



Royaume du Maroc المملكة المغربية

كلية الطب والصيدلة  
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 2021

Thèse N°199/21

# LES COMPLICATIONS DIGESTIVES DE L'ACROMEGALIE. (À propos de 64 cas)

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 25/05/2021

PAR

Mme. SARGE SARA

Née le 14 Février 1996 à FES

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS :

Complications digestives – Acromégalie – diagnostic – Evolution

JURY

M. EL ABKARI MOHAMMED ..... PRÉSIDENT

Professeur de Gastro-entérologie

Mme. EL OUAHABI HANAN ..... RAPPORTEUR

Professeur d'Endocrinologie maladies métabolique

M. ALAOUI LAMRANI MOULAY YOUSSEF.....

Professeur de Radiologie

JUGES

Mlle. SALHI HOUDA .....

Professeur agrégé d'Endocrinologie maladies métabolique

# SOMMAIRE

---

<b>LISTES DES FIGURES</b> .....	<b>6</b>
<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>9</b>
<b>RAPPELS</b> .....	<b>12</b>
I. <b>RAPPEL EPIDEMIOLOGIQUE</b> : .....	<b>13</b>
II. <b>Rappel physiologique</b> : .....	<b>13</b>
III. <b>Etiopathogénie</b> : .....	<b>22</b>
<b>MATERIELS ET METHODES</b> .....	<b>24</b>
I. <b>Matériels d'étude</b> : .....	<b>25</b>
II. <b>Méthodes</b> : .....	<b>26</b>
III. <b>Etude statistique</b> : .....	<b>28</b>
<b>RESULTATS</b> .....	<b>29</b>
I. <b>Epidémiologie</b> : .....	<b>30</b>
1. <b>Age</b> : .....	<b>30</b>
2. <b>Sexe</b> : .....	<b>30</b>
3. <b>Origine géographique</b> : .....	<b>31</b>
II. <b>Données cliniques</b> : .....	<b>32</b>
1. <b>Antécédents personnels et familiaux des patients</b> : .....	<b>32</b>
2. <b>Mode de début, circonstances de découverte</b> : .....	<b>35</b>
3. <b>Manifestations cliniques</b> : .....	<b>36</b>
III. <b>Données paracliniques</b> : .....	<b>38</b>
A. <b>Bilan de confirmation</b> : .....	<b>38</b>
1. <b>Biologie</b> : .....	<b>38</b>
2. <b>La GH</b> : .....	<b>38</b>
3. <b>Test de freinage GH/HGPO</b> : .....	<b>39</b>
4. <b>Radiologie</b> : .....	<b>39</b>

---

B.	Bilan de retentissement :	41
1.	Retentissement endocrinien :	41
2.	Retentissement endocrânien :	42
C.	Bilan de complications :	44
1.	Type de description : les complications digestives	44
a.	Age :	44
b.	Sexe :	45
c.	Durée :	45
d.	Clinique :	46
e.	Paraclinique:	46
2.	Autres complications :	53
IV.	Formes associées :	55
V.	Traitement :	56
1.	Traitement de l'acromégalie :	56
2.	Traitement des complications digestives :	57
VI.	Evolution :	58
<b>DISCUSSION</b>		<b>60</b>
I.	Epidémiologie :	62
1.	Age :	62
2.	Sexe :	63
II.	Manifestations cliniques :	64
1.	Syndrome dysmorphique :	64
2.	Signes fonctionnels et généraux :	65
3.	Viscéralomégalie :	65
4.	Le syndrome tumoral hypophysaire :	65

---

5. Le Syndrome endocrinien :.....	66
III. Etude paraclinique :.....	68
1. Bilan biologique : .....	68
2. Bilan radiologique : .....	72
IV. Complications : .....	76
1. Complications digestives :.....	76
1.1. Système gastro-intestinal supérieur :.....	76
1.2. Système gastro-intestinal inferieur : .....	77
1.2.1. Anomalies non cancéreuses : .....	77
1.2.2. Anomalies cancéreuses (cancer du côlon) :.....	78
1.3. Explorations digestives :.....	78
1.3.1. Echographie abdominale :.....	78
1.3.2. Coloscopie :.....	80
1.3.3. FOGD :.....	81
2. Autres complications :.....	82
V. Traitement : .....	86
1. Traitement chirurgical : .....	86
2. La radiothérapie : .....	87
3. Traitement médical :.....	88
a. Analogues de la somatostatine : .....	88
b. L'antagoniste de la GH :.....	90
c. Les agonistes dopaminergiques : .....	90
d. Traitement des complications : .....	91
VI. Evolution :.....	94
<b>CONCLUSION .....</b>	<b>96</b>

---

RESUMES .....98

BIBLIOGRAPHIE.....104

## LISTES DES FIGURES

Figure 1. La GH ou somatotropine .....	14
Figure 2. Profils pulsatiles de sécrétion de GH selon le sexe .....	16
Figure 3. Profils sécrétoires selon l'âge (l'amplitude des pics diminue plus l'âge avance) (la courbe représente la concentration moyenne de GH, la zone colorée l'étendue des concentrations de GH) .....	16
Figure 4. Représentation schématique des systèmes régulateurs de la sécrétion de GH .....	17
Figure 5. Principales voies de rétrocontrôle de la GH .....	19
Figure 6. Répartition selon les tranches d'âge.....	30
Figure 7. Répartition des cas selon leur sexe. ....	30
Figure 8. Répartition des cas selon leur origine géographique. ....	31
Figure 9. Répartition selon les circonstances de découverte. ....	35
Figure 10. Répartition des cas selon le syndrome dysmorphique présenté. ....	36
Figure 11. Dosage de la GH dans notre série. ....	39
Figure 12. Résultats de l'IRM HH dans notre étude.....	40
Figure 13. Images IRM injectées: coronale T1 (A) et axiale T2 (B) : montrant un macro- adénome hypophysaire envahissant le sinus caverneux et engainant l'artère carotide interne droite. Il envahit également le plancher sellaire et la grande aile du sphénoïde droi (Service de Radiologie CHU Hassan II Fès).....	41
Figure 14. Répartition selon l'âge des acromégales ayant des complications digestives. ....	44
Figure 15. Répartition selon le sexe des patients ayant des complications digestives. .....	45
Figure 16. Signes clinique digestifs dans notre série.....	46
Figure 17. Dosage de la GH dans notre série. ....	47
Figure 18. Répartition selon les troubles du métabolisme glucidique .....	48
Figure 19. Troubles du bilan lipidique dans notre étude. ....	49
Figure 20. Troubles du métabolisme phosphocalcique dans notre série d'étude.....	49
Figure 21. Résultats de l'échographie abdominale dans notre série d'étude. ....	50
Figure 22. Résultats de la coloscopie dans notre série d'étude.....	51

---

Figure 23. coloscopie chez un patient acromégale montrant un polype colique (Service de gastroentérologie CHU Hassan II Fès).....	51
Figure 24. Résultats anatomopathologique de la résection ou biopsie des polypes...	52
Figure 25. Résultats de la FOGD dans notre étude. ....	52
Figure 26. répartition des complications cardiovasculaires.....	53
Figure 27. répartition des complications articulaires.....	54
Figure 28. Répartition des patients selon le choix thérapeutique.....	56
Figure 29. Répartition des effets secondaires des AS dans notre étude. ....	57
Figure 30. Évolution des patients opérés dans notre série.....	58
Figure 31. IRM en coupes coronales montrant une régression de la taille de l'adénome hypophysaire après un traitement par les analogues de somatostatine chez une patiente. ....	59
Figure 32. Aspect des mains chez une patiente atteinte d'acromégalie.. ....	64
Figure 33. Mains acromégales : Hypertrophie osseuse et des parties molles, élargissement des interlignes articulaires, hypertrophie des houppes phalangiennes « aspect en ancre de marine » .....	72
Figure 34. pieds acromégales : image en ancre de marine .....	73
Figure 35. Coupes frontales et coronales de l'IRM HH qui montre la présence d'un macroadénome hypophysaire avec extension supra sellaie et envahissement des 02 sinus caverneux chez un patient acromégale (Service de Radiologie CHU Hassan II Fès). ....	75
Figure 36. Stratégie de prise en charge des patients acromégales .....	93



## LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1. Répartition des patients selon leurs antécédents pathologiques.....	34
Tableau 2. Répartition des patients selon les signes fonctionnels et généraux. ....	37
Tableau 3. Valeurs d'IGF1 dans notre série d'étude. ....	38
Tableau 4. Les signes d'envahissement à l'IRM dans notre série. ....	40
Tableau 5. Retentissement endocrinien dans notre étude. ....	42
Tableau 6. Les résultats de l'examen du champ visuel au doigt dans notre série. ....	42
Tableau 7. Résultats de la mesure de l'acuité visuelle dans notre série.....	43
Tableau 8. Différentes anomalies du FO dans notre série.....	43
Tableau 9. Les signes d'envahissement à l'IRM dans notre série. ....	48
Tableau 10. Moyennes d'âges de diagnostic de complications digestives dans la littérature. ....	62
Tableau 11. Pourcentage des sexes masculin et féminin dans la littérature. ....	63
Tableau 12. La prévalence et les signes de l'acromégalie dans la littérature. ....	67
Tableau 13. la GH chez les acromégales dans la littérature. ....	69
Tableau 14. Valeurs de l'IGF 1 chez les acromégales dans la littérature.....	70
Tableau 15. Résultats de l'échographie abdominale chez les acromégales dans littérature. ....	79
Tableau 16. Résultats de la coloscopie dans la littérature. ....	81
Tableau 17. Les complications digestives de l'acromégalie dans la littérature. ....	82
Tableau 18. Les autres complications de l'acromégalie dans la littérature. ....	85
Tableau 19. l'indication de la chirurgie transsphénoïdale.....	87

# INTRODUCTION

L'acromégalie est une maladie rare, décrite pour la première fois par Pierre Marie en 1886 [1], elle est liée à l'hypersécrétion permanente non freinable d'hormone de croissance (GH : Growth Hormone), par une tumeur hypophysaire le plus souvent [2].

Cliniquement, Cette maladie se distingue par un syndrome dysmorphique acquis et par une évolution marquée par de nombreuses complications (cardiovasculaires, respiratoires, endocrâniennes, rhumatologiques et digestives...) qui conditionnent le pronostic, elles sont d'autant plus sévères que l'excès de GH a été prolongé et important [3,4].

Le diagnostic de l'acromégalie repose sur la constatation d'une concentration sérique élevée d'IGF1 (Insulin-like Growth Factor 1) et de GH non freinée par une charge en glucose (hyperglycémie provoquée orale – HGPO –).

Une fois l'hypersécrétion de GH affirmée, l'imagerie par résonance magnétique (IRM) est l'examen de référence qui permet de mettre en évidence l'adénome hypophysaire et de préciser son volume et ses expansions [9].

La stratégie thérapeutique repose sur plusieurs étapes, la chirurgie trans-sphénoïdale est souvent le traitement de première intention. En cas de contre-indication de la chirurgie, un traitement médical par les analogues de la somatostatine (AS) et/ou une radiothérapie peuvent être proposés [3].

Les complications digestives sont représentées principalement par des polypes coliques qui peuvent dégénérer par la suite, des hernies hiatales, œsophagite, gastro-duodénite ou ulcère gastrique [5].

L'une des pathologies du système gastro-intestinal provoquées par l'acromégalie est la lithiase biliaire généralement causée par des analogues des récepteurs de la somatostatine utilisés en thérapie médicale.

Le but de ce travail est d'étudier la fréquence et la particularité des complications digestives liées à l'acromégalie à travers une étude rétrospective s'étalant sur une période de 12 ans allant du janvier 2009 à décembre 2020 incluant 64 patients suivis pour une acromégalie au sein du service d'Endocrinologie, Diabétologie et Nutrition de CHU HASSAN II de Fès.

# RAPPELS

## **I. RAPPEL EPIDEMIOLOGIQUE :**

L'acromégalie est une affection rare qui touche aussi bien les hommes que les femmes (sex-ratio = 1). Sa prévalence varie entre 40 et 60 cas par million d'habitants. Son incidence annuelle est de 3 à 4 nouveaux cas par million d'habitants [10].

L'âge de début de la symptomatologie se situe généralement entre l'âge de 25 ans et 40 ans [10]. L'évolution est insidieuse, responsable d'un retard diagnostique de plusieurs années [10] (4 à 10 ans après le début supposé de la pathologie), en moyenne vers l'âge de 40 ans [3].

La gravité, due aux complications : 60 % par des complications cardiovasculaire, 25 % par l'insuffisance respiratoire et 15 % par les cancers [11,12-13]

## **II. Rappel physiologique :**

### **L'hormone de croissance (GH) :**

- La GH ou la somatotropine est pour 70 à 75 % synthétisée sous la forme d'une chaîne polypeptidique de 191 acides aminés d'un poids moléculaire de 22 Kda, et d'un poids moléculaire de 20 Kda pour les 5 à 10 % restant, Les 2 formes de 20 et 22 Kda sont codées par un seul gène GH-1 ou hGH N (h= human N=normal) porté par le bras long du chromosome 17 (Figure1). Il s'agit d'une hormone synthétisée par les cellules somatotropes, représentant 40% des cellules antéhypophysaires, situées dans les ailerons latéraux de l'adénohypophyse [16].

