermédiaire de l'IGF1, est un facteur de croissance tumorale, c'est pourquoi les cancers sont plus fréquents chez l'acromégale que dans la population témoin, en particulier, les cancers du côlon ou les polypes coliques précancéreux. La colonoscopie doit faire partie du bilan systématique de l'acromégalie et doit être répétée tous les 3 à 5 ans. Les localisations gastrique et oesophagienne sont aussi fréquentes ainsi que la localisation thyroïdienne sur des goitres nodulaires présents dans 80% des cas (**Andrew et al., 2008**)

- **Complications rhumatismales :**

L'arthropathie acromégalique périphérique touche typiquement les grosses articulations : genoux, épaules, mains, poignets, et hanche. Les arthralgies sont de rythme mécanique, mais parfois inflammatoire. à la radiographie, les interlignes articulaires sont élargis, on note la présence des ostéophytes exubérants, des ossifications des insertions tendineuses. Le rhumatisme acromégalique touche surtout le rachis : lombalgies de type mécanique le plus souvent avec, à la radiographie, la classique spondylose d'Erdheim (coulées ostéophytiques antérieures et latérales des corps vertébraux, aspect biconcave des vertèbres et concavité exagérée du mur vertébral postérieur) (**Mengat et al., 2013**).

- **Complications métaboliques :**

Elles sont fréquentes. Le diabète sucré survient dans 19 à 56% des cas, il est souvent non insulino-dépendant avec de rares cas d'acidocétose. Ce diabète peut parfois entraver le diagnostic lorsqu'il s'agit d'un diabète insulino-dépendant mal équilibré où on assiste à une dysrégulation de l'axe GH/IGF1. L'intolérance au glucose est observée dans 16 à 46%. Les complications micro et macro-angiopathiques seraient moins fréquentes, mais la raison de cette disparité reste peu claire (**Giustina et al., 2003**). Les dyslipidémies sont également associées, l'incidence de l'hypercholestérolémie est identique à celle la population générale, par contre, l'incidence de l'hypertriglycéridémie est trois fois supérieure .

I.2.3.4 Acromégalie et grossesse et fertilité :

a- Acromégalie et grossesse :

La grossesse est un événement rare chez les femmes présentant une acromégalie. Pourtant cette maladie atteint des femmes en âge de procréer puisque le diagnostic est fait autour de l'âge de 40 ans et très souvent après une longue durée d'évolution pouvant aller jusqu'à 10 ans.

Les raisons de cette hypofertilité sont davantage des difficultés à concevoir la grossesse du fait de la très grande fréquence de l'hypogonadisme dans l'acromégalie que des difficultés à la mener jusqu'au terme. Les troubles du cycle menstruel sont fréquents dans l'acromégalie, présents dans 40 à 80 % des cas. Les troubles le plus fréquemment observés sont l'aménorrhée et l'oligoménorrhée dans 60 à 70 % des cas, pouvant être à l'origine du diagnostic d'acromégalie dans 10 à 20 % des cas. La fonction gonadique est normale dans environ 20 % des cas. Une galactorrhée peut être présente même sans hyperprolactinémie associée (par effet agoniste de la GH sur le récepteur de la prolactine) (**Katznelson et al., 2001**).

L'IGF1 augmente tout au long de la grossesse. Les concentrations d'IGF1 à la fin du troisième trimestre sont multipliées par 2 à 3. Cette augmentation est sous la dépendance de l'hormone de croissance placentaire (GHp). Durant le premier trimestre de la grossesse, la GH hypophysaire est la seule mesurable dans le sang maternel et ses concentrations restent stables entre 4 et 6 ng/ml. La GHp est détectable à partir de la 15^{ème} semaine d'aménorrhée (SA).

Ses concentrations augmentent progressivement à partir de 20-22 SA pour atteindre un plateau à 15-20 ng/ml de 37-38 SA jusqu'au terme. Le placenta est imperméable aux hormones polypeptidiques maternelles comme la GH, la GHp et l'IGF1 (**Beckers, 1990**).

La sécrétion de GHp est normale chez l'acromégale. La sécrétion adénomateuse n'est pas modifiée par la grossesse. Chez l'acromégale, contrairement à la grossesse normale, la sécrétion d'IGF1 au cours de la grossesse est sous la dépendance de la GH hypophysaire et placentaire mais l'augmentation spécifique à la grossesse des taux d'IGF1 persiste et est sous la dépendance de la GHp.

Aucun cas de guérison spontanée par la grossesse n'a été rapporté dans l'acromégalie. Les contrôles effectués en post-partum, le plus souvent 6 mois après l'accouchement, montrent dans quasiment tous les cas une stabilité du volume tumoral (macroadénome le plus souvent) par rapport aux imageries antérieures ou effectuées en début de grossesse et un retour des taux d'IGF1 aux valeurs antérieures à la grossesse.

Le traitement somatostatinergique, s'il était nécessaire avant la grossesse et arrêté pendant cette période, est généralement repris. Le risque de développement d'un diabète gestationnel majoré par l'insulinorésistance secondaire à l'hypersécrétion de GH peut faire redouter la macrosomie foetale. Cependant la majorité des grossesses s'est déroulée normalement jusqu'à l'accouchement d'un enfant en bonne santé (**Herman-Bonert, 1998**).

L'hypersécrétion de GH ne semble donc pas avoir d'influence défavorable sur le déroulement de la grossesse et sur le fœtus mais une surveillance régulière de la pression artérielle et un dépistage de diabète gestationnel doivent être réalisés.

En règle, les traitements dopaminergiques ou somatostatineramiques devront être interrompus pendant toute la durée de la grossesse. Même s'il n'est pas rapporté de complications maternelles ou fœtales attribuées à ces traitements, le nombre de publications est trop faible pour qu'ils puissent être recommandés pendant la grossesse (**Mikhail, 2002**), et leur poursuite est généralement inutile durant cette période, au moins sur le plan de l'hypersécrétion somatotrope (**voir figure 10**).

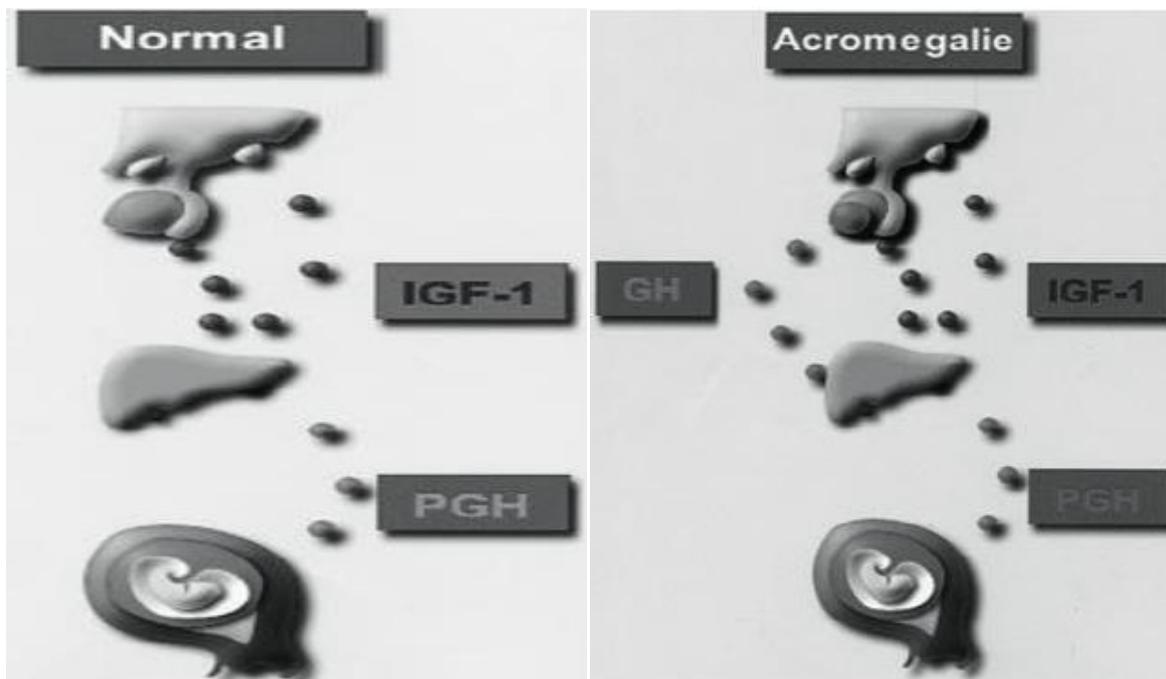


Figure 10 : Evolution des sécrétions d'hormone de croissance hypophysaire et placentaire au cours de la grossesse chez une femme normale et une femme acromégale (**Graphmed et al., 2000**).

b- Acromégalie et fertilité masculine :

L'acromégalie chez l'homme provoque des troubles endocriniens caractérisés par le développement des testicules et de la verge chez le garçon dans le cadre d'une puberté précoce par activation autonome des testicules est plus rarement observée, avec apparition d'une pilosité pubienne et l'accélération de la vitesse de croissance s'observent dans les deux sexes .

- On reconnaît cinq grands mécanismes d'altération de la fertilité masculine :

- **Troubles érectiles, éjaculatoires et sexuels :** L'augmentation de GH dans le sang provoque un déficit d'hormones sexuels qui influence l'activité érectile est provoqué une incapacité de mener à terme un rapport sexuel. A l'insuffisance érectile, l'anéjaculation ou l'éjaculation rétrograde s'ajoutent les troubles ballistiques de l'éjaculation dus aux malformations péniennes et pelviennes importantes (**Rowe et al., 2000**).

- **Altération testiculaires** : Ce hypogonadisme provoqué par l'augmentation de la GH et l'IGF-1 cause des lésions traumatiques et ischémiques des testicules (torsion du cordon spermatique, chirurgie, varicocèle) pouvant altérer définitivement sa fonction exocrine (Meschede et al., 2007).

- **Altération endocriniennes** : L'axe hypothalamo-hypophysaire induit et entretient la spermatogenèse à l'âge adulte par l'intermédiaire des gonadotrophines FSH et LH.

Son atteinte congénitale génétique , anatomique tumorale , traumatique , ischémique ou toxique est responsable d'un hypogonadisme hypogonadotrophique (Turek et al., 2002).

- **Gynécomastie** : Chez les hommes, il peut y avoir une impuissance et les glandes mammaires peuvent augmenter de volume (gynécomastie). Par ailleurs, les différents troubles hormonaux sont souvent responsables d'une baisse de la libido chez les hommes comme chez les femmes (Meschede et al., 2007).

I.2.3.5- Diagnostic de l'acromégalie :

a- Mesure de la GH :

Elle se fait au moyen de dosages immunoradiométriques, fluorométriques ou par chimiluminescence. Selon les Recommandations d'un Consensus international (Clemmons, 2011), les kits de dosage actuels de GH doivent être calibrés vis à vis du standard international IS 98/574, établi avec la GH recombinante : ceci permet d'exprimer les résultats en mUI/l ou $\mu\text{g/l}$ (le facteur de conversion officiel étant alors de 3 mUI/ μg). La concentration plasmatique de GH basale (prélèvement aléatoire) est élevée. Cependant, des concentrations élevées de GH peuvent aussi s'observer chez un sujet normal, du fait du caractère épisodique de la sécrétion de GH qui peut fluctuer entre des concentrations indétectables (le plus souvent) et des pics, pouvant atteindre 30 $\mu\text{g/l}$ (90 mUI/l). Selon les recommandations d'une Réunion de Consensus en 2000 (Giustina et al., 2000) et celles de l'Endocrine Society publiées en 2014 (Katznelson et al., 2014), lorsqu'on suspecte une acromégalie, un dosage de GH basal et un dosage d'IGF-I doivent être pratiqués. Si la concentration de GH est inférieure à 0,4 $\mu\text{g/l}$ (1,2 mUI/l) et celle d'IGF-I est normale,

l'acromégalie est éliminée. Si elle est supérieure $0,4 \mu\text{g/l}$ ($1,2 \text{ mUI/l}$) et/ou que l'IGF-I est augmentée, une HGPO doit être pratiquée. Si la valeur la plus basse (nadir) de GH au cours de l'HGPO est inférieure à $1 \mu\text{g/l}$ (3 mUI/l), l'acromégalie est éliminée. Si elle reste supérieure à $1 \mu\text{g/l}$ (3 mUI/l), l'acromégalie est confirmée. En fait, l'utilisation de dosages très sensibles de la GH devrait conduire dans l'avenir à abaisser encore le seuil diagnostique à $0,9 \text{ mUI/l}$ ($0,3 \mu\text{g/l}$) voire moins (Ribeiro-Oliveira et al., 2012). Rappelons cependant que le plus souvent, les concentrations de GH, tant basales que sous HGPO, sont élevées et que le diagnostic est évident (Carmichael et al., 2009). De manière paradoxale, l'HGPO peut stimuler la sécrétion de GH (10 % des acromégales) (voir figure 11).

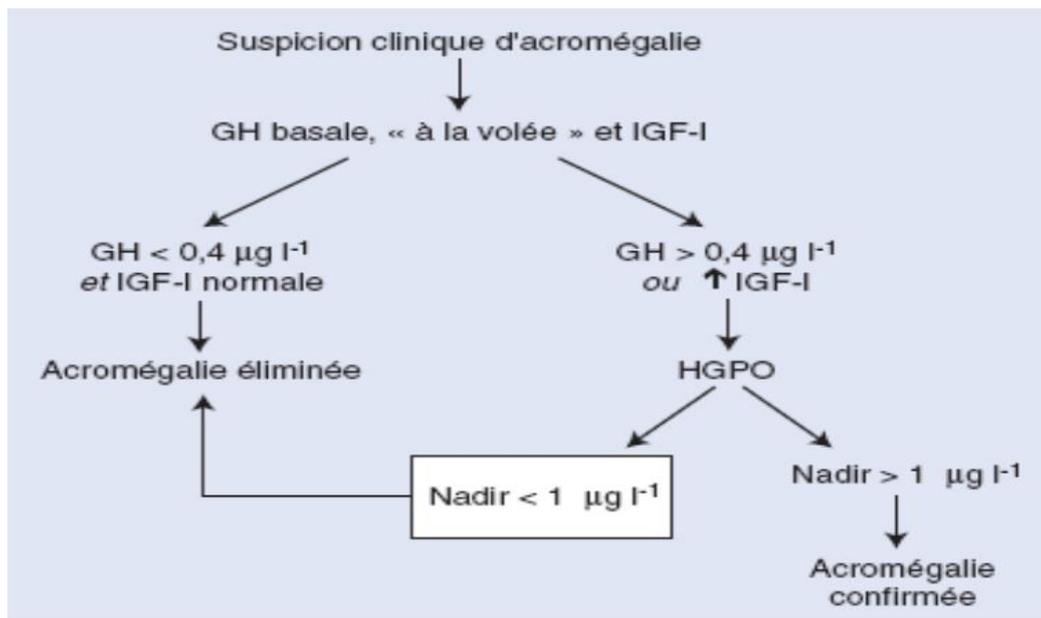


Figure 11 : Arbre décisionnel . Diagnostic de l'acromégalie. IGF-1: Insulin Like Growth Factor 1 ; HGPO : HyperGlycémie Provoquée Par voie Orale ; GH: Growth Hormone (Hagiwara et al., 2003)

b- Dosage de l'IGF-1 :

Les dosages d'IGF-I doivent maintenant être calibrés vis à vis du standard international IS 02/254 (Clemmons DR . 2011 , Giustina A et al. 2010). La concentration d'IGF-I augmente de façon parallèle au logarithme de la concentration de GH. Elle doit être appréciée selon des normes établies en fonction de l'âge (l'IGF-I diminue avec l'âge). La grossesse et la puberté ainsi que la période post-pubertaire s'accompagnent de concentrations élevées d'IGF-I. La

concentration d'IGFBP3, la principale protéine porteuse des IGF, est habituellement augmentée chez les acromégales mais ce dosage apporte peu d'éléments diagnostiques complémentaires.

I.2.3.6- Traitement de l'acromégalie :

Les buts du traitement sont :

- Eradication de la tumeur pituitaire pour éviter les complications locales et les récurrences.
- Obtention des critères biologiques de remissions établis selon le consensus international de 2010 (Giustino 2010) : IGF1 normale pour l'âge et le sexe, GH au hasard < 1 ng/ml, GH sous HGPO < 0,4 ng/ml (**Melmed et al., 2013**).

a- La chirurgie hypophysaire :

C'est le traitement de référence de l'acromégalie et le traitement de première intention en urgence en cas de compression optique, la résection par voie trans-sphénoïdale (plutôt que par voie crânienne, réservée aux expansions supra-sellaires volumineuses) de l'adénome donne 80 à 90% de bons résultats en cas de micro adénome, mais seulement 20 à 30% pour les adénomes invasifs.

Il demeure un risque de récurrence tardive. Les complications (environs 15% des cas) sont surtout liées à la taille de la tumeur (**Chanson et Kamenicky, 2012**).

b- La radiothérapie :

Elle est utilisée en première intention en cas de contre-indication à la chirurgie, elle reste une alternative complémentaire de la chirurgie au prix de complications (insuffisance antéhypophysaire, nécrose cérébrale, et tumeurs radio-induites). Cependant, son effet est tardif, on observe une nette amélioration qu'après 5 voire 10 ans avec normalisation du taux d'IGF1 dans 70% (**Chanson, et al., 2016**)

c- Le traitement médical :

- **Les agonistes dopaminergiques :**

Inhibent la sécrétion de GH et normalisent l'IGF1 de manière modeste. En raison de leur faible coût, ils peuvent être proposés pour les adénomes mixtes à GH et prolactine et les adénomes peu sécrétant et, en deuxième intention, aux patients non répondeurs aux analogues de la somatostatine. Ce traitement est disponible actuellement en Algérie (**Chanson et al., 2011**).

- **Les analogues de la somatostatine :**

Freinent la sécrétion de GH en se liant aux récepteurs de la somatostatine présents sur la cellule somatotrope adénomateuse dont il existe cinq sous-types (sst). C'est via les sst 2 et 5 que ces médicaments exercent leurs effets anti sécrétoire et anti tumoraux. La réponse au traitement est variable en fonction de la quantité de récepteurs à la somatostatine existant dans la tumeur (sst-2 et 5). ce traitement suspensif permet de meilleures réponses sur le contrôle biochimique (normalisation du taux de GH chez 60 à 70% des patients, normalisation de l'IGF1 chez 50 à 60% des cas) avec une meilleure observance pour les formes retards et ont également un effet sur le volume tumoral (**Chanson et Kamenicky, 2012**). C'est un traitement qui est également disponible actuellement en Algérie (**Colao et al., 2016**) (**voir figure 12**).

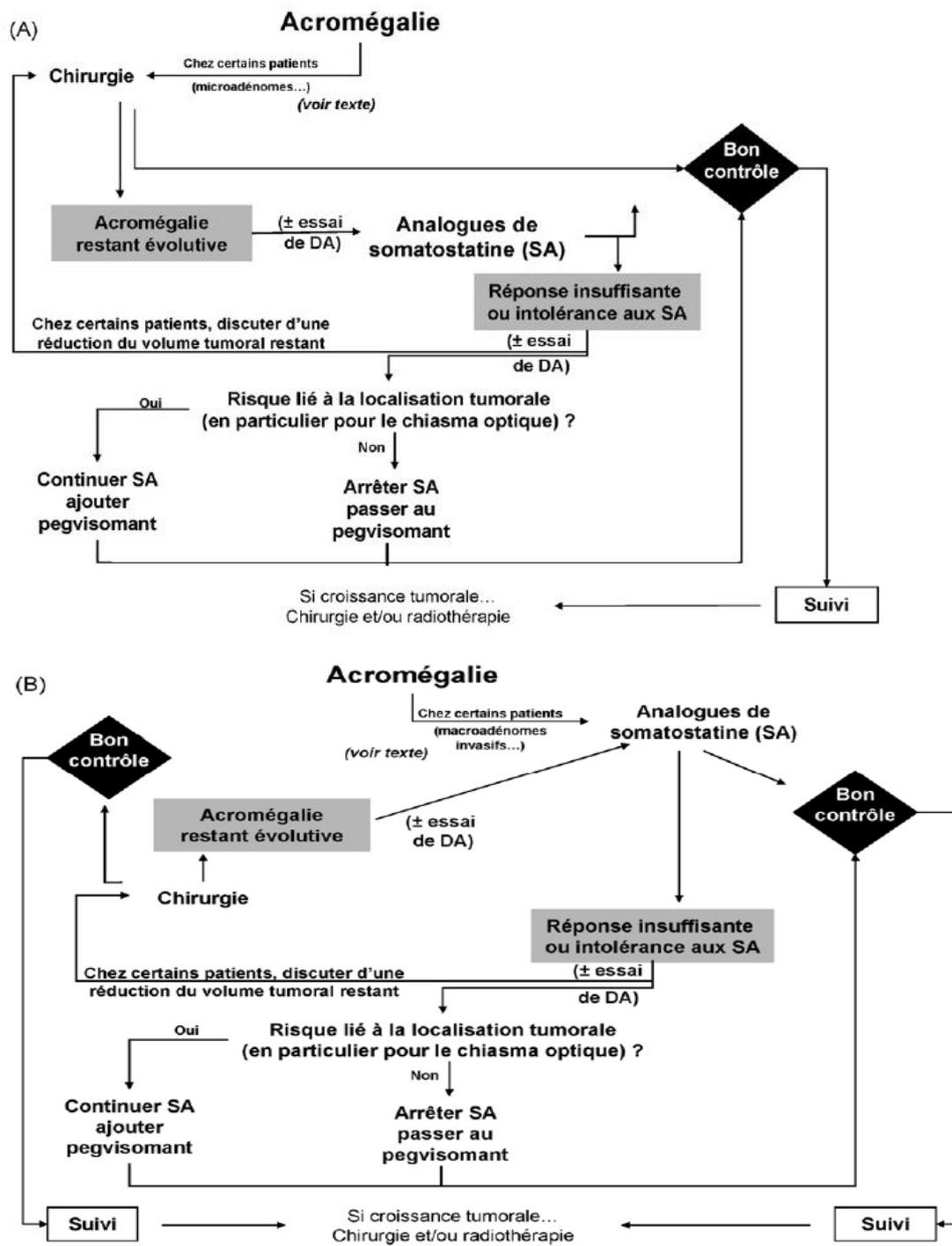


Figure 12 : Stratégie thérapeutique en cas d'acromégalie (Chanson et al., 2009)

DA : agonistes dopaminergiques

SA : analogues de somatostatine

Matériel et Méthodes

L'acromégalie fait suite à une hypersécrétion d'hormone de croissance (GH). La cause principale est un adénome hypophysaire à GH. Il peut s'agir d'un adénome hypophysaire somatotrope pur (dans 60 % des cas) ou d'adénomes mixtes (co-sécrétion de prolactine, de TSH, voire d'ACTH). Il provoque un gigantisme (avant la puberté), Sinon, il sera responsable d'une acromégalie. Il s'agit d'une maladie assez rare avec une prévalence probablement encore très sous-estimée d'environ 1/70 million.

L'objectif de notre travail est l'étude de l'influence de l'Acromégalie sur la fertilité humaine (femme et homme) chez les patients atteints de cette pathologie. A travers une analyse des articles scientifiques traitant cette thématique, nous avons effectué une recherche bibliographique dans les bases de données SNDL/Google Scolaire, et ce en utilisant les termes de recherche suivants : "Acromégalie", "Tumeur somatotrope", "Acromégalie et fertilité".

Les articles sélectionnés sont:

- Les plus récents.
- Pour une meilleure comparaison, nous avons choisi les articles qui traitent l'infertilité chez l'homme et la femme.

Nous avons donc choisis 5 articles qui vont dans le même sens que nos objectifs.

II.1- Article 1 :

Il s'agit de l'étude de **Ben Salem Hachmi et collaborateurs (2010)** ayant pour thème : **Prise en charge de l'acromégalie évolutive au cours de la grossesse.**

Dans cette étude le matériel et la méthode d'étude est représenté dans le tableau suivant :

Matériel	Méthode
-Jeune femme de 26 ans « présente une acromégalie en rapport avec un macroadénome hypophysaire intra- et suprasellaire ».	-La patiente a été opérée par voie trans-sphénoïdale avec persistance en postopératoire d'un reliquat tumoral intrasellaire responsable d'une hypersécrétion persistante de GH, contrôlée par le lanréotide.

II.2- Article 2 :

Il s'agit de l'étude de **Persechini et collaborateurs (2013)** ayant pour thème : **Acromégalie et grossesse : six nouvelles observations.**

Le matériel et la méthode d'étude de ce travail est représenté dans le tableau suivant :

Matériel	Méthode
-Cinq patientes acromégales âgées de 30 à 38 ans ont mené à terme six grossesses entre 2001 et 2010.	-Cette étude rétrospective est réalisée à partir de l'analyse des dossiers des patientes portant sur les signes cliniques (tension artérielle, céphalées, troubles ophtalmologiques), biologiques (glycémie), les concentrations de GH et IGF-1 , l'IRM hypophysaire . -Les dosages de GH et d'IGF-1 ont été réalisés avec les trousse utilisées en routine.

II.3- Article 3 :

Il s'agit de l'étude de **Nachtigall et collaborateurs (2008)** ayant pour thème : **Extensive Clinical Experience : Changing Patterns in Diagnosis and Therapy of Acromegaly over Two Decades (Vaste expérience clinique : évolution des modèles de diagnostic et de traitement de l'acromégalie sur deux décennies).**

Dans cette étude, le matériel et la méthode d'étude est comme suit :

Matériel	Méthode
<p>-100 patients, 55 étaient des femmes et 45 étaient des hommes.</p>	<p>-Le diagnostic d'acromégalie reposait sur les symptômes cliniques, la présence d'un adénome hypophysaire à l'imagerie par résonance magnétique (IRM), la confirmation biochimique, y compris la GH non supprimée lors d'un test oral de tolérance au glucose (OGTT) et/ou une concentration normale d'IGF-I, et en chirurgie patients traités, un adénome sécrétant de la GH pathologiquement confirmé. Le Conseil d'examen institutionnel des partenaires a approuvé l'étude.</p> <p>- L'hypopituitarisme à été déterminé sur la base de tests biochimiques standards de la fonction hypophysaire.</p> <p>- Test de tolérance à l'insuline à été utilisé pour évaluer l'insuffisance surrénale.</p>

II.4- Article 4 :

Il s'agit de l'étude de **KALTSAS et collaborateurs (1999)** ayant pour thème : **Menstrual Irregularity in Women with Acromegaly (Irrégularité menstruelle chez les femmes atteintes d'acromégalie)**.

Le matériel et la méthode d'étude est comme suit :

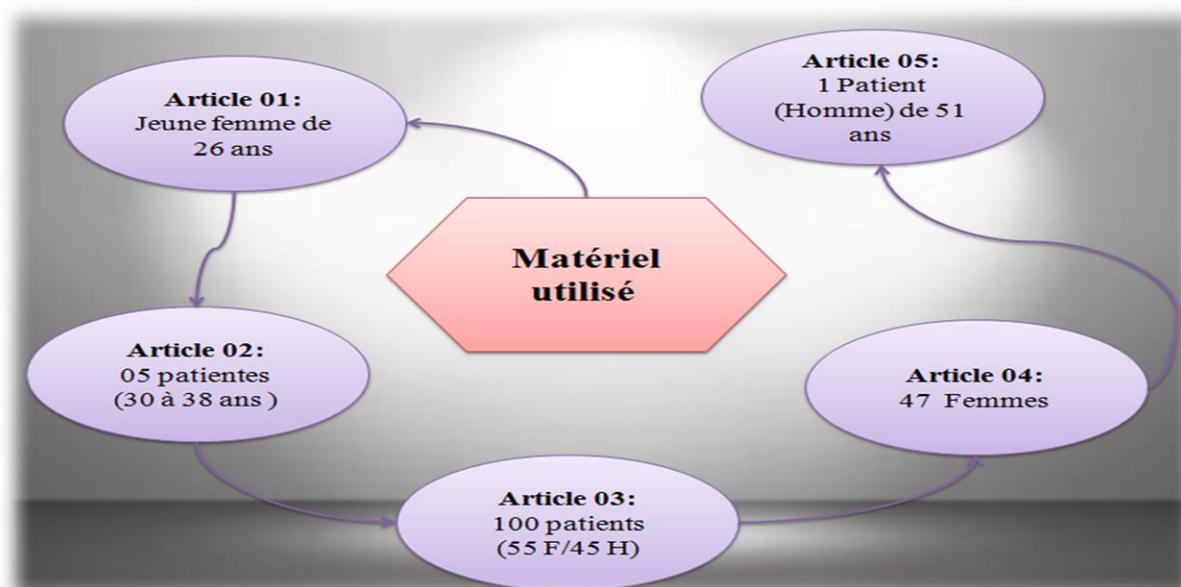
Matériel	Méthode
-47 femmes atteintes d'acromégalie .	<p>-Evaluation endocrinienne complète consistait en des mesures hormonales sériques de base à 9 h pour le cortisol, T4, T3, TSH, PRL, LH, FSH, estradiol (E2), progestérone, testostérone, globuline liant les hormones sexuelles (SHBG) et niveaux de courbe journalière de GH (moyenne de 5 prélèvements), et chez certains patients tests endocriniens dynamiques : le test de tolérance à l'insuline pour l'évaluation de la réponse au cortisol, et TRH et des tests de stimulation GnRH .</p> <ul style="list-style-type: none"> - Les mesures hormonales ont été effectuées à l'aide de tests immunologiques standard. - Mesures hormonales dérivées de 150 femmes ayant leurs règles normales ont été utilisées à des fins de comparaison (groupe témoin) ainsi que ceux d'un groupe de patients atteints de SOPK (n = 150). - Échographie ovarienne à été réalisée chez 98 femmes atteintes du SOPK . - L'imagerie hypophysaire à été réalisée avec une radiologie crânienne standard et pneumoencéphalographie (période entre 1970-1983) et calcul tomographie et/ou imagerie par résonance magnétique (période entre 1983-1993, respectivement).