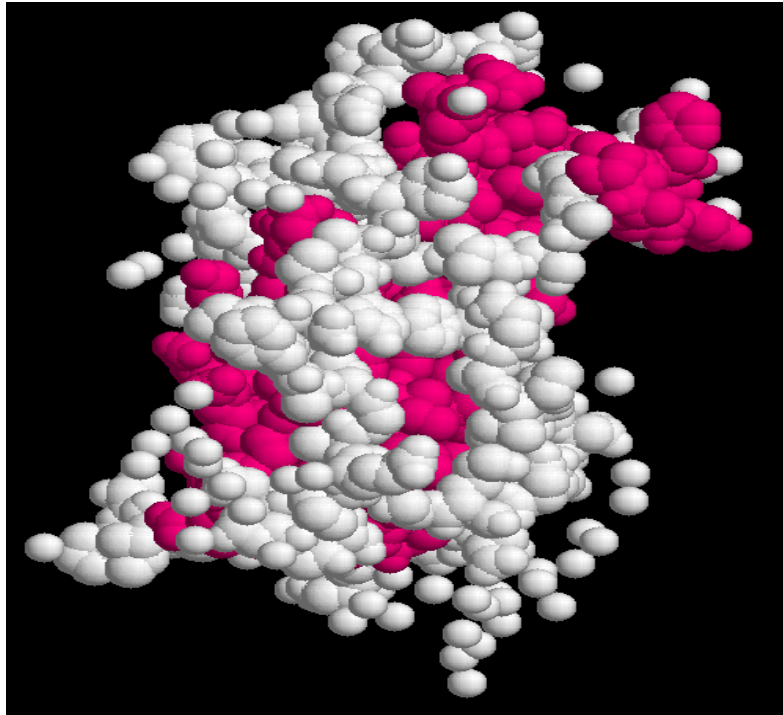


Figure 1. La GH ou somatotropine [16].

a. Sécrétion de la GH :

- Après sa biosynthèse dans le réticulum endoplasmique et sa maturation dans l'appareil de Golgi des cellules somatotropes, la GH est stockée dans des granules sécrétoires en attente du stimulus de libération.
- Par exocytose, la GH est libérée de façon pulsatile dans le flux sanguin avec un pic de grande amplitude plusieurs heures après le début du sommeil [17].
- La sécrétion de GH est variable en fonction de plusieurs facteurs :
  - L'âge : La fréquence des pulsations est maximale chez le nouveau-né, passe par un nadir dans la période antépubertaire et s'accélère pour culminer en fin de puberté où les taux sont triplés, puis diminue ensuite avec le vieillissement.

- Le sommeil : Chez l'enfant et l'adulte jeune, le pic de sécrétion nocturne atteint jusqu'à 4 ng/ml 1 à 2 heures après le début du sommeil profond puis il existe d'autres pics plus faibles voire même indétectables par les dosages radio immunologiques courants.
- Le sexe : En période menstruelle la sécrétion de GH est de 50% supérieure à celle des hommes du même âge sans doute en relation avec les concentrations d'œstradiol plasmatique
- Le jeûne : La sécrétion de GH est maximale le matin à jeun conséquence probable de la réduction du rétrocontrôle négatif exercé par l'IGF1 ;
- La composition corporelle : Le taux de sécrétion baisse quand l'IMC augmente.



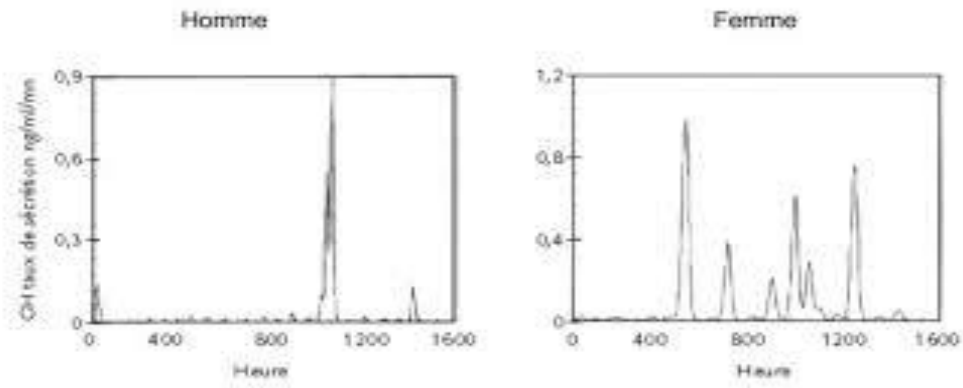


Figure 2. Profils pulsatiles de sécrétion de GH selon le sexe [17].

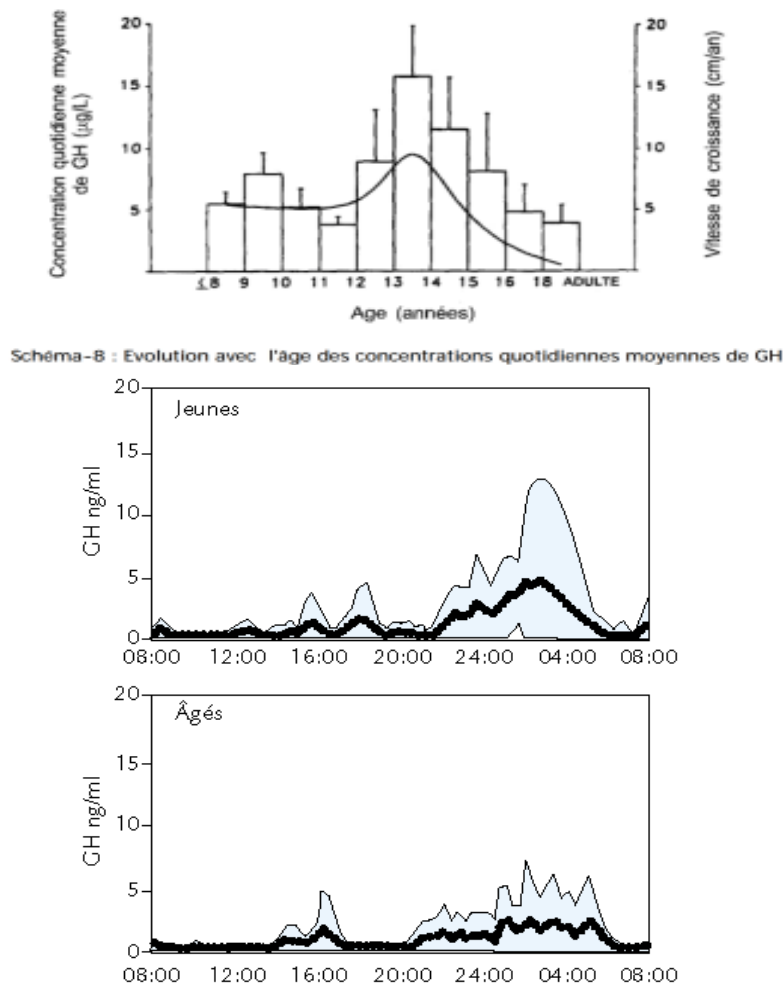


Figure 3. Profils sécrétoires selon l'âge (l'amplitude des pics diminue plus l'âge avance) (la courbe représente la concentration moyenne de GH, la zone colorée l'étendue des concentrations de GH) [17].

### b. Régulation de la sécrétion de GH :

La sécrétion de GH est régulée par différents facteurs :

- Les neurohormones : L'hypothalamus sécrète 2 neurohormones qui modulent la sécrétion de GH par leur action antagoniste (Figure 4) [16,17]:
  - La GHRH (growth hormone releasing hormone) ou somatocrine : stimulatrice, synthétisée au niveau des noyaux arqué et ventromédian de l'hypothalamus, d'une manière pulsatile et selon un cycle circadien avec un maximum durant le sommeil lent.
  - La somatostatine ou SRIF (somatotropin release inhibiting factor) : synthétisée au niveau du noyau arqué et du noyau para ventriculaire de l'hypothalamus, elle inhibe la libération de GH mais pas sa synthèse et elle inhibe la sécrétion de TSH, insuline et glucagon dont les effets métaboliques interviennent dans la régulation de la sécrétion de l'hormone de croissance.

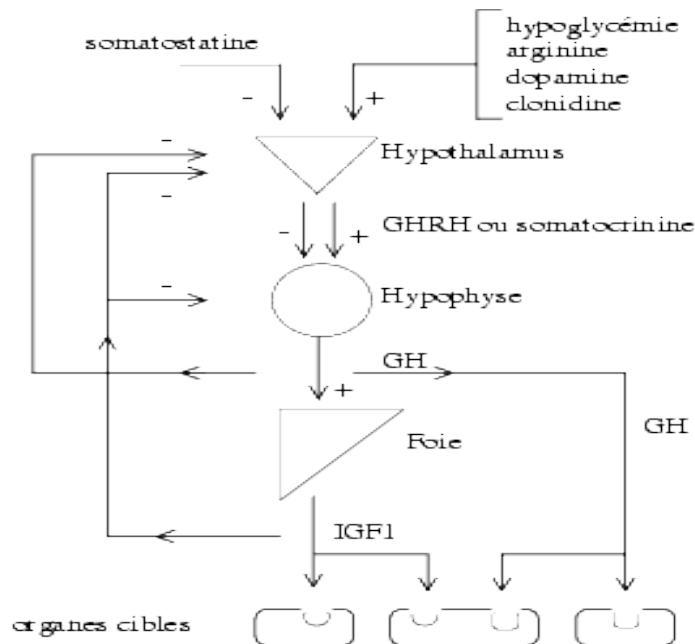


Figure 4. Représentation schématique des systèmes régulateurs de la sécrétion de GH [16,17].

- 
- D'autres protéines jouent aussi un rôle dans la régulation de la sécrétion de GH [16, 17,18] :
    - La ghréline : protéine d'origine gastrique, joue un rôle de stimulation de la GHRH et d'inhibition de la somatostatine. Elle a des effets additifs avec la GHRH et la TRH. Cette protéine a également été retrouvée dans le noyau arqué de l'hypothalamus.
    - La galanine : peptide isolé dans l'intestin, elle stimule la sécrétion de GHRH et donc de GH.
    - L'acétylcholine : active la sécrétion de GH en inhibant la somatostatine.
    - Le neuropeptide Y (NPY), catécholamines : inhibent la sécrétion de GH et stimulent celle de la somatostatine.
    - La leptine : stimule la sécrétion de GH en inhibant la NPY.
    - Enfin il existe d'autres régulateurs de la sécrétion de GH : tels que les hormones thyroïdiennes, les hormones sexuelles, les glucocorticoïdes, l'insuline et le glucagon.
  - c. **Rétrocontrôle de la sécrétion de GH :**
    - IGF1 exerce un rétrocontrôle négatif sur la sécrétion de GH au niveau de l'hypophyse et de l'hypothalamus.
    - Le glucose stimule la somatostatine, et les acides gras inhibent la GHRH (figure 5) [16].

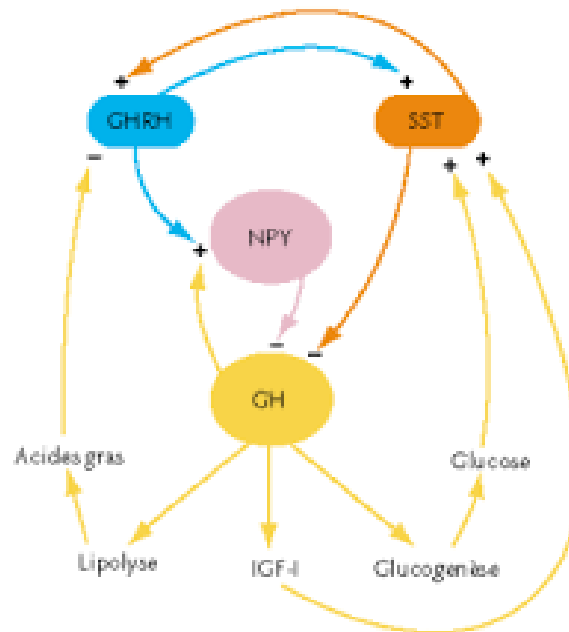


Figure 5. Principales voies de rétrocontrôle de la GH [16].

#### d. Actions de la GH :

La GH a plusieurs propriétés métaboliques : elle stimule l'anabolisme protéique, la lipolyse et la néoglucogénèse.

Sa demi-vie est de 20 min. Elle permet également au niveau hépatique la synthèse de son effecteur l'IGF1, en réponse à la liaison à son récepteur spécifique [18].

### Insulin-like growth factor (IGF1)

#### - Structure :

L'IGF1 est un peptide de 70 acides aminés, synthétisé à 80% au niveau hépatique et à un moindre niveau par les adipocytes, les muscles et le tissu osseux. Il permet la différenciation et la prolifération cellulaires. Il agit comme un facteur de croissance squelettique [10].

Comme la GH, il possède un rôle anabolisant sur le métabolisme protéique et une action lipolytique et hypoglycémiant [10].

Grâce à sa liaison à sa protéine porteuse l'IGFBP3 (IGF Binding Protein 3) principalement, et à un autre peptide l'ALS (Acid Labile Subunit), l'IGF1 a une demi-vie plus allongée de 12 à 15 heures au lieu de 5 à 10 minutes pour l'IGF1 libre. Cette propriété est intéressante en pratique clinique : le dosage de l'IGF1 contrairement à celui de la GH, fournit des résultats stables à différents temps de prélèvements [10,11].

- **Synthèse/sécrétion :**

Le premier agent régulateur de la sécrétion d'IGF-1 est l'hGH : celle-ci augmente la transcription et la synthèse d'ARNm au niveau hépatique, et contrôle l'expression du gène IGF-1 situé sur le chromosome 12.

Ainsi, des pics plasmatiques d'IGF-1 sont observés 3 à 9 heures après injection d'hGH.

L'IGF-1 participe au rétrocontrôle négatif de la sécrétion d'hGH au niveau hypothalamique en stimulant la sécrétion de somatostatine et en inhibant celle de la growth hormone releasing hormone (GHRH).

- **Capacité de sécrétion dépend de :**

L'apport nutritionnel calorique et/ou protidique (le jeûne et la nutrition en particulier protidique entraînent une diminution rapide de l'IGF1 circulant). Il est aussi lié à l'âge (augmentation d'IGF1 à la puberté) [11].

## La somatostatine

- La somatostatine est un peptide qui circule sous deux formes actives :
  - Une de 28 acides aminés, centrale, produite au niveau de certains noyaux hypothalamiques et une autre de 14 acides aminés, périphérique, produite au niveau du tractus digestif (cellules gastriques, duodénales et pancréatiques) [20].
  - C'est une neurohormone qui agit via des récepteurs transmembranaires, couplés à une protéine G, dont on connaît cinq sous-types et des variantes : de SSTR1 à SST-R5 [20,21].
  - La fixation de la somatostatine sur son récepteur active plusieurs voies de signalisation intracellulaire permettant son action physiologique.

### III. Etiopathogénie :

#### A. Acromégalie d'origine hypophysaire +++ :

L'acromégalie est liée à une hypersécrétion d'hormone de croissance GH dans la majorité des cas due à un adénome hypophysaire (plus de 95 % des cas). Celui-ci peut être uniquement somatotrope (60%), parfois mixte associant hypersécrétion de GH et prolactine le plus souvent, ou GH et TSH plus rarement. Une sécrétion mixte de GH et de gonadotrophines ou d'ACTH est exceptionnelle [9, 22,23].

L'adénome somatotrope peut s'inscrire dans une forme syndromique telle que :

- Le syndrome de McCune–Albright qui est en rapport avec une mutation somatique activatrice de la sous unité alpha de la protéine Gs et qui associe une dysplasie fibreuse osseuse multiple, une puberté précoce, des taches café–au–lait et un adénome somatotrope [24].
- La néoplasie endocrinienne multiple de type 1 (NEM1) liée à une mutation germinale du gène de la ménine associant une hyperparathyroïdie primaire, une tumeur endocrine digestive, un adénome hypophysaire et un adénome surrénalien [25].
- Le complexe de Carney lié à une mutation germinale de la sous–unité régulatrice 1– alpha de la protéine kinase A comprenant une hyperplasie micronodulaire pigmentée bilatérale des surrénales (à l'origine d'un hypercorticisme ACTH–indépendant), des myxomes cutanés et/ou cardiaques, une tumeur thyroïdienne et/ou mammaire et/ou gonadique et un adénome hypophysaire [26].

Enfin, certaines mutations ont été décrites comme responsables de formes familiales d'adénome somatotrope, par exemple le syndrome FIPA (familial isolated pituitary adenomas) lié à une mutation du gène AIP (Aryl Hydrocarbon Receptor Interacting Protein) à rechercher de façon systématique devant un patient jeune atteint d'une lésion hypophysaire agressive (macroadénome hypophysaire) [9].

## **B. Acromégalie extra hypophysaire :**

L'acromégalie peut exceptionnellement être secondaire à une hypersécrétion de somatolibérine GHRH eutopique, d'origine hypothalamique (gangliocytome, hamartome, choristome, gliome. . .) ou plus souvent ectopique, périphérique (tumeur endocrine pancréatique ou bronchique, de type carcinoïde) stimulant l'hypophyse normale, conduisant à une hypersécrétion secondaire de GH [27,28].

Une hypersécrétion de GH a également été observée à partir d'un adénome hypophysaire ectopique (sinus sphénoïdal, os temporal pétreux, cavité nasopharyngée), ou à partir d'une tumeur périphérique (tumeur pancréatique de type insulaire ou lymphome) [27,28].



# MATERIELS ET METHODES

## **I. Matériels d'étude :**

### **1. Type d'étude :**

Il s'agit d'une étude rétrospective s'étalant sur une période de 12ans allant du janvier 2009 à décembre 2020.

### **2. Population d'étude :**

Nous avons inclus 64 patients hospitalisés et suivis pour la prise en charge d'une acromégalie au sein du service d'Endocrinologie, Diabétologie et Nutrition de CHU HASSAN II de Fès.

#### **a. Lieu d'étude et durée d'étude :**

Nous avons procédé au recrutement des malades hospitalisés et suivis au service d'Endocrinologie, Diabétologie et Nutrition du CHU HASSAN II de Fès sur période de 12ans allant du Décembre 2009 au Décembre 2020.

#### **b. Critères d'inclusion :**

- Patients ayant été hospitalisés au service d'Endocrinologie du CHU HASSAN II de Fès chez qui la confrontation des critères cliniques, biologiques ou radiologiques a permis de conclure au diagnostic d'une acromégalie.
- Patients non perdus de vue au cours de suivi.

#### **c. Critères d'exclusion :**

- Les patients dont les dossiers étaient incomplets.
- Les patients perdus de vue au cours du suivi.
- Les patients qui n'ont pas bénéficié des explorations telles : coloscopie, échographie abdominale.

## II. Méthodes :

Nous avons procédé au recrutement des malades à partir :

- Les registres d'hospitalisation des malades du service.
- Dossiers médicaux des malades du service d'Endocrinologie sur le système Hosix.

Les données des dossiers ont été collectées et notées sur une fiche d'exploitation établie à l'avance (Annexe 1), puis intégrées dans une base de données informatique.

### 1. Paramètres étudiés :

Pour chaque dossier nous avons étudié :

#### a. Données démographiques :

L'identité, l'âge, sexe, l'origine géographique, la situation familiale.

#### b. Antécédents personnels :

HTA, diabète, néoplasie, NEM, autres.

#### c. Antécédents gynéco-obstétricaux :

Age de la ménarche, troubles du cycle menstruel (spanioménorrhée, aménorrhée, métrorragies, ménorragies), ménopause.

#### d. Antécédents familiaux : Néoplasies familiale connue, cas similaires dans la famille.

#### e. Mode de début, circonstances de découverte :

Découverte fortuite lors d'un examen radiologique, syndrome tumoral hypophysaire, syndrome dysmorphique, complications.

**f. Données cliniques :**

- Syndrome dysmorphique : Acrofacial, des extrémités, du rachis, du thorax, des téguments, organomégalie.
- Signes fonctionnels et généraux : Fatigabilité musculaire, Tendance dépressive, Paresthésies des extrémités, Asthénie, Céphalées (indépendantes du syndrome Tm hypophysaire), Syndrome du canal carpien, Arthralgies.
- Syndrome tumoral hypophysaire : céphalées, troubles visuels, autres.

**g. Données biologiques :****- Bilan de confirmation :**

IGF1, GH, cycle de GH, test de freinage de la GH par l'HGPO

**- Bilan de retentissement :**

NFS, glycémie à jeun, hémoglobine glyquée, bilan lipidique, calcémie, calciurie, phosphorémie, parathormonémie.

**h. Bilan morphologique :**

Imagerie par résonance magnétique (IRM) hypothalamo-hypophysaire ; scanner CTAP.

**i. Bilan des complications :**

Complications digestives : coloscopie, échographie abdominale ; FOGD...

Complications cardiovasculaires : HTA, ETT ;

Complications respiratoires : exploration fonctionnelle respiratoire (Polysomnographie) et des gaz du sang.

Complications endocriniennes : Echographie cervicale

**j. Formes associées :**

NEM 1, complexe de carney, Syndrome de Mc Cune Albright, neurofibromatose 1, neurofibromatose 2.

**k. Modalités du traitement :**

- Traitement chirurgical (indication, évolution en post opératoire)
- Traitement médicamenteux (Indications, choix de la molécule, effets secondaires)
- Radiothérapie (Type, Nombres de cure, durée)

**l. Evolution :**

- Clinique : régression du syndrome dysmorphique, disparition du syndrome tumoral.
- Biologique : normalisation de l'IGF1,
- Imagerie : la disparition, la régression, la stabilisation ou l'augmentation de la taille tumorale.

**III. Etude statistique :**

Le codage et le traitement des données collectées ont été réalisés par le logiciel Excel et l'étude statistique a été réalisée grâce au logiciel SPSS version 25 pour programme Windows, faisant appel à une analyse descriptive : sommes, pourcentages, moyennes et extrêmes.

# RESULTATS

## I. Epidémiologie :

### 1. Age :

L'âge moyen de nos patients était de 47,93 ans avec des extrêmes allant de 23 à 75ans et un écart type de 10,89. Un maximum de fréquence est observé dans la tranche d'âge comprise entre 41 et 60ans soit un pourcentage de 59,38%.

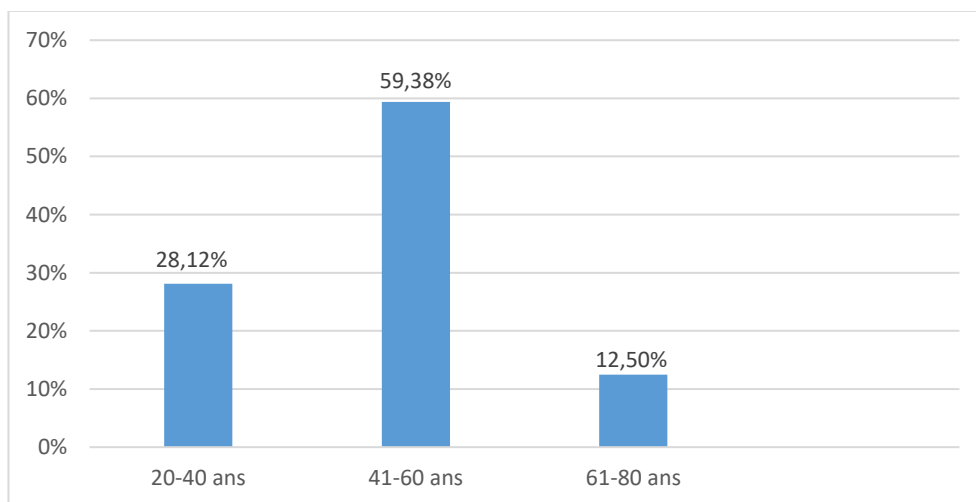


Figure 6. Répartition selon les tranches d'âge.

### 2. Sexe :

Dans notre série d'étude, 44 patients étaient de sexe féminin, soit 68,75% des cas, et 20 patients étaient de sexe masculin soit 31,25% des cas.

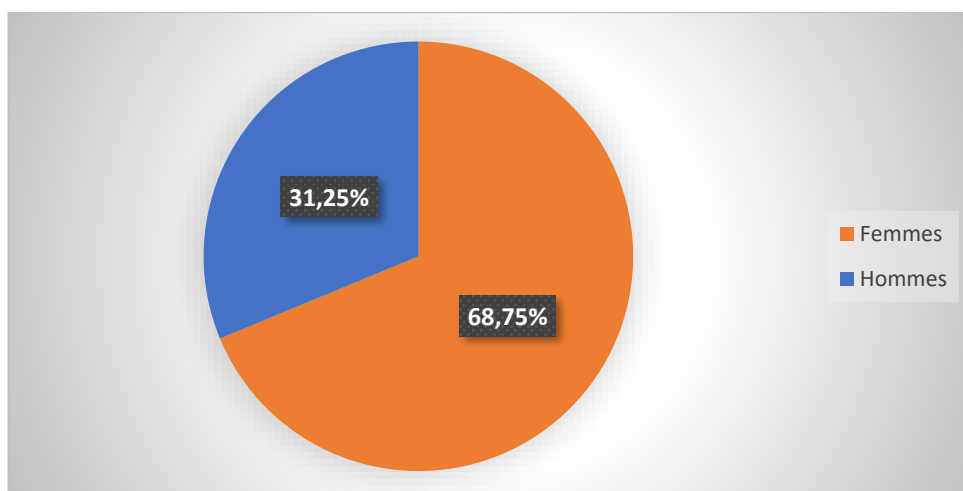


Figure 7. Répartition des cas selon leur sexe.

### 3. Origine géographique :

La majorité de nos patients soit 39,06% étaient de la ville de Fès, 12,5% étaient de Meknès, 7,81% étaient de Taounat, et 40,63% des patientes provenaient d'autres villes.

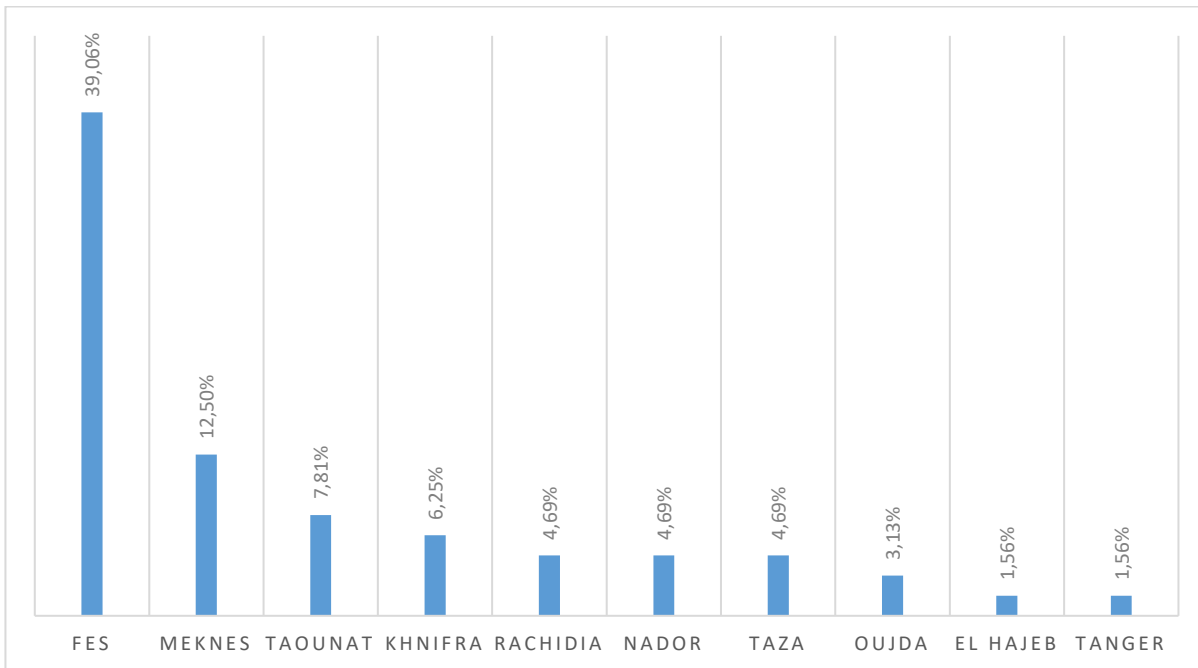


Figure 8. Répartition des cas selon leur origine géographique.