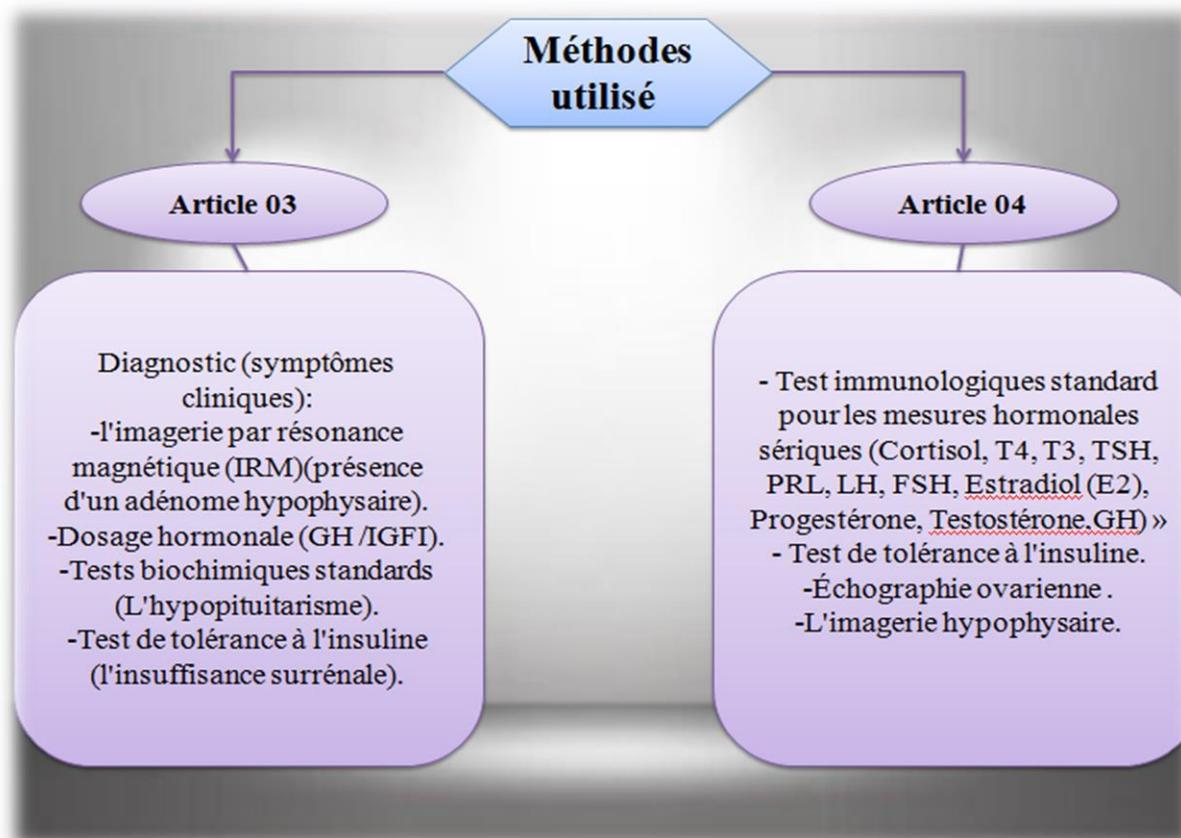
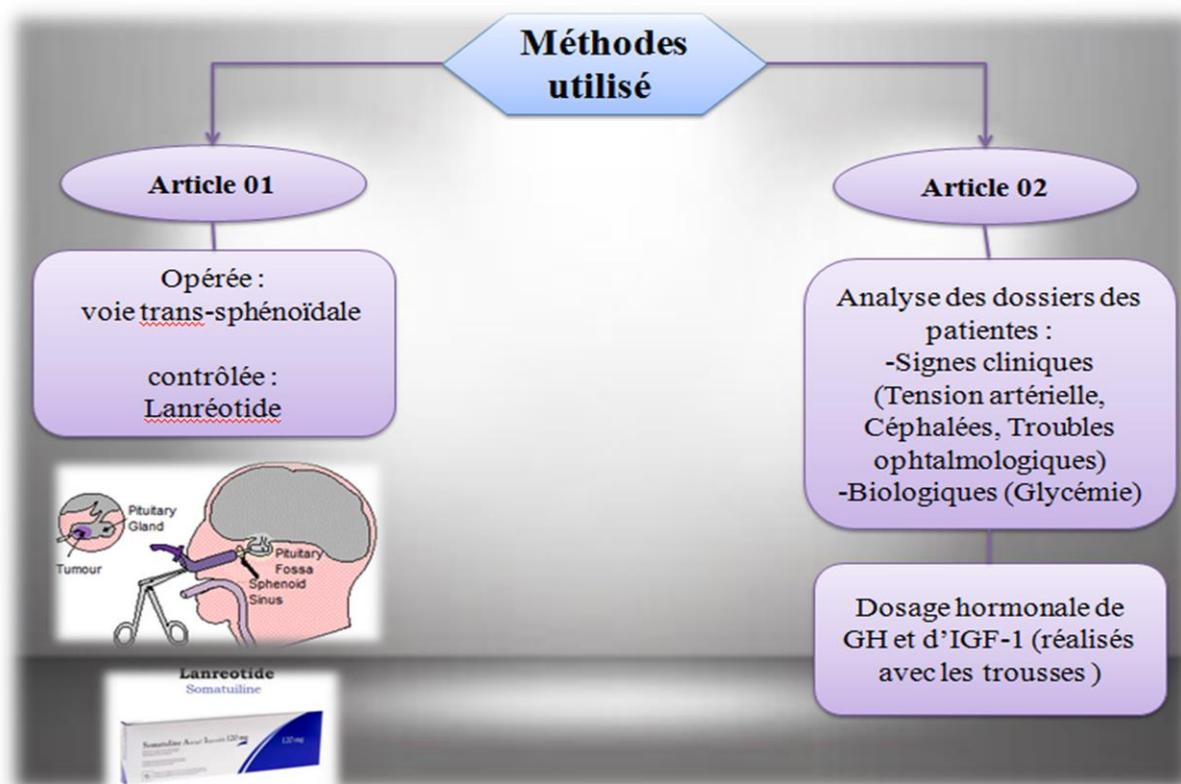
II.5- Article 5 :

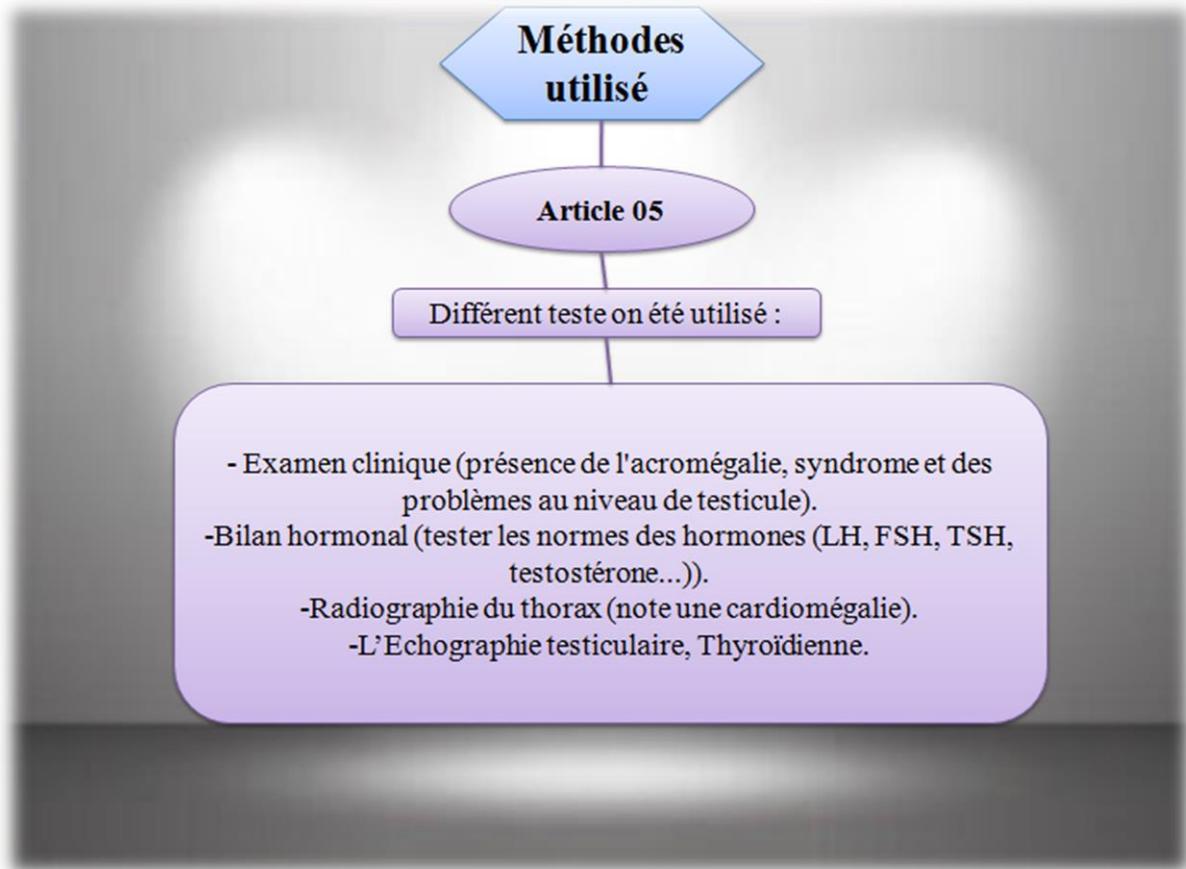
Il s'agit de l'étude de **Kaké et collaborateurs (2019)** ayant pour thème : **Une acromégalie révélée au décours d'un diabète d'équilibre difficile.**

Dans cette étude, le matériel et la méthode de travail est comme suit :

Matériel	Méthode
<p>-1 Patiente (Homme) de 51 ans.</p>	<p>-Différent teste on été utilisé :</p> <p>-L’aspect clinique pour voire la présence de l'acromégalie.</p> <p>-L’examen clinique (syndrome et des problèmes au niveau de testicule).</p> <p>-Bilan hormonal pour tester les normes des hormones (LH, FSH, TSH, testostérone...).</p> <p>-Bilan phosphocalcique pour tester (calcémie, Phosphorémie).</p> <p>-Radiographie du thorax (note une cardiomégalie).</p> <p>-Electrocardiogramme, l’échocardiographie, l’échographie testiculaire, l’échographie thyroïdienne.</p>







Travail Originale

Résultats et Discussion

III.1- Etude rétrospective article 01: (Ben Salem Hachmi et collaborateurs (2010)) :

III.1.1- Avant grossesse :

Ben Salem Hachmi et collaborateurs (2010)	
Nombre des cas	1 Patiente (jeune femme).
Age	26 ans.
Problème	Aménorrhée secondaire sans galactorrhée évoluant depuis trois ans.
Symptomes	Dysmorphie faciale (allongement des os de la face, saillie des arcades zygomatiques, nez élargi).
Diagnostic	<ul style="list-style-type: none"> - GH élevé non freinable par l'hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO). - IGF1 élevé à 535 ng/ml. - hyperprolactinémie 1281 _ UI/l.
IRM	Hypothalamo-hypophysaire a montré une lésion expansive de 20×20×25 mm.
Après adénomectomie par voie transsphénoïdale	Plan clinique : reprise spontanée des menstruations.
	Plan biologique : persistance d'une acromégalie évolutive « IGF1 postopératoire à 1399 ng/ml + hypersécrétion de GH non freinable par l'HGPO ».
Traitement	lanréotide 30 mg tous les 15 jours.
Observation	La tension artérielle était correcte (120/70 mmHg).

III.1.2- Au moment de la grossesse :

Ben Salem Hachmi et collaborateurs (2010)	
Diagnostic	<ul style="list-style-type: none"> - GH élevé non freinable à l'HGPO. - Taux d'IGF1 élevé arrive jusqu'à 657 ng/ml (troisième trimestre).
Problème	Toujours une aménorrhée (quatre semaines) car lanréotide a été arrêté.
Observation	<ul style="list-style-type: none"> - Pas de troubles visuels. - Pas de syndrome tumoral. - Pas d'hypertension artérielle. - Pas d'anomalies de la tolérance glucidique (glycémie à jeun mensuelle inférieure à 1 g/l, glycémie une heure après 50 g de glucose à 0,81 g/l à 24 SA et à 0,89 g/l à 32 SA).

III.1.3- Après grossesse :

Ben Salem Hachmi et collaborateurs (2010)	
Observation	<ul style="list-style-type: none"> -Nouveau-né était normal (sexe masculin 3550 g). -L'accouchement était à terme (40 SA), par voie basse sans complications. -Patiente à allaité pendant 51 jours (lorsque IGF1 normal).
Diagnostic	<ul style="list-style-type: none"> -IGF1 normal 244 ng/ml (neuf jours après l'accouchement). - Taux GH élevé et non freinable à l'HGPO. -l'IRM une expansion millimétrique du résidu tumoral latéralisé (10 mm de grand axe).
Remise de Traitement	Lanréotide 30 mg tous les 15 jours (l'allaitement à été arrêté).

Au cours de l'acromégalie, moins de 100 cas de grossesse ont été rapportés dans la littérature (Herman-Bonert *al.*, 1998 ; Cozzi *et al.*, 2006 ; Hisano *et al.*, 2006). Cela illustre

bien la rareté de cette pathologie chez les femmes jeunes et l'hypofertilité qu'elle engendre souvent. Aussi, l'augmentation des œstrogènes peut provoquer une expansion du volume tumoral avec un risque d'apoplexie (Taille >12mm de diamètre) (**Bétéa et al., 2002**).

La tumeur hypophysaire (macroadénome dans 80% des cas) peut exercer un effet de masse sur les voies optiques menaçant le pronostic visuel au cours de la grossesse (**Bétéa et al., 2002**). Une expansion millimétrique du reliquat tumoral associée à une hypersécrétion de GH a été constatée chez notre patiente après la période d'allaitement. L'allaitement a un effet stimulant sur la croissance des cellules hypophysaires normales.

En situation physiologique, à partir du deuxième trimestre de la grossesse, la GH est d'origine placentaire, elle inhibe la sécrétion de la GH hypophysaire et stimule la production hépatique d'IGF1 dont les taux augmentent au cours du deuxième et du troisième trimestre (**Bronstein et al., 2002**).

Chez la femme enceinte acromégale, la sécrétion hypophysaire de GH persiste et le taux d'IGF1 augmente également à partir du deuxième trimestre jusqu'à l'atteindre de troisième trimestre (**Bronstein et al., 2002**). Cette augmentation de l'IGF1 n'a pas été constatée dans toutes les observations rapportées dans la littérature (**Cozzi et al., 2006 ; Lau et al., 2008**).

Grossesse sans complication chez une jeune femme portant la maladie d'acromégalie évolutive :

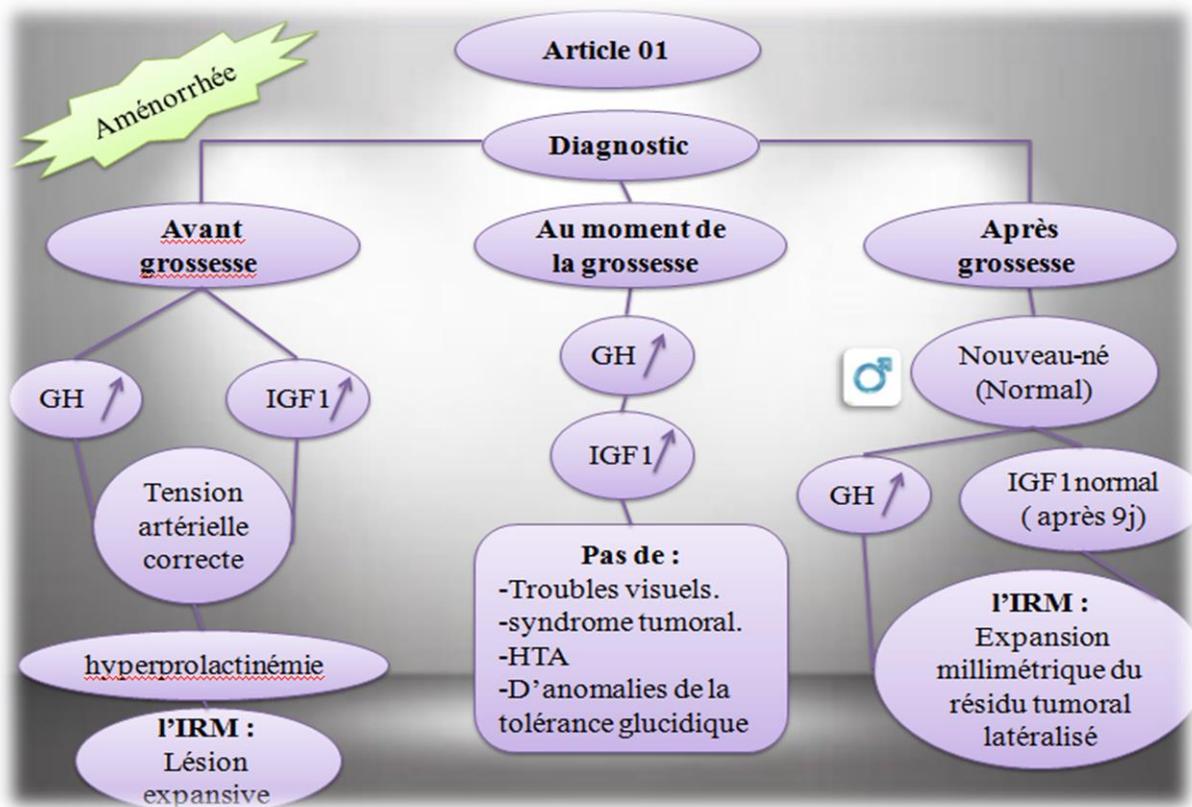
- 1- l'allaitement peut être autorisé (**Bronstein et al., 2002**).
- 2- IGF-1 est réduit ou bien reste stable par résistance de GH sous l'effet de taux d'oestrogène élevé qui interagit avec les récepteurs de GH (**Lau et al., 2008**).

La grossesse au cours de l'acromégalie évolutive expose également à des complications maternelles et fœtales. L'effet antagoniste puissant qu'exerce la GH sur l'insuline favorise la survenue de diabète gestationnel. La toxémie gravidique et les complications cardiovasculaires sont également possibles. Toutes ces complications n'ont pas été notées avec une fréquence anormale chez les femmes enceintes atteintes d'acromégalie (**Bétéa et al., 2002 ; Cozzi et al., 2006**).

La macrosomie fœtale serait, par contre, significativement plus fréquente chez ces patientes avec un poids de naissance moyen d'environ 4700g (**Colao et al., 1997**). Cette complication n'a pas été notée chez notre patiente.

Le traitement a été arrêté chez notre patiente dès la conception. En effet, les agonistes de la somatostatine traversent la barrière placentaire (**Caron et al., 1995 ; Fassnacht et al.,**

2001). Les récepteurs de la somatostatine sont exprimés chez le fœtus, mais leur caractère fonctionnel est douteux (Cozzi et al., 2006).



Au cours de l'acromégalie, moins de 100 cas de grossesse ont été rapportés dans la littérature (Herman-Bonert et al., 1998 ; Cozzi et al., 2006 ; Hisano et al., 2006). Cela illustre bien la rareté de cette pathologie chez les femmes jeunes et l'hypofertilité qu'elle engendre souvent.

A partir du 2ème trimestre de la grossesse, la GH est d'origine placentaire (inhibe la sécrétion de la GH hypophysaire, stimule la production hépatique d'IGF1 dont les taux ↑ au cours (2ème et 3ème trimestre) (Bronstein et al., 2002).

L'effet antagoniste puissant qu'exerce la GH sur l'insuline favorise la survenue de diabète gestationnel (Bétéa et al., 2002 ; Cozzi et al., 2006).

Le traitement (Arrêté chez notre patiente dès la conception). En effet, les agonistes de la somatostatine traversent la barrière placentaire (Caron et al., 1995 ; Fassnacht et al., 2001).

Les récepteurs de la somatostatine sont exprimés chez le fœtus, mais leur caractère fonctionnel est douteux (Cozzi et al., 2006).

Travail Originale

III.2- Resultat de l'article 02 : (Persechini et collaborateurs (2013)) :

III.2.1- Avant la grossesse

Nombre	Age	Problème	Traitement	Observation	Diagnostic
Patient 01	36 ans	Macroadénome somatotrope associé à une hyperprolactinémie (bilan d'aménorrhée secondaire)	Analogue de la somatostatine et cabergoline	L'hypersécrétion somatotrope est non contrôlée	-GH = 3 ng/mL -IGF-1 = 530 ng/mL, normale < 405 ng/mL) -la prolactinémie est normalisée. -L'IRM hypophysaire (diminution du macroadénome) -cycles irréguliers
Patient 02	30 ans	Macroadénome mixte à prolactine et GH (bilan de galactorrhée et d'une aménorrhée secondaire)	Analogues de la somatostatine et cabergoline	L'hypersécrétion somatotrope est contrôlée	-GH = 1,1 ng/mL - IGF-1 = 208 ng/mL, N < 430 ng/mL) - l'hyperprolactinémie est obtenu. -L'IRM hypophysaire (un résidu adénomateux intrasellaire) - Les cycles menstruels sont réguliers
Patient 03	34 ans	Macroadénome mixte à prolactine et GH	-Opéré -Analogue de la somatostatine	L'hypersécrétion somatotrope est non contrôlée	-GH = 1,8 ng/mL -IGF-1 = 520 ng/mL, N < 360 ng/mL) -cycles réguliers

Patient 04	36-38 ans	Macroadénome somatotrope partiellement réséqué chirurgicalement (bilan d'aménorrhée secondaire)	-Opéré -Analogue de la somatostatine	L'hypersécrétion somatotrope est non contrôlée	-GH = 6 ng/mL -IGF-1 = 502 ng/mL, N < 302 ng/mL - l'IRM hypophysaire « présence d'un résidu adénomateux de l'aileron hypophysaire gauche avec une extension dans les inus caverneux homolatéral »
Patient 05	38 ans	Macroadénome somatotrope (bilan d'aménorrhée secondaire)	-Opéré à deux reprises - Radiothérapie	L'hypersécrétion somatotrope n'est pas contrôlée	-IGF-1 = 475 ng/mL, N < 302 ng/mL). -L'IRM hypophysaire « présence d'une rachnoïdocèle intrasellaire postopératoire sans élément en faveur d'une récurrence de l'adénome »

Parmi les patientes acromégales suivies :

- L'hypersécrétion somatotrope est contrôlée (GH < 1 ng/mL, IGF-1 normal pour l'âge) que chez la patiente (2) ;
- Quatre patientes présentaient des troubles des cycles à type de spanioménorrhée ou aménorrhée ;
- Chez trois des patientes, il existait une hyperprolactinémie (1, 2, 3) ;
- Chez les patientes (4,5), il existait un important effet de masse tumoral ;

- Au cours du traitement médical de l'hypersécrétion somatotrope, quatre patientes ont retrouvé des cycles réguliers ;
- Les patientes (1,2) traitées par analogues de la somatostatine avaient des volumes adénomateux inférieurs à 12 mm.

Selon les données de la littérature, 40 à 84 % des patientes acromégales ont des troubles des cycles (**Grynberg et al., 2010, Kaltsas et al., 1999**) pouvant être en lien avec l'hyperprolactinémie, 30 à 40 % des cas à l'hypersécrétion somatotrope, à une insuffisance gonadotrope secondaire à l'effet de masse tumorale par compression des cellules hypophysaires ou à l'hyperprolactinémie, ou au retentissement ovarien de l'hypersécrétion GH/IGF-1.

Les analogues de la somatostatine, en diminuant ou contrôlant l'hypersécrétion somatotrope et par leur effet sur le système opioïde, faciliteraient la fertilité de ces patientes (**Menis et al., 2000**).

La stimulation ovarienne par les gonadotrophines, utilisée avec précaution du fait d'un risque d'hyperstimulation ovarienne en cas de taux élevés de GH, semble plus adaptée à l'induction de l'ovulation chez les patientes acromégales (**Esfandiari et al., 2005**).

Dans l'étude française multicentrique récente, il existait une augmentation du risque de diabète gestationnel et d'hypertension artérielle gravidique chez les patientes dont l'hypersécrétion somatotrope n'était pas contrôlée avant la grossesse (**Caron et al., 2010**).

Article 02				
Patient 01	Patient 02	Patient 03	Patient 04	Patient 05
-GH = 3 <u>ng/mL</u> -IGF-1 ↗ -Prolactinémie normal. -L'IRM hypophysaire (↘ Macroadénome) -Cycles irréguliers Aménorrhée II	-GH = 1,1 <u>ng/mL</u> -IGF-1 ↘ -Hyperprolactinémie. -L'IRM hypophysaire (un résidu adénomateux intrasellaire) -Cycles réguliers Aménorrhée II + Galactorrhée	-GH = 1,8 <u>ng/mL</u> -IGF-1 ↗ -Cycles réguliers	-GH = 6 <u>ng/mL</u> -IGF-1 ↗ -L'IRM hypophysaire « présence d'un résidu adénomateux » Aménorrhée II	-IGF-1 ↗

40 à 84 % des patientes acromégales ont des troubles des cycles (Grynberg et al., 2010, Kaltsas et al., 1999) pouvant être en lien avec l'hyperprolactinémie, l'hypersécrétion somatotrope (30 à 40 %) , insuffisance gonadotrope secondaire, retentissement ovarien de l'hypersécrétion GH/IGF-1.

Les analogues de la somatostatine ,(Diminuant ou Contrôlant l'hypersécrétion somatotrope) et par leur effet sur le système opioïde, faciliteraient la fertilité de ces patientes (Menis et al., 2000).

Dans l'étude française multicentrique récente, il existait une augmentation du risque de diabète gestationnel et d'hypertension artérielle gravidique chez les patientes dont l'hypersécrétion somatotrope n'était pas contrôlée avant la grossesse (Caron et al., 2010).

Travail Originale

III.3- Resultat de l'article 03: (Nachtigall et collaborateurs (2008)) :

Patients : 100							
Sexes			l'âge moyen	Tumeur			
Femmes 55		hommes 45		macroadénomes		microadénomes	
Aménorrhée	Galactorrhée	Gynécomastie	41,2 / 14,2 ans	87%	IGF-I moyen 2,4/ 1,3	13%	IGF-I moyen 2,4 / 1,2
6% du total (11% des femmes)	2%	1% du total (2% des hommes)					

III.3.1- Singe clinique et traitement de l'acromégalie chez l'homme et la femme

Crise d'hypertension	Diabète
2%	1%

Traitement					
Patients	46% (chirurgie transsphénoïdale (TSS) seuls)	28% (TSS plus thérapie médicale)	12% (TSS plus abréviation médicale de radiothérapie XRT)	8% (TSS plus XRT plus thérapie médicale)	4% (traitement médical primaire)
Médicaments inclus	Cabergoline, les analogues de la somatostatine , le pegvisomant (seul ou en combinaison).				

Dans l'ensemble, une acromégalie à été diagnostiquée accidentellement chez 18 patients, dont trois avaient des microadénomes et 15 macroadénomes :

- 72 % contre 39%, respectivement, avait un état morbide (diabète, hypertension, maladie cardiovasculaire ou apnée du sommeil) ;
- Les quatre patients traités par la thérapie médicale seule recevaient tous des analogues de la somatostatine, et tous ont été contrôlés sur la base de tests de suppression de GH et/ou Niveaux d'IGF-I dans la plage normale ;
- Parmi les 40 patients en utilisant une thérapie médicale seule ou une thérapie médicale avec chirurgie et/ou XRT, 21 avaient des niveaux normalisés d'IGF-I et / ou de GH.
- Les femmes étaient plus susceptibles d'avoir dysfonctionnement hypophysaire avec panhypopituitarisme dans (7/11).

L'âge moyen d'apparition de la maladie est de 32 ans, l'âge moyen au moment du diagnostic est de 39 à 42 ans (**Nabarro, 1987**).

On trouve des troubles menstruels chez 13% dans une série de 310 patients tirés de (**Klijn al., 1980 ; Nabarro, 1987 ; Molitch, 1992**).

Les morbidités de l'acromégalie ont été bien décrites (**Colao al., 2004 ; Ezzat et al., 1994**). Il est rapporté une fréquence de 34% pour les problèmes cardiaques, 32% pour l'hypertension et 27% pour diabète sucré (**Jadresic et al., 1982**). Il y a 50% qui avaient une hypertension et 30% souffraient de diabète (**Ezzat et al., 1994**). Un plus bas que prévu proportion des patients rapportés dans cette étude étaient diabétiques sucré (15%), hypertension (25%) ou maladie cardiaque (5%).

L'importance du diagnostic précoce pour minimiser les morbidités (**Colao et al., 2004 ; Ezzat et al., 1994**).