## II. Données cliniques :

### 1. Antécédents personnels et familiaux des patients :

#### a. Antécédents personnels :

Dans notre série d'étude 50% de nos patients n'avaient aucun antécédent pathologique notable.

#### - Antécédents médicaux :

3,1% avaient une cardiopathie

20,31% avaient un diabète

15,6% avaient une hypertension artérielle

Des antécédents de (dyslipidémie, hernie, syndrome dépressif, asthme, anémie, SAOS, polyarthralgies) ont été observés chacun respectivement chez 1,5% des cas

Des antécédents d'autres néoplasies endocriniennes (Tumeurs neuroendocrines digestives, HPTP, tumeurs surrenaliennes) ont été observés chez un seul patient soit 1,5% des cas.

- Antécédents chirurgicaux : 3,1% ont été opérés pour un fibrome utérin

- Antécédents toxiques : 7,8% avaient un antécédent de tabagisme chronique.

#### - Antécédents gynéco-obstétricaux :

#### - Ménarche :

L'âge moyen de la ménarche était de 13,38 ans avec un minimum de 12 ans et un maximum de 15 ans.

#### - Cycle menstruel :

Dans notre série d'étude :

- 43,75% des patientes étaient ménopausées

- 22,7% avaient un cycle régulier

- 20,45% avaient une aménorrhée primaire.
- 4,54% avaient des spanioménorrhées
- 2,27% avait des métrorragies et 2,27% avait des ménorragies.

**b. Antécédents familiaux :**

Dans notre série : un antécédent d'acromégalie dans la famille été noté chez une seule patiente ; Il s'agissait d'une patiente âgée de 25 ans ayant une tante paternelle suivie pour une acromégalie sur un adénome hypophysaire opéré et irradié.

- Un autre patient avait un cousin suivi pour adénome hypophysaire non sécrétant
- Aucun patient n'avait un antécédent familial de : NEM 1, complexe de carney, Syndrome de Mc Cune Albright, neurofibromatose 1, neurofibromatose 2.

**Tableau 1. Répartition des patients selon leurs antécédents pathologiques.**

Antécédents pathologiques		Pourcentage %
Personnels :		
Médicaux	Diabète	20,31%
	Hypertension artérielle	15,6%
	Cardiopathies	3,1%
	Hernie	1,56%
	SAOS	1,56%
	Polyarthralgies	1,56%
	Néoplasies endocriniennes	1,56%
Chirurgicaux	Fibrome	3,1%
Toxiques	Tabagisme	7,8%
Gynéco- obstétricaux	Ménopause	43,75%
	Cycle régulier	22,7%
Familiaux	Acromégalie	1,56%
	Adénome hypophysaire non sécrétant	1,56%

## 2. Mode de début, circonstances de découverte :

Dans notre série d'étude l'acromégalie a été découverte devant un syndrome dysmorphique dans 76,56% des cas et dans 35,93% des cas devant un syndrome tumoral hypophysaire.

25% de nos patients ont été découverts à l'occasion de survenue des complications, tandis que la maladie a été découverte devant un incidentalome hypophysaire chez un seul patient soit 1,56% des cas.

L'acromégalie a été découverte lors d'un bilan de NEM chez un patient suivi pour des tumeurs neuroendocrines du pancréas sous surveillance, une hyperplasie surrénalienne unilatérale sous supplémentation en hydrocortisone, un adénome hypophysaire mixte à GH et à prolactine soit 1,56% des cas.

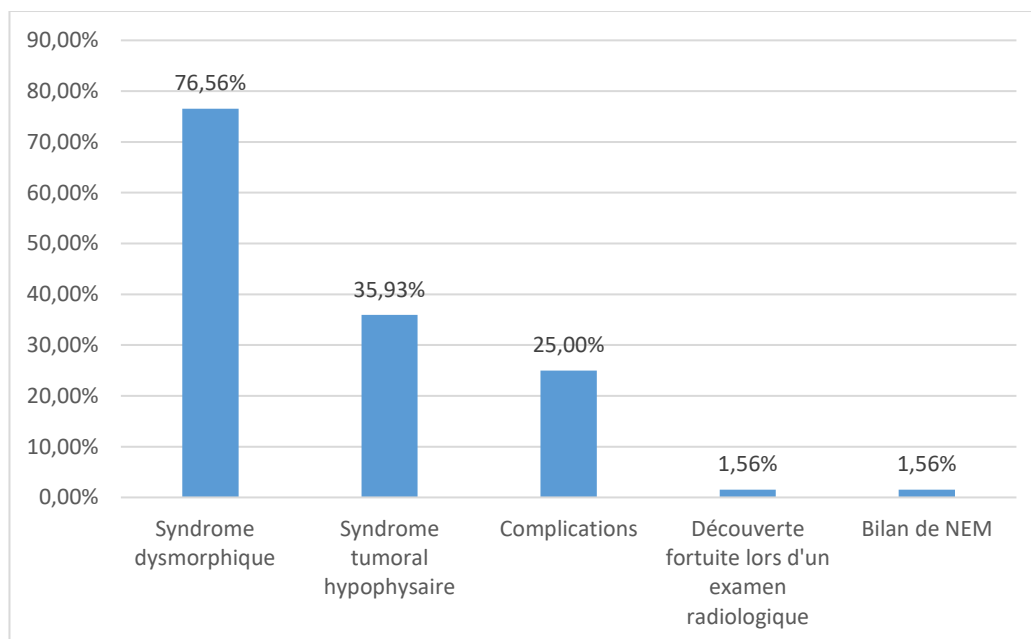


Figure 9. Répartition selon les circonstances de découverte.

### 3. Manifestations cliniques :

#### a. Syndrome dysmorphique :

Dans notre série, 96,75% des patients avaient un syndrome dysmorphique acrofacial :

- 26,56% avaient un syndrome dysmorphique des extrémités ;
- 70,19% avaient un syndrome dysmorphique facial dont 10,93% avaient un syndrome dysmorphique des téguments.

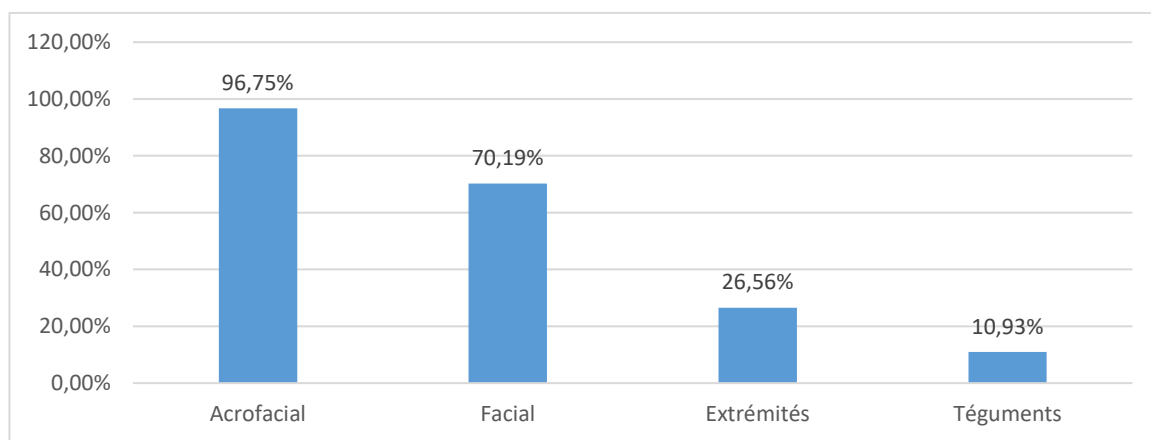


Figure 10. Répartition des cas selon le syndrome dysmorphique présenté.

#### b. Signes fonctionnels et généraux :

Dans notre étude, 60,94% des cas avaient des signes fonctionnels et généraux, dont 31,25% des patients avaient des arthralgies, 25% des patients souffraient de céphalées indépendantes du syndrome tumoral hypophysaire, 15,62% des patients souffraient d'une asthénie, 6,25% des patients avaient un syndrome du canal carpien, 4,68% des patients avaient des tendances dépressives, et 4,68% des patients avaient des paresthésies des extrémités, 39,06% des patients ne présentaient aucun signe fonctionnel ou général pathologique.

**Syndrome tumoral hypophysaire :**

- 30 de nos patients présentaient des céphalées, soit 46,87% des cas ;
- 26 de nos patients présentaient des troubles visuels, soit 40,62% ;

**Syndrome endocrinien :**

Dans notre série : 23,43% de nos patients avaient des signes d'insuffisance gonadotrope, 18,75% avaient des signes d'une insuffisance corticotrope, 17,18% avaient des signes d'insuffisance thyroïdienne.

**Tableau 2. Répartition des patients selon les signes fonctionnels et généraux.**

Signes fonctionnels et généraux	Pourcentages %
Aménorrhée	20,45%
Spanioménorrhées	4,54%
Métrorragies	2,27%
Ménorragies	2,27%
Arthralgies	31,25%
Céphalées	25%
Asthénie	15,62%
Syndrome de canal carpien	6,25%
Dépression	4,68%
Paresthésies des extrémités	4,68%
<b>Syndrome tumoral hypophysaire :</b>	<b>65,62%</b>
Céphalées	46,87%
Troubles visuels	40,62%
<b>Syndrome endocrinien :</b>	<b>40,62%</b>
Signes d'insuffisance gonadotrope	23,43%
Signes d'une insuffisance corticotrope	18,75%
Signes d'insuffisance thyroïdienne	17,18%

### III. Données paracliniques :

#### A. Bilan de confirmation :

##### 1. Biologie :

##### a. L'IGF1 :

Dans notre étude l'IGF1 a été interprété selon l'âge et le sexe :

Pour les patients entre 21 et 40 ans : la valeur moyenne d'IGF1 est de 924,34 ng/ml, pour les patients de 41 à 60 ans la valeur moyenne est de 814,25 ng/ml et pour les patients dont l'âge est supérieur à 60 ans la valeur est de 567,61 ng/ml.

La moyenne d'IGF1 dans notre étude est de 818,61 ng/ml avec des extrêmes allant de 227 à 2000 ng/ml.

**Tableau 3. Valeurs d'IGF1 dans notre série d'étude.**

<u>Age</u>	<u>Minimum</u>	<u>Maximum</u>	<u>Moyenne</u>
21-40 ans	227 ng/ml	2000 ng/ml	924,34 ng/ml
41-60 ans	243 ng/ml	1472 ng/ml	814,25 ng/ml
61-80 ans	239 ng/ml	637 ng/ml	567,61 ng/ml

##### 2. La GH :

Dans notre série d'étude 56 patients avaient un taux de GH augmenté  $> 1\mu\text{g/l}$ , soit 87,5% des cas et 8 patients avaient un taux de GH normal  $< 1\mu\text{g/l}$ , soit 12,5% des cas.

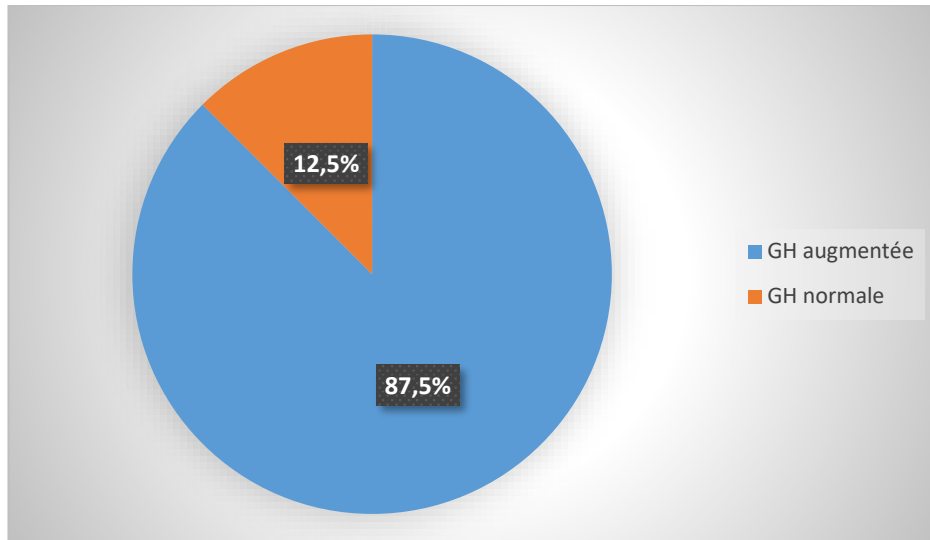


Figure 11. Dosage de la GH dans notre série.

### 3. Test de freinage GH/HGPO :

Le test de freinage GH/HGPO a été réalisé chez 64,07% des cas :

- la GH était non freinable chez tous les patients ;

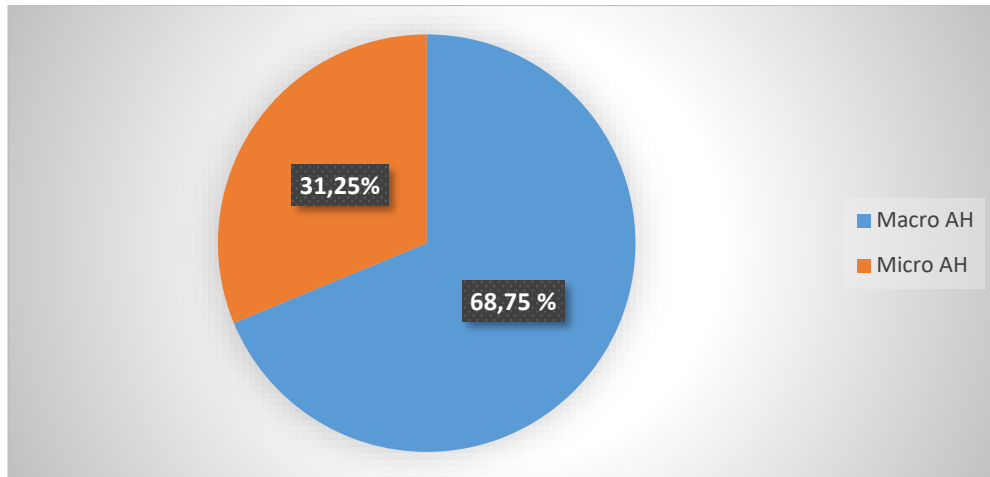
### 4. Radiologie :

#### IRM-HH :

Une IRM hypothalamo- hypophysaire réalisée chez tous les patients a permis d'objectiver l'adénome hypophysaire, de préciser ses rapports ; la présence ou non d'un envahissement des structures adjacentes.

- La totalité de nos patients a bénéficié d'une IRM hypothalamo-hypophysaire montrant un macro adénome hypophysaire (> 10mm) dans 68,75% des cas et un micro adénome hypophysaire ( $\leq$  10mm) dans 31,25% des cas.





**Figure 12. Résultats de l'IRM HH dans notre étude.**

- La taille initiale des adénomes varie entre 4 et 70 mm avec une moyenne de 28,41 mm.
- Chez 64 patients suivis pour un macroadénome, un envahissement des structures adjacentes intéresse 43 cas soit un pourcentage de 67,18%.

**Tableau 4. Les signes d'envahissement à l'IRM dans notre série.**

Signe d'envahissement à l'IRM	Nombre de cas	Pourcentage %
Extension supra-sellaire	17	26,56%
Compression du chiasma optique	22	34,37%
Envahissement du sinus caverneux	1	1,56%
Envahissement du sinus sphénoïdal	3	4,68%

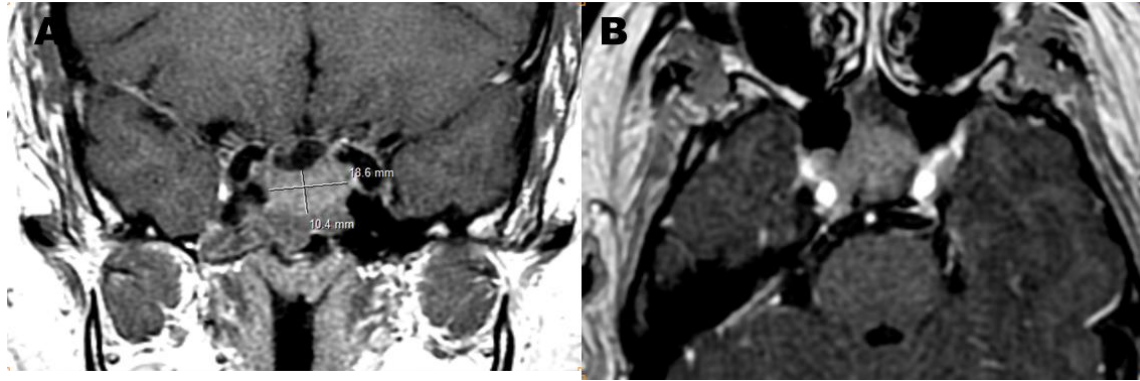


Figure 13. Images IRM injectées : coronale T1 (A) et axiale T2 (B) : montrant un macro-adénome hypophysaire envahissant le sinus caverneux et engainant l'artère carotide interne droite. Il envahit également le plancher sellaire et la grande aile du sphénoïde droit (Service de Radiologie CHU Hassan II Fès)

## B. Bilan de retentissement :

### 1. Retentissement endocrinien :

- Axe gonadotrope : Le dosage de la FSH et la LH associées à l'œstradiol ont été réalisés chez toutes les femmes. Tandis que les hommes ont bénéficié d'un dosage de la testostérone associée à la FSH et la LH, une insuffisance gonadotrope a été retrouvée chez 23,43% de la population.
- Axe corticotrope : les patients de notre série ont bénéficié d'un dosage du cortisol de 8h de base. Une insuffisance corticotrope a été notée chez 11 patients soit 17,18% des cas.
- Axe thyroïdienne : un dosage de T4 libre a été réalisé chez tous les patients qui a révélé une insuffisance thyroïdienne chez 10 patients soit 15,62% des cas.

**Tableau 5. Retentissement endocrinien dans notre étude.**

Retentissement endocrinien	Nombre de cas	Pourcentage %
Axe gonadotrope	15	23,43%
Axe corticotrope	11	17,18%
Axe thyroïdienne	10	15,62%

## 2. Retentissement endocrânien :

### - Champs visuel :

Un examen du champ visuel a été réalisé chez l'ensemble des patients. Les différentes anomalies retrouvées sont regroupées dans le tableau ci-dessous.

**Tableau 6. Les résultats de l'examen du champ visuel au doigt dans notre série.**

Anomalies du champ visuel	Nombre de cas	Pourcentage %
Amputation de l'hémichamp temporal des 2 cotés	5	7,81
Amputation de l'hémichamp temporal gauche	2	3,12
Amputation de l'hémichamp temporal droit	2	3,12
Champ visuel normal	55	85,93%

- **Acuité visuelle :**

Une mesure de l'acuité visuelle a été réalisée chez tous nos patients, des deux yeux séparément en utilisant l'échelle de Monoyer. Cet examen permet de chiffrer l'acuité visuelle de loin à 5m et de près à 33cm.

**Tableau 7. Résultats de la mesure de l'acuité visuelle dans notre série.**

Acuité visuelle	Nombre de cas	Pourcentage%
Acuité visuelle conservée	38	56,38%
Acuité visuelle diminuée	26	40,62%

- **Fond d'œil :**

Un examen de fond d'œil a été réalisé chez 48 patients (soit 75%), il est revenu:

- Normal chez 33 patients soit 51,57% des cas.
- Anormal chez 15 patients soit 23,43% des cas.

Ci-dessous un tableau regroupant les différentes anomalies du FO rencontrées chez nos patients.

**Tableau 8. Différentes anomalies du FO dans notre série.**

Résultats de l'examen de fond d'œil	Nombre de cas	Pourcentage%
Anomalie non précise	5	7,81%
Neuropathie optique rétrobulbaire	1	1,56%
Pâleur papillaire	7	10,93%
Œdème papillaire	2	3,12%
Fond d'œil normal	33	51,57%

## C. Bilan de complications :

### 1. Type de description : les complications digestives

Dans notre série 25% avaient des complications digestives :

#### a. Age :

L'âge moyen des patients acromégaux ayant des complications digestives était de 53,18 ans avec des extrêmes allant de 40 à 68 ans et un écart type de 6,98. Un maximum de fréquence était observé dans la tranche d'âge comprise entre 40 et 50 ans (43,75%).

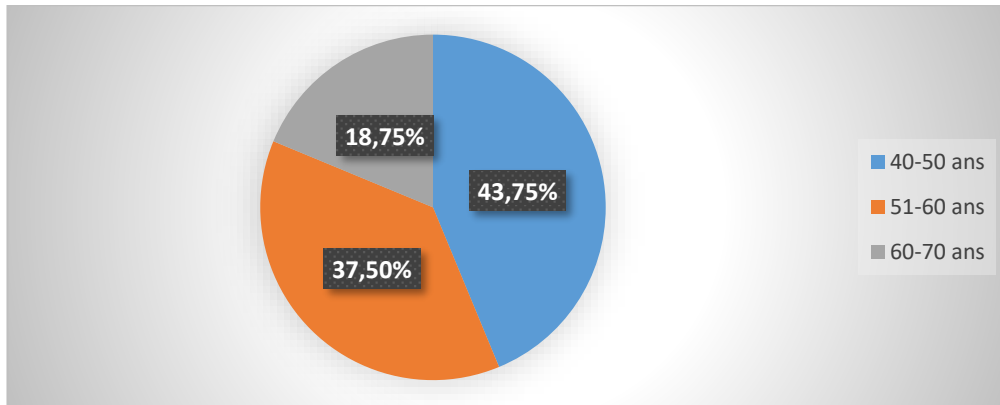


Figure 14. Répartition selon l'âge des acromégaux ayant des complications digestives.

**b. Sexe :**

Dans notre étude la majorité des patients présentant des complications digestives étaient de sexe féminin, soit 81,25% des cas et 18,75% étaient de sexe masculin.

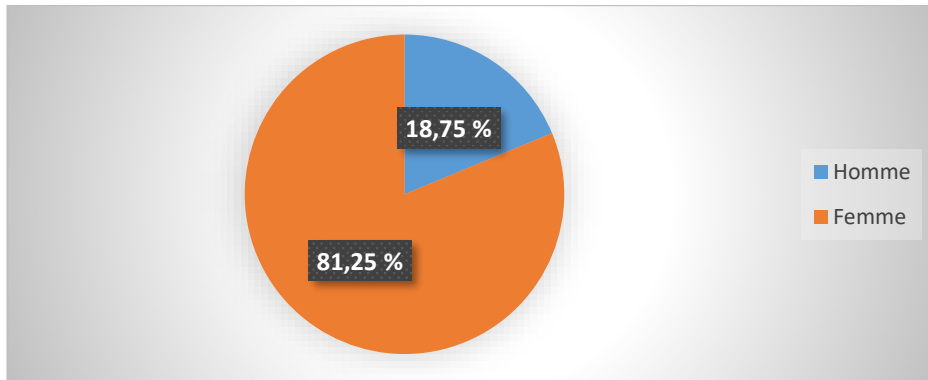


Figure 15. Répartition selon le sexe des patients ayant des complications digestives.

**c. Durée :**

La durée moyenne d'évolution de la maladie des patients ayant présenté des complications digestives était  $8,86 \pm 5,1$  ans.

**d. Clinique :**

Dans notre étude 20,43% des patients avaient une constipation, 15% avaient des brûlures d'estomac, 9,5% avaient des douleurs abdominales et 5,68% avaient des ballonnements.

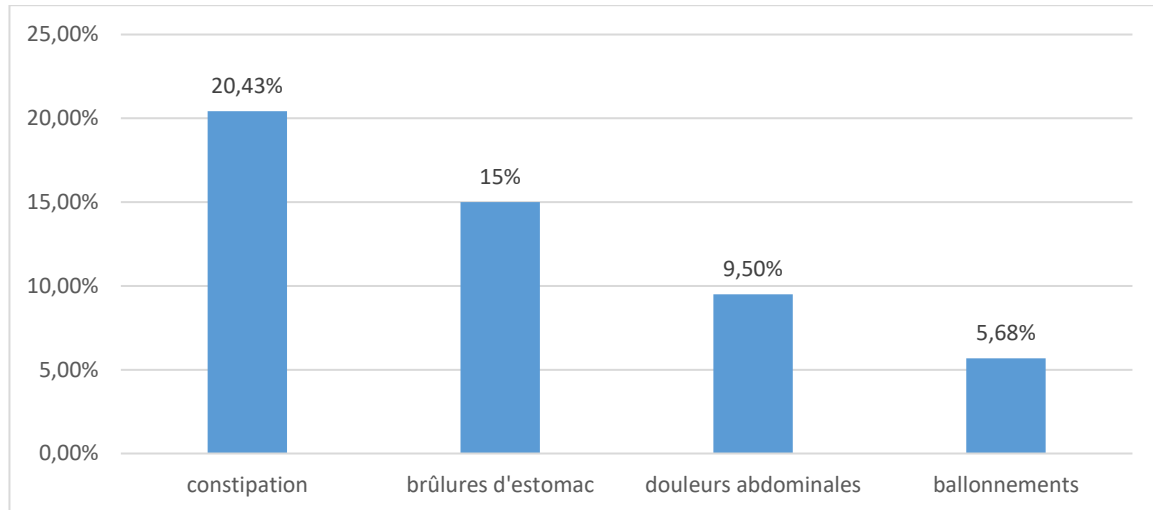


Figure 16. Signes clinique digestifs dans notre série.

**e. Paraclinique :****e-1 -Bilan de confirmation de l'acromégalie :****Biologie :****1. L'IGF1 :**

La totalité de nos patients avaient un taux d'IGF1 augmenté, dont la moyenne était de 731,41 ng/ml. Avec des extrêmes allant de 227 à 2000 ng/ml et un écart type de 437,73 ng/ml.

## 2. La GH :

Dans notre série d'étude 13 patients avaient un taux de GH augmenté  $> 1\mu\text{g/l}$ , soit 86,66% des cas et 2 patients avaient un taux de GH normale  $< 1\mu\text{g/l}$ , soit 13,33% des cas.

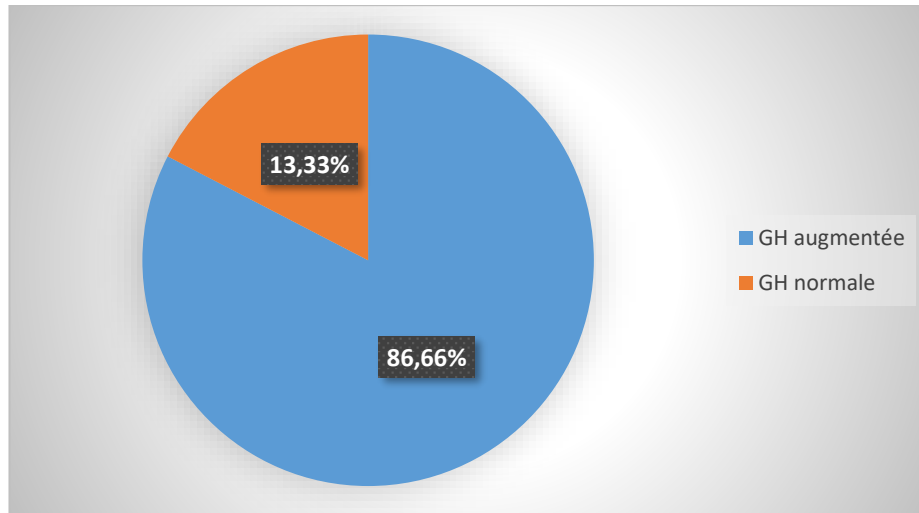


Figure 17. Dosage de la GH dans notre série.