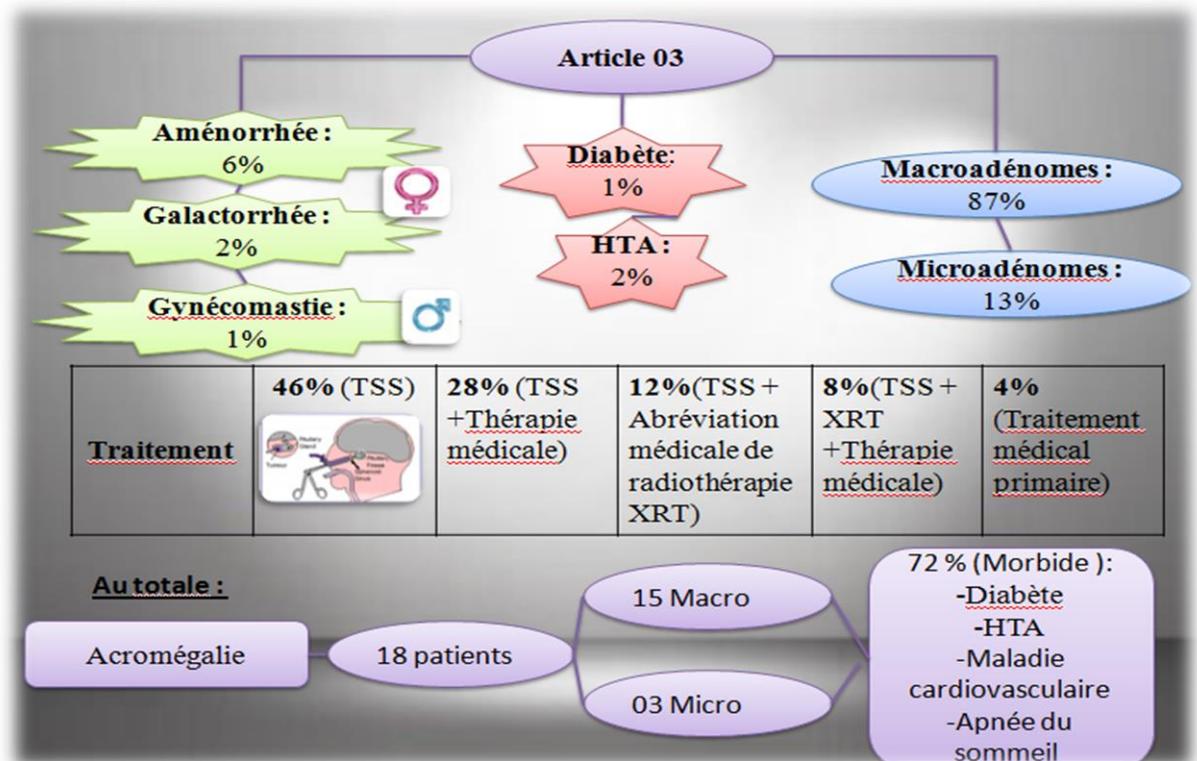
Le TSS est généralement le traitement principal de l'acromégalie (Bates et al., 1993, Melmed et al., 1998) et en tant que telle, était la forme de thérapie la plus courante parmi nos population étudiée (94%).

Cette diminution de l'utilisation des rayonnements est probable reflète la plus grande disponibilité des options de traitement médical (Barrande et al., 2000 ; Trainer et al., 2000). Dans l'ensemble, près de 50% des femmes et 35% des hommes thérapie médicale (analogues d'octréotide, agonistes de la dopamine ou Antagoniste des récepteurs GH) pour contrôler leur maladie après une intervention chirurgicale.

Les effets cliniques d'un excès de GH peuvent se produire insidieusement de nombreuses années, et les complications multi-organes sont fréquentes (Ezzat et Melmed, 1991, Molitch, 1992).

La taille de la tumeur et l'invasion locale de la tumeur sont particulièrement pertinentes en acromégalie car la plupart des études rapportent une proportion plus élevée des macroadénomes (65%) que des microadénomes (Molitch, 1992).

La prévalence des macroadénomes peut refléter partiellement un retard dans le temps de diagnostic. La taille de la tumeur est un prédicteur important des résultats chirurgicaux et des complications, avec un rapport Taux de guérison de 80 à 90% dans les microadénomes contre 50 à 60% dans les macroadénomes (Barker et al., 2003 ; Ciric et al., 1997).



L'âge moyen d'apparition de la maladie (32 ans), l'âge moyen au moment du diagnostic (39 à 42 ans) (Nabarro, 1987).

Les morbidités de l'acromégalie ont été bien décrites (Colao *al.*, 2004 ; Ezzat *et al.*, 1994).

L'importance du diagnostic précoce pour minimiser les morbidités (Colao *et al.*, 2004 ; Ezzat *et al.*, 1994).

Le TSS (Traitement principal de l'acromégalie° (Bates *et al.*, 1993, Melmed *et al.*, 1998)

La taille de la tumeur est un prédicteur important des résultats chirurgicaux et des complications, avec un rapport Taux de guérison de 80 à 90% dans les microadénomes contre 50 à 60% dans les macroadénomes (Barker *et al.*, 2003 ; Ciric *et al.*, 1997).

Travail Originale

III.4- Résultats de l'article 04 : (KALTSAS et collaborateurs (1999)) :

		38 Patients avec irrégularité menstruelle (81%)		
		Régularité menstruelle		
Patients	Patients Normal	Patients avec Aménorrhée	Patients avec oligoménorrhée	Patients avec polyménorrhée
47 femmes atteintes d'acromégalie	9 Patients (19%)	29 Patients (62%)	7 Patients (15%)	2 Patients (4%)
		-Glucose plus élevés -Taux sériques de GH élevée -Taux de PRL en excès de 1000 mU / L (14/29)		-Faibles taux de T4 et de TSH
		-Galactorrhée survenue chez 16 femmes -Carence en œstrogènes		

En utilisant l'analyse de corrélation, il y avait une corrélation positive entre les taux de GH et la taille de la tumeur hypophysaire ($r = 0.35$; $p < 0.05$). Une corrélation négative entre niveaux d'E2 et taille de la tumeur hypophysaire ($r = -0.4$, $p < 0.05$). Pas de corrélation entre les niveaux GH et E2. Deux patients oligoménorrhéiques qui étaient suffisants en œstrogènes ($E2 = 140$ pmol/L). Alors que 13 patients avec des niveaux d'E2 supérieurs à 140 pmol/L (3 patients avec oligoménorrhée, et 1 patient atteint de polyménorrhée). Les 27 patients avec des taux d'E2 inférieurs à 140 pmol/L (24 patients avec aménorrhée et 3 patients avec oligoménorrhée).

L'irrégularité menstruelle est fréquente dans l'acromégalie, allant de 40 à 84% dans diverses séries (**Hennessey et Jackson, 1995**). Cette grande différence réside dans la propagation à été principalement attribuée à l'apparition maligne Maladie et diagnostic tardif (**Jadresic et al., 1982 ; Lawrence et al., 1969**).

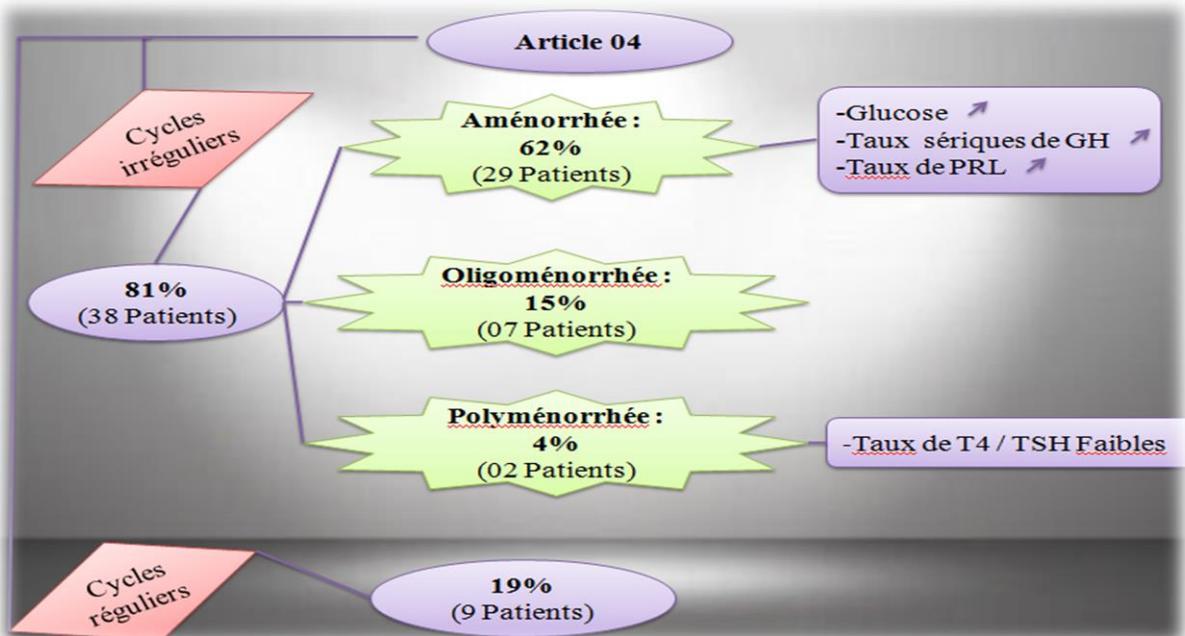
Dans cette série, nous avons trouvé une prévalence de 81% d'irrégularités menstruelles dans la menstruation Acromégalie (à cause de l'hirsutisme), la majorité des patients avaient une aménorrhée ou une oligoménorrhée associée à grosses tumeurs, ces patients étaient principalement déficients en œstrogènes et présentait un déficit complet ou partiel en gonadotrophine avec ou sans hyperprolactinémie associée.

la plupart des patients atteints d'acromégalie avec irrégularité menstruelle ont des mésoadénomes ou des macroadénomes (**Jadresic et al., 1982 ; Nabarro, 1987**), impliquant une carence en gonadotrophine causée par l'effet de masse tumorale comme agent pathogène sous-jacent (**Thorner et al., 1975**).

Hyperprolactinémie, trouvée dans environ 30 à 40% des patients acromégaliens (**Luboshitzsky et al., 1980**) et une carence en gonadotrophine (**Spark et al., 1980**)

Plusieurs études ont démontré que l'acromégalie peut induire le développement du syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) (**Rosenfield, 1990, Bridges et al., 1995**), soit directement par un effet de facteur de croissance médié par la GH ou analogue à l'insuline sur les ovaires (**Rosenfield, 1990, Cara et Rosenfield, 1988**) ou indirectement par l'insuline associée résistance (**Cara et Rosenfield, 1988 ; Flier et al., 1993**). L'acromégalie induit une hyperinsulinémie et un état insulino-résistant (**Moller et al., 1992**), et des taux excessifs de GH peut augmenter la sécrétion d'androgènes (**Barbieri et Ryan, 1983, Lim et Dingman, 1964, Unal et al., 1993**), alors que la gravité de l'expression clinique du SOPK est affectée à la fois par le degré d'hyperandrogénie et de résistance à l'insuline (**Barbieri et al., 1988**).

Ainsi, des taux excessifs de GH, la sécrétion d'androgènes, la résistance à l'insuline, et le SOPK semblent être interdépendants.



la plupart des patients atteints d'acromégalie avec irrégularité menstruelle ont des mésoadénomes ou des macroadénomes (Jadresic *al.*, 1982 ; Nabarro, 1987), impliquant une carence en gonadotrophine causée par l'effet de masse tumorale (Thorner *al.*, 1975).

Hyperprolactinémie, trouvée dans environ 30 à 40% des patients acromégaliques (Luboshitzsky *et al.*, 1980).

Plusieurs études ont démontré que l'acromégalie peut induire le développement du syndrome des ovaires polykystiques (Sopk) (Rosenfield, 1990, Bridges *et al.*, 1995).

Travail Originale

III.5- Résultats de l'article 05 : (Kaké et collaborateurs (2019)) :

(Kaké et collaborateurs (2019))	
Nombre des cas	1 Patiente (Homme).
Age	51 ans.
Symptomes (les souvenirs remontent à 2010)	<ul style="list-style-type: none"> -Prise de poids. - Dymorphie faciale (prognathisme, saillie des arcades sourcilières et des pommettes, nez élargi, lèvres épaissies, macroglossie, et mâchoires élargies). -Elargissement des extrémités (des mains et pieds épais). - Hypersudation, dyspnée à l'effort, ronflement nocturne et de baisse de la libido. -Céphalées diffuses intenses. -Pas de troubles visuels.
Diagnostic	<ul style="list-style-type: none"> -Hyperprolactinémie à 24,75µg/l. -LH basse à 0,55mUI/ml. -Testostérone totale basse à 1,24 g/ml. -FSH, TSH, cortisol sont normaux. - L'IGF1 élevé à 505,7ng/ml. -L'ACTH à 9h normal à 36ng/l.
IRM	Hypothalamo-hypophysaire à montré un macro-adénome de 35x29x25 mm.
Echographie testiculaire	Hypotrophie testiculaire bilatérale.
Traitement	Agoniste dopaminergique (bromocriptine) en l'absence d'agonistes de la somatostatine.

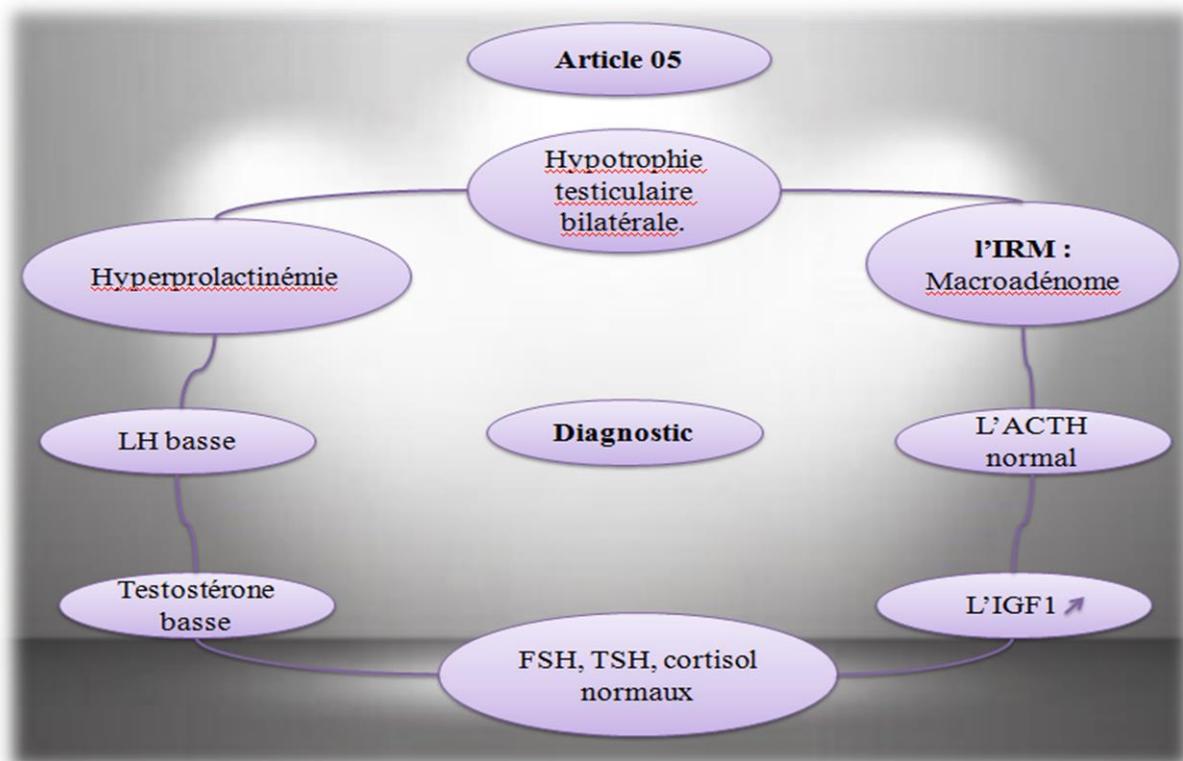
Il s'agit d'une acromégalie découverte avec environ 10 ans de retard par rapport aux premiers symptômes, se compliquant de diabète et d'hypertension artérielle (**Monabeka et al., 1999 ; Ntyonga-pono et al., 1999**).

L'incidence du diabète est corrélée au niveau d'hypersécrétion de la GH et de la durée de l'affection (Jaquet, 1998).

L'hyperprolactinémie (taux très modéré de la Prolactine et un hypogonadisme hypogonadotrope probable (LH et testostérone basses, FSH normale) par probable compression des cellules gonadotropes expliquerait le retentissement observé sur la fonction sexuelle.

Une amélioration modeste été remarqué lorsque on utilise le traitement Agoniste dopaminergique (bromocriptine) (Dans l'attente d'une chirurgie à ce macro-adénome hypophysaire) (Hannon et al., 2019, Heidarpour et al., 2019).

Au vu de la taille de l'adénome, une ablation incomplète nécessiterait la poursuite d'un traitement médicamenteux ou une radiothérapie complémentaire (Lorcy, 2005 ; Jaquet, 1998, Kouamé, 2012).



Acromégalie découverte 10 ans de retard par rapport aux premiers symptômes, se compliquant de diabète et d'hypertension artérielle (Monabeka et al., 1999 ; Ntvonga-pono et al., 1999).

Une amélioration modeste été remarqué lorsque on utilise le traitement Agoniste dopaminergique (bromocriptine) (Dans l'attente d'une chirurgie à ce macroadénome hypophysaire) (Hannon et al., 2019, Heidarpour et al., 2019).

Taille de l'adénome, une ablation incomplète nécessiterait la poursuite d'un traitement médicamenteux ou une radiothérapie complémentaire (Lorcy, 2005 ; Jaquet, 1998, Kouamé, 2012).



Travail Originale

conclusion

Conclusion

Notre étude portant sur l'effet de l'infertilité chez les patients acromégales « Femme/ Homme » à partir d'une analyse des articles dans un but d'aborder l'aspect clinique, complications et les traitements de cette maladie, afin de déterminer l'influence de cette maladie sur la fertilité de l'individu. Cette analyse nous a permis de sortir avec les résultats suivant :

- L'âge moyen d'apparition de la maladie est de 32 ans alors que l'âge moyen au moment du diagnostic est de 39 à 42 ans, avec une majorité de patients de sexe féminin.

- L'analyse des paramètres cliniques a montré une présence importante de macroadénome avec des signes d'infertilité tels que l'aménorrhée et galactorrhée chez les femmes et gynécomastie chez l'homme.

- Parmi les signes cliniques observés chez l'homme sont l'hypogonadisme hypogonadotrope et baisse de la libido.

- Le diabète et l'hypertension sont les morbidités les plus trouvées chez les patients acromégales surtout les patients âgés.

- On trouve beaucoup de cas chez les femmes acromégales qui ont des problèmes de trouble de cycle menstruel « 40 à 80% pouvant être en lien avec l'hyperprolactinémie », aussi l'hyperprolactinémie cause des problèmes tels que déficit de testostérone et de dysfonctionnement sexuel chez l'homme.

- L'acromégalie est souvent révélée par des complications métaboliques.

- L'importance du diagnostic précoce permet de réduire les complications qui suivent le développement de l'acromégalie.

- Fertilité des femmes présentant une acromégalie peut être améliorée par le traitement de l'hypersecrétion somatotrope et de l'hyperprolactinémie fréquemment associée.

- L'efficacité des analogues de la somatostatine sur le contrôle de la sécrétion de GH et la bonne surveillance, ce qui rend faible l'effet de l'acromégalie sur la fertilité chez les jeunes femmes.

- Les taux d'hormonaux gonadiques (oestradiol et testostérone) gonadotrophiques (LH) sont en dessous des normes, par rapport au (GH, IGF-1, PRL) ont été supérieurs aux normes dans un point de vue de la tumeur.

- Il y a une relation entre le taux de GH et la taille de la tumeur hypophysaire (augmentation de GH = grosse tumeur).

Références

Aikaterini Lavrentaki Alessandro Paluzzi. John A. H. Wass. Niki Karavitaki. 2017. Epidemiology of acromegaly : review of population Studies. Pituitary, Feb; 20(1):4-9.

Andrew G. Renehan, Bernadette M. Brennan. 2008. Acromegaly, growth hormone and cancer risk. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism. Vol.22.N 4, pp.639-657.

Annamaria Colao et coll. 2016. The effects of somatostatin analogue therapy on pituitary tumor volume in patients with acromegaly. Pituitary (2016) 19:210-221.

Barbieri RL, Smith S, Ryan KJ. 1988 The role of hyperinsulinemia in the pathogenesis of ovarian androgenism. Fertil Steril. 50:197–212.

Barbieri RL, Ryan KJ. 1983 Hyperandrogenism and insulin resistance and acanthosis nigricans syndrome: a common endocrinopathy with distinct pathophysiological features. Am J Obstet Gynecol. 147:90 –101.

Barker FG, Klibanski A, Swearingen B. 2003 Transsphenoidal surgery for pituitary tumors in the United States, 1996–2000: mortality, morbidity, and the effects of hospital and surgeon volume. J Clin Endocrinol Metab 88:4709– 4719

Barrande G, Pittino-Lungo M, Coste, Ponvert D, Bertagna X, Luton JP, Bertherat J .2000 Hormonal and metabolic effects of radiotherapy in acromegaly: long-term results in 128 patients followed in a single center. J Clin Endocrinol Metab 85:3779–3785

Bates AS, Van't Hoff W, Jones JM, Clayton RN 1993 An audit of outcome in acromegaly. Q J Med 86:293–299

Baulard L. 1981.Anatomie physiologie microbiologie, Dunod, pages 214-215 P.

Beauvy J. 2015. Role des oncoprotéines MAF dans les cellules endocrines antéhypophysaires. Thèse du doctorat.L'université Claude Bernard Lyon1. 75P.

Beckers A. 1990. J Clin Endocrinol Metab; 71 : 725-31.

Bétéa D, Valdes Socin H, Hansen I, Stevenaert A, Beckers A. 2002 Acromegaly and pregnancy. Ann Endocrinol (Paris);63:457–63.

Bridges NA, Cooke A, Healy MJ, Hindmarch PC, Brook CG. 1995 Ovaries in the sexual precocity. Clin Endocrinol (Oxf). 42:135–140.

BronsteinMD,Salgado LR, De Castro Musolino NR. 2002 Medical management of pituitary adenomas: The special case of management of the pregnant woman. Pituitary;5:99–107.

Brue T. 2001. Syndrome d'apnées du sommeil : une complication grave de l'acromégalie. In : Chanson P. Conséquences de l'acromégalie. Editions Médicales Internationales. Cachan .

Cara JF, Rosenfield RL. 1988 Insulin-like growth factor I and insulin potentiating luteinizing hormone-induced androgen synthesis by rat ovarian thecalinterstitial cells. Endocrinology. 123:733–739.

Carmichael JD et al. 2009. J Clin Endocrinol Metab; 94: 523.

Caron P, Gerbeau C, Pradayrol L. 1995 Maternal–fetal transfer of octreotide. N Engl J Med;333:601–2.

Caron P, Broussaud S, Bertherat J, Borson-Chazot F, Brue T, Cortet-Rudelli C, et al. 2010 Acromegaly and pregnancy: a retrospective multicenter study of 59 pregnancies in 46 women. J Clin Endocrinol Metab;95:4680—7.

Chanson P et al. 2009. Acromégalie ; Presse Med.; 38: 92–102.

Chanson Philippe.2009. Acromégalie. Presse Med 2009 ; 38 : 92-102.

Chanson P, Bertherat J, Beckers A, Bihan H, Brue T, Caron P, et al. 2009. French consensus on the management of acromegaly. *Ann Endocrinol (Paris)* 70:92-106, A1.

Ciric I, Ragin A, Baumgartner C, Pierce D .1997 Complications of transsphenoidal surgery: results of a national survey, review of the literature, and personal experience. *Neurosurgery* 40:225–236

Clemmons DR . 2011. *Clin Chem*; 57: 555.

Clifford B, Saper, Bradford B. Lowell. 2014. The hypothalamus. Volume 24, Issue 23, Pages R1111-R1116.

Colao A, Merola B, Ferone D, Lombardi G. 1997 Extensive personal experience acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*;82:2777–81.

Colao A, Ferone D, Marzullo P, Lombardi G .2004 Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management. *Endocr Rev* 25: 102–152

Cozzi R, Attanasio R, Barausse M. 2006 Pregnancy in acromegaly: a one-center experience. *Eur J Endocrinol*;155:279–84.

Delellis RA. 2004 Pathology and genetics of tumours of endocrine organs. Lyon:IARC Press. 320 p.

Eimer S. 2013 Tumeurs de l'hypophyse .Service de pathologie CHU Bordeaux . 40P.

Esfandiari N, Gotlieb L, Casper RF. 2005 Live birth of healthy triplets after in vitro fertilization and embryo transfer in an acromegalic woman with elevated growth hormone. *Fertil Steril*;83,1041.e1—3.

Evers, J.L., 2002. Female subfertility. *Lancet* 360, 151-9.

Ezzat S, Melmed S .1991 Are patients with acromegaly at increased risk for neoplasia? *J Clin Endocrinol Metab* 72:245–249

Ezzat S, Forrester MJ, Berchtold P, Redelmeier DA, Boerlin V, Harris AG. 1994 Acromegaly. Clinical and biochemical features in 500 patients. *Medicine (Baltimore)* 73:233–240.

Ezzat S, Zheng L, Asa SL. 2004. Pituitary tumor-derived fibroblast growth factor receptor 4 isoform disrupts neural cell-adhesion molecule/N-cadherin signaling to diminish cell adhesiveness: a mechanism underlying pituitary neoplasia. *Mol Endocrinol.* 18. 2543-2552.

Fassnacht M, Capellert B, Arlt W, Steck T, Allolio B. 2001 Octreotide LAR treatment throughout pregnancy in an acromegalic woman. *Clin Endocrinol*;55:411–5.

Flier JS, Moller DE, Moses AC, et al. 1993 Insulin-mediated pseudoacromegaly: clinical and biochemical characterisation of a syndrome of selective insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab.* 76:1533–1541.

Gaillard .2010. Aspects neurochirurgicaux des adenomes hypophysaires, EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Endocrinologie-Nutrition , 10-023-F-10.

Grynberg M, Salenave S, Young J, Chanson P. 2010 Female gonadal function before and after treatment of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*;95:4518—25.

Giustina A et al . 2000. *J Clin Endocrinol Metab*; 85: 526.

Giustina A, Casanueva F, Cavagnini F, Chanson P, Clemmons D et al. 2003. Diagnostic and treatment of acromegaly complications. *J Endocrinol Invest* ; 26: 1242-1247.

Giustina A et al. 2010. *J Clin Endocrinol Metab*; 95: 3141.

Hagiwara A, Inoue Y, Wakasa K, Haba T, Tashiro T, Miyamoto T. 2003. Comparison of growth hormone-producing and non-growth hormone-producing pituitary adenomas: imaging characteristics and pathologic correlation. *Radiology*;228:533-8.

Hannon AM, Frizelle I, Kaar G, Hunter SJ, Sherlock M, Thompson CJ, et al. 2019 Octreotide use for rescue of vision in a pregnant patient with acromegaly. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep* [Internet]. 20 mai 2019 [cité 9 juin 2019].

Hennessey JV, Jackson IM. 1995 Clinical features and differential diagnosis of pituitary tumors with emphasis on acromegaly. *Bailliere Clin Endocrinol Metab.* 9:271–314.

Heidarpour M, Shafie D, Aminorroaya A, Sarrafzadegan N, Farajzadegan Z, Nouri R, et al. 2019 Effects of somatostatin analog treatment on cardiovascular parameters in patients with acromegaly: A systematic review. *J Res Med Sci*, 24(1):29.

Herman-Bonert V.1998. *J Clin Endocrinol Metab*; 83 : 727-731.

Herman-Bonert V, Seliverstov M, Melmed S. 1998 Pregnancy in acromegaly: Successful therapeutic outcome. *J Clin Endocrinol Metab*;83: 727–31.

Hisano M, Sakata M, Watanabe N, Kitagawa M, Murashima A, Yamaguchi K. 2006 An acromegalic woman first diagnosed in pregnancy. *Arch Gynecol Obstet*;274:171–3.

Holdway IM, Rajasoorya C.1999. Epidemiology of acromegaly. *Pituitary* 1999; 2(1):29-41.

Jadresic A, Banks LM, Child DF, Diamant L, Doyle FH, Diamant L, Fraser TR, Joplin GF .1982 The acromegaly syndrome. Relation between clinical features, growth hormone values and radiological characteristics of the pituitary tumours. *Q J Med* 202:189–204

Jadresic A, Banks LM, Child DF, et al. 1982 The acromegaly syndrome. *Q J Med.* 202:189–204.

Jaquet P. 1998 L'acromégalie : réflexions à propos du suivi de 104 patients. *Ann Endocrinol*, 59(5):425.

Jouanneau E., Vasiljevic A., Favrel V., Lapras V., Jacquessson T.,Berhouma M.,Brassier G.,Henaux PL. 2015. Adénomes hypophysaires .L'encyclopédie neurochirurgicale. 32P.

Kaltsas GA, Mukherjee JJ, Jenkins PJ, Satta MA, Islam N, Mon-son JP, et al. 1999 Menstrual irregularity in women with acromegaly.J Clin Endocrinol Metab;84:2731—5.

Katznelson L et al. 2001. Clin Endocrinol (Oxf); 54 :183-8.

Katznelson L et al . 2014. J Clin Endocrinol Metab; 99: 3933.

Klijn JGM, Lamberts SW, de Jong FH, van Dongen KJ, Birkenhager JC .1980 nterrelationships between tumour size, age, plasma growth hormone and incidence of extrasellar extension in acromegalic patients. Acta Endocrinol (Copenh) 95:289–297

Kouamé N, N’goan-Domoua A-M, Hué A, N’gbesso R-D, Kéita AK. 2012 Adénomes hypophysaires géants. Feuille Radiol, 52(4):210-4.

Kubab N, I. Hakawati, S. Alajati-Kubab. 2015. Guide des examens biologiques 6e édition - Editions Lamarre, 792 P.

Lau SL, McGrath S, Evain-Brion D, Smith R. 2008 Clinical and biochemical improvement in acromegaly during pregnancy. J Endocrinol Invest;31:255–61.

Lawrence HL, Tobias CA, Linfoot JA. 1969 Successful treatment of acromegaly: metabolic and clinical studies in 145 patients. J Clin Endocrinol Metab. 31:180 –198.

Léger, J., & Czernichow, P. 2004. Hypophyse. EMC-Pédiatrie, 1(2), 232-257.

Léger JM, Caudie C , Petiot P. 2010. peripheral neuropathy associated with IGM monoclonal gamopathy 2010 ; 21 :55-62.

Leger J. 2010. Hypophyse. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris).;Pédiatrie.

Lenka Rados, Stefan Jenni, Emmanuel Christ. 2016. Acromégalie : diagnostic et traitement en 2016. Forum médical suisse ;; 16(30-31) : 605-612.

Lim NY, Dingman JF. 1964 Androgenic adrenal production in acromegaly. N Engl J Med. 271:1189 –1193.

Lorcy Y. 2005 Traitement médical de l'acromégalie. Ann Endocrinol, 66(1):55-8.

Luboshitzsky R, Dickenstein G, Barzilai D. 1980 Bromocriptine-induced pregnancy in an acromegalic patient. JAMA. 244:584 –586.

Mader S. 2010. Biologie humaine. De Boeck Supérieur. 208,286 P.

Mariam Mengat, Samira Rostom, Rachid Bachiri, Najia Hajjaj-Hassouni. 2013. Les manifestations rhumatologiques de l'acromégalie. Rev Mar Rhum, 26 : 8-12.

Marieb E N. 2008. Biologie humaine, principe d'anatomie et de physiologie, huitième édition, pages 334,339-340,343.

Marieb E, Hoehn K. 2014. Anatomie et physiologie humain, édition Pearson, page 738 P.

Meji B.P., Lopes M.B., Alden T.D., Laws E.R. 2000 .The long-term significance of microscopic dural invasion in 354 patients with pituitary adenomas treated with transphenoidal surgery. J Neurosurgery 96: 195-208.

Melmed S, Jackson I, Kleinberg D, Klibanski A .1998 Current treatment guidelines for acromegaly. J Clin Endocrinol Metab 83:2646–2652

Melmed S, Colao A, Barkan A, Molitch M, Grossman AB, Kleinberg D, et al. 2009. Guidelines for acromegaly management : an update. J Clin Endocrinol Metab 94:1509-1517, A1.

Menis E, Billeci D, Marton E, Gussoni G. 1999 Uneventful pregnancy in an acromegalic patient treated with slow-release lanreotide: a case report. *J Clin Endocrinol Metab*;84:1489.

Merouane F. 2015. Etude rétrospective et respectueuse sur l'indice de l'acromégalie sur la fertilité des patients au niveau de l'hôpital central de l'armée d'Ain Naadja. Thèse de Master.66.

Meschede .B, GROSSMAN A., 2007. Treatment of advanced neuroendocrine tumors with radio labeled somatostatin analogues . *Endocrine –Related Cancer*, 12:683-699.

Mikhail N.2002. *Mayo Clin Proc*; 77 : 297-8.

Molitch M .1992 Clinical manifestations of acromegaly. *Endocrinol Metab Clin North Am* 21:597–614

Moller N, Schmiotz O, Jorgensen JO. 1992 Basal and insulin stimulated substrate metabolism in patients with active acromegaly before and after adenectomy. *J Clin Endocrinol Metab.* 74:1012–1015.

Monabeka HG, Bouenizabila E, Nsakala- Kibangou N, Mbadanga-Mupangu H, Etitiele F. 1999 Acromégalie : à propos de cinq observations. *Médecine afr noire*, 46 (4) 212.

Morali D. Sharma, Anh V. Nguyen, Spandana Brown, Richard J.Robbins. 2017. Cardiovascular disease in acromegaly. *MDCVJ XIII* (2).

Nabarro JD .1987 Acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)* 26:481–512

Nguyen S H. 1999. Manuel d'anatomie et de physiologie. Deuxième édition les fondamentaux, 265,269 P.

Ntyonga-pono MP, Nguembet AC, Agaya C. 1999 Le point sur l'acromégalie à propos du premier cas rapporté au Gabon. *Médecine Afr Noire*, 46 (1) : 62-4.

Philippe Chanson, Peter Kamenicky. 2012. Traitement de l'acromégalie : qu'ont apporté les dix dernières années ? Une analyse critique. *Annales d'Endocrinologie* 73(2012) 99-106.

Poirier J., Ribadeau D. & al. 1997. Histologie moléculaire, 5ème édition, Masson

Poncelet C., Sifer C., 2011. *PHYSIOLOGIE, PATHOLOGIE ET THÉRAPIE DE LA REPRODUCTION CHEZ L'HUMAIN*, Springer-Verlag France, Paris .

Pritchard T C, Kevin D. Alloway. 2002. Neurosciences médicales : Les bases neuroanatomiques et neurophysiologiques, De Boeck Supérieur. 423,425 P.

Rajasoorya C, Holdaway IM, Wrightson P et al. 1994. Determinants of clinical outcome and survival in acromegaly. *Clinical Endocrinology (Oxford)*; 41: 95-102. 19.

Ribeiro-Oliveira A, Jr. and Barkan A. 2012 .*Nat Rev Endocrinol*; 8: 605.

Rivière L.D. 2015. Etude en IRM des macroadénomes hypophysaires corticotropes silencieux ,Thèse pour le diplôme d'état de docteur en médecine , 89P.

Rosenfield RL. 1990 Hyperandrogenism in prepubertal girls. *Pediatr Clin North Am.* 37:1333–1358.

Sandret L. Maison P. Chanson P. 2011. Place of cabergoline in acromegaly: a méta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* May 2011 ; 96(5):1327-1335).

Schulte E, Schumacher U, Schünke M. 2016.Atlas d'anatomie Prométhée: Tête, cou et neuroanatomie. Volume 2, De Boeck Supérieur, 339 P.

Sherwood D. L. 2015. Physiologie humaine .chapitre18 système reproducteur de Boeck. 3eme édition .553 P.

Sherwood L. 2015. Physiologie humaine. De Boeck Supérieur, 499,538 P

S.Melmed F et coll. 2013. A consensus on the diagnostic and treatment of acromegaly complications. *Pituitary* (2013) 16:294-302.

Spark RF, Dickstein G, Pallotta J. 1979 Complete remission of acromegaly with medical treatment. JAMA. 241:573–575.

Thorner MO, Besser GM, Jones A. 1975 Bromocriptine therapy of female infertility: a report of 13 pregnancies. Br Med J. 4:694–697.

Trainer PJ, Drake WM, Katznelson L, Freda PU, Herman-Bonert V, van der Lely AJ, Dimaraki EV, Stewart PM, Friend KE, Vance ML, Besser GM, Scarlett JA, Thorner MO, Parkinson C, Klibanski A, Powell JS, Barkan AL, Sheppard MC, Malsonado M, Rose DR, Clemmons DR, Johannsson G, Bengtsson BA, Stavrou S, Kleinberg DL, Cook DM, Phillips LS, Bidlingmaier M, Strasburger CJ, Hackett S, Zib K, Bennett WF, Davis RJ. 2000 Treatment of acromegaly with the growth hormone receptor antagonist pegvisomant. N Eng J Med 342:1171–1177

TROUILLAS J. et GIROD C. 1994. Adénome hypophysaire : Histologie et cytologie , Encycl. Med. Chir .; 10-023-A-10:1-14.

Turek A. BILLER B.M., 2002. Gynécologie Obstétrique et amp; Fertilité Volume 40, numéro 12 pages 787-796.

Unal A, Sahin Y, Kelestimur F. 1993 Acromegaly with polycystic ovaries, hyperandrogenism, hirsutism, insulin resistance and acanthosis nigricans: a case report. Endocrinol J. 40:207–211.

Utiger R D. 2018 Hypothalamus Anatomy, Encyclopædia Britannica. harvard medical school.

Wemeau J.L., Vialettes B., Schlienger J.L. 2014 Endocrinologie , diabète, métabolisme et nutrition. Elsevier Masson. 17-33.

Articles Utilisé

Article 1

Cas clinique

Prise en charge de l'acromégalie évolutive au cours de la grossesse

Management of acromegaly in pregnant woman

L. Ben Salem Hachmi*, I. Kammoun, C. Bouzid, H. Smida, S. Nagi, Z. Turki, C. Ben Slama

Service d'endocrinologie et des maladies métaboliques. institut national de nutrition, 11, rue Djebel Lakhdar, Bas Saadoun, 1007 Tunis, Tunisie

Disponible sur Internet le 18 novembre 2009

Abstract

Pregnancy in acromegalic patients is an infrequent event, due to perturbed gonadotroph function. On the other hand, pregnancy may cause an enlargement of the adenoma or an increase of growth hormone (GH) secretion. We report the case of a 26-year-old woman with a GH-secreting pituitary macroadenoma who was operated by transphenoidal approach. After surgery, she had a persistent acromegaly due to an intrasellar tumour. She was treated by lanreotide. After one year, the patient had married and became pregnant. Lanreotide was stopped when the diagnosis of pregnancy was established. The follow-up of this patient showed a progressive increase of IGF1 level during pregnancy without tumoral syndrome or visual troubles. No metabolic complication was detected. The patient went to term and gave birth to a healthy baby. In postpartum, the IGF1 level was normal, but the brain MRI revealed a 10 mm intrasellar tumour. The pituitary adenoma was not significantly enlarged during pregnancy. Therefore, pregnancy doesn't influence acromegaly in young women well controlled by medical treatment.

© 2009 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords: Acromegaly; Pituitary adenoma; Pregnancy; IGF1; Lanreotide

Résumé

La survenue d'une grossesse chez une acromégale est rarement décrite en raison du retentissement de la tumeur hypophysaire sur l'axe gonadotrope. Par ailleurs, la grossesse peut aggraver la sécrétion de GH (hormone de croissance) et le volume tumoral. Nous rapportons le cas d'une jeune femme de 26 ans qui présente une acromégalie en rapport avec un macroadénome hypophysaire intra- et suprasellaire. La patiente a été opérée par voie trans-sphénoïdale avec persistance en postopératoire d'un reliquat tumoral intrasellaire responsable d'une hypersécrétion persistante de GH, contrôlée par le lanréotide. La patiente s'est mariée un an après l'intervention et a désiré une grossesse. Le lanréotide a été arrêté dès la conception. Au cours de la grossesse, la patiente n'a pas présenté de syndrome tumoral ou de troubles visuels et le taux d'IGF1 a augmenté de façon progressive. La grossesse ne s'est compliquée ni de diabète gestationnel ni de toxémie gravidique. La patiente a accouché à terme d'un nouveau-né en bonne santé. Après l'accouchement, l'IRM a montré que la masse tumorale était presque stable et le taux d'IGF1 s'est normalisé. Conclusion, la grossesse ne paraît pas un facteur aggravant l'acromégalie chez les jeunes patientes bien contrôlées par les analogues de la somatostatine avant la grossesse.

© 2009 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Acromégalie ; Macroadénome hypophysaire ; Grossesse ; IGF1 ; Lanréotide

1. Introduction

La survenue d'une grossesse chez une patiente acromégale est rarement décrite en raison du retentissement de la tumeur hypophysaire et de l'hypersécrétion de GH sur la fonction gonadotrope occasionnant des troubles menstruels chez 40 à 70 % des

femmes [1]. Les modifications hormonales observées au cours de la grossesse, en particulier l'augmentation des œstrogènes, peuvent entraîner une expansion du volume tumoral mettant en jeu le pronostic visuel de ces patientes. La chirurgie reste la seule solution dans cette situation. Toutefois, elle s'accompagne d'un risque d'accouchement prématuré [2]. Les analogues de la somatostatine représentent le traitement médical de choix dans la prise en charge de l'acromégalie [3], mais leur maintien pendant la grossesse est encore débattu [4] devant l'absence de données de pharmacovigilance suffisantes à ce jour.

* Auteur correspondant.
Adresses e-mail : leila.bensalem@rns.tn,
hachmil@voila.fr (L. Ben Salem Hachmi).

Tableau 1
Évolution de la GH.
Evolution of GH level.

GH (mUI/ml)	T0	T30	T60	T90	T120	T150	T180
Préopératoire	214,0	–	514,0				
Postopératoire	10,3	–	13,3	8,7	6,6	–	–
Sous lanréotide (avant la grossesse)	7,3	11,1	9,0	6,7	6,8	10,6	18,4
Post-partum (J51)	4,7	3,8	3,8	3,4	3,9	4,2	3,8

Tableau 2
Bilan hypophysaire en pré- et en postopératoire.
Pituitary function before and after surgery.

Hormones (valeurs normales)	Préopératoire	Postopératoire
Prolactine (40–530 µUI/l)	1281,0	318,0
T4 libre (10–24 pmol/l)	14,4	14,6
TSH (0,4–4 µUI/ml)	0,6	0,68
Cortisol de base (nmol/l)	365,0	455,0
Cortisol après 1 µg de corticotrophine (nmol/l)	565,0	541,0
FSH (mUI/ml)	2,3	3,9
LH (mUI/ml)	0,77	3,9

Nous décrivons à travers cette observation l'évolution et la prise en charge d'une grossesse menée à terme chez une jeune femme ayant une acromégalie évolutive, opérée et traitée par un analogue de la somatostatine (lanréotide).

2. Observation

Une jeune fille âgée de 26 ans a consulté en décembre 2004 pour aménorrhée secondaire sans galactorrhée évoluant depuis trois ans. L'examen physique retrouvait une dysmorphie faciale évocatrice d'une acromégalie (allongement des os de la face, saillie des arcades zygomatiques, nez élargi). La tension artérielle était correcte (120/70 mmHg). Le diagnostic d'acromégalie était confirmé devant le taux de GH élevé de base, non freinable par l'hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO) (Tableau 1) et le taux élevé d'IGF1 à 535 ng/ml (normale inférieure à 310 ng/ml). Le reste du bilan hypophysaire était normal mise à part une hyperprolactinémie modérée de déconnexion à 1281 µUI/l (Tableau 2).

L'IRM hypothalamo-hypophysaire a montré une lésion expansive de 20 × 20 × 25 mm, à développement intra- et suprasellaire, en isosignal en T1 et en hyposignal en T2, refoulant les carotides internes sans envahissement des sinus caverneux et exerçant un effet de masse sur le chiasma optique (Fig. 1).

La patiente a bénéficié d'une adénomectomie par voie transphénoïdale le 22 mars 2005. L'évolution était marquée sur le plan clinique, par une reprise spontanée des menstruations le 31 mai 2005 et sur le plan biologique par la persistance d'une acromégalie évolutive : IGF1 postopératoire à 1399 ng/ml et hypersécrétion de GH non freinable par l'HGPO (Tableau 1) en rapport avec un reliquat tumoral intrasellaire de 9 mm de grand axe (Fig. 2A).

Elle était mise sous traitement médical : lanréotide 30 mg tous les 15 jours. Un an plus tard, la patiente se marie et désire une

grossesse. L'évaluation de sa fonction somatotrope a montré une GH non freinable à l'HGPO (Tableau 1) et un taux d'IGF1 à 413 ng/ml. La dernière injection de lanréotide a été faite le 03 août 2006, alors que la date de ses dernières règles remontait au 07 juillet 2006 (quatre semaines d'aménorrhée [SA]). Devant, la persistance de l'aménorrhée et la confirmation de la grossesse, l'injection suivante n'a pas été réalisée.

Au cours de la grossesse, la patiente n'a pas présenté de troubles visuels ni de syndrome tumoral. Elle n'a pas développé d'hypertension artérielle ni d'anomalies de la tolérance glucidique (glycémie à jeun mensuelle inférieure à 1 g/l, glycémie une heure après 50 g de glucose à 0,81 g/l à 24 SA et à 0,89 g/l à 32 SA). Le taux d'IGF1 était surveillé de façon mensuelle. Il a augmenté progressivement passant de 323 ng/ml au premier trimestre à 657 ng/ml au troisième trimestre (Tableau 3). Le développement fœtal était normal. L'accouchement était à terme (40 SA), par voie basse sans complications. Le nouveau-né était normal, de sexe masculin pesant 3550 g à la naissance.

Le taux d'IGF1 était normal, neuf jours après l'accouchement (244 ng/ml). La patiente a allaité pendant 51 jours.

Le contrôle de la GH, environ un mois et demi après l'accouchement (04 juin 2007) a montré un taux élevé et non freinable à l'HGPO avec à l'IRM une expansion millimétrique du résidu tumoral latéralisé à droite (10 mm de grand axe), qui



Fig. 1. IRM préopératoire, montrant un macroadénome hypophysaire hypointense en coupe coronale T2.
MRI before surgery showing the pituitary macroadenoma as a low intensity lesion in coronal image.

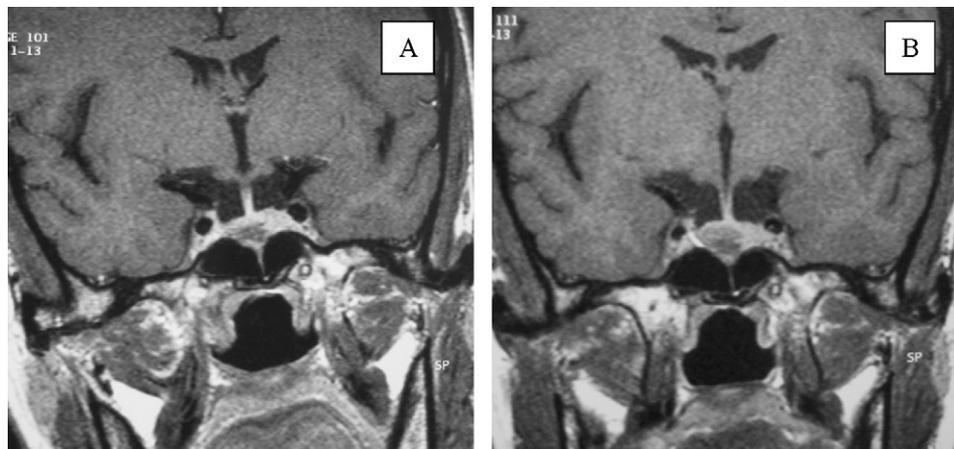


Fig. 2. A. IRM avant la grossesse montrant un reliquat tumoral de 9 mm de grand axe. B. IRM après l'accouchement montrant un reliquat tumoral de 10 mm de grand axe.

A. MRI before pregnancy showing a 9 mm pituitary tumour. B. MRI after delivery showing a 10 mm pituitary tumour.

Tableau 3

Évolution de l'IGF1 au cours de la grossesse et dans le post-partum.

IGF1 levels during pregnancy and after delivery.

Date	22/05/06	14/8/06	06/10/06	01/12/06	22/01/07	14/02/07	24/04/07
Terme	Avant grossesse	6 SA	13 SA	21 SA	28 SA	32 SA	J9 post-partum
IGF1 (ng/ml) normale < 310	213	413	328	340	476	657	294

était mieux visualisé après la résorption de la graisse de bourrage utilisée en peropératoire (Fig. 2B).

Devant, l'évolutivité biologique de l'acromégalie et l'aspect radiologique, l'allaitement a été arrêté et la patiente a été remise sous lanréotide 30 mg tous les 15 jours.

3. Discussion

Au cours de l'acromégalie, moins de 100 cas de grossesse ont été rapportés dans la littérature [2,4–6]. Cela illustre bien la rareté de cette pathologie chez les femmes jeunes et l'hypofertilité qu'elle engendre souvent [5].

Sous l'influence des œstrogènes, les cellules lactotropes s'hyperplasient et entraînent une augmentation physiologique de 45 % du volume hypophysaire chez les femmes normales [2]. En cas d'acromégalie, la tumeur hypophysaire (macroadénome dans 80 % des cas) peut donc exercer un effet de masse sur les voies optiques menaçant le pronostic visuel au cours de la grossesse [1,7]. De même, l'augmentation des œstrogènes peut provoquer une expansion du volume tumoral avec un risque d'apoplexie, surtout si la taille de l'adénome dépasse 12 mm de diamètre [1,8]. L'interruption thérapeutique de la grossesse est pratiquée dans 4 % des cas selon Herman-Bonert, souvent pour aggravation des signes cliniques de l'acromégalie et/ou apparition d'un syndrome tumoral [2]. Une expansion millimétrique du reliquat tumoral associée à une hypersécrétion de GH a été constatée chez notre patiente après la période d'allaitement. En effet, l'allaitement a un effet stimulant sur la croissance des cellules hypophysaires normales [4]. Dans la série de Cozzi et al., l'allaitement a été permis chez quatre patientes sans aucun incident rapporté [4]. Selon Bronstein et al., l'allaitement peut être

autorisé si la grossesse s'est déroulée sans complications [7].

La surveillance de l'IGF1, au cours de la grossesse, doit tenir compte du fait que son taux augmente sous l'effet de la GH placentaire [1].

En situation physiologique, à partir du deuxième trimestre de la grossesse, la GH est d'origine placentaire, elle inhibe la sécrétion de la GH hypophysaire et stimule la production hépatique d'IGF1 dont les taux augmentent au cours du deuxième et du troisième trimestre [7].

Chez la femme enceinte acromégale, la sécrétion hypophysaire de GH persiste et le taux d'IGF1 augmente également à partir du deuxième trimestre [7].

Chez notre patiente, le taux d'IGF1 a augmenté progressivement pour atteindre trois fois le taux initial au troisième trimestre. Cette augmentation de l'IGF1 n'a pas été constatée dans toutes les observations rapportées dans la littérature [4,9].

Dans la série de Cozzi et al. [4], les concentrations d'IGF1 sont restées stables pendant la grossesse chez les sept femmes avec acromégalie. Plus récemment, Lau et al. [9] ont rapporté trois grossesses menées à terme sans complications, chez une jeune femme ayant une acromégalie évolutive. Ces grossesses se sont accompagnées d'une amélioration clinique avec une réduction significative des taux d'IGF1. Ces effets ont été expliqués par un état de résistance à la GH induit par le taux élevé d'œstrogènes qui interagissent avec le récepteur de la GH [9]. En outre, le mécanisme exact d'action de la GH placentaire sur le récepteur de la GH n'est pas complètement élucidé [9].

La grossesse au cours de l'acromégalie évolutive expose également à des complications maternelles et fœtales. L'effet

antagoniste puissant qu'exerce la GH sur l'insuline favorise la survenue de diabète gestationnel. La toxémie gravidique et les complications cardiovasculaires sont également possibles.

Toutes ces complications n'ont pas été notées avec une fréquence anormale chez les femmes enceintes atteintes d'acromégalie [1,4].

La macrosomie fœtale serait, par contre, significativement plus fréquente chez ces patientes avec un poids de naissance moyen d'environ 4700 g d'après Colao et al. [10]. Cette complication n'a pas été notée chez notre patiente.

Le traitement a été arrêté chez notre patiente dès la conception. En effet, les agonistes de la somatostatine traversent la barrière placentaire [11,12]. Les récepteurs de la somatostatine sont exprimés chez le fœtus, mais leur caractère fonctionnel est douteux [4]. Il a été également démontré que l'octréotide administré à dose thérapeutique ne se lie pas aux récepteurs placentaires à la somatostatine [13]. Aucun effet néfaste sur les nouveau-nés de mères traitées par octréotide n'a été rapporté [12,14]. Il s'agissait dans la majorité des observations, de formes à demi-vie courte. L'exposition du fœtus serait probablement plus longue avec l'utilisation de formes à libération prolongées, mais aucun cas de retard de croissance intra-utérin ou d'anomalie du développement postnatal n'a été rapporté jusque là [4,14].

Une observation récente a démontré l'efficacité et l'innocuité d'un antagoniste de la GH (pegvisomant) au cours de la grossesse chez une femme acromégale [15].

4. Conclusion

La survenue d'une grossesse chez une femme atteinte d'acromégalie est une éventualité de plus en plus fréquente. L'efficacité des analogues de la somatostatine sur le contrôle de la sécrétion de GH et la bonne surveillance de ces patientes rendent la grossesse un événement possible et peu risqué chez ces jeunes femmes. Cependant, en l'absence de recul suffisant, il reste prudent d'interrompre ce type de traitement au cours de la grossesse lorsqu'il n'est pas impérativement nécessaire.

Références

- [1] Bétéa D, Valdes Socin H, Hansen I, Stevenaert A, Beckers A. Acromegaly and pregnancy. *Ann Endocrinol (Paris)* 2002;63:457–63.
- [2] Herman-Bonert V, Seliverstov M, Melmed S. Pregnancy in acromegaly: Successful therapeutic outcome. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:727–31.
- [3] Chanson P, Bertherat J, Beckers A, Bihan H, Brue T, Caron P, et al. Consensus français sur la prise en charge de l'acromégalie. *Ann Endocrinol (Paris)* 2009;70:e9–22.
- [4] Cozzi R, Attanasio R, Barausse M. Pregnancy in acromegaly: a one-center experience. *Eur J Endocrinol* 2006;155:279–84.
- [5] Atmaca A, Dagdelen S, Erbas T. Follow-up of pregnancy in acromegalic women: Different presentations and outcomes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2006;114:135–9.
- [6] Hisano M, Sakata M, Watanabe N, Kitagawa M, Murashima A, Yamaguchi K. An acromegalic woman first diagnosed in pregnancy. *Arch Gynecol Obstet* 2006;274:171–3.
- [7] Bronstein MD, Salgado LR, De Castro Musolino NR. Medical management of pituitary adenomas: The special case of management of the pregnant woman. *Pituitary* 2002;5:99–107.
- [8] Lunardi P, Rizzo A, Missori P, Fraioli B. Pituitary apoplexy in an acromegalic woman operated on during pregnancy by transphenoidal approach. *Int J Gynaecol Obstet* 1990;34:71–4.
- [9] Lau SL, McGrath S, Evain-Brion D, Smith R. Clinical and biochemical improvement in acromegaly during pregnancy. *J Endocrinol Invest* 2008;31:255–61.
- [10] Colao A, Merola B, Ferone D, Lombardi G. Extensive personal experience acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:2777–81.
- [11] Caron P, Gerbeau C, Pradayrol L. Maternal–fetal transfer of octreotide. *N Engl J Med* 1995;333:601–2.
- [12] Fassnacht M, Capellert B, Arlt W, Steck T, Allolio B. Octreotide LAR treatment throughout pregnancy in an acromegalic woman. *Clin Endocrinol* 2001;55:411–5.
- [13] Caron P, Buscail L, Beckers A, Esteve JP, Igout A, Hennen G, et al. Expression of somatostatin receptor SST4 in human placenta and absence of octreotide effect on human placental growth hormone concentration during pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:3771–6.
- [14] Takeuchi K, Funakoshi T, Oomori S, Maruo T. Successful pregnancy in an acromegalic woman treated with octreotide. *Obstet Gynecol* 1999;93:848.
- [15] Brian S, Bidlingmaier M, Wajnrach MP, Weinzimer SA, Inzucchi SE. Treatment of acromegaly with pegvisomant during pregnancy: maternal and fetal effects. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:3374–7.

Article 2



Disponible en ligne sur
SciVerse ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com



TRAVAIL ORIGINAL

Acromégalie et grossesse : six nouvelles observations

Acromegaly and pregnancy: Report of six new cases

M.-L. Persechini^a, I. Gennero^b, S. Grunenwald^a, D. Vezzosi^a,
A. Bennet^a, P. Caron^{a,*}

^a Service d'endocrinologie-maladies métaboliques-nutrition, pôle cardiovasculaire et métabolique, CHU de Larrey, 24, chemin de Pouvoirville, TSA 30030, 31059 Toulouse cedex 9, France

^b Laboratoire de biochimie, institut fédératif de biologie, CHU Purpan, 330, avenue de Grande-Bretagne, TSA 40031, 31059 Toulouse cedex 9, France

Reçu le 30 décembre 2012 ; avis du comité de lecture le 1^{er} avril 2013 ; définitivement accepté le 26 avril 2013

MOTS CLÉS

Acromégalie ;
Grossesse ;
Syndrome tumoral ;
Diabète
gestationnel ;
Hypertension
gravidique ;
Malformation
congénitale ;
Analogues de la
somatostatine ;
Traitement ;
GH ;
IGF-1

Résumé

Introduction. – Les grossesses chez les femmes acromégales sont rares. Les données de la littérature rapportent l'absence de malformation fœtale, une augmentation du volume adéno-mateux rarement symptomatique, un possible risque de diabète gestationnel et d'hypertension artérielle gravidique chez les femmes non contrôlées par les traitements médicamenteux avant la grossesse. Les variations de la fonction somatotrope ont rarement été étudiées.

Objectifs. – Rapporter six nouvelles grossesses chez cinq patientes acromégales.

Patientes et méthodes. – Trois des cinq patientes avaient été opérées d'un adénome somatotrope, toutes étaient traitées par analogues de la somatostatine avant la grossesse et le traitement était arrêté au diagnostic de grossesse. Ont été analysés les signes cliniques (tension artérielle, céphalées, troubles ophtalmologiques), biologiques (glycémie), les concentrations de GH et IGF-1 à chaque trimestre de la grossesse et en post-partum par rapport aux dosages pré-conceptionnels, l'IRM hypophysaire au deuxième trimestre et en post-partum étaient comparées à l'IRM pré-gestationnelle.

Résultats. – Toutes les grossesses étaient normales sans diabète gestationnel, hypertension artérielle gravidique, ou syndrome tumoral hypophysaire. Une amélioration des signes cliniques était constatée dans la moitié des cas. Par rapport au bilan préconceptionnel, les concentrations d'IGF-1 diminuaient de 22 % au premier trimestre sans variation significative des concentrations de GH. Aucun nouveau-né ne présentait de malformation congénitale.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : caron.p@chu-toulouse.fr (P. Caron).