## Morphologie :

### 3. IRM HH :

La totalité de nos patients a bénéficié d'une IRM hypothalamo-hypophysaire montrant un macro adénome hypophysaire ( $> 10\text{mm}$ ) chez tous les patients.

La taille initiale des adénomes varie entre 13 et 62 mm avec une moyenne de 27,22mm.

Chez 15 patients suivis pour un macroadénome, un envahissement des structures adjacentes intéresse 8 cas soit un pourcentage de 53,3%.

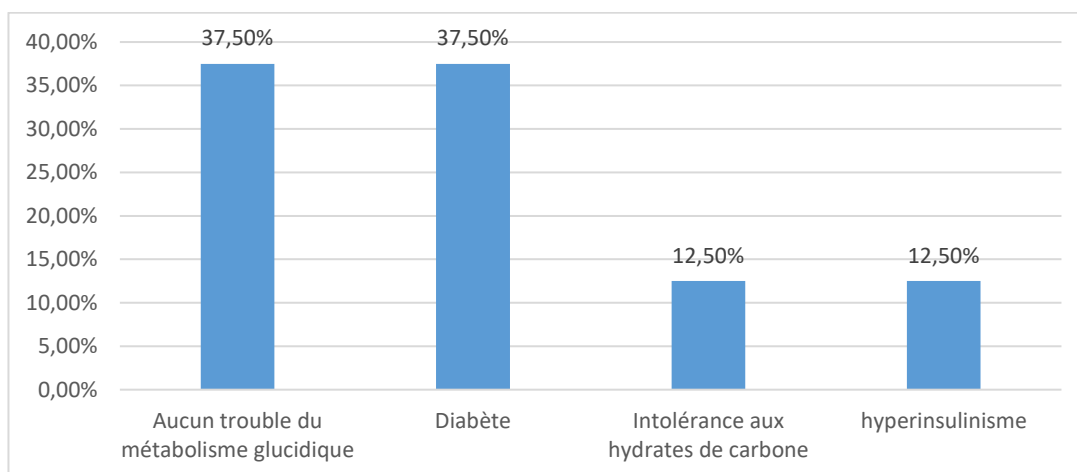


**Tableau 9. Les signes d'envahissement à l'IRM dans notre série.**

Signe d'envahissement à l'IRM	Nombre de cas	Pourcentage %
Extension suprasellaire	2	13,33%
Compression du chiasma optique	4	26,66%
Envahissement du sinus caverneux	1	6,66%
Envahissement du sinus sphénoïdal	1	6,66%

**e-2-Profil métabolique :****1. Troubles du métabolisme glucidique :**

Dans notre série d'étude, 6 patients, soit 37,5% des cas n'avaient pas de troubles glucidiques, 6 patients, soit 37,5% des cas avaient un diabète, 2 patients, soit 12,5% des cas avaient une intolérance aux hydrates de carbone et 2 patients, soit 12,5% des cas avaient un hyperinsulinisme.

**Figure 18. Répartition selon les troubles du métabolisme glucidique**

## 2. Dyslipidémie :

43,75% de nos patients avaient un bilan lipidique normal, 25% avaient un taux augmenté de triglycéride (>1.5 g/l), 12,5% avaient un taux diminué du cholestérol HDL (<0,4g/l), 25% avaient un taux élevé de cholestérol LDL et 12,5% avaient un taux augmenté de cholestérol total (>2g/l).

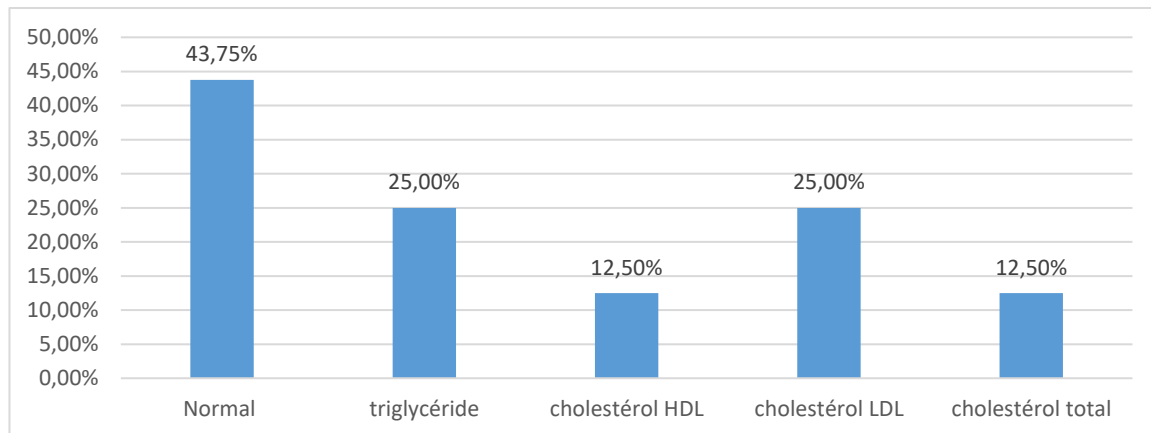


Figure 19. Troubles du bilan lipidique dans notre étude.

## 3. Métabolisme phosphocalcique :

53,57% de nos patients n'avaient pas de troubles du métabolisme phosphocalcique, 14,28% avaient une hypercalciurie, 14,28% avaient une hyperphosphorémie (>4,5mg/dl), 10,71% avaient une hyperparathormonémie et 7,14% avaient une hypercalcémie (>2,6mmol/l).

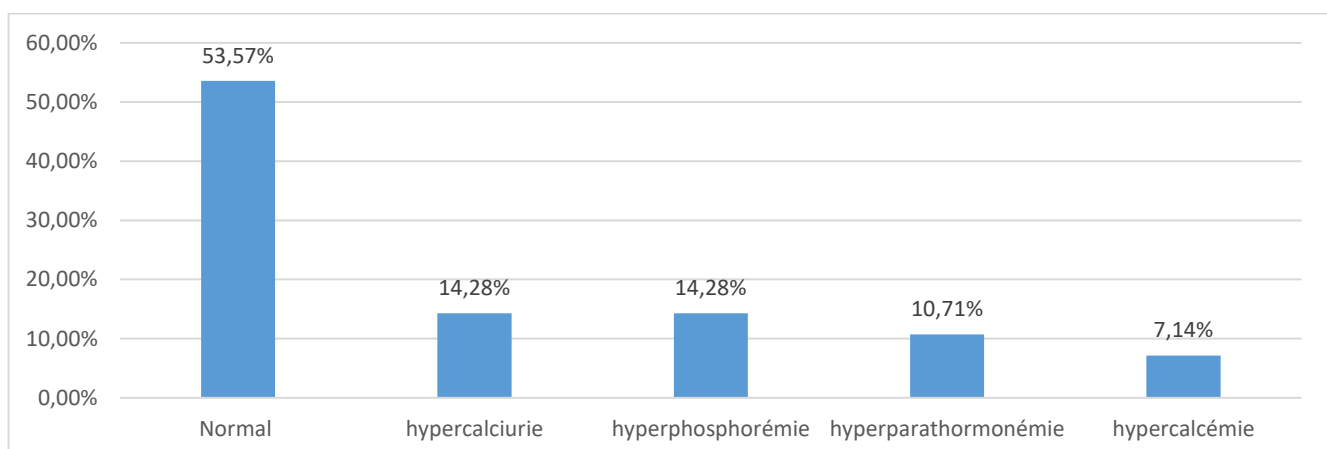
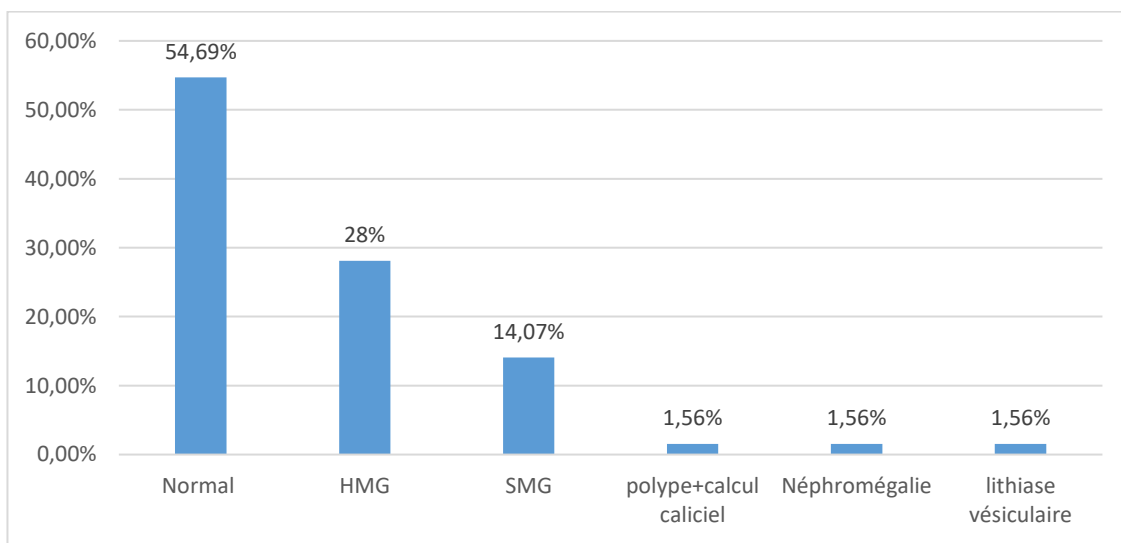


Figure 20. Troubles du métabolisme phosphocalcique dans notre série d'étude.

**e-3-Bilan des complications digestives :****1. Echographie abdominale :**

Dans notre étude 54,69% des patients avaient une échographie abdominale normale, 28,12% présentaient une hépatomégalie, 14,07% présentaient une splénomégalie, un patient présentait un polype vésiculaire +calcul caliciel inferieur droit soit 1,56% des cas, un patient présentait une néphromégalie soit 1,56% des cas et un patient présentait une lithiase vésiculaire soit 1,56% des cas.



**Figure 21. Résultats de l'échographie abdominale dans notre série d'étude.**

## 2. Coloscopie :

56,26 % de nos patients ont bénéficié d'une coloscopie, elle a montré la présence de polypes dans 30.57% des cas : 72,73% étaient des polypes coliques, 9,09% étaient des polypes rectaux, 9,09% était un polype rectosigmoïdien et 9,09% était un polype sigmoïdien et dans 2.77% des cas était un dolichocôlon.

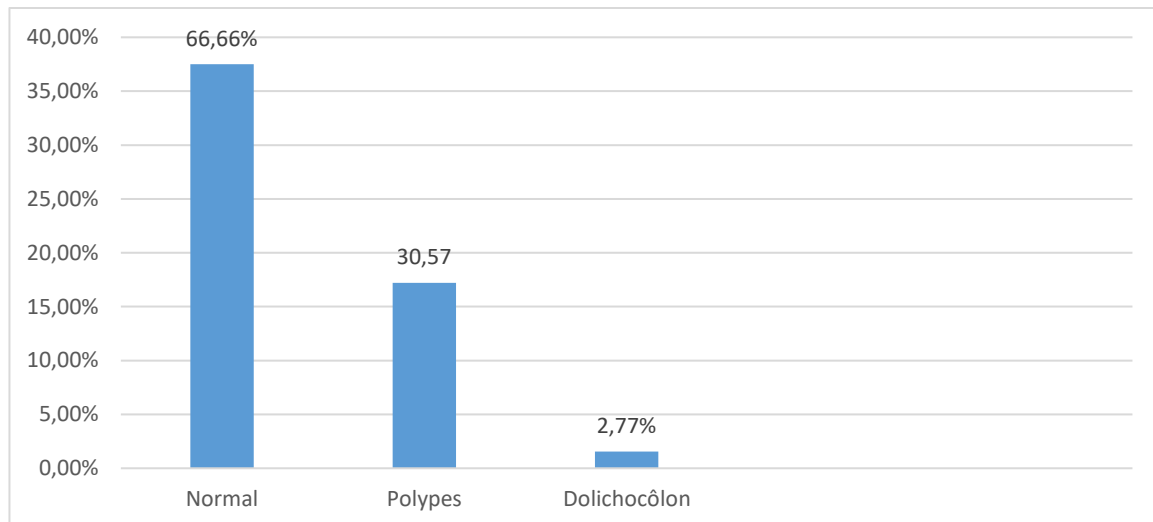


Figure 22. Résultats de la coloscopie dans notre série d'étude.