KEYWORDS

Acromegaly;
Pregnancy;
Pituitary tumoral
syndrome;
Gestational diabetes;
Gravid hypertension;
Congenital
malformation;
Somatostatin analogs;
Treatment;
GH;
IGF-1

Conclusion. – Bien que les grossesses chez ces patientes traitées pour une acromégalie ne s'accompagnent pas de complications obstétricales ni fœtales, une surveillance s'impose pour dépister une hypertension gravidique ou un diabète gestationnel. De même une surveillance clinique à la recherche d'un syndrome tumoral hypophysaire est indispensable chez les patientes non opérées avant la grossesse. Au cours du premier trimestre l'amélioration des signes cliniques d'acromégalie peut être rattachée à la diminution des concentrations d'IGF-1 liée à la résistance hépatique à la GH secondaire à la sécrétion physiologique d'estrogènes au cours de la grossesse.

© 2013 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Summary

Introduction. – Pregnancies in acromegalic women are rare. Data from the literature indicate absence of congenital malformation in newborns, an increase of pituitary adenoma volume rarely clinically symptomatic, an increased risk of gestational diabetes and gravid hypertension in women with non-controlled GH/IGF-1 hypersecretion before gestation. The changes of somatotroph function are rarely described.

Aim of the study. – Report of six new pregnancies in five women with acromegaly.

Patients and methods. – Before pregnancy three women had incomplete surgical resection of GH-secreting pituitary adenoma, all were treated with somatostatin analogues, and the medical treatment was withdrawal at the diagnosis of gestation. We studied clinical (blood pressure, headaches, visual field), biological (blood glucose concentration) signs, GH and IGF-1 levels were measured during each trimester of pregnancy as well as in post-partum and were compared with pregestational values, MRI of the pituitary performed during the second trimester and in the post-partum were compared with MRI examen before pregnancy.

Results. – All those pregnancies were normal without gestational diabetes, gravid hypertension and pituitary tumor syndrome. Clinical signs of acromegaly improved in 50% of the patients, and IGF-1 decreased (22%) in comparison of pregestational value without significant change in GH levels. No newborn had congenital malformation.

Conclusion. – Pregnancies in those women with acromegaly are uneventful without obstetrical or foetal complication, but a maternal follow-up is necessary in order to diagnose gravid hypertension and gestational diabetes. On the other hand, a clinical monitoring of pituitary tumor syndrome is necessary in women with non-operated GH-secreting macroadenoma before pregnancy. During the first trimester of gestation, an improvement of acromegalic signs can be due to a decrease of IGF-1 levels related to hepatic GH-resistance state secondary to physiological secretion of estrogens during gestation.

© 2013 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Introduction

La survenue d'une grossesse chez une femme acromégale est un événement rare, de par les troubles de la fonction ovarienne fréquemment associés à l'hypersécrétion somatotrope. Cependant, l'efficacité des traitements actuels de l'hypersécrétion somatotrope permet de rétablir la fertilité chez les jeunes patientes. À ce jour plus de 150 grossesses menées à terme chez des femmes atteintes d'acromégalie sont décrites dans la littérature. Une étude française récente multicentrique portant sur 59 grossesses de femmes acromégales a rapporté une augmentation du risque de diabète gestationnel et d'hypertension artérielle gravidique chez les patientes dont l'hypersécrétion somatotrope n'est pas contrôlée [1]. Cette étude a montré que les traitements de l'hypersécrétion somatotrope peuvent être arrêtés au diagnostic de grossesse sans risque et que l'augmentation du volume adénomateux est rarement symptomatique au cours de la grossesse. Les variations de la fonction somatotrope au cours de la grossesse ont rarement été étudiées.

L'objectif de cette étude est de rapporter six nouvelles grossesses chez cinq patientes acromégales suivies entre 2001 et 2010. Nous décrivons le déroulement de chaque

grossesse et son issue ainsi que l'évolution des paramètres de la fonction somatotrope au cours du premier trimestre de la grossesse.

Patientes et méthodes

Cinq patientes acromégales âgées de 30 à 38 ans ont mené à terme six grossesses entre 2001 et 2010. Cette étude rétrospective est réalisée à partir de l'analyse des dossiers des patientes portant sur les signes cliniques (tension artérielle, céphalées, troubles ophtalmologiques), biologiques (glycémie), les concentrations de GH et IGF-1 à chaque trimestre de la grossesse et en post-partum par rapport aux dosages préconceptionnels, l'IRM hypophysaire au deuxième trimestre et en post-partum étaient comparées à l'IRM pré-gestationnelle. Les dosages de GH et d'IGF-1 ont été réalisés avec les trousseaux utilisés en routine. À noter que les dosages de GH ne permettent pas de distinguer la sécrétion hypophysaire de GH et la GH placentaire. L'analyse des données cliniques et biologiques des patientes est observationnelle.

Patiente I, âgée de 36 ans, primipare est suivie pour un macroadénome somatotrope associé à une

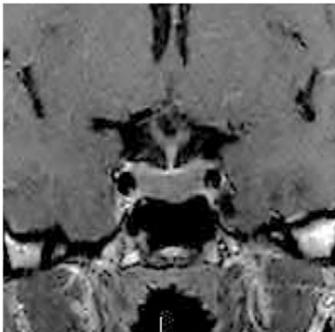
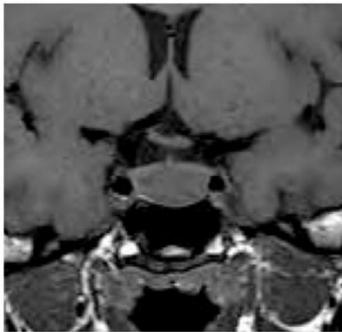
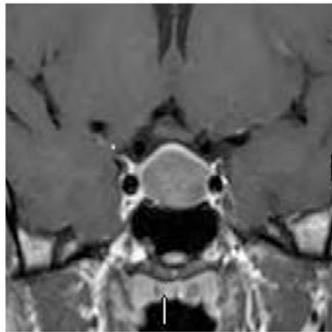
A Pré-gestationnelle	B 6 ^{ème} mois de grossesse	C En post-partum
Pondérée T1 avec injection de gadolinium : présence d'un résidu adénomateux holo-sellaire	Pondérée T1 sans injection : augmentation du volume adénomateux	Pondérée T1 avec injection de gadolinium : majoration du volume adénomateux sans contact avec le chiasma
		

Figure 1 IRM hypophysaire de la patiente II.
Pituitary MRI of the acromegalic woman II.

hyperprolactinémie de déconnexion. L'adénome avait été découvert lors d'un bilan d'aménorrhée secondaire à l'arrêt d'une pilule estroprogestative. Sous traitement par analogue de la somatostatine et cabergoline, l'hypersécrétion somatotrope est non contrôlée (GH = 3 ng/mL, IGF-1 = 530 ng/mL, normale < 405 ng/mL) alors que la prolactinémie est normalisée. L'IRM hypophysaire montre une diminution du macroadénome. La patiente présente des cycles irréguliers et débute une deuxième grossesse spontanément. Le traitement par analogue de la somatostatine et agoniste dopaminergique est arrêté à cinq semaines d'aménorrhée (SA). Dès le début de grossesse, les signes cliniques d'acromégalie s'améliorent. Au cours du premier trimestre, la concentration de GH augmente de 50% alors que celle d'IGF-1 diminue de 6% par rapport aux valeurs pré-gestationnelles. L'IRM hypophysaire au cours du deuxième trimestre montre une discrète augmentation de volume de l'adénome sans atteinte chiasmatique. La grossesse est normale sans hypertension gravidique ni diabète gestationnel. La patiente accouche à 38 SA, par césarienne pour siège, d'une fille eutrophe sans malformation. L'allaitement maternel est poursuivi pendant trois mois. Puis la patiente présente des céphalées et des arthralgies des extrémités. On retrouve une hypersécrétion somatotrope avec une IGF-1 à 990 ng/mL (N < 370 ng/mL). L'IRM hypophysaire du post-partum met en évidence une légère augmentation de taille du macroadénome sans contact avec le chiasma. Le traitement par analogue de la somatostatine associé à la cabergoline est repris.

Patiente II, âgée de 30 ans, nulligeste est suivie pour un macroadénome mixte à prolactine et GH, traité médicalement par analogues de la somatostatine et cabergoline. C'est au décours d'un bilan de galactorrhée et d'une aménorrhée secondaire à l'arrêt de la contraception orale que

le macroadénome avait été diagnostiqué. Après deux ans de traitement médical, le contrôle de l'hypersécrétion somatotrope (GH = 1,1 ng/mL et IGF-1 = 208 ng/mL, N < 430 ng/mL) et de l'hyperprolactinémie est obtenu. L'IRM hypophysaire met en évidence un résidu adénomateux intrasellaire (Fig. 1A). Les cycles menstruels sont réguliers. La patiente débute une grossesse spontanée et les traitements sont arrêtés à 4 SA ½. Au cours du premier trimestre de grossesse, l'IGF-1 diminue de 18% par rapport au taux préconceptionnel alors que la GH augmente de 45%. Au cours de la grossesse on ne note aucun signe de syndrome tumoral ni d'acromégalie. L'IRM hypophysaire, réalisée au cours du sixième mois, met en évidence une augmentation du volume du résidu adénomateux (Fig. 1B). La grossesse est de déroulement normal. L'accouchement a lieu à 39 SA ½ par césarienne pour siège, donnant naissance à une fille de 3800g sans malformation. L'allaitement est artificiel. La patiente présente un retour de couches normal. À trois mois du post-partum le traitement est réintroduit du fait de la reprise évolutive de l'hypersécrétion somatotrope. L'IRM hypophysaire retrouvait une discrète majoration du volume de l'adénome (Fig. 1C).

Patiente III, 34 ans, sixième pare est suivie pour un macroadénome mixte à GH et prolactine, opéré et traité médicalement par analogue de la somatostatine pour une hypersécrétion somatotrope postopératoire (GH = 1,8 ng/mL, IGF-1 = 520 ng/mL, N < 360 ng/mL). La patiente présente des cycles réguliers et débute une septième grossesse. Le traitement est arrêté à 4 SA ½. À 12 SA, le bilan hormonal met en évidence une augmentation de la GH de 22% par rapport au taux pré-gestationnel et une diminution de l'IGF-1 de 61%. La grossesse est marquée par la réapparition des signes cliniques d'hypersécrétion somatotrope au cours du deuxième trimestre conduisant à la

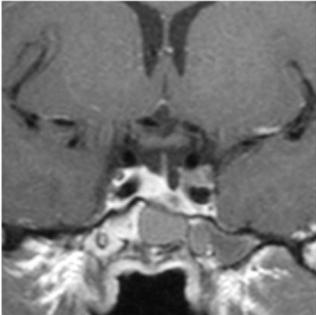
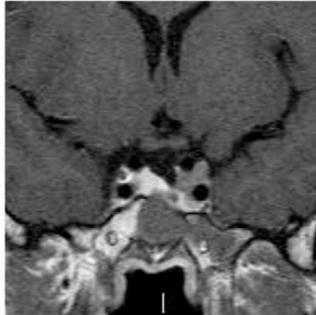
A Pré-gestationnelle	B 5 ^{ème} mois de grossesse	C En post-partum
Pondérée T1 avec injection de gadolinium : résidu adénomateux de l'aileron gauche avec extension au sinus caverneux homolatéral	Pondérée T1 sans injection : résidu adénomateux stable	Pondérée T1 avec injection de gadolinium : stabilité du résidu adénomateux
		

Figure 2 IRM hypophysaire de patiente IV au cours de la première grossesse.
Pituitary MRI during the first pregnancy of the acromegalic woman IV.

réalisation d'une IRM hypophysaire au cinquième mois de grossesse montrant une stabilité des images sans résidu adénomateux. La patiente note la disparition des signes d'acromégalie au troisième trimestre et elle accouche à 41 SA par voie basse spontanée d'un garçon de 4000 g, 55 cm, sans malformation. L'allaitement maternel est autorisé. À quatre mois du post-partum, le retour de couches a lieu normalement. Alors que la patiente assure une contraception estroprogestative, la concentration d'IGF-1 est normale, l'IRM hypophysaire est stable et une surveillance clinique et hormonale est proposée à la patiente.

Patiente IV, nulligeste, est suivie pour un macroadénome somatotrope partiellement réséqué chirurgicalement puis traité médicalement. Ce macroadénome avait été découvert lors d'un bilan d'aménorrhée secondaire post-pilule à l'âge de 30 ans. L'hypersécrétion somatotrope n'est pas contrôlée par analogue de la somatostatine (GH = 6 ng/mL, IGF-1 = 502 ng/mL, N < 302 ng/mL). En préconceptionnel, l'IRM hypophysaire montre la présence d'un résidu adénomateux de l'aileron hypophysaire gauche avec une extension dans le sinus caverneux homolatéral (Fig. 2A). À 36 ans, la patiente débute une première grossesse. Le traitement est interrompu dès le diagnostic de grossesse. Au premier trimestre, la patiente rapporte une amélioration des signes cliniques d'acromégalie parallèlement à une diminution des concentrations de GH et d'IGF-1, respectivement de 38 et 30%. En deuxième partie de grossesse, les taux d'IGF-1 augmentent progressivement pour atteindre des valeurs équivalentes à celles de la période préconceptionnelle. Une IRM hypophysaire, réalisée au cinquième mois de grossesse, montre une stabilité du résidu adénomateux (Fig. 2B). La grossesse est normale, l'accouchement a lieu à 40 SA par voie basse d'un garçon de 3870 g, 52,5 cm, sans malformation. L'allaitement maternel est poursuivi pendant six mois, puis

la patiente a un retour de couches normal. En post-partum, la patiente présente une reprise de la symptomatologie de l'hypersécrétion somatotrope. La GH et l'IGF-1 retrouvent des taux équivalents aux valeurs pré-gestationnelles. L'IRM hypophysaire visualise un résidu adénomateux de l'aileron hypophysaire gauche avec extension dans le sinus caverneux homolatéral (Fig. 2C). Le traitement par analogue de la somatostatine est réintroduit.

À 38 ans, la patiente débute une seconde grossesse alors que le contrôle de l'hypersécrétion somatotrope n'est pas obtenu par les analogues de la somatostatine (GH = 5,3 ng/mL, IGF-1 = 700 ng/mL). La dernière injection d'analogue de la somatostatine est faite à 4 SA. Dès le premier trimestre de grossesse et jusqu'à l'accouchement la patiente signale une disparition des signes cliniques d'acromégalie. Au sixième mois, une IRM hypophysaire révèle une stabilité de l'adénome hypophysaire. La grossesse est normale. La patiente accouche à 40 SA par voie basse spontanée, d'une fille de 3840 g, 52,5 cm, sans malformation. L'allaitement maternel est poursuivi pendant quatre mois, le retour de couches a lieu à son arrêt. À quatre mois du post-partum, la patiente présente une reprise des signes cliniques d'acromégalie et il existe une augmentation des concentrations de GH et d'IGF-1 nécessitant la reprise d'un traitement médical.

Patiente V, suivie pour un macroadénome somatotrope opéré à deux reprises puis traité par radiothérapie. L'adénome avait été diagnostiqué lors d'un bilan d'aménorrhée secondaire post-pilule à l'âge de 26 ans. L'hypersécrétion somatotrope n'est pas contrôlée par les analogues de la somatostatine (IGF-1 = 475 ng/mL, N < 302 ng/mL). L'IRM hypophysaire révèle la présence d'un arachnoïdocèle intrasellaire postopératoire sans élément en faveur d'une récurrence de l'adénome. Alors que la

patiente présente une spanioménorrhée, devant un désir de grossesse un traitement par le clomifène est instauré et la patiente débute une grossesse gémellaire bichoriale. La dernière injection d'analogue de la somatostatine est réalisée en périconceptionnel. Au premier trimestre de la grossesse, l'IGF-1 augmente de 7%. Les signes cliniques d'acromégalie diminuent au cours de la grossesse. La grossesse gémellaire est de déroulement normal. Une césarienne est programmée à 38 SA pour présentation du siège du premier jumeau, donnant naissance à un garçon de 2750 g, 47 cm et à une fille de 2620 g, 47 cm, sans malformation. La patiente présente un retour de couches normal. En post-partum devant la reprise des signes d'hypersécrétion somatotrope, le traitement médical est réintroduit. L'IRM hypophysaire réalisée à neuf mois de l'accouchement montre une stabilité des remaniements postopératoires.

Résultats

Avant les grossesses, l'hypersécrétion somatotrope est contrôlée (GH < 1 ng/mL, IGF-1 normal pour l'âge) chez une patiente (II) alors que le contrôle hormonal n'est pas obtenu par le traitement médical avant les cinq autres grossesses (Tableau 1). La dernière injection d'analogues de la somatostatine est réalisée entre la deuxième et cinquième SA.

Deux patientes (IV et V) ont rapporté une amélioration des signes cliniques d'acromégalie dès le premier trimestre de grossesse. Seule la patiente III a présenté une aggravation des signes cliniques liés à l'hypersécrétion somatotrope. Par rapport au bilan préconceptionnel, les concentrations d'IGF-1 diminuaient en moyenne de 22% à 9 ± 2 SA sans variation significative des concentrations de GH (Fig. 3).

En cours de grossesse, aucune patiente n'a présenté de diabète gestationnel, d'hypertension artérielle gravidique ou de syndrome tumoral hypophysaire clinique. Chez les deux patientes non opérées (I et II) une augmentation du volume adénomateux a été visualisée à l'IRM hypophysaire réalisée sans injection de gadolinium au sixième mois de grossesse. Ces augmentations de volume ont été confirmées en post-partum (Fig. 1).

Aucun nouveau-né ne présentait de malformation clinique à la naissance et le développement néonatal a été normal pour tous les enfants. Le poids de naissance était normal pour quatre nouveau-nés. Deux cas de macrosomie fœtale sont notés : pour la patiente I une fille de 3640 g (91^e percentile) et 52 cm (97^e percentile) à 38 SA. Pour la patiente III un garçon de 4000 g et 55 cm (97^e percentile) à 41 SA.

En post-partum, chez quatre patientes l'exploration hormonale retrouve une hypersécrétion somatotrope imposant la reprise d'un traitement par les analogues de la somatostatine. Chez la patiente III, l'exploration de la fonction somatotrope n'a pas justifié la reprise du traitement médical et une surveillance a été proposée.

Discussion

Plus de 150 grossesses menées à terme chez des patientes acromégales ont été rapportées dans la littérature. Nous

rapportons six nouvelles grossesses chez cinq patientes acromégales suivies entre 2001 et 2010.

Selon les données de la littérature, 40 à 84% des patientes acromégales ont des troubles des cycles [2,3] pouvant être en lien avec l'hyperprolactinémie, associée dans 30 à 40% des cas à l'hypersécrétion somatotrope, à une insuffisance gonadotrope secondaire à l'effet de masse tumorale par compression des cellules hypophysaires ou à l'hyperprolactinémie, ou au retentissement ovarien de l'hypersécrétion GH/IGF-1. Parmi nos patientes acromégales, quatre présentaient des troubles des cycles à type de spanioménorrhée ou aménorrhée après l'arrêt d'une contraception estroprogestative. Chez trois de nos patientes, il existait une hyperprolactinémie (I, II, III). Chez les deux autres, il existait un important effet de masse tumoral. Au cours du traitement médical de l'hypersécrétion somatotrope, quatre patientes ont retrouvé des cycles réguliers puis ont obtenu une grossesse spontanément. Une de ces patientes a obtenu deux grossesses (patiente IV). Les analogues de la somatostatine, en diminuant ou contrôlant l'hypersécrétion somatotrope et par leur effet sur le système opioïde, faciliteraient la fertilité de ces patientes [4,5]. Chez la patiente V, l'hypersécrétion somatotrope est partiellement contrôlée par le traitement, et elle a conservé une spanioménorrhée conduisant à une stimulation par le clomifène pour obtenir la grossesse. Bien que l'intérêt du clomifène ne soit pas démontré [2], la stimulation ovarienne par les gonadotrophines, utilisée avec précaution du fait d'un risque d'hyperstimulation ovarienne en cas de taux élevés de GH, semble plus adaptée à l'induction de l'ovulation chez les patientes acromégales [6]. En pratique, le traitement de l'hypersécrétion GH/IGF-1 peut restaurer une fonction ovarienne chez les patientes présentant une acromégalie. À noter qu'une ovulation et une grossesse sont possibles alors que le contrôle de l'hypersécrétion somatotrope n'est pas obtenu par le traitement chirurgical ou médical.

Au plan obstétrical, les six grossesses ont été normales. Aucune patiente n'a présenté de diabète gestationnel ni d'hypertension artérielle gravidique, quel que soit le contrôle de l'hypersécrétion somatotrope avant la grossesse. Dans l'étude française multicentrique récente, il existait une augmentation du risque de diabète gestationnel et d'hypertension artérielle gravidique chez les patientes dont l'hypersécrétion somatotrope n'était pas contrôlée avant la grossesse [1]. En pratique, un dépistage du diabète gestationnel et de l'hypertension artérielle gravidique doit être réalisé au cours de la grossesse chez les femmes acromégales.

Au plan fœtal, aucun nouveau-né ne présentait de malformation clinique et le développement néonatal a été normal. Cinq des sept nouveau-nés avaient des poids de naissance dans les limites de la normale, selon les courbes AUDIPOG (Association des utilisateurs de données informatisées en pédiatrie, obstétrique et gynécologie) [7]. L'étude de Colao et al. chez dix femmes acromégales retrouvait une macrosomie supérieure ou égale au 97^e percentile chez quatre nouveau-nés et un poids supérieur à 4500 grammes chez un autre nouveau-né [9] alors que l'étude de Caron et al. n'avait pas mis en évidence d'augmentation de la prévalence de macrosomie fœtale au cours de 59 grossesses chez les patientes acromégales [1]. Chez nos patientes,

Tableau 1 Données cliniques au cours des six grossesses des cinq patientes acromégales.
Clinical data of six pregnancies from five acromegalic women.

Patientes/âge lors de la grossesse	Patiente I/36 ans	Patiente II/30 ans	Patiente III/34 ans	Patiente IV 1 ^{re} grossesse/36 ans	Patiente IV 2 ^e grossesse/38 ans	Patiente V/38 ans
Antécédent de chirurgie hypophysaire	Non	Non	Oui	Oui	Oui	Oui
Contrôle de GH/IGF-1 avant la grossesse	Non	Oui	Non	Non	Non	Non
Traitement avant la grossesse	Somatuline LP 120 mg/28 jours + Dostinex 0,5 mg × 2/semaine	Somatuline LP 60 mg/28 jours + Dostinex 0,5 mg × 3/semaine	Somatuline LP 60 mg/28 jours	Sandostatine LP 30 mg/3 semaines + Dostinex 0,5 mg × 3/semaine	Sandostatine LP 30 mg/3 semaines	Sandostatine 500 µg × 3/jour
Arrêt du traitement/période d'arrêt	Oui 5 SA	Oui 4 SA 1/2	Oui 2 SA	Oui 4 SA 1/2	Oui 4 SA	Oui 2 SA
Grossesse spontanée	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Non
Syndrome tumoral pendant la grossesse	Non	Non	Non	Non	Non	Non
Augmentation du volume tumoral	Oui	Oui	Non	Non	Non	Non
HTAG et ou DG	Non	Non	Non	Non	Non	Non
Terme/voie d'accouchement	38 SA/Césarienne	39 SA ½/Césarienne	41 SA/VBS	40 SA/voie basse instrumentale	40 SA/VBS	38 SA/Césarienne
Sexe de l'enfant	Fille	Fille	Garçon	Garçon	Fille	Garçon Fille
Poids de naissance (g) (percentile)/taille de naissance (cm) (percentile)	3640 (91 ^e)/52 (97 ^e)	3800 (88 ^e)/nr	4000 (80 ^e)/55 (97 ^e)	3870 (72 ^e)/52 (75 ^e)	3840 (86 ^e)/52 (97 ^e)	Garçon : 2750 (12 ^e)/47 (12 ^e) Fille : 2620 (12 ^e)/47 (25 ^e)
Malformation	Non	Non	Non	Non	Non	Garçon : non Fille : non
Allaitement maternel	Oui	Non	Oui	Oui	Oui	Non
Reprise d'un traitement en post-partum	Oui : Somatuline LP 120 mg/28 jours + Dostinex 0,5 mg × 2/semaine	Oui : Somatuline LP 60 mg/28 jours + Dostinex 0,5 mg × 3/semaine	Non	Oui : Sandostatine LP 30 mg/3 semaines	Oui : Pegvisomant 10 mg/jour	Oui : Somatuline LP 120 mg/28 jours
Retour de couches normal	Non	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui

SA : semaines d'aménorrhée ; DG : diabète gestationnel ; HTAG : hypertension artérielle gravidique ; VBS : voie basse spontanée ; g : grammes ; nr : non renseigné.

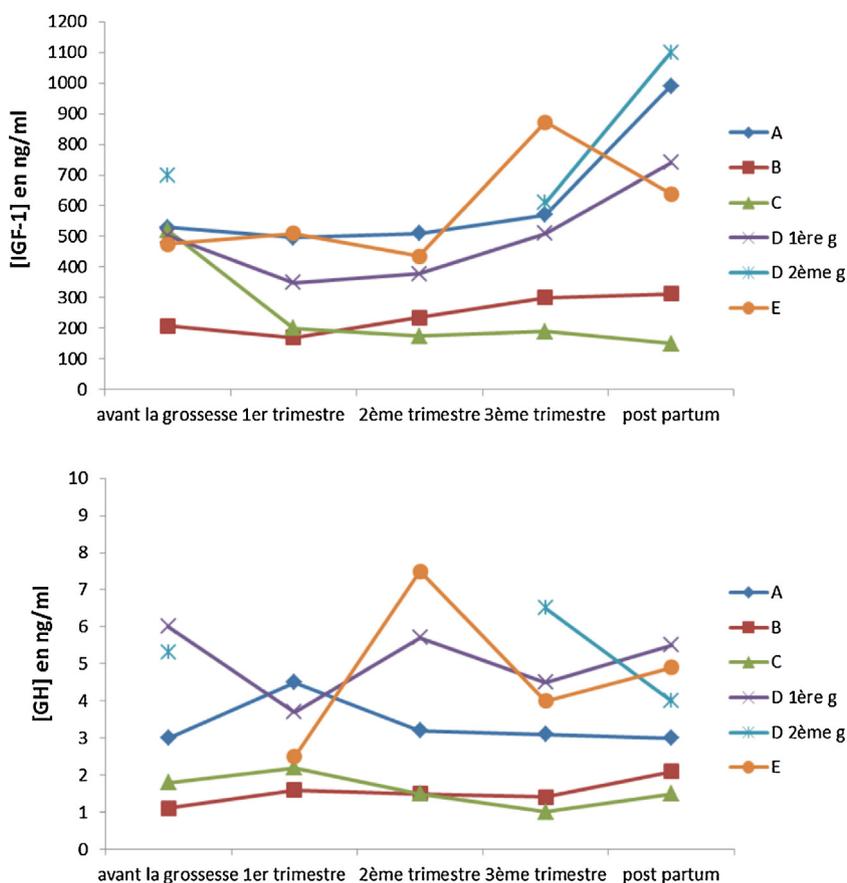


Figure 3 Évolution des paramètres de la fonction somatotrope au cours des six grossesses des patientes acromégales de la période préconceptionnelle au post-partum.

Changes of GH and IGF-1 levels during the six pregnancies from pregestational to post-partum period in five acromegalic women.

deux cas de macrosomie fœtale sont notés : l'hypersécrétion somatotrope était non contrôlée avant les grossesses (la GH hypophysaire ou placentaire ne semble pas avoir un rôle dans la croissance fœtale), et la patiente III est multipare, facteur de risque connu de macrosomie fœtale [8]. En revanche, il n'y a pas eu d'hypotrophie fœtale observée au cours de ces six grossesses. Chez toutes les patientes, le traitement par analogues de la somatostatine a été arrêté dès le diagnostic de grossesse. Dans l'étude multicentrique française de 2010, le risque d'hypotrophie fœtale était lié à la poursuite au cours de la grossesse du traitement par analogues de la somatostatine associé ou non à un agoniste dopaminergique [1]. Maffei et al. ont rapporté récemment chez une patiente traitée par octréotide une diminution de la vascularisation dans les artères utérines pouvant expliquer une hypotrophie fœtale lorsque le traitement par les analogues de la somatostatine était poursuivi pendant toute la grossesse [10]. Sur le plan clinique, il faut insister sur la possibilité d'arrêter le traitement médical par les analogues de la somatostatine et par les agonistes dopaminergiques dès le diagnostic de grossesse chez les patientes acromégales.

Le volume de l'hypophyse augmente de façon physiologique au cours de la grossesse, en partie lié à l'effet des estrogènes sur les cellules lactotropes [11,12]. Trois de nos patientes avaient été opérées avec résection partielle de

l'adénome avant la grossesse. Les deux autres patientes traitées par analogues de la somatostatine avaient des volumes adénomateux inférieurs à 12 mm, valeur seuil de la taille de l'adénome au-delà de laquelle il a été montré que le risque de complication tumorale était plus élevé [12]. Aucune patiente n'a présenté de syndrome tumoral clinique au cours de la grossesse. Ces données sont en accord avec celles de la littérature qui retrouvent un risque tumoral faible sauf en cas d'un diagnostic en cours de grossesse d'une acromégalie liée à un macroadénome menaçant le chiasma optique non opéré avant la grossesse [1]. À noter que chez les deux patientes non opérées (I et II), les IRM hypophysaires ont mis en évidence une augmentation du volume adénomateux. L'arrêt des traitements médicamenteux au diagnostic de grossesse pourrait avoir contribué à l'augmentation du volume adénomateux chez ces deux patientes. Ces augmentations de volume au cours de la grossesse n'ont pas entraîné de syndrome tumoral clinique. En post-partum, chez ces deux patientes les volumes adénomateux avaient légèrement augmentés. Sur le plan pratique, une surveillance clinique (céphalées, troubles du champ visuel) à la recherche d'un syndrome tumoral hypophysaire doit être instauré, en particulier chez les patientes non opérées avant le début de la grossesse. Une IRM hypophysaire pourra être réalisée, une injection de gadolinium sera évitée au cours du premier trimestre de la grossesse.