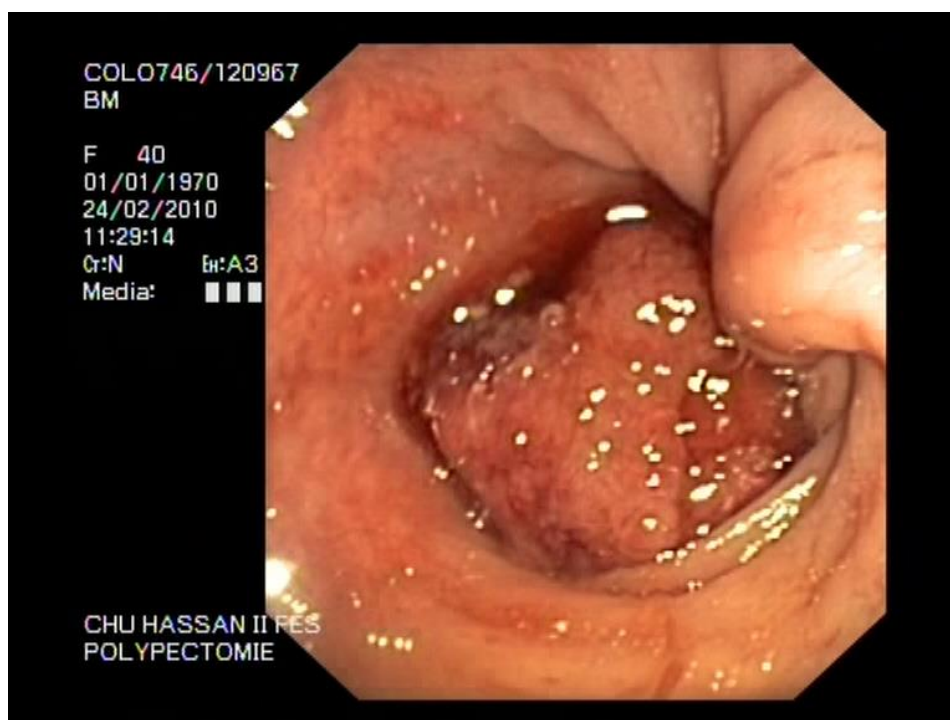


Figure 23. Coloscopie chez un patient acromégale montrant un polype colique (Service de gastroentérologie CHU Hassan II Fès).

### 3. Anatomopathologie :

Dans notre série d'étude 36,36% des polypes étaient adénomateux, 9,09% étaient hyperplasiques, 18,18% étaient inflammatoires, 18,18% présentaient une colite interstitielle chronique non spécifique.

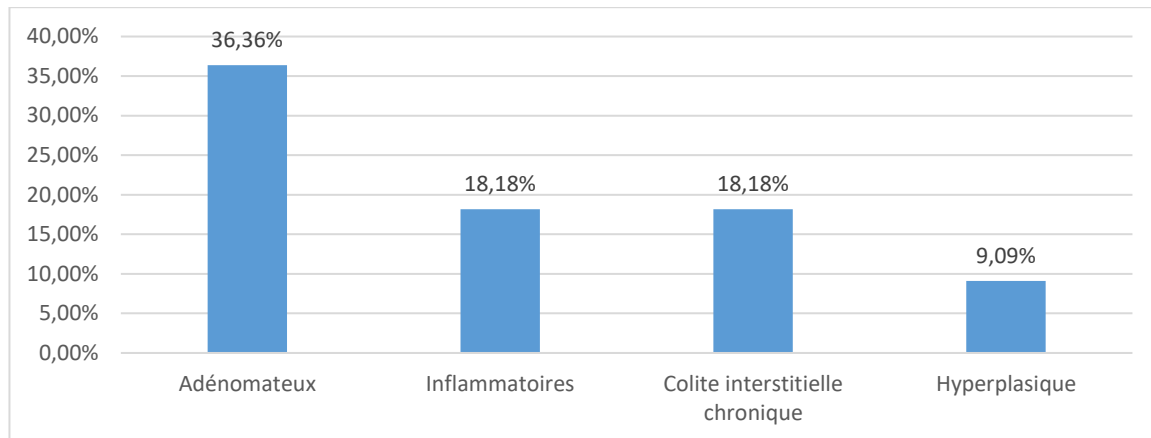


Figure 24. Résultats anatomopathologique de la résection ou biopsie des polypes.

### 4. Fibroscopie oeso-gastro-duodénale :

Une FOGD a été réalisée chez 20,31% à la suite de symptômes gastro-intestinaux, qui a révélé une œsophagite chez 10,93% des cas, une hernie hiatale chez 4,68% des cas et revenue normale chez 4,7% des cas.

La FOGD n'a pas objectivée d'ulcère gastroduodéal ni de présence d'HP dans notre étude.

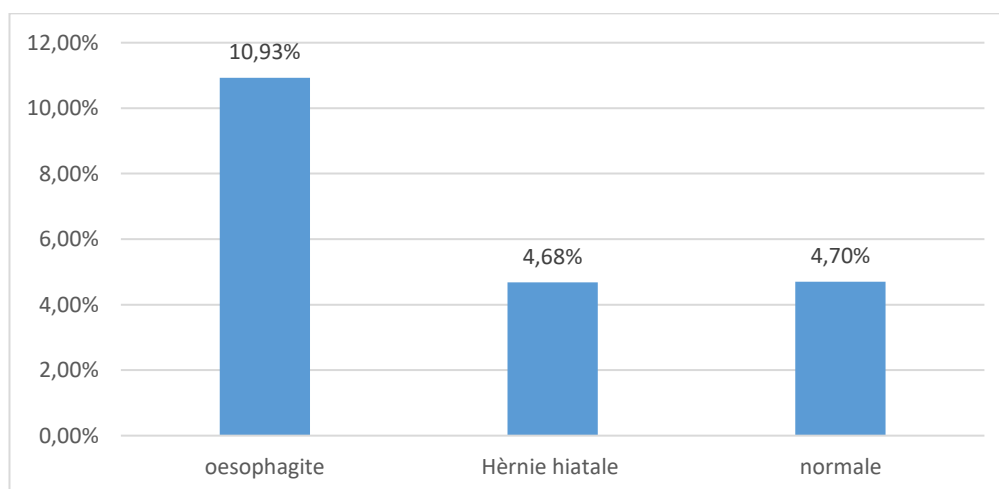


Figure 25. Résultats de la FOGD dans notre étude.

## 2. Autres complications :

### a. Complications cardiovasculaires :

15,62% de nos patients présentaient des complications cardiovasculaires, 9,37% de nos patients présentaient une cardiopathie hypertrophique hyperkinétique, un patient présentait une valvulopathie, soit 1,56% des cas et un patient présentait une cardiomyopathie dilatée, soit 1,56% des cas.

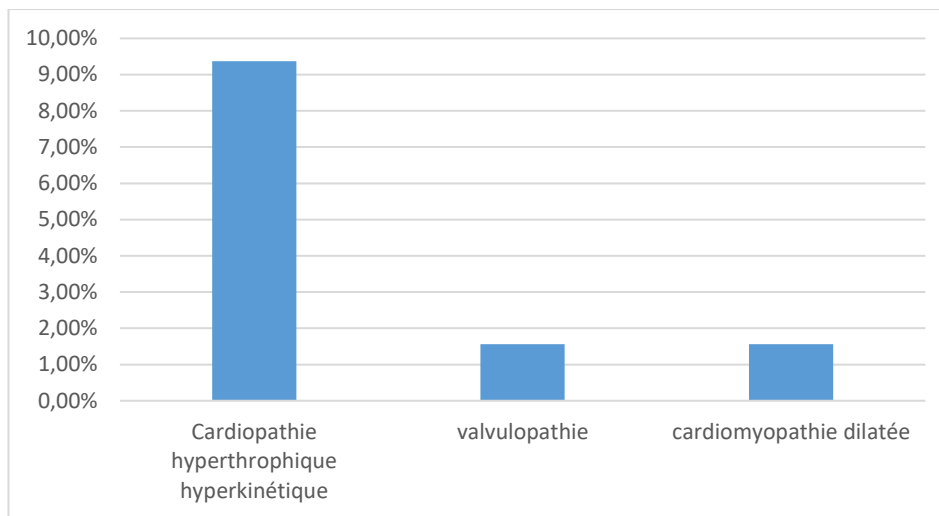


Figure 26. Répartition des complications cardiovasculaires.

**b. Complications articulaires :**

Dans notre série les manifestations articulaires périphériques étaient dominées par les gonalgies chez 25% des patients des arthralgies diffuses dans 18,75% des cas et l'arthropathie acromégalique dans 4,68% des cas. Les rachialgies dorsolombaires étaient présentes dans 14% des cas.

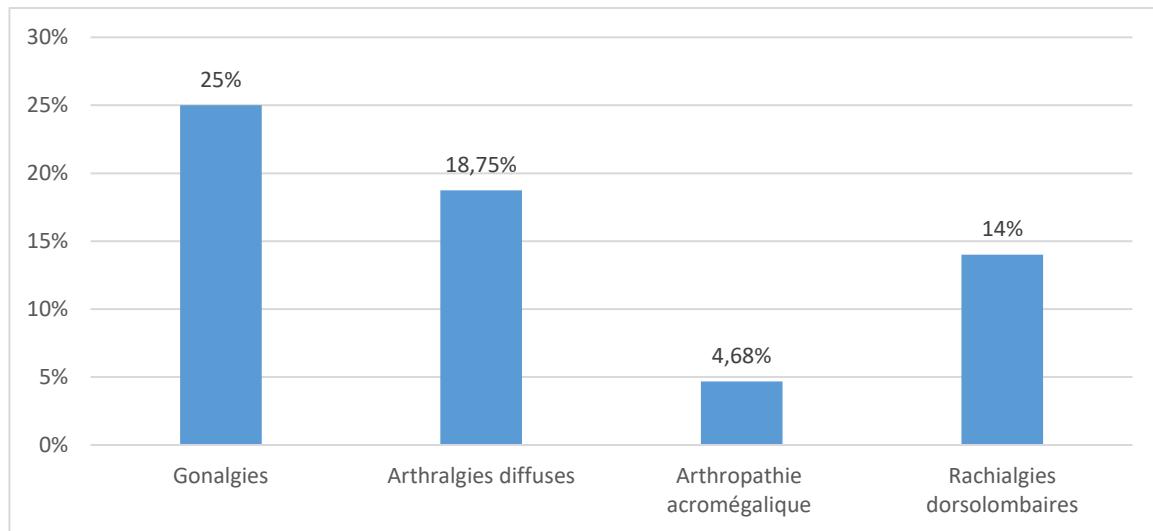


Figure 27. Répartition des complications articulaires.

**c. Complications respiratoires :**

Dans notre étude 26,56% de nos patients avaient le syndrome d'apnée obstructive du sommeil.

#### **IV. Formes associées :**

Dans notre série, une HPTP associée a été diagnostiquée chez 2 patients (soit 3,13%).

Chez la première patiente, l'HPTP a été diagnostiquée suite à la découverte d'une hypercalcémie modérée et dont l'exploration a mis en évidence une hyperplasie parathyroïdienne évoquant la possibilité d'une NEM1 ;

Tandis que chez la 2ème patiente l'adénome parathyroïdien a été découvert fortuitement sur une échographie cervicale réalisée dans le cadre de bilan d'organomégalie.



## V. Traitement :

### 1. Traitement de l'acromégalie :

Dans notre série, la chirurgie a été faite chez 63,81% de la population, 14 patients ont été mis sous traitement médical soit 21,87% et 7 patients ont reçu un traitement par radiothérapie soit 10,94%.

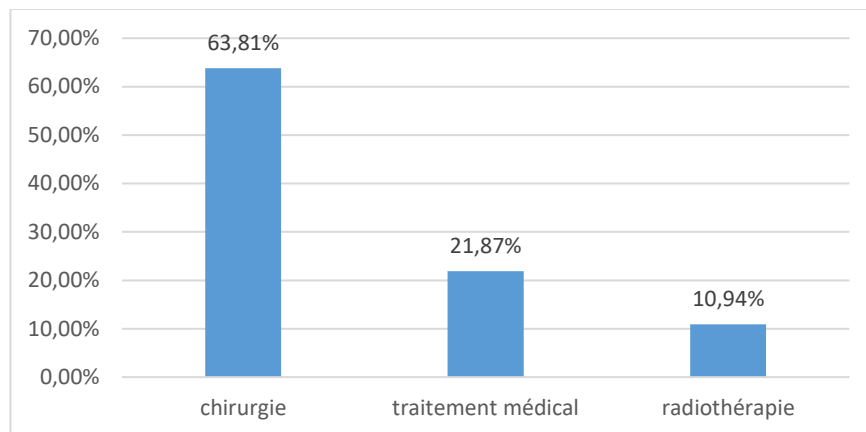


Figure 28. Répartition des patients selon le choix thérapeutique.

#### a. Chirurgie :

63,81 % des patients ont bénéficié d'une chirurgie hypophysaire en 1ere intention, alors que 20,70 % sont en attente de chirurgie, 12.36 % ont été perdus de vue et 3.13 % ont refusé la chirurgie.

#### b. Traitement médical :

Dans notre série d'étude 14 patients ont reçu un traitement médical sous forme d'injection d'analogue de somatostatine tous les 28 jours soit 21,87%.

Une patiente était sous association agonistes dopaminergiques et analogues de la somatostatine.

Le traitement médical était maintenu pendant une durée d'un an chez 35,71% des cas, 6 mois chez 57,15% des cas et moins de 6 mois chez 7,14% des cas.

**Effets secondaires des analogues de la somatostatine :**

Dans notre étude 18,7% des cas avaient des douleurs abdominales, 17,2% des cas présentaient une diarrhée et 12% présentaient des vomissements.

Un seul patient de 60 ans avait une lithiase vésiculaire.

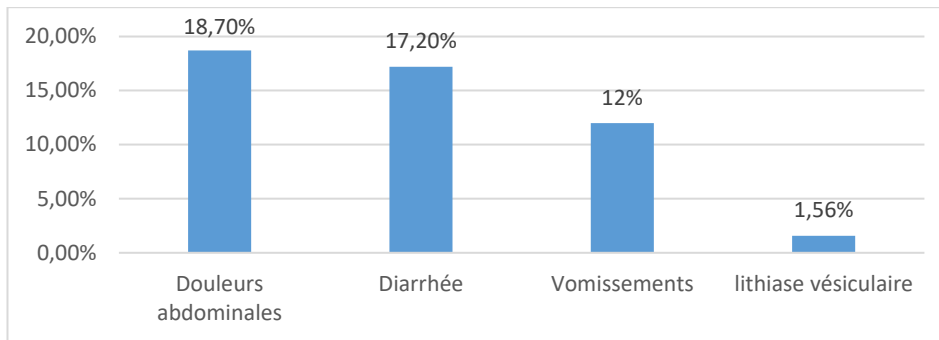


Figure 29. Répartition des effets secondaires des AS dans notre étude.