Au cours de la grossesse chez une femme non acromégale, la GH placentaire, sécrétée à partir de sept ou huit SA, provoque une augmentation progressive des taux d'IGF-1 [13,14] entraînant une diminution de la sécrétion hypophysaire de GH [15]. Chez les patientes acromégales, la sécrétion adénomateuse de GH serait autonome et persisterait tout au long de sa grossesse [15] ou pourrait être en partie sensible au rétrocontrôle exercé par l'IGF-1 [16]. Chez nos patientes acromégales, on observe au premier trimestre de grossesse une diminution moyenne des concentrations d'IGF-1 de 22% par rapport aux valeurs prégestationnelles alors que les concentrations de GH sont stables. Ces constatations avaient été retrouvées dans l'étude de Caron et al. et dans celle de Cozzi et al. [1,16]. Cette diminution de l'IGF-1 expliquerait l'amélioration des signes cliniques d'acromégalie rapportée par certaines patientes [17] et serait liée à une résistance hépatique à la GH par inhibition de la phosphorylation de JAK2 secondaire à la sécrétion physiologique des estrogènes [18]. En pratique, du fait des variations des paramètres de la fonction somatotrope (GH, IGF-1) au cours de la grossesse, la surveillance de ces patientes reposera sur l'examen clinique (asthénie, hypersudation, infiltration des extrémités).

L'allaitement maternel ne semble pas être associé à une augmentation significative du volume hypophysaire [1,9], un allaitement maternel peut être autorisé chez les patientes qui n'ont pas présenté de syndrome tumoral hypophysaire au cours de la grossesse. En post-partum, toutes les patientes sauf la patiente III, présentent à nouveau une hypersécrétion somatotrope nécessitant la reprise des traitements médicamenteux dans les six mois du post-partum. En pratique, une évaluation de la fonction somatotrope doit être réalisée en post-partum avant de réintroduire un traitement médical chez les patientes acromégales.

Conclusion

La fertilité des femmes présentant une acromégalie peut être améliorée par le traitement de l'hypersécrétion somatotrope et de l'hyperprolactinémie fréquemment associée. Chez nos patientes, les six grossesses ont eu un déroulement et une issue normale sans complication maternelle ou fœtale. Les nouveau-nés ne présentent pas de malformation clinique à la naissance et le développement néonatal est normal. Au plan tumoral, la grossesse semble être un facteur de risque d'augmentation du volume tumoral chez les patientes non opérées comme cela est observé dans notre étude. Une amélioration des signes cliniques d'acromégalie au cours du premier trimestre de la grossesse a été observée dans un cas sur deux et serait secondaire à la diminution de l'IGF-1 liée à l'effet de résistance hépatique à la GH due à la sécrétion physiologique des estrogènes.

Sur le plan pratique, la survenue d'une grossesse chez la femme présentant une acromégalie nécessite une prise en charge pluridisciplinaire par les équipes d'endocrinologie, de gynécologie et d'obstétrique. On insistera sur la nécessité de programmer une grossesse chez ces patientes en fonction de l'affection hypophysaire. Si

le plus souvent, ces grossesses sont non compliquées, la surveillance doit permettre de dépister les possibles complications cardiovasculaires et métaboliques ainsi que les signes cliniques de syndrome tumoral, en particulier chez les patientes présentant un macroadénome somatotrope non opéré.

Déclaration d'intérêts

Philippe Caron a eu des activités de conseil pour le laboratoire Ipsen, a été en qualité d'investigateur principal ou de collaborateur pour des essais cliniques, a été invité en qualité d'intervenant et a participé à l'élaboration de documents scientifiques pour les laboratoires Ipsen, Novartis et Pfizer. Les autres co-auteurs n'ont aucun conflit d'intérêt à déclarer.

Références

- [1] Caron P, Broussaud S, Bertherat J, Borson-Chazot F, Brue T, Cortet-Rudelli C, et al. Acromegaly and pregnancy: a retrospective multicenter study of 59 pregnancies in 46 women. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:4680–7.
- [2] Grynberg M, Salenave S, Young J, Chanson P. Female gonadal function before and after treatment of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:4518–25.
- [3] Kaltsas GA, Mukherjee JJ, Jenkins PJ, Satta MA, Islam N, Monson JP, et al. Menstrual irregularity in women with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:2731–5.
- [4] de Menis E, Billeci D, Marton E, Gussoni G. Uneventful pregnancy in an acromegalic patient treated with slow-release lanreotide: a case report. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:1489.
- [5] Hierl T, Ziegler R, Kasperk C. Pregnancy in persistent acromegaly. *Clin Endocrinol* 2000;53:262–3.
- [6] Esfandiari N, Gotlieb L, Casper RF. Live birth of healthy triplets after in vitro fertilization and embryo transfer in an acromegalic woman with elevated growth hormone. *Fertil Steril* 2005;83, 1041.e1–3.
- [7] Mabelle N, Munoz F, Grandjean H. Croissance fœtale à partir de l'étude AUDIPOG. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1996;25:61–70.
- [8] Jolly MC, Sebire NJ, Harris JP, Regan L, Robinson S. Risk factors for macrosomia and its clinical consequences: a study of 350,311 pregnancies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003;111:9–14.
- [9] Colao A, Merola B, Ferone D, Lombardi G. Acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:2777–81.
- [10] Maffei P, Tamagno G, Nardelli GB, Videau C, Menegazzo C, Milan G, et al. Effects of octreotide exposure during pregnancy in acromegaly. *Clin Endocrinol* 2010;72:668–77.
- [11] Bétéa D, Valdes Socin H, Hansen I, Stevenaert A, Beckers A. Acromégalie et grossesse. *Ann Endocrinol* 2002;63: 457–63.
- [12] Bronstein MD, Paraiba DB, Jallad RS. Management of pituitary tumors in pregnancy. *Nat Rev Endocrinol* 2011;7: 301–10.
- [13] Lacroix MC, Guibourdenche J, Frenzo JL, Muller F, Evain-Brion D. Human placental growth hormone—a review. *Placenta* 2002;23:S87–94.
- [14] Caufriez A, Frankenne F, Hennen G, Copinschi G. Regulation of maternal IGF-I by placental GH in normal and abnormal human pregnancies. *Am J Physiol* 1993;265:E572–7.
- [15] Beckers A, Stevenaert A, Foidart JM, Hennen G, Frankenne F. Placental and pituitary growth hormone secretion during

- pregnancy in acromegalic women. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;71:725–31.
- [16] Cozzi R, Attanasio R, Barausse M. Pregnancy in acromegaly: a one-center experience. *Eur J Endocrinol* 2006;155:279–84.
- [17] Lau SL, McGrath S, Evain-Brion D, Smith R. Clinical and biochemical improvement in acromegaly during pregnancy. *J Endocrinol Invest* 2008;31:255–61.
- [18] Leung KC, Johannsson G, Leong GM, Ho KK. Estrogen regulation of growth hormone action. *Endocr Rev* 2004;25:693–721.

Article 3

Extensive Clinical Experience: Changing Patterns in Diagnosis and Therapy of Acromegaly over Two Decades

Lisa Nachtigall,* Adriano Delgado,* Brooke Swearingen, Hang Lee, Rahfa Zerikly, and Anne Klibanski

Neuroendocrine Unit (L.N., A.D., R.Z., A.K.), Neurosurgical Service (B.S.), and Biostatistical Center (H.L.), Massachusetts General Hospital and Harvard Medical School, Boston, Massachusetts 02114

Background: The increased morbidity and mortality of acromegaly makes early diagnosis and therapy critical. However, whether the type of medical professional who first diagnoses acromegaly, the major complaint prompting medical attention, or the management paradigms used in the setting of novel medical therapies have changed over time has not been well explored.

Objectives: Our objective was to identify the medical professional who first suspected acromegaly and the complaint prompting the diagnosis, and if these have changed. Additional goals were to assess the interval from symptom onset to diagnosis of acromegaly and to compare treatment trends over consecutive decades.

Design: This was a case-record retrospective study.

Setting: The study was performed in a neuroendocrine clinical center at a tertiary care center.

Subjects: A total of 100 patients (45 men and 55 women) with acromegaly referred from 1985–2005 was included in the study.

Results: Acral changes (24%) and headaches (20%) were most prevalent presenting symptoms prompting diagnosis. Eighteen percent reported no symptoms of acromegaly at diagnosis. The primary care physician most often initiated the evaluation (44%). Comorbidities were more prevalent in older patients ($P = 0.001$). The interval between symptom onset and diagnosis decreased, compared with previous reports. Radiation therapy was used less frequently in the decade after 1994 than in the prior (16 vs. 33%; $P < 0.05$).

Conclusions: The primary care doctor plays the major role in diagnosis of acromegaly. The increased use of brain magnetic resonance imaging may contribute to the many incidentally discovered cases and to the shortened time interval to diagnosis. Presumably due to the availability of new medical therapies, the use of radiation therapy has decreased. (*J Clin Endocrinol Metab* 93: 2035–2041, 2008)

Acromegaly is a rare disease, with an estimated incidence of three to four cases per million population per year, and a prevalence of between 40 and 70 cases per million (1–6). In the majority of cases (95%), the cause is GH hypersecretion from a pituitary adenoma. Although the mean age of disease occurrence

is 32 yr, the mean age at diagnosis is 39–42 yr, and most series report a delay in the diagnosis of 7–10 yr from the onset of signs and symptoms (7). The mortality is two to four times higher than the general population, and is predominantly due to vascular, metabolic, and pulmonary comorbidities (8–10). The mortality

0021-972X/08/\$15.00/0

Printed in U.S.A.

Copyright © 2008 by The Endocrine Society

doi: 10.1210/jc.2007-2149 Received September 24, 2007. Accepted March 21, 2008.

First Published Online April 1, 2008

* L.N. and A.D. contributed equally to this work.

Abbreviations: MGH, Massachusetts General Hospital; MRI, magnetic resonance imaging; OGTT, oral glucose tolerance test; TSS, transsphenoidal surgery; XRT, radiotherapy.

rate is directly related to the complications of GH excess, and normalization of GH and/or IGF-I secretion has reversed the increase in mortality as well as disease-related morbidity (8, 11–16). The clinical effects of GH excess may occur insidiously over many years, and multi-organ complications are common (17, 18). Tumor size and local tumor invasion are particularly relevant in acromegaly because most studies report a higher proportion of macroadenomas (>65%) than microadenomas (18), and the prevalence of macroadenomas may partially reflect a delay in the time to diagnosis. Tumor size is an important predictor of surgical outcome and complications, with a reported 80–90% cure rate in microadenomas compared with 50–60% in macroadenomas when surgery is performed by an experienced pituitary neurosurgeon (19–24). Therefore, early recognition is considered key to achieving a high rate of treatment success (25, 26) and avoiding long-term comorbidities.

Although the clinical manifestations of acromegaly have been extensively reported, there is limited information pertaining to the type of medical professional who makes the initial diagnosis of acromegaly and minimal data available regarding the initial complaint that prompts medical evaluation. In addition, many new medical therapies have become available over the past 20 yr, including short acting and depot somatostatin analogs, cabergoline, and most recently, the GH receptor antagonist. The impact of these advances on previously used treatment modalities, particularly the use of radiotherapy (XRT), is not well established.

Patients and Methods

Patients

Consecutive records ($n = 200$) on patients with a diagnosis of acromegaly seen between 1985 and 2005 at the Neuroendocrine Clinical Center at Massachusetts General Hospital (MGH) were selected for review. Patients were included ($n = 100$) in the study if they had both a confirmed diagnosis of acromegaly and a complete medical record available. The diagnosis of acromegaly was based on clinical symptoms, the presence of a pituitary adenoma on magnetic resonance imaging (MRI) scan, biochemical confirmation, including nonsuppressed GH on an oral glucose tolerance test (OGTT) and/or normal IGF-I concentration, and in surgically treated patients, a pathologically confirmed GH secreting adenoma. The Partners Institutional Review Board approved the study.

Variables studied

The history data were obtained on uniform collection sheets based on review of findings from the patient's complete MGH record as well as external records in patients who had prior evaluations at other centers. The interval of time between the onset of symptoms (based on patient report and prior medical records) and initial diagnosis (first record of elevated IGF-I or GH testing) was determined. Tumors were characterized as incidentally found if the patient presented with no symptoms attributable to acromegaly at diagnosis and, thus, by definition had 0-yr delay in diagnosis. Other variables evaluated included patient demographics (sex, age at diagnosis), main complaint leading to diagnosis, type of professional seen, past medical history, size of tumor (microadenoma or macroadenoma), therapeutic modalities used by referring or Center physicians, complications of therapy, IGF-I level at diagnosis, comorbidities at diagnosis (as determined by the review of prior outside medical records, as well as the history and physical examination recorded during the MGH Neuroendocrine Clinical Center visit), and therapeutic

response (nadir suppression of GH during the OGTT and/or IGF-I concentration). The 76 patients who had surgery at MGH were seen preoperatively by a Neuroendocrine Clinical Center staff member. The 24 patients who did not have surgery at MGH were seen at different stages of their postoperative care ($n = 20$) or were receiving primary medical therapy ($n = 4$).

Remission was defined as normalization of IGF-I levels and/or appropriate suppression of GH during an OGTT according to established criteria at diagnosis (27–31). Patients were considered to have active disease if the IGF-I concentration was above the age and sex-adjusted normal range, and/or GH did not suppress adequately during an OGTT at least 3 months after a primary form of therapy. These variables were also compared between the two 10-yr periods (before and after 1995). Hypopituitarism was determined based on standard biochemical testing of pituitary function. The Cortrosyn stimulation test (Amphastar Pharmaceuticals, Inc., Rancho Cucamonga, CA) or insulin tolerance test was used to assess adrenal insufficiency. A low free T_4 with normal or low TSH was considered to be central hypothyroidism. Low testosterone and normal or low gonadotropins in men represented central hypogonadism. Low estradiol and low FSH in women with amenorrhea or menstrual irregularity were considered evidence of hypogonadism in women.

Statistical methods

The data were analyzed using SAS software, version 8 (SAS Institute Inc., Cary, NC). For statistical analysis of results, the χ^2 test was used to compare proportions between groups. The Wilcoxon's rank sum test or Kruskal-Wallis test was used depending on the number of groups being compared, to compare continuous measurement outcomes between the groups. All results were considered significant if two-sided $P < 0.05$, unless otherwise indicated. Data are expressed as mean \pm SD unless otherwise indicated.

Results

Clinical and biochemical features

Of the 100 patients, 55 were women, and 45 were men. The mean age was 41.2 ± 14.2 yr (range 10–80). The mean age at onset of symptoms leading to diagnosis was 38.7 ± 14.5 yr (range 8–78). The mean time to diagnosis was 2.5 ± 4.6 yr (median 1 yr, range 0–32). Excluding patients who were diagnosed incidentally, the mean time to diagnosis was 3.2 yr (± 5.0) (median 2, $n = 82$). To account for changes in IGF-I assays over the two decades, a mean IGF-I factor was used (IGF-I/upper limit of normal for assay), and at diagnosis was 2.39 ± 1.27 (range 0.55–8.50). Of tumors, 87% were macroadenomas, and 13% were microadenomas. Mean IGF-I factor at diagnosis was 2.4 ± 1.2 for microadenomas and 2.4 ± 1.3 for macroadenomas. Of patients, 25% were diagnosed before 1995 (period 1) and 75% during or after that year (period 2).

Main complaint leading to diagnosis

The most common problem leading to the diagnosis was acral changes (24%), followed by headaches (20%), amenorrhea (6% of total, 11% of women), dental changes (4%), carpal tunnel syndrome (4%), visual deficits (3%), sexual dysfunction (3%), arthralgias (2%), galactorrhea (2%), chest pain (2%), uncontrolled hypertension (2%), diabetes (1%), dizziness (1%), gynecomastia (1% of total, 2% of men), weakness (1%), and weight gain (1%). The most common initial complaint leading to diagnosis in both periods 1 and 2 was acral changes followed by

headaches (Table 1). Four of the 100 patients with acromegaly had multiple endocrine neoplasia 1. Among these patients, initial complaints leading to the diagnosis of acromegaly included galactorrhea (n = 1), dizziness (n = 1), chest pain (n = 1), and acral changes (n = 1).

Overall, acromegaly was incidentally diagnosed in 18 patients, three of whom had microadenomas and 15 macroadenomas. In these cases, patients were unaware of signs or symptoms of acromegaly before diagnosis, and the diagnosis was made based on diagnoser's recognition of signs of acromegaly at an encounter in which the reason for the patient's being seen was unrelated to complaints clearly linked to acromegaly. Among the 18 patients diagnosed incidentally, eight were diagnosed at a routine yearly medical visit (n = 6) and for continuing care visit (n = 2, one for high cholesterol and one for gastric polyps). Seven were recognized as a result of a radiographic finding, six on brain MRI and one on hand x-ray. Two of the brain MRIs were done for other central nervous system lesions (acoustic neuroma and schwannoma), one was part of a staging workup for a testicular tumor, and the other three were done for trauma evaluations. The hand film was done after a hand injury, and the orthopedist suspected changes consistent with acromegaly. The other incidentally diagnosed cases were discovered in nonmedical settings (n = 3). In all three cases, physicians not involved in the patient's care observed the patients in a public setting and informed the patient of his/her concern about acromegaly. Overall 11 of 18 (61%) recalled symptoms once they were informed of the diagnosis, and 15 of 18 (83%) had examination findings that were recognized at diagnosis by the referring physician or the neuroendocrine staff physicians. Of patients with incidentally found tumors *vs.* patients with symptomatic tumors, 72 *vs.* 39%, respectively, had a comorbid state (diabetes, hypertension, cardio-

vascular disease, or sleep apnea) when diagnosed ($P = 0.02$). Comparing the two time periods, there was no significant difference in the number of patients with a diagnosis made incidentally: four of 25 before 1995 *vs.* 14 of 75 during and after 1995 ($P = 0.78$). However, all six of the patients diagnosed incidentally based on brain MRI were in the later decade, after 1994. Overall, six of 75 (8%) patients diagnosed after 1994 *vs.* zero of 25 (0%) patients before 1995 were diagnosed based on incidentally found brain MRI findings. In each period, the second most common reason to come to medical attention was an incidental finding rather than a medical complaint (Table 1).

Medical professionals

Table 2 shows the professional category of the health care provider who first recognized acromegaly. The primary care physician initiated the evaluation of acromegaly in 44% of the cases, an endocrinologist in 13%, emergency room physician in 10%, neurologist in 6%, dentist in 3%, and ophthalmologist in 3%. A pediatrician, urologist, ear nose and throat specialist, and orthopedist each made the diagnosis in 2% of patients. An obstetrician/gynecologist made the diagnosis in 2% of all patients and 3.6% of women. A podiatrist, rheumatologist, cardiologist, and pulmonologist each diagnosed 1% of patients. Seven percent were self-referred for diagnosis. In the emergency room setting (n = 10), the reasons for seeking emergency care were headaches (60%, n = 6), head trauma (20%, n = 2), and cardiac disease (20%, n = 2). The primary care physician played a major role in the diagnosis of acromegaly in both periods (47% in period 2 *vs.* 36% in period 1; $P = 0.25$; Table 2). The order of frequency of professionals who first diagnosed acromegaly was comparable between the periods, although trends were found. The proportion of acromegaly cases diagnosed by an emergency room phy-

TABLE 1. The initial complaint prompting assessment for acromegaly and adenoma size at diagnosis

Initial complaint leading to diagnosis of acromegaly	All patients (n = 100)	Period 1 (n = 25)	Period 2 (n = 75)	Presence of microadenoma <i>vs.</i> macroadenoma at diagnosis (microadenoma / macroadenoma)
Acral changes	24	8 (32)	16 (21)	4/20
Incidental ^a	18	4 (16)	14 (19)	3/15
Headache	20	6 (8)	14 (19)	4/16
Amenorrhea	6	1 (4)	5 (6)	0/6
Dental	4	1 (4)	3 (4)	1/3
Carpal tunnel	4	1 (4)	3 (4)	0/4
Visual	3	1 (4)	2 (3)	0/3
Sexual dysfunction	3	0 (0)	3 (4)	0/3
Galactorrhea	2	1 (4)	1 (1)	0/2
Arthralgia	2	0 (0)	2 (3)	0/2
Chest pain	2	0 (0)	2 (3)	0/2
Hypertensive crisis	2	1 (4)	1 (1)	0/2
Dizziness	1	0 (0)	1 (1)	0/1
Increased weight	1	0 (0)	1 (1)	0/1
Gynecomastia	1	0 (0)	1 (1)	0/1
Weakness	1	0 (0)	1 (1)	0/1
DM	5	1 (0)	4 (0)	1/4
Sleep apnea	1	0 (0)	1 (1)	0/1
Total	100	25	75	13/87

Values are the number, number (%), and number/total number. Period 1 refers to those diagnosed in yr 1985–1994. Period 2 refers to those diagnosed 1995–2004. DM, Diabetes mellitus.

^a A patient in whom acromegaly was diagnosed independently of symptoms related to acromegaly.

TABLE 2. The type of professional who diagnosed acromegaly

1985–2004 Combined periods (n = 100)	1985–1994 Period 1 (n = 25)	1995–2004 Period 2 (n = 75)
Primary care 44 (44)	Primary care 9 (36)	Primary care 35 (47)
Endo 13 (13)	ER 5 (20)	Endo 10 (13)
ER 10 (10)	Endo 3 (12)	Neuro 6 (8)
Self-referred 7 (7)	Self-referred 1 (4)	Self-referred 6 (8)
Neuro 6 (6)	Dentist 1 (4)	ER 5 (7)
Dentist 3 (3)	Ophtho 1 (4)	Dentist 2 (3)
Ophtho 3 (3)	Neuro 0 (0)	Ophtho 2 (3)
Others ^a 14 (14)	Others 5 (20)	Others 9 (12)

Values are the total number of subjects in each category (%). Endo, Endocrinologist; ER, emergency room physician; Neuro, neurologist; Ophtho, ophthalmologist.

^a Includes obstetrician/gynecologist, ear nose and throat specialist, pediatrician, urologist, orthopedist, rheumatologist, cardiologist, pulmonologist, podiatrist, less than or equal to 2% for each for combined periods.

sician during the decade after 1995 (7%) was less than half that of the former decade (20%) (Table 2). In addition, self-referred patients increased from 4% before 1995 to 8% after 1995, including one self-referred through the Internet in the latter group.

Preexisting morbidities

Comorbidities present at diagnosis were diabetes mellitus (15%), hypertension (25%), coronary heart disease (5%), or sleep apnea (1%). Of patients, 40% had multiple comorbidities. Of patients, 8% had a malignancy, including papillary thyroid cancer (n = 3), breast cancer (n = 2), chronic lymphocytic leukemia (n = 1), prostate cancer (n = 1), and colon cancer (n = 1). More patients were diagnosed before than after age 40 (53 vs. 47%; $P = 0.016$). The number of years of delay in diagnosis did not predict the presence of comorbidities at diagnosis in this population. Patients with one or more comorbidities at diagnosis, including diabetes, heart disease, hypertension, or sleep apnea, did not differ significantly in the number of years of delay in diagnosis compared with those who did not have these comorbidities at diagnosis (mean 2.1 ± 3.9 yr vs. 2.8 ± 5.0 yr; $P = 0.25$). Patients with one or more comorbidities at diagnosis did not differ significantly in gender or mean IGF-I factor compared with those who did not have these comorbidities at diagnosis. However, the age at diagnosis was predictive of the presence of a comorbidity at diagnosis, *i.e.* older patients were more likely to present with comorbidities. The mean age at diagnosis was 48.0 ± 14.8 yr in those with a comorbidity compared with 36.8 ± 11.8 yr in those with no comorbidity ($P < 0.001$). Of patients older than 55 yr at diagnosis, 76.5% had at least one comorbidity compared with 32.5% of patients younger than 55 yr ($P < 0.001$).

Treatment modalities and outcomes

Surgical treatment occurred at multiple surgical centers because many patients were referred for endocrine management so that surgical outcomes represent results from many different surgeons. Of patients, 46% had transsphenoidal surgery (TSS) alone, 28% had TSS plus medical therapy, 12% had TSS plus XRT, 8% had TSS plus XRT plus medical therapy, and only 4% were treated with primary medical therapy. The medications included cabergoline, somatostatin analogs, and pegvisomant, used alone or in combination. The four patients treated with

medical therapy alone were all receiving somatostatin analogs, and all were controlled based on GH suppression tests and/or IGF-I levels in the normal range. One was receiving a combination somatostatin analog and pegvisomant. Among the 40 patients using medical therapy alone or medical therapy with surgery and/or XRT, 21 had normalized IGF-I and/or GH levels.

One percent had a craniotomy, and 1% refused treatment. Surgical complications such as cerebral spinal fluid leak (n = 1), infection (n = 1), or bleeding (n = 1) were rare, occurring in 3.2% of the 95 surgically treated patients. Overall, 51% of patients surgically treated at multiple surgical centers were cured. The preoperative mean IGF-I factor was not significantly different between cured and not cured after surgery [2.29 ± 1.39 vs. 2.50 ± 1.1 (\pm SD); $P = 0.16$]. Of patients with microadenomas and those with macroadenomas, 75% and 48%, respectively, were cured. The remaining patients had residual disease and required adjunctive treatment for control. Among all patients, including those treated with radiation, panhypopituitarism occurred in 11% and transient diabetes insipidus in 3%. Women were more likely to have pituitary dysfunction ($P = 0.0007$), with panhypopituitarism in seven out of 11 and transient diabetes insipidus in three out of three.

Changes in therapeutic modalities over time

The proportion of microadenomas and macroadenomas did not significantly differ between the two time periods (12 vs. 13%, 87 vs. 88%; $P = 0.86$). Trends in treatment modalities used changed during the periods. The overall use of TSS was similar during study periods before 1995 and after (96 vs. 93%). There was no significant difference in the use of TSS as the sole treatment (49%, n = 37) in period 2 compared with period 1 (36%, n = 9). However, radiation therapy was used much less frequently in period 2 (16% in period 2, n = 12 vs. 33% in period 1, n = 8, $P < 0.05$) using one sided z-test (Fig. 1).

The proportion of patients cured compared with noncured in the two time periods was not significantly different (56 vs. 49%; $P = 0.64$). The IGF-I factor mean was not different among study periods 2.43 ± 1.67 before 1995 and 2.38 ± 1.12 after that time.

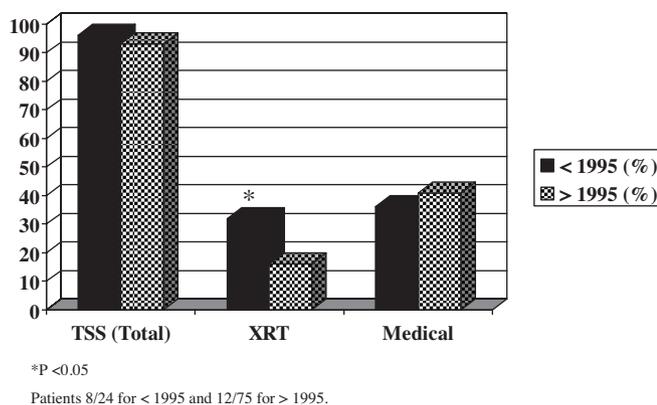


FIG. 1. Treatment modalities.

Discussion

These results show a much shorter mean time to diagnosis (2.5 yr) in those patients referred to this tertiary referral center compared with that previously reported in the literature. Even excluding incidentally found tumors, the mean time to diagnosis (3.2 yr) is lower than previously reported. Three older series, including years from 1960–1983, reported a mean time of delay in diagnosis of 9.2, 6.6, and 10.2 yr (1, 2, 7).

In our series the most prevalent presenting complaints leading to diagnosis were acral change (24%) and headaches (20%). Most other series describe all disease-related clinical manifestations, rather than specifically reporting the presenting complaint prompting the diagnosis. Acral changes and headaches are among the most prevalent symptoms, with a frequency up to 100 and 87%, respectively (25). Thus, it is expected that these symptoms were the most prevalent complaints leading to diagnosis.

In a series of 310 patients taken from Klijn *et al.* (32) and Nabarro (7), Molitch (18) reported symptoms at presentation, including menstrual disturbances in 13%, acral changes in 11%, headaches in 8%, carpal tunnel syndrome in 6%, and chance (detected by physicians, dentist, or x-rays) in 40%. Despite the common finding of rheumatological symptoms in acromegaly (33), this was a very uncommon (2%) complaint leading to the diagnosis in this series. Of note, in the last decade, the second most common reason leading to the diagnosis of acromegaly was an incidental finding rather than a sign or symptom of the disease, and this may reflect the increased use of head MRI as part of the assessment of many types of complaints other than headache and routine use after head trauma. Most patients with an incidentally found tumor had a preexisting disease unrelated to acromegaly that necessitated physician visits (74%), and this may have increased contact with a health professional and facilitated identification of acromegaly.

It is important to note that in this series, the diagnosis was most commonly suspected by the primary care physician (44%), which reinforces the critical role these professionals play in making this diagnosis. Few educational resources dealing with GH excess are devoted to primary care and emergency room physicians, although this study shows that these physicians play a major role in an early identification of acromegaly. These findings suggest that resources should be directed toward increased

awareness of the disease and its diagnosis in this provider group. Self or relative referrals reflect an increased awareness regarding the disease by the general population during the last decade.

Comorbidities in acromegaly have been well described (34–36). In their series, Jadresic *et al.* (35) reported a frequency of 34% for cardiac problems, 32% for hypertension, and 27% for diabetes mellitus. In the large series by Ezzat *et al.* (36), 50% had hypertension, and 30% had diabetes. A lower than expected proportion of the patients reported in this study had diabetes mellitus (15%), hypertension (25%), or heart disease (5%). Cancer prevalence was also slightly lower in this study (8%) than in the prevalence rate reported based on collective prior series of 10.9% (34). The rate of papillary thyroid cancer at 3% is consistent with recent reports and supports a higher prevalence of thyroid cancer associated with acromegaly than expected in the general population, but ascertainment bias may contribute because these patients were more likely to be seen by physicians and specifically endocrinologists. Although only a single patient had documented sleep apnea at presentation, this likely greatly underestimates the true presence of this condition because formal sleep tests were not routinely performed to detect this. The decreased morbidity associated with acromegaly in this cohort compared with previously reported series may reflect the shorter time to diagnosis reported in our series compared with others and supports the importance of early diagnosis in minimizing comorbidities (34–36). The presence of any of these comorbidities was not related to tumor size, presenting complaint, the type of professional making the diagnosis, or the time from onset of symptoms until diagnosis. Although the reported duration of disease did not predict comorbidities, an older age at diagnosis was clearly associated with a higher rate of comorbidity. Because older patients are more likely to have other diseases, age may be a confounder, and causality between later diagnosis and higher morbidity cannot be established. Because most patients were diagnosed early in this cohort, the power to evaluate the impact of prolonged diagnostic delay on the development of comorbidities was limited.

TSS is typically the primary therapy of acromegaly (9, 27) and, as such, was the most common form of therapy among our study population (94%). The surgical results reported here reflect the outcomes from multiple referring physicians across many centers where a dedicated pituitary surgeon may not have been available. Surgical cure rates reported from single centers, including our own, confirm that an experienced pituitary surgeon leads to increased surgical remission rates with fewer complications (14, 20, 28, 37–42). Radiation therapy was used less frequently after 1994. This decrease in the use of radiation likely reflects the greater availability of medical treatment options (43–48). Overall, almost 50% of women and 35% of men required medical therapy (octreotide analogs, dopamine agonists, or a GH receptor antagonist) to control their disease after surgery.

In summary, an analysis of records from a tertiary care referral center over two decades showed that the primary care provider and the emergency room physicians are key in identifying patients with acromegaly. In the last two decades, incidental findings, rather than symptoms of acromegaly, were the second most likely reason for the disease to be recognized, and, in

the latter decade only, brain MRI done for other reasons led to the discovery of many such cases. In recent practice, the time from the onset of disease to diagnosis of acromegaly is shorter than previously reported, likely related to improvements in diagnostic techniques and disease awareness. In this cohort, with an overall shorter time to diagnosis, the comorbidity rate was also lower than in prior reports. Although the reported duration of disease did not predict comorbidities, a later age at diagnosis was clearly associated with a higher rate of comorbidity. Finally, in the past decade, radiation therapy continues to be used but less commonly than in the preceding decade, and this may be attributable to advances in pharmacological therapies for acromegaly.

Acknowledgments

Address all correspondence and requests for reprints to: Anne Klibanski, M.D., Neuroendocrine Unit, 55 Fruit Street, Bulfinch 457, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts 02114. E-mail: aklibanski@partners.org.

Disclosure Statement: A.D., H.L., and R.Z. have nothing to declare. L.N. has grant funding from Tercica. B.S. has equity interests in Novartis. A.K. consults for Tercica.

References

- Alexander L, Appleton D, Hall R, Ross WM 1980 Epidemiology of acromegaly in the Newcastle region. *Clin Endocrinol (Oxf)* 12:71–79
- Bengtsson BA, Eden S, Ernest I, Oden A 1988 Epidemiology and long term survival in acromegaly. *Acta Med Scand* 223:327–235
- Ritchie CM, Atkinson AB, Kennedy AL, Lyons AR, Gordon DS, Fannin T, Hadden DR 1990 Ascertainment and natural history of treated acromegaly in Northern Ireland. *Ulster Med J* 59:55–62
- Extabe J, Gaztambide S, Latorre P, Vazquez JA 1993 Acromegaly: an epidemiological study. *J Endocrinol Invest* 16:181–187
- Holdaway IM, Rajasoorya C 1999 Epidemiology of acromegaly. *Pituitary* 2:29–41
- Daly AF, Petrossians P, Beckers A 2005 An overview of the epidemiology and genetics of acromegaly. *J Endocrinol Invest* 28(Suppl):67–69
- Nabarro JD 1987 Acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)* 26:481–512
- Rajasoorya C, Holdaway IM, Wrightson P, Scott DJ 1994 Determinants of clinical outcome and survival in acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)* 41:95–102
- Bates AS, Van't Hoff W, Jones JM, Clayton RN 1993 An audit of outcome in acromegaly. *Q J Med* 86:293–299
- Colao A, Cuocolo A, Marzullo P, Nicolai E, Ferone D, Della Morte AM, Pivonello R, Salvatore M, Lombardi G 2001 Is the acromegalic cardiomyopathy reversible? Effect of 5-year normalization of growth hormone and insulin-like growth factor I levels on cardiac performance. *J Clin Endocrinol Metab* 86:1551–1557
- Sheppard MC 2005 The critical parameters in GH excess. *J Endocrinol Invest* 28(Suppl):92–95
- Arita K, Kurisu K, Tominaga A, Eguchi K 2003 Mortality in 154 surgically treated patients with acromegaly—a 10-year follow-up survey. *Endocr J* 50:163–172
- Kauppinen-Makelin R, Sane T, Reunanen A, Valimaki MJ, Niskanen L, Markkanen H, Löyttyniemi E, Ebeling T, Jaatinen P, Laine H, Nuutila P, Salmela P, Salmi J, Stenman U, Viikari J, Voutilainen E 2005 A nationwide survey of mortality in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 90:4081–4086
- Swearingen B, Barker FG, Katznelson L, Biller BM, Grinspoon S, Klibanski A, Moayeri N, Black PM, Zervas NT 1998 Long-term mortality after transsphenoidal surgery and adjunctive therapy for acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 83:3419–3426
- Puder JJ, Nilavar S, Post KD, Freda PU 2005 Relationship between disease-related morbidity and biochemical markers of activity in patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 90:197–208
- Beauregard C, Troung U, Hardy J, Serri O 2003 Long-term outcome and mortality after transsphenoidal adenectomy for acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)* 58:86–91
- Ezzat S, Melmed S 1991 Are patients with acromegaly at increased risk for neoplasia? *J Clin Endocrinol Metab* 72:245–249
- Molitch M 1992 Clinical manifestations of acromegaly. *Endocrinol Metab Clin North Am* 21:597–614
- Barker FG, Klibanski A, Swearingen B 2003 Transsphenoidal surgery for pituitary tumors in the United States, 1996–2000: mortality, morbidity, and the effects of hospital and surgeon volume. *J Clin Endocrinol Metab* 88:4709–4719
- Lissett CA, Peacey SR, Laing I, Tetlow L, Davis JR, Shalet SM 1998 The outcome of surgery for acromegaly: the need for a specialist pituitary surgeon for all types of growth hormone (GH) secreting adenoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 49:653–657
- Osman IA 1994 Factors determining the long-term outcome of surgery for acromegaly. *QJM* 87:617–623
- Ahmed S, Elsheikh M, Stratton IM, Page RC, Adams CB, Wass JA 1999 Outcome of transsphenoidal surgery for acromegaly and its relationship to surgical experience. *Clin Endocrinol (Oxf)* 50:561–567
- Long H, Beauregard H, Somma M, Comtois R, Serri O, Hardy J 1996 Surgical outcome after repeated transsphenoidal surgery in acromegaly. *J Neurosurg* 85:239–247
- Ciric I, Ragin A, Baumgartner C, Pierce D 1997 Complications of transsphenoidal surgery: results of a national survey, review of the literature, and personal experience. *Neurosurgery* 40:225–236
- Clemmons DR, Chihara K, Freda PU, Ho KK, Klibanski A, Melmed S, Shalet SM, Strasburger CJ, Trainer PJ, Thorner MO 2003 Optimizing control of acromegaly: integrating a growth hormone receptor antagonist into the treatment algorithm. *J Clin Endocrinol Metab* 88:4759–4767
- Mestron A, Webb SM, Astorga R, Benito P, Catala M, Gaztambide S, Gomez JM, Halperin I, Lucas-Morante T, Moreno B, Obiols G, Paramo C, Pico A, Torres E, Varela C, Vazquez JA, Zamora J, Albareda M, Gilbert M 2004 Epidemiology, clinical characteristics, outcome, morbidity and mortality in acromegaly based on the Spanish Acromegaly Registry. *Eur J Endocrinol* 151:439–446
- Melmed S, Jackson I, Kleinberg D, Klibanski A 1998 Current treatment guidelines for acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 83:2646–2652
- Sheaves R, Jenkins P, Blackburn P, Huneidi AH, Afshar F 1996 Outcome of transsphenoidal surgery for acromegaly using strict criteria for surgical cure. *Clin Endocrinol (Oxf)* 45:407–413
- Freda PU, Wardlaw SL, Post KD 1998 Long-term endocrinological follow-up evaluation in 115 patients who underwent transsphenoidal surgery for acromegaly. *J Neurosurg* 89:353–358
- Klibanski A, Ho K, Freda PU, Clemmons DR, Barkan A, Kleinberg DL, Trainer PJ, Swearingen B, Molitch ME, Wass JA, Thorner MO, Melmed S, Strasburger CJ, Frohman LA 2001 State-of-the-art strategies for the diagnosis and management of acromegaly. *Endocrinologist* 11:223–232
- Giustina A, Barkan A, Casanueva FF, Cavagnini F, Frohman L, Ho K, Veldhuis J, Wass J, Von Werder K, Melmed S 2000 Criteria for cure of acromegaly: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2000 85:526–529
- Klijn JGM, Lamberts SW, de Jong FH, van Dongen KJ, Birkenhager JC 1980 Interrelationships between tumour size, age, plasma growth hormone and incidence of extrasellar extension in acromegalic patients. *Acta Endocrinol (Copenh)* 95:289–297
- Lieberman SA, Bjorkengren AG, Hoffman AR 1992 Rheumatologic and skeletal changes in acromegaly. *Endocrinol Metab Clin North Am* 21:615–631
- Colao A, Ferone D, Marzullo P, Lombardi G 2004 Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management. *Endocr Rev* 25:102–152
- Jadresic A, Banks LM, Child DF, Diamant L, Doyle FH, Diamant L, Fraser TR, Joplin GF 1982 The acromegaly syndrome. Relation between clinical features, growth hormone values and radiological characteristics of the pituitary tumours. *Q J Med* 202:189–204
- Ezzat S, Forrester MJ, Berchtold P, Redelmeier DA, Boerlin V, Harris AG 1994 Acromegaly. Clinical and biochemical features in 500 patients. *Medicine (Baltimore)* 73:233–240
- Kreutzer J, Vance ML, Lopes MB, Laws Jr ER 2001 Surgical management of GH-secreting pituitary adenomas: an outcome study using modern remission criteria. *J Clin Endocrinol Metab* 86:4072–4077
- Nomikos P, Buchfelder M, Fahlbusch R 2005 The outcome of surgery in 668 patients with acromegaly using current criteria of biochemical 'cure.' *Eur J Endocrinol* 152:379–387
- De P, Rees DA, Davies N, John R, Neal J, Mills RG, Vafidis J, Davies JS, Scanlon MF 2003 Transsphenoidal surgery for acromegaly in Wales: results based on stringent criteria of remission. *J Clin Endocrinol Metab* 88:3567–3572

40. Laws Jr ER, Thapar K 1999 Pituitary surgery. *Endocrinol Metab Clin North Am* 28:119–131
41. Gittoes NJ, Sheppard MC, Johnson AP, Stewart PM 1999 Outcome of surgery for acromegaly—the experience of a dedicated pituitary surgeon. *QJM* 92:741–745
42. Barkan AL, Halasz I, Dornfeld KJ, Jaffe CA, Friberg RD, Chandler WF, Sandler HM 1997 Pituitary irradiation is ineffective in normalizing plasma insulin-like growth factor I in patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 82:3187–3191
43. Barrande G, Pittino-Lungo M, Coste, Ponvert D, Bertagna X, Luton JP, Bertherat J 2000 Hormonal and metabolic effects of radiotherapy in acromegaly: long-term results in 128 patients followed in a single center. *J Clin Endocrinol Metab* 85:3779–3785
44. al-Mefty O, Kersch JE, Routh A, Smith RR 1990 The long-term side effects of radiation therapy for benign brain tumors in adults. *J Neurosurg* 73:502–512
45. Abs R, Verhelst J, Maiter D, Van Acker K, Nobels F, Coolens JL, Mahler C, Beckers A 1998 Cabergoline in the treatment of acromegaly: a study in 64 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 83:374–378
46. Newman CB, Melmed S, Snyder PJ, Young WF, Boyajy LD, Levy R, Stewart WN, Klibanski A, Molitch ME, Gagel RF 1995 Safety and efficacy of long-term octreotide therapy of acromegaly: results of a multicenter trial in 103 patients—a clinical research center study. *J Clin Endocrinol Metab* [Erratum (1995) 80:3238] 80:2768–2775
47. Flogstad AK, Halse J, Haldorsen T, Lancranjan I, Marbach P, Bruns C, Jervell J 1995 Sandostatin LAR in acromegalic patients: a dose-range study. *J Clin Endocrinol Metab* 80:3601–3607
48. Trainer PJ, Drake WM, Katznelson L, Freda PU, Herman-Bonert V, van der Lely AJ, Dimaraki EV, Stewart PM, Friend KE, Vance ML, Besser GM, Scarlett JA, Thorner MO, Parkinson C, Klibanski A, Powell JS, Barkan AL, Sheppard MC, Malsonado M, Rose DR, Clemmons DR, Johannsson G, Bengtsson BA, Stavrou S, Kleinberg DL, Cook DM, Phillips LS, Bidlingmaier M, Strasburger CJ, Hackett S, Zib K, Bennett WF, Davis RJ 2000 Treatment of acromegaly with the growth hormone receptor antagonist pegvisomant. *N Eng J Med* 342:1171–1177

Article 4

Menstrual Irregularity in Women with Acromegaly

G. A. KALTSAS, J. J. MUKHERJEE, P. J. JENKINS, M. A. SATTA, N. ISLAM,
J. P. MONSON, G. M. BESSER, AND A. B. GROSSMAN

Department of Endocrinology, St. Bartholomew's Hospital, London, United Kingdom EC1A 7BE

ABSTRACT

Menstrual irregularity is common in women with acromegaly, occurring in 40–84%. Although it has been attributed to gonadotropin deficiency and/or PRL excess, it has not been evaluated in detail, and its pathogenesis is not well understood. To explore the various possible pathogenic mechanisms, we have analyzed the clinical, endocrinological, and radiological characteristics of 47 women with active acromegaly within the reproductive age range (15–41 yr) with respect to their menstrual pattern; 9 patients (19%) had normal cycles, 7 (15%) had oligomenorrhea, 29 (62%) had amenorrhea, and 2 (4%) had polymenorrhea. Compared to patients with normal cycles ($n = 9$), patients with menstrual irregularity (oligo/polymenorrhea or amenorrhea; $n = 38$) were more hirsute, had lower serum estradiol (normal: median, 76.5 pmol/L; range, 20–570; menstrual irregularity: median, 283; range, 140–431; $P < 0.01$), and sex hormone-binding globulin (SHBG; normal: median, 19.6 nmol/L; range, 5–52; menstrual irregularity: median, 48; range, 18–60; $P < 0.01$), but similar testosterone levels; in addition, patients with amenorrhea had higher serum GH (normal: median, 100 mU/L; range, 8.8–400; amenorrhea: median, 30; range, 10.7–120; $P < 0.05$). PRL levels in excess of 1000 mU/L were found in 16 of the 38 patients with menstrual irregularity compared to only 1 of the 9 patients with normal cycles. Patients with menstrual irregularity had a greater impairment of anterior pituitary function than patients with normal cycles. Acromegalic patients who were

defined as estrogen sufficient (estradiol, >140 pmol/L) had clinical baseline endocrine profiles and LH responses to GnRH stimulation similar to those in patients with polycystic ovarian disease. There was a positive correlation between GH levels and tumor size ($r = 0.35$; $P < 0.05$) and an independent inverse correlation between GH and SHBG levels ($r = -0.6$; $P < 0.01$), which persisted even in patients who were estrogen sufficient, but there was no correlation between GH and estradiol levels; in addition, there was a negative correlation between estradiol levels and tumor size ($r = -0.42$; $P < 0.05$). Thirty-five of the patients with menstrual irregularity had meso- or macroadenomas and 3 had microadenoma, whereas 6 of the 9 patients with normal cycles had microadenomas. In conclusion, menstrual irregularity is common in women with acromegaly (81% of our patients). Amenorrheic patients have higher GH levels, are mainly estrogen deficient, and tend to have larger tumors than patients with normal cycles. However, the independent negative correlation between GH and SHBG levels suggests that GH may, directly or indirectly, lead to a fall in SHBG, possibly determined by the hyperinsulinemia known to occur in acromegaly. Low SHBG levels may contribute to the menstrual disturbance seen in acromegaly in addition to any gonadotropin deficiency or hyperprolactinemia and may account for hirsutism in the presence of normal testosterone levels. (*J Clin Endocrinol Metab* 84: 2731–2735, 1999)

ACROMEGALY is a chronic and multisystemic disease, with an estimated prevalence of 30–40 cases/million (1, 2) and a mean age at presentation in women of 44 yr (1–3). Although menstrual irregularity is a commonly associated and occasionally presenting symptom in women with acromegaly, with an estimated prevalence of 50–75% (1–3), its pathogenesis remains unclear (4, 5). Complete or partial gonadotropin deficiency (2, 5) and hyperprolactinemia have been suggested as possible mechanisms (2, 4–6). However, acromegalic women with menstrual irregularity who retain normal gonadotropin and estrogen concentrations have also been described (4, 7, 8). Acromegaly has a known association with the polycystic ovarian syndrome (PCOS) (9), and thus, a pathogenic mechanism similar to that of PCOS might also be involved.

As acromegaly is a relatively rare disease, with the majority of female patients tending to present later in life, there has been little information in the literature concerning the detailed endocrine alterations during the reproductive lifespan (15–41 yr). We have therefore investigated the endo-

crinological profiles of all women presenting with acromegaly to our department in the years 1970–1993 and have correlated their endocrine and radiological features according to their menstrual histories.

Subjects and Methods

Subjects

We evaluated all female patients with acromegaly within the reproductive age range (defined as 15–41 yr to minimize the inclusion of peri- and postmenopausal women whose endocrine features may have been obscured by concomitant anterior pituitary insufficiency); endocrine data were available for analysis in 47. The diagnosis of acromegaly was based on the presence of clinical symptoms and signs of GH excess and a failure to suppress GH levels below 0.5 mU/L after a 75-g oral glucose tolerance test (10). The following clinical information was recorded: age and body mass index (BMI; kilograms per m^2), symptoms and/or signs of hyperandrogenism (hirsutism, acne, and male pattern hair loss), galactorrhea, and symptoms and/or signs of estrogen deficiency (hot flushes, reduced libido, and vaginal dryness). The menstrual pattern was defined as normal (every 21–35 days), oligomenorrhea (35 days to 6 months), amenorrhea (>6 months), and polymenorrhea (<21 days). Hirsutism was graded as absent, mild, moderate, or severe. Galactorrhea was graded as either present or absent. Complete endocrine evaluation consisted of baseline serum hormonal measurements at 0900 h for cortisol, T_4 , T_3 , TSH, PRL, LH, FSH, estradiol (E_2), progesterone, testosterone, sex hormone-binding globulin (SHBG), and GH day-curve levels (mean of 5 samples), and in some patients dynamic endocrine tests: the insulin tolerance test for assessment of the cortisol response, and TRH and GnRH stimulation tests (10).

Received November 19, 1998. Revision received February 12, 1999. Rerevision received April 2, 1999. Accepted April 13, 1999.

Address all correspondence and requests for reprints to: Prof. A. B. Grossman, Department of Endocrinology, St. Bartholomew's Hospital, London, United Kingdom EC1A 7BE. E-mail: a.b.grossman@mds.qmw.ac.uk.

Methods

Hormonal measurements were performed using standard immunoassays in the Department of Chemical Endocrinology at St. Bartholomew's Hospital. A normal cortisol response to adequate hypoglycemia was considered a cortisol peak of 580 nmol/L or above. A TSH rise of more than 2 mU/L to greater than 3.4 mU/L in response to TRH stimulation, with the 20 min value higher than the 60 min value, was considered as normal, while the FSH and LH response to GnRH stimulation was considered normal when the serum FSH and LH levels obtained 20 and 60 min after the administration of GnRH were between 1–11 and 15–42 mU/L and 1–25 and 12–35 mU/L, respectively, and exaggerated when the serum LH levels obtained at 60 min were greater than 50 mU/L in the presence of sufficient estrogen levels (10). All hormonal measurements in women with regular menstruation were performed in the follicular phase of the menstrual cycle combined with relevant progesterone measurement. Hormonal measurements derived from 150 normally menstruating women were used for comparison (control group) as well as those from a group of patients with PCOS (n = 150). The diagnosis of PCOS was based on the presence of symptoms/signs of hyperandrogenism (hirsutism, acne, and male-type alopecia), menstrual irregularity, and some or all of the following: elevated serum testosterone, androstenedione and/or dehydroepiandrosterone sulfate, and LH levels and reduced SHBG levels (10). Ovarian ultrasonography was performed in 98 women with PCOS; the diagnosis of PCOS was based on the presence of at least 10 follicles, 2–10 mm in diameter, and an increased amount of stroma with an ovarian volume greater than 6 mL in nulliparous and greater than 8 mL in parous women.

Pituitary imaging was performed with standard skull radiology and pneumoencephalography (period between 1970–1983) and computed tomography and/or magnetic resonance imaging scanning (period between 1983–1993, respectively). The GH-secreting adenomas detected on pituitary imaging were divided according to size as: microadenomas, when the adenoma was within the pituitary fossa (<1 cm) and no lateral or suprasellar extension was seen; mesoadenomas, when the pituitary fossa was expanded but there was no significant suprasellar extension; and macroadenomas, when there was substantial suprasellar or lateral extension and/or compression of the optic chiasm.

Statistical analysis

All data were analyzed using the Mann-Whitney U test of statistical significance for nonparametric data. Correlation analysis was performed using Spearman's correlation coefficient. $P < 0.05$ was taken to indicate statistical significance.

Results

Menstrual pattern

Of 47 women with acromegaly, 9 (19%) presented with normal menstrual patterns and 38 (81%) with menstrual

irregularity [7 (15%) with oligomenorrhea, 29 (62%) with amenorrhea, and 2 (4%) with polymenorrhea]. Amenorrhea was the principal symptom at presentation in 5 patients (11%).

Other related clinical features

Hirsutism was noted in 26 of the 47 acromegalic women (55.5%). Other symptoms/signs suggestive of androgen excess were also relatively common (acne in 17% and male pattern alopecia in 6.4%). Patients with menstrual irregularity had a lower BMI (24.3 vs. 27.1 kg/m²; $P < 0.05$) and were more hirsute than patients with normal cycles. Galactorrhea occurred in 16 women with menstrual irregularity compared to 1 patient with normal cycles. Patients with menstrual irregularity also exhibited a higher prevalence of symptoms of estrogen deficiency compared to women with normal cycles.

Endocrine profiles (Table 1)

Compared to patients with normal cycles, patients with amenorrhea had significantly higher glucose levels, higher serum GH levels, a higher prevalence of PRL levels in excess of 1000 mU/L (14 of 29), significantly lower SHBG levels, and similar testosterone levels. Amenorrheic patients had lower baseline LH and GnRH-stimulated LH and FSH levels than patients with oligomenorrhea or those with normal cycles. Thyroid function was normal in all 9 patients with normal cycles, whereas 4 patients with menstrual irregularity (2 patients with amenorrhea) had low T₄ and TSH levels or showed an inadequate TSH response to TRH stimulation in the presence of low normal T₄ levels. The hypothalamo-pituitary-adrenal axis was impaired in 17 of the patients with menstrual irregularity (13 patients with amenorrhea) compared to one of the patients with normal cycles (Table 1).

Using correlation analysis, there was a positive correlation between GH levels and the size of the pituitary tumor ($r = 0.35$; $P < 0.05$) and an independent inverse correlation between GH and SHBG levels ($r = -0.6$; $P < 0.01$) in all 47 patients (Fig. 1). There was also a negative correlation between E₂ levels and the size of the pituitary tumor ($r = -0.4$, $P < 0.05$), but the positive correlation between E₂ and SHBG

TABLE 1. Endocrine characteristics of women with acromegaly in the reproductive age according to their menstrual pattern (median and range are shown)

	Normal (n = 9)	Oligomenorrhea (n = 7)	Amenorrhea (n = 29)	Normal range (n = 150)
Age (yr)	35 (21–39)	32 (17–41)	31.5 (18–41)	15–45
BMI (kg/m ²)	27.1 (23.3–28.4)	24.4 (21.5–44.6) ^a	24.3 (21–33.3) ^a	20–30
Serum GH (mU/L)	30 (10.7–120)	107 (32–498)	100 (8.8–400) ^a	
Serum SHBG (nmol/L)	48 (18–60)	19.6 (12.5–45) ^a	20 (5–52) ^a	38–108
Serum E ₂ (pmol/L)	283 (140–436)	179 (45–570) ^a	61 (20–127) ^a	F: 140–400; L: 400–1200
Serum T (nmol/L)	1.4 (1.1–2.2)	1.7 (1.3–2.7)	1.4 (0.9–2.7)	0.5–3
Serum LH (U/L)	5.9 (2.4–27)	5.2 (1.9–9.8)	3.2 (0.5–11.8) ^a	F: 2.5–10; L: 1–13
Serum FSH (U/L)	3.4 (1.7–7.6)	4 (1.3–6.5)	2.4 (0.4–8.3)	F: 2.5–10; L: 0.3–2
Serum PRL (mU/L)	396 (230–2100)	616 (180–3600)	1032 (70–7070)	<400
T ₄ (nmol/L)	99 (74–114)	90 (49–110)	89 (69–119)	58–174
Impaired ACTH axis to ITT	1	2	13	Max cortisol >580 nmol/L
Fasting glucose (mmol/l)	4 (3.6–5)	4.9 (4.5–5.3)	4.6 (4–22) ^a	3.9–6.1
Impaired GTT		2	2	7–11.1 mmol/L

E₂, Estradiol; T, testosterone; ITT, insulin tolerance test; GTT, glucose tolerance test; F, follicular phase; L, luteal phase.

^a $P < 0.05$ compared to patients with normal cycles.

^b Two patients with polymenorrhea not shown on the table.

Correlation of GH and SHBG levels in women with acromegaly

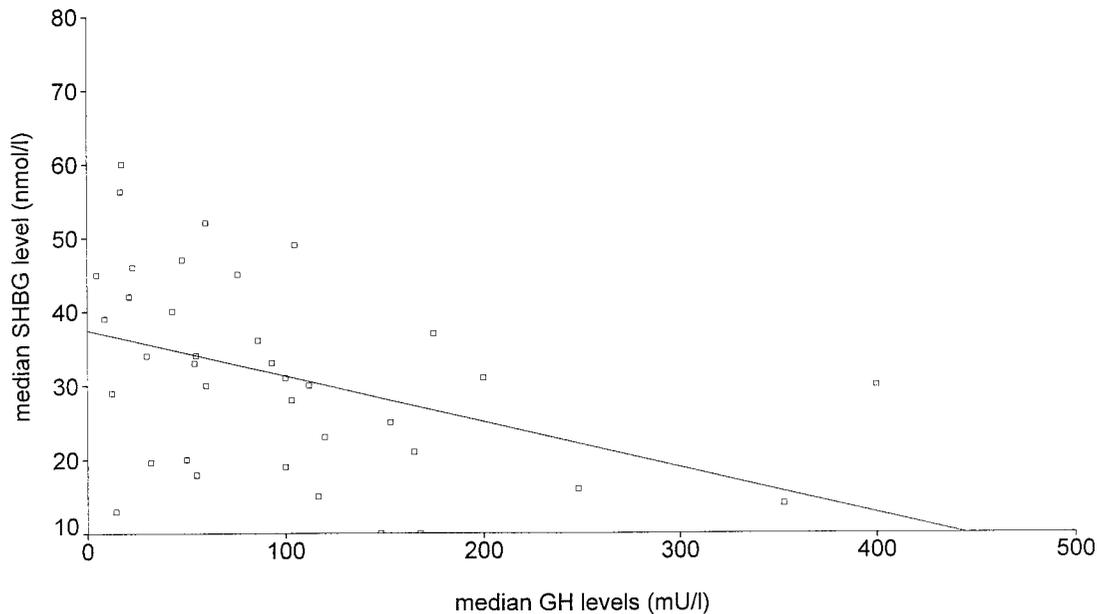


FIG. 1. Correlation of SHBG and GH in women with acromegaly ($r = -0.6$; $P < 0.01$).