**c. Radiothérapie :**

Dans notre série d'étude 7 patients ont reçu une radiothérapie conventionnelle soit 10,94%, dont 6,25% avaient des complications digestives.

**2. Traitement des complications digestives :****a. Chirurgie :**

En ce qui concerne les patients ayant des polypes comme complication digestive 81,82% ont bénéficié d'une résection des polypes et chez 18,18% des cas la résection n'as pas été faite et sont suivis au service de gastroentérologie.

Les 2 patients présentant une lithiase vésiculaire dont l'une était associée à une formation polypoïde au fond vésiculaire et l'autre compliquée de pyocholécyste et ils ont tous les 2 bénéficiés d'une cholécystectomie.

**b. Traitement médical :**

Toutes les hernies hiatales chez les acromégales étaient des hernies par glissement ont été traitées par un traitement médical à base d'IPP (inhibiteurs de la pompe à protons).

## VI. Evolution :

### Sur le plan clinique :

- Une régression du syndrome dysmorphique acrofacial a été noté chez 12 patients soit 18,75% des cas.
- On a noté un retour à des cycles menstruels réguliers chez 14 patientes (soit 14,7%).

### Sur le plan sécrétoire :

Une diminution du taux d'IGF1 de contrôle a été notée chez tous les patients traités avec une moyenne de 298,66 ng/ml avec normalisation chez 2 patients après un délai de 6 mois de traitement par analogues de somatostatine.

### Sur le plan topographique :

Dans notre série d'étude 14 de nos patients opérés ont manifesté un résidu à l'IRM hypothalamo-hypophysaire, soit 38,88% des cas, et 5 patients, soit 13,88% des cas n'avaient pas de résidu et ont été déclarés guéris et 10,9% ont reçu un traitement par analogue de somatostatine après un résidu à l'IRM HH.

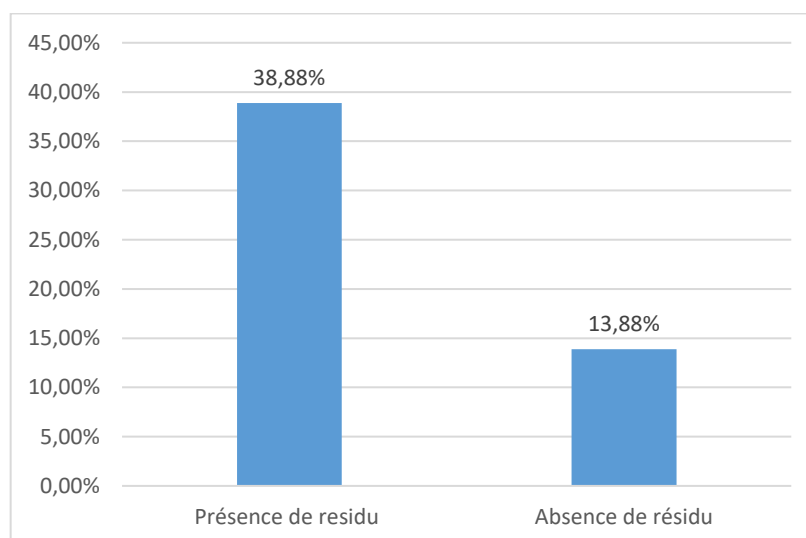


Figure 30. Évolution des patients opérés dans notre série.

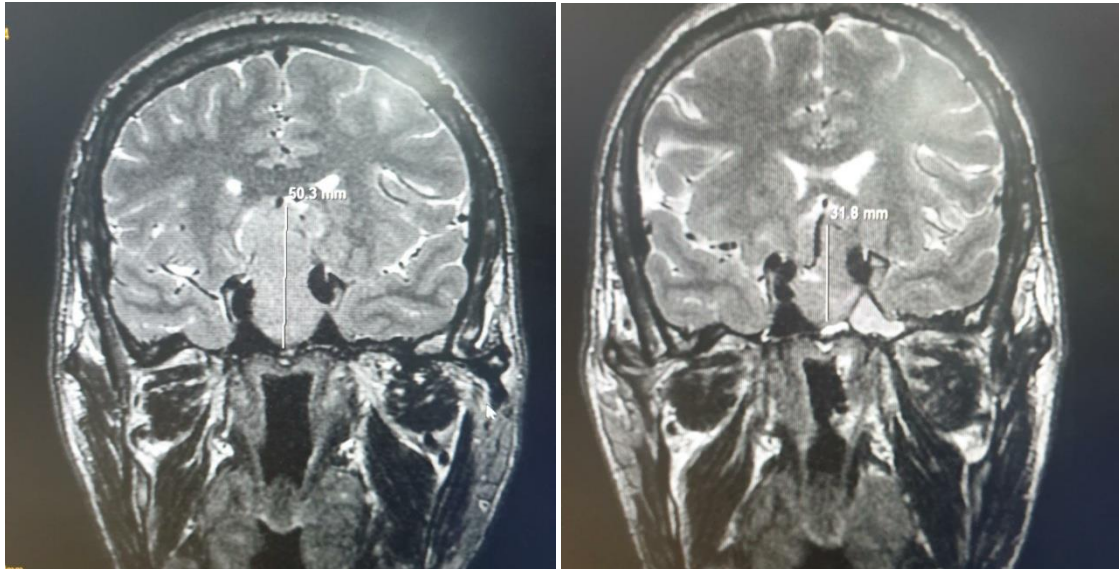


Figure 31. IRM en coupes coronales montrant une régression de la taille de l'adénome hypophysaire après un traitement par les analogues de somatostatine chez une patiente.

**Sur le plan digestif :**

81,81% des patients présentant des polypes sont sous surveillance et suivis au service de gastroentérologie avec une coloscopie chaque 5ans, 18,18% étaient perdu de vue.

Le patient présentant un dolichocôlon a été mis sous surveillance et n'a pas présenté de complications sur un recul de 3 ans de suivi.

# DISCUSSION

L'acromégalie est une affection rare qui résulte d'une hypersécrétion chronique de GH et d'IGF-1[2]. Elle est due dans la majorité des cas, à un adénome hypophysaire somatotrope [3].

Cliniquement, elle se caractérise essentiellement par un syndrome dysmorphique acrofacial. Elle est aussi responsable de nombreuses morbidités digestives essentiellement : polypes, hernies hiatales, œsophagites, lithiase biliaire ; aussi cardiovasculaires, métaboliques, respiratoires, endocrâniennes et rhumatologiques qui impactent la qualité de vie et qui peuvent mettre en jeu le pronostic vital [3,4].

Le diagnostic repose sur la mise en évidence d'une concentration plasmatique élevée d'IGF1 et de GH surtout non freinable par une HGPO [9].

Une fois l'hypersécrétion de GH affirmée, il convient d'en rechercher l'étiologie qui repose essentiellement sur l'imagerie. L'IRM est l'examen morphologique de référence pour mettre en évidence l'adénome somatotrope [29].

Dans le traitement de l'acromégalie, l'arsenal thérapeutique est varié et l'utilisation des différents moyens thérapeutiques doit être combinée afin d'obtenir le maximum de bénéfices avec un minimum d'effets secondaires. Le traitement de première intention peut être médical ou chirurgical. L'important est d'adapter la prise en charge en fonction du patient et des caractéristiques de l'adénome [30].

## I. Epidémiologie :

### 1. Age :

43,75% des cas de complications digestives de notre série ont été enregistrés chez des patients d'âge entre 40 et 50 ans. Avec une moyenne d'âge de  $53,18 \pm 6,98$  ans.

Cette moyenne d'âge de nos malades est légèrement inférieure à celle observée par M. J. E. Wassenaar et M. Cazemier [31] sur un échantillon de 107 cas, la moyenne d'âge était de  $56.4 \pm 1.2$  ans.

Des résultats similaires sont retrouvés par Murray B. et Samer Nakhle [32] sur un échantillon de 44 patients, l'âge moyen des patientes était de 45.5 ans, ainsi que dans la série de PinarSisman [33], sur un échantillon de 39 patients, L'âge moyen était de  $51.4 \pm 11.0$  ans, la même chose est retrouvé chez S.Farih[34], sur un échantillon de 5 cas l'âge moyen était de 58 ans.

**Tableau 10. Moyennes d'âges de diagnostic de complications digestives dans la littérature.**

Auteurs	Nombre	Moyenne d'âge (ans)
E. Wassenaar et M. Cazemier [31]	107	$56.4 \pm 1.2$
Murray B. et Samer Nakhle [32]	44	45.5
PinarSisman [33]	39	$51.4 \pm 11.0$
S.Farih [34]	5	58
Notre série	16	$53,18 \pm 6,98$

## 2. Sexe :

Le sexe féminin est prédominant dans notre série, soit 81,25% des cas, par rapport au sexe masculin qui représente seulement 18,75% des cas.

Dans une étude marocaine faite par S. Farih [34], sur un échantillon de 5 cas, toutes les patientes étaient de sexe féminin.

Des résultats similaires sont retrouvés par S. D. Ladas et al. [35], sur un échantillon de 54 cas, 51,85% des cas étaient de sexe féminin et 48,14% des cas étaient de sexe masculin.

Une légère prédominance féminine a été retrouvée par PinarSisman [33], sur un échantillon de 39 cas, 58,97% étaient de sexe féminin et 41,02% étaient de sexe masculin.

Le contraire est retrouvé par M. J. E. Wassenaar [31], sur un échantillon de 107 cas 56% étaient de sexe masculin et 44% étaient de sexe féminin.

**Tableau 11. Pourcentage des sexes masculin et féminin dans la littérature.**

Auteurs	Nombre	Sexe féminin	Sexe masculin
M. J. E. Wassenaar [31]	107	44%	56%
PinarSisman [33]	39	58,97%	41,02%
S. D. Ladas, N. C. Thaiassinos [35]	54	51,85%	48,14%
S.Farih [34]	5	100%	0%
Notre série	16	81,25%	18,75%



## II. Manifestations cliniques :

### 1. Syndrome dysmorphique :

L'aspect du visage est caractéristique chez les patients atteints d'acromégalie : le nez est épaté, les pommettes sont saillantes et évidentes, le front est bombé, les lèvres sont épaissies et éversées, et les rides du visage sont marquées [23].

Les extrémités (mains et pieds) sont élargies en battoir, les doigts épaissis, boudinés, la peau de la paume des mains et de la plante des pieds est épaissie [23].



**Figure 32. Aspect des mains chez une patiente atteinte d'acromégalie...**

On note des modifications au niveau de la bouche et de la mâchoire : prognathisme avec protrusion de la mandibule, macroglossie avec élargissement des sillons et empreintes dentaires sur les bords latéraux de la langue, écartement et malocclusion des dents, épaissement du palais mou et de la luette et hypertrophie gingivale diffuse [36].

Les déformations peuvent également affecter le reste du squelette. Dans les

formes chroniques sévères, une cyphose dorsale haute avec hyperlordose lombaire compensatrice et déformation de la cage thoracique peuvent être observées réalisant au maximum l'aspect en "polichinelle" [3].

## **2. Signes fonctionnels et généraux :**

L'acromégalie peut être responsable de divers symptômes : Le patient se plaint d'asthénie, et de sueurs surtout nocturnes, de paresthésies des mains (syndrome du canal carpien), et souvent de douleurs articulaires. Une raucité de la voix est également observée. Près de 70% des patients ont une hyperhydrose et une peau suintante et grasse. Un syndrome de Raynaud est présent chez un tiers des cas [3,23]. On peut également mettre en évidence des Céphalées : (indépendantes du syndrome tumoral), une fatigabilité musculaire et des tendances dépressive.

## **3. Viscéralomégalie :**

Elle touche différents organes : le foie, les reins, la thyroïde (goitre), les glandes salivaires, la rate, le côlon (polypose, constipation), les organes génitaux externes, la langue (macroglossie) et le cœur (cardiomégalie) [37].

## **4. Le syndrome tumoral hypophysaire :**

Les céphalées sont Très fréquentes, le siège le plus caractéristique est rétro-orbitaire ou frontal, médian à la racine du nez, liées à l'adénome mais aussi à l'hypersécrétion de GH elle-même [38].

Les troubles visuels résultent d'une compression des voies optiques. Ils sont responsables d'une « gêne » visuelle, d'une impression de voile devant les yeux, d'une difficulté à fixer un point ou d'une sensation qu'il manque un mot à la lecture.

L'acuité visuelle est le plus souvent normale du fait de l'absence d'atteinte du champ visuel central ; parfois, elle est diminuée en cas de lésions volumineuses [38]. Elle débute en moyenne périphérie, dans les secteurs temporaux supérieurs, puis évolue vers une hémianopsie bitemporale. Si la compression persiste, une cécité peut se développer.

Plus rarement, on observe un tableau d'apoplexie hypophysaire à début brutal : céphalées violentes, syndrome méningé, parfois paralysie oculomotrice (par compression des nerfs crâniens passant dans le sinus caverneux), syndrome confusionnel, voire coma, troubles visuels par compression chiasmatique aiguë [38].

## **5. Le Syndrome endocrinien :**

Signes d'insuffisance hypophysaire plus ou moins complète par envahissement tumoral de l'hypophyse.

L'Insuffisance gonadotrope est fréquente (À l'interrogatoire, chez l'homme on note une disparition de la libido, responsable d'une impuissance sexuelle. À l'examen, la pilosité du visage est raréfiée, les testicules sont petits et mous à la palpation. Le patient est généralement infertile. Et chez la femme on note une aménorrhée, précédée parfois d'irrégularités menstruelles classiquement sans bouffées de chaleur. La patiente