TABLE 2. Clinical, endocrine, and pituitary imaging characteristics of female acromegalic patients based on their estrogen sufficiency state (median values and range are shown)

	Serum estradiol >140 pmol/L	Serum estradiol <140 pmol/L	Patients with PCOS
Age (yr)	32 (21–39)	30.5 (17–41)	27 (14–40)
BMI (kg/m ²)	24.9 (21.5–28.4)	24.85 (21–44.6)	27.9 (18–36)
GH (mU/L)	50 (10.7–175)	100 (8.8–498)	
E ₂ (pmol/L)	283 (140–520)	57 (20–127) ^a	237 (167–374)
SHBG (nmol/L)	45 (5–60)	18 (5–52) ^a	27 (9–54)
PRL (mU/L)	396 (180–2100)	1032 (70–7000)	
Testosterone (nmol/L)	1.5 (0.5–2.3)	1.45 (0.9–2.7)	2.8 (1.8–5.8)
T ₄ (nmol/L)	102 (74–114)	89 (49–110)	
LH (mU/L)	6 (1.9–27)	3.2 (0.5–11.8) ^a	9.2 (2–26.6)
FSH (mU/L)	3.4 (1.3–7.6)	2.65 (0.4–8.3)	4.9 (1–8.4)
Fasting glucose (mmol/L)	4.2 (3.6–5)	5 (4–22)	3.9–6.1
Microadenomas on radiology	8/13	1/27 ^b	

A group of patients with PCOS (n = 150) is shown for comparison.

^a P < 0.05 compared to patients in an estrogen-sufficient state.

^b All patients had meso- or macroadenomas.

($r = 0.3$) did not reach statistical significance ($P = 0.1$), and there was no correlation with T₄; there was no correlation between GH and E₂ levels. Three of the 5 patients with normal cycles and 1 of the 2 oligomenorrheic patients who were estrogen sufficient (E₂, >140 pmol/L; see below) showed an exaggerated LH response to GnRH stimulation (LH at 60 min, >50 mU/L). The SHBG levels and other endocrine parameters of all acromegalic women were also compared with the SHBG levels in 150 nonacromegalic women within the reproductive age range (15–45 yr) derived from control data within the Department of Chemical Endocrinology at our hospital. These normal values were based on women with regular menstrual cycles over the preceding 6 months, with BMI ranging between 20–30, who were not taking any medication known to affect gonadal function. The median SHBG levels in this group was 68 nmol/L (range, 38–108 nmol/L), which was significantly higher than that in acromegalic women (Table 1).

We further divided the patients into two groups based on their serum E₂ levels; those with levels within the normal range of the early follicular phase of normal women with regular cycles (E₂, >140 pmol/L) were defined as estrogen sufficient, whereas those with levels below this were defined as estrogen deficient.

Patients with estrogen sufficiency state (E₂, >140 pmol/L)

There were 13 patients with E₂ levels above 140 pmol/L, including 9 patients with normal cycles, 3 patients with oligomenorrhea, and 1 patient with polymenorrhea.

Patients with estrogen deficiency state (E₂, <140 pmol/L)

There were 27 patients with E₂ levels below 140 pmol/L, including 24 patients with amenorrhea and 3 patients with oligomenorrhea.

Patients with estrogen sufficiency (Table 2) had higher

SHBG levels and higher basal and GnRH-stimulated LH levels than patients who were estrogen deficient. However, using correlation analysis in the estrogen-sufficient patients alone, the inverse correlation between GH and SHBG was maintained ($r = -0.7$; $P < 0.05$).

Pituitary imaging (Table 3)

Results of pituitary imaging were available in all patients with normal cycles (1 macroadenoma, 2 mesoadenomas, and 6 microadenomas) and all patients with menstrual irregularity (30 macroadenomas, 5 mesoadenomas, and 3 microadenomas). Nine patients in total had microadenoma, 7 had mesoadenoma, and 31 had macroadenoma. Of the 38 patients with meso- or macroadenomas, 28 presented with amenorrhea.

Discussion

Menstrual irregularity is common in acromegaly, ranging from 40–84% in various series (11). This wide variation in prevalence has been attributed mainly to the insidious onset of the disease and to a delay in diagnosis (1–3). In our series we found an 81% prevalence of menstrual irregularity in acromegaly, commonly associated with hirsutism, which seems to follow two particular patterns. The majority of patients had amenorrhea or oligomenorrhea associated with large tumors; these patients were mainly estrogen deficient and had complete or partial gonadotropin deficiency with or without associated hyperprolactinemia. Such a clinical, endocrine, and radiological profile is in agreement with previous studies documenting that most acromegalic patients with menstrual irregularity have either meso- or macroadenomas (1, 2), implicating gonadotropin deficiency caused by the tumor mass effect as the underlying pathogenetic mechanism (12). Hyperprolactinemia, found in approximately 30–40% of acromegalic patients (5), could also be linked with the pathogenesis, either by inducing or contributing further to gonadotropin deficiency (4, 5).

In addition, there were four patients with menstrual irregularity, three with oligomenorrhea, and one with polymenorrhea, who had smaller tumors (two micro- one meso- and one macroadenoma) than the previous group and normal estrogen levels; these patients as well as the patients with normal cycles (the estrogen-sufficient group in our series), still developed hirsutism, were gonadotropin sufficient with an exaggerated LH response to GnRH stimulation, and had reduced SHBG levels with testosterone levels in the middle normal range compared to normal menstruating women. Previous studies have also described acromegalic women presenting with either a normal menstrual pattern or oligomenorrhea and symptoms/signs of hyperandro-

genism, such as hirsutism and acne (2, 4, 9, 13). The clinical and endocrinological characteristics of the estrogen-sufficient group of patients and possibly some of the patients described in previous reports (2, 4, 9, 13) are consistent with a PCOS-like picture: features of hyperandrogenism, with or without menstrual irregularity, serum E_2 levels in the early follicular phase, increased free androgen levels (normal testosterone and low SHBG levels), and LH hyperresponsiveness to GnRH stimulation (9, 14, 15). Although ovarian ultrasonography was not routinely available in our analysis, several studies have demonstrated that acromegaly can induce the development of PCOS (9, 16), either directly through a GH-mediated or insulin-like growth factor effect on the ovaries (9, 17) or indirectly through associated insulin resistance (17–20). Acromegaly induces hyperinsulinemia and an insulin-resistant state (21), and excessive GH levels can increase androgen secretion (13, 22, 23), whereas the severity of the clinical expression of PCOS is affected by both the degree of hyperandrogenism and insulin resistance (24). Thus, excessive GH levels, androgen secretion, insulin resistance, and PCOS seem to be interrelated.

An important observation of our study is the presence of reduced SHBG levels and the inverse association of SHBG with GH; this may explain the pathogenesis of menstrual irregularity in some patients with acromegaly despite normal testosterone levels. Total serum testosterone was not raised in our group of patients, but the preservation of testosterone levels seen even in amenorrheic women with impaired pituitary function, associated with low SHBG levels, could lead to increased androgen bioavailability (14, 15) and may thus account for the high prevalence of hirsutism also previously described in acromegalic women (1). Low levels of SHBG have been noted previously in acromegaly in general (25, 26), but they were not related to the estrogen status of these women. This is important, as patients with amenorrhea are estrogen deficient, and this alone might explain the low SHBG levels (27). In our study we noted the independent inverse correlation of GH with SHBG even in the estrogen-sufficient patients and the absence of intercorrelations among GH, E_2 , T_4 , and PRL, suggesting that GH *per se* resulted in a lowering of SHBG with preservation of total testosterone levels. Such an effect could either represent a direct effect of GH on SHBG or be indirect through raised insulin levels. Insulin and hyperinsulinemia are more important than estrogens in modulating the production of SHBG and therefore androgen clearance (14, 28, 29). This is particularly important, as neither estrogen deficiency alone (30) nor the type of obesity in acromegaly (31, 32) can account for the low SHBG levels observed; in addition, there was no alteration of thyroid status, another SHBG modulator (29). We, therefore, suggest that mechanisms other than gonadotropin deficiency or hyperprolactinemia alone may be involved in the pathogenesis of menstrual irregularity in some acromegalic women, especially in those who are estrogen sufficient. Acromegaly induces insulin resistance (21, 33, 34), which increases ovarian androgen production (35) and can affect ovarian function and menstrual cyclicity (15, 36), whereas a direct effect of GH/insulin-like growth factor I on steroid production and ovarian function has also been demonstrated (9, 17, 37). These mechanisms can operate either

TABLE 3. Findings on pituitary imaging in acromegalic women of reproductive age according to their menstrual pattern at presentation

	Microadenoma	Mesoadenoma	Macroadenoma
Normal cycles (n = 13)	6	2	1
Oligomenorrhea (n = 7)	2	2	3
Polymenorrhea (n = 2)			2
Amenorrhea (n = 31)	1	3	25

alone or in association, and we suggest that they could be responsible for the menstrual irregularity and clinical stigmata of PCOS seen in some acromegalic women with smaller tumors.

In summary, our series of acromegalic women presenting in the reproductive age range demonstrated a variety of menstrual abnormalities. Those with amenorrhea had larger tumors, and partial or complete gonadotropin deficiency, and a higher proportion had PRL levels above 1000 mU/L and impairment of anterior pituitary function compared to patients with normal cycles. Thus, partial or complete gonadotropin deficiency with or without concomitant hyperprolactinemia appears to be the major cause of the menstrual abnormality in this group. However, some women with oligomenorrhea and also those with regular cycles showed many of the clinical and biochemical characteristics of PCOS. The elevated GH levels *per se* are responsible for the high prevalence of signs of hyperandrogenism in women with acromegaly, either directly or via the effects of the induced hyperinsulinemia leading to reduced SHBG levels. This, in turn, may lead to menstrual abnormalities in some patients, especially those presenting with symptoms or signs of hyperandrogenism in an estrogen-sufficient state.

References

- Jadresic A, Banks LM, Child DF, et al. 1982 The acromegaly syndrome. *Q J Med.* 202:189–204.
- Nabarro JDN. 1987 Acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf).* 26:481–512.
- Lawrence HL, Tobias CA, Linfoot JA. 1969 Successful treatment of acromegaly: metabolic and clinical studies in 145 patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 31:180–198.
- Spark RF, Dickstein G, Pallotta J. 1979 Complete remission of acromegaly with medical treatment. *JAMA.* 241:573–575.
- Luboshitzsky R, Dickenstein G, Barzilai D. 1980 Bromocriptine-induced pregnancy in an acromegalic patient. *JAMA.* 244:584–586.
- Bigazzi N, Ronga R, Lanranjan S, et al. 1978 A pregnancy in an acromegalic woman during bromocriptine treatment: effects on growth hormone and prolactin in the maternal, fetal and amniotic compartments. *J Clin Endocrinol Metab.* 48:9–12.
- Aono T, Shioji T, Kohno M, Gaiko U, Kurachi K. 1976 Pregnancy following 2-bromo-a-ergocriptine (CB-154)-induced ovulation in an acromegalic patient with galactorrhea and amenorrhea. *Fertil Steril.* 27:341–344.
- Wass JAH, Thorner MO, Morris DV, et al. 1977 Long-term treatment of acromegaly with bromocriptine. *Br Med J.* 1:875–878.
- Rosenfield RL. 1990 Hyperandrogenism in prepubertal girls. *Pediatr Clin North Am.* 37:1333–1358.
- Trainer PJ, Besser MG. 1995 *The Bart's endocrine protocols*, 1st Ed. London: Churchill Livingstone; 3–6, 10, 11.
- Hennessey JV, Jackson IM. 1995 Clinical features and differential diagnosis of pituitary tumors with emphasis on acromegaly. *Bailliere Clin Endocrinol Metab.* 9:271–314.
- Thorner MO, Besser GM, Jones A. 1975 Bromocriptine therapy of female infertility: a report of 13 pregnancies. *Br Med J.* 4:694–697.
- Barbieri RL, Ryan KJ. 1983 Hyperandrogenism and insulin resistance and acanthosis nigricans syndrome: a common endocrinopathy with distinct pathophysiological features. *Am J Obstet Gynecol.* 147:90–101.
- Franks S. 1989 Polycystic ovary syndrome: a changing perspective. *Clin Endocrinol (Oxf).* 31:87–120.
- Franks S. 1995 Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med.* 333:853–861.
- Bridges NA, Cooke A, Healy MJ, Hindmarch PC, Brook CG. 1995 Ovaries in the sexual precocity. *Clin Endocrinol (Oxf).* 42:135–140.
- Cara JF, Rosenfield RL. 1988 Insulin-like growth factor I and insulin potentiating luteinizing hormone-induced androgen synthesis by rat ovarian thecal-interstitial cells. *Endocrinology.* 123:733–739.
- Aschcraft MW, Hartzband P, Van Herle AJ, Bersch N, Golde DW. 1983 A unique growth factor in patients with acromegaloidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 57:272–276.
- Low L, Chernauek SD, Sperling MA. 1989 Acromegaloid patients with type A insulin resistance: parallel defects in insulin and insulin growth factor-I receptors and biological responses in cultured fibroblasts. *J Clin Endocrinol Metab.* 69:329–337.
- Flier JS, Moller DE, Moses AC, et al. 1993 Insulin-mediated pseudoacromegaly: clinical and biochemical characterisation of a syndrome of selective insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab.* 76:1533–1541.
- Moller N, Schmiotz O, Jorgensen JO. 1992 Basal and insulin stimulated substrate metabolism in patients with active acromegaly before and after adenectomy. *J Clin Endocrinol Metab.* 74:1012–1015.
- Lim NY, Dingman JF. 1964 Androgenic adrenal production in acromegaly. *N Engl J Med.* 271:1189–1193.
- Unal A, Sahin Y, Kelestimur F. 1993 Acromegaly with polycystic ovaries, hyperandrogenism, hirsutism, insulin resistance and acanthosis nigricans: a case report. *Endocrinol J.* 40:207–211.
- Barbieri RL, Smith S, Ryan KJ. 1988 The role of hyperinsulinemia in the pathogenesis of ovarian androgenism. *Fertil Steril.* 50:197–212.
- Anderson DC. 1974 Sex-hormone-binding globulin. *Clin Endocrinol (Oxf).* 3:69–96.
- Oscarsson J, Wilklund O, Jakobsson K-E, Peturson B, Bengston B-A. 1994 Serum lipoproteins in acromegaly before and 6–15 months after transphenoidal adenectomy. *Clin Endocrinol (Oxf).* 41:603–608.
- Plymate SR, Moore DE, Cheng CY, Bardin CW, Southworth MB, Levinski MJ. 1985 Sex hormone-binding globulin changes during the menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab.* 61:993–996.
- Nestler JE, Strauss III J. 1991 Insulin as an effector of human ovarian and adrenal steroid metabolism. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 20:807–823.
- Pugeat M, Crave JC, Elmidi M. 1991 Pathophysiology of sex hormone binding globulin (SHBG): relation to insulin. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 40:841–849.
- Rannevik J, Jeppsson S, Johnell O, Bjerre B, Laurell-Borulf, Svanberg L. 1995 A longitudinal study of the perimenopausal transition: altered profiles of steroid and pituitary hormones, SHBG and bone mineral density. *Maturitas.* 21:103–113.
- Bengston B, Brummer RJM, Eden S, Bosaues I. 1989 Body composition in acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf).* 30:121–130.
- Azziz R. 1989 Reproductive endocrinologic alterations in female asymptomatic obesity. *Fertil Steril.* 52:703–722.
- Jap TS, Ho LT. 1990 Insulin secretion and sensitivity in acromegaly. *Clin Physiol Biochem.* 8:64–69.
- Foss MC, Saad MJ, Paccola GM, Paula FJ, Piccinto CE, Morcica, AC. 1991 Peripheral glucose metabolism in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 72:1048–1073.
- Poretsky L, Kalin MF. 1987 The gonadotropic function of insulin. *Endocr Rev.* 8:132–141.
- Conway GS, Jacobs HS. 1993 Clinical implications of hyperinsulinemia in women. *Clin Endocrinol (Oxf).* 39:623–632.
- Katz E. 1993 The potential relevance of growth hormone to female reproductive physiology and pathophysiology. *Fertil Steril.* 59:8–34.

Article 5



Une acromégalie révélée au décours d'un diabète d'équilibre difficile.

An acromegaly revealed during the course of uncontrolled diabetes

Kaké A¹, Diallo A M¹, Diallo M M¹, Sylla D², Diallo A M¹, Bangoura J S¹, Baldé E Y³, Bah O A⁴, Sovogui M D⁵, Camara I¹

1. Service d'Endocrinologie CHU de Conakry
2. Service de Médecine Interne CHU de Conakry
3. Service de Cardiologie CHU de Conakry
4. Service d'Imagerie Médicale CHU de Conakry
5. Service d'Ophtalmologie CHU de Conakry

Auteur Correspondant : Kaké Amadou

Résumé

Introduction : L'acromégalie est une affection rare dont la prévalence varie entre 40 et 60 par million d'habitants. Nous rapportons une deuxième observation d'acromégalie documentée en Guinée.

Observations : Il s'agit d'un Guinéen de 51ans, résident à Conakry. Il présente un diabète depuis 2015, découvert lors d'un syndrome polyuro-polydipsique. Un traitement par un antidiabétique oral (ADO) avait été initié mais le diabète est rapidement passé en insulino-requérrence.

L'aspect clinique du patient est d'emblée évocateur d'acromégalie, marqué par un syndrome dysmorphique. On notait par ailleurs des céphalées diffuses intenses en casque. Il avait une HTA connue depuis 2010 sous Aténolol. Il n'y avait pas d'antécédents familiaux particuliers.

L'examen clinique trouve une atrophie bilatérale des testicules et une atteinte rachidienne. L'IMC est de 26,4 Kg/m², la PA à 170/120 mm Hg avec une FC à 112 battements par minute. L'équilibre glycémique était médiocre (HbA1c à 15,90%). Le bilan hormonal retrouve une hyperprolactinémie à 24,75µg/l, une LH basse à 0,55mUI/ml et testostérone totale basse à 1,24ng/ml et l'IGF1 élevé à 505,7ng/ml.

L'IRM de la région hypothalamo-hypophysaire retrouve un macro adénome de 35x29x25 mm. Le champ visuel de Goldman montre une hémianopsie aux quadrants nasaux. Les échographies scrotale et thyroïdienne notent une hypotrophie testiculaire bilatérale et un goitre hétérogène respectivement.

Un traitement par agoniste dopaminergique a été initié en l'absence d'agonistes de la somatostatine dans notre contexte d'exercice.

Conclusion : L'acromégalie est une affection rare évoluant de façon insidieuse. Elle est souvent révélée dans notre contexte par des complications métaboliques. Sa prise en charge est rendue difficile par le retard au diagnostic et l'inaccessibilité au traitement.

Mots clés : Acromégalie, Adénome hypophysaire, Complications, Guinée.

Summary

Introduction: Acromegaly is a rare disease with a prevalence varying from 40 to 60 per million inhabitants. We report a second documented observation of acromegaly in Guinea.

Clinical case: A 51 years old male from Guinea living in Conakry, was diagnosed with diabetes since 2015, after he presented in polyuria-polydipsia syndrome. Treatment with Oral antidiabetic had been initiated but the disease do progress quickly to insulin-requirement.

The clinical aspect of the patient is immediately suggestive of acromegaly, notable for a dysmorphic syndrome. In addition, there was intense diffuse frontal headache. He was known to be treated by Atenolol for hypertension in 2010. There was nothing particular in his family history.

The clinical examination found bilateral atrophy of the testicles and axial skeleton symptoms. The BMI is 26.4 Kg/m², the BP is 170/120 mmHg with an HR of 112 beats per minute. Blood sugar control was poor (HbA1c at 15.90%). The hormonal tests showed hyperprolactinemia at 24.75µg/l, low LH at 0.55mUI/ml and low total testosterone at 1.24ng/ml and high IGF1 at 505.7ng/ml.

The MRI of the hypothalamic-pituitary region demonstrated a macro adenoma of 35x29x25 mm. Goldman's visual field illustrated hemianopia on nasal quadrants. Scrotal and thyroid ultrasound showed bilateral testicular hypotrophy and heterogeneous goiter respectively.

Dopamine agonist therapy has been initiated in the absence of somatostatin agonists in our exercise context.

Conclusion: Acromegaly is a rare condition that evolves in an insidious way. It is often revealed in our context by metabolic complications. Its management is quite difficult because of the diagnosis delay and the treatment inaccessibility.

Keywords: Acromegaly, Pituitary adenoma, Complications, Guinea.

Introduction

L'acromégalie est une affection rare avec une prévalence de 2,8 à 13,7 cas pour 100.000 habitants et une incidence de 0,2 à 1,1 cas/100,000 habitants par an (1, 2). Cette pathologie due à une hypersécrétion d'hormone de croissance (GH), le plus souvent à partir d'un adénome hypophysaire, est responsable d'une morbidité et d'une mortalité accrue en lien avec ses complications, notamment cardiovasculaires (3, 4). Le diagnostic de l'acromégalie est réputé tardif en raison, d'une part, de l'évolution insidieuse de ses symptômes et, d'autre part, de sa large méconnaissance par la communauté médicale et, a fortiori, par la population générale, pouvant être attribuable au caractère rare de la maladie.

En Afrique, les quelques cas d'acromégalie rapportés dans la littérature décrivent des diagnostics à des stades très évolués comme en témoignent les complications, notamment métaboliques déjà installées (4-6). Le diabète apparaît ainsi comme un mode de révélation récurrent d'acromégalie. Une première observation d'acromégalie rapportée à Conakry (Guinée) en 2012 décrivait une acidocétose révélant concomitamment un diabète et une

acromégalie chez un homme de 50 ans (5).

Dans cette deuxième observation, nous discutons un cas d'acromégalie diagnostiquée au cours d'un diabète d'équilibre difficile.

Observation

Il s'agit d'un homme de 51ans, de nationalité Guinéenne, tailleur résident à Conakry. Vu en consultation en Avril 2019 dans le cadre du suivi d'un diabète connu depuis 2015. Découvert à l'époque sur un syndrome polyuro-polydipsique et traité initialement par Metformine, le diabète est rapidement passé en insulino-réquerrence, nécessitant des doses conséquentes de mixtard 30 mg suspension injectable en complément de la metformine. Le morphotype n'avait pas attiré l'attention jusqu'à ce qu'il soit adressé dans le service d'Endocrinologie en Avril 2019 pour équilibrer son diabète dans un contexte de syndrome polyuro-polydipsique invalidant.

L'aspect clinique du patient est d'emblée évocateur d'acromégalie, marqué par une dysmorphie faciale (prognathisme, saillie des arcades sourcilières et des pommettes, nez élargi, lèvres épaissies, macroglossie, et mâchoires élargies) (Figure 1), des mains et pieds épais (Figure 2).



Figure 1 : Image montrant la dysmorphie faciale chez notre patient



Figure 2 : Image montrant un syndrome dysmorphique avec des pieds et mains épais

L'interrogatoire du patient retrouve un début insidieux et progressif dont les souvenirs remontent à 2010 par une prise de poids, suivie de l'apparition d'une dysmorphie faciale et d'un élargissement des extrémités, de polyarthralgie, d'hypersudation, de dyspnée à l'effort, de ronflement nocturne et de baisse de la libido. On notait par ailleurs des céphalées diffuses intenses en casque. Il n'y avait pas de troubles visuels. Dans les antécédents, on note une HTA depuis 2010 sous Aténolol. Il n'y avait pas d'antécédents familiaux particuliers

L'examen clinique retrouve en outre un syndrome axial (cyphose et hyperlordose) et une atrophie bilatérale des testicules. Le poids était de 80 kg pour une taille de 174 cm, soit un IMC de 26,4 Kg/m². La pression artérielle était de 170/120 mm de Hg avec une fréquence cardiaque de 112 bpm.

L'équilibre glycémique était médiocre avec une glycémie à jeun à 2,88 g/l sans cétonurie et une HbA1c à 15,90%. Le bilan hormonal retrouve une hyperprolactinémie à 24,75µg/l (2,10 – 17,70), une LH basse à 0,55mUI/ml (1,10 – 7,00) et testostérone totale basse à 1,24 ng/ml (2,27 – 10,30) ; FSH, TSH, cortisol sont normaux.

L'IGF1 élevé à 505,7ng/ml (66 – 210ng/ml) et l'ACTH à 9h normal à 36ng/l (10,3 – 48,3).

Le bilan phosphocalcique montre une calcémie totale basse à 85,90 mg/l (86 – 103) et une Phosphorémie élevée à 70,60mg/dl (26 – 45).

La radiographie du thorax note une cardiomégalie avec un index cardio-thoracique à 0,55. L'IRM de la région hypothalamo-hypophysaire retrouve un macro adénome de 35x29x25 mm, comblant les citernes supra-sellaires et le sinus caverneux gauche (Figure 3). Le champ visuel de Goldman montre une hémianopsie aux quadrants nasaux avec encoche temporale inférieure. Le Fond d'œil est normal. L'Electrocardiogramme de repos est normal, l'échocardiographie note une petite fuite mitrale avec une fonction ventriculaire normale (Fraction d'Ejection du Ventricule Gauche à 66%), le reste de l'examen est par ailleurs normal. L'échographie testiculaire note une hypotrophie testiculaire bilatérale. L'échographie thyroïdienne montre une hypertrophie hétérogène avec des nodules spongiformes et kystiques (TIRADS 2). La coloscopie n'a pas été réalisée.

Un traitement par agoniste dopaminergique (bromocriptine) a été initié en l'absence d'agonistes de la somatostatine dans notre contexte d'exercice. Sur le plan du diabète, une insulinothérapie Mix30 associée à la Metformine est instituée.



Figure 3 : Image montrant un Macroadénome hypophysaire



Discussion

Il s'agit d'une acromégalie découverte avec environ 10 ans de retard par rapport aux premiers symptômes, se compliquant de diabète et d'hypertension artérielle. Ce long délai de diagnostic est directement responsable de la fréquence des complications notées dans les différentes séries de la littérature, notamment africaines (6, 7). L'incidence du diabète est corrélée au niveau d'hypersécrétion de la GH et de la durée de l'affection (8). L'hyperprolactinémie à priori de déconnexion au regard du taux très modéré de la Prolactine et un hypogonadisme hypogonadotrope probable (LH et testostérone basses, FSH normale) par probable compression des cellules gonadotropes expliquerait le retentissement observé sur la fonction sexuelle. Dans l'attente d'une chirurgie à visée ablative de ce macroadénome hypophysaire, le traitement par agoniste dopaminergique (bromocriptine) initié, en l'absence d'agonistes de la somatostatine dans notre contexte d'exercice devrait permettre une amélioration modeste (9, 10). Au vu de la taille de l'adénome, une ablation incomplète nécessiterait la poursuite d'un traitement médicamenteux ou une radiothérapie complémentaire (3, 8, 11). La grande indigence de la population, la quasi-absence de couverture sanitaire universelle et l'insuffisance du plateau technique dans la majorité des pays d'Afrique limitent l'accès de ces patients à un traitement adapté.

La prise en charge de l'acromégalie doit se faire de façon pluridisciplinaire avec notamment un bilan de retentissement et une surveillance régulière. Cependant, ce suivi est rendu difficile dans notre contexte par la quasi-absence d'assurance maladie et de programmes

spécifiques dédiés aux maladies rares telles que l'acromégalie.

Conclusion

L'acromégalie est une affection rare évoluant de façon insidieuse. Elle est souvent révélée dans notre contexte par des complications métaboliques. La prise en charge est rendue difficile par le retard au diagnostic et l'inaccessibilité locale au traitement.

Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt.

REFERENCE

1. Lavrentaki A, Paluzzi A, Wass JAH, Karavitaki N. **Epidemiology of acromegaly: review of population studies.** *Pituitary* 2017, 20(1):4-9.
2. Petrossians P, Daly AF, Natchev E, Maione L, Blijdorp K, Sahnoun-Fathallah M, et al. **Acromegaly at diagnosis in 3173 patients from the Liège Acromegaly Survey (LAS) Database.** *Endocr Relat Cancer* 2017, 24(10):505-18.
3. Lorcy Y. **Traitement médical de l'acromégalie.** *Ann Endocrinol* 2005, 66(1):55-8.
4. Colao A, Grasso LFS, Di Somma C, Pivonello R. **Acromegaly and Heart Failure.** *Heart Fail Clin* 2019, 15(3):399-408.
5. Diallo MM, Diallo AM, Baldé MC, Kaké A, Bah NM, Dago K, et al. **P192 Complications métaboliques de l'acromégalie : une acidocétose révélatrice.** *Diabetes Metab* 2012, 38:A76.



6. Monabeka HG, Bouenizabila E, Nsakala-Kibangou N, Mbadanga-Mupangu H, Etitiele F. Acromégalie : à propos de cinq observations. *Médecine afr noire* 1999, 46 (4) 212.
7. Ntyonga-pono MP, Nguembet AC, Agaya C. Le point sur l'acromégalie à propos du premier cas rapporté au Gabon. *Médecine Afr Noire* 1999, 46 (1) : 62-4.
8. Jaquet P. L'acromégalie : réflexions à propos du suivi de 104 patients. *Ann Endocrinol* 1998, 59(5):425.
9. Hannon AM, Frizelle I, Kaar G, Hunter SJ, Sherlock M, Thompson CJ, et al. Octreotide use for rescue of vision in a pregnant patient with acromegaly. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep* [Internet]. 20 mai 2019 [cité 9 juin 2019];2019. Disponible sur: <https://edm.bioscientifica.com/view/journals/edm/2019/1/EDM19-0019.xml>
10. Heidarpour M, Shafie D, Aminorroaya A, Sarrafzadegan N, Farajzadegan Z, Nouri R, et al. Effects of somatostatin analog treatment on cardiovascular parameters in patients with acromegaly: A systematic review. *J Res Med Sci* 2019, 24(1):29.
11. Kouamé N, N'goan-Domoua A-M, Hué A, N'gbesso R-D, Kéita AK. Adénomes hypophysaires géants. *Feuill Radiol* 2012, 52(4):210-4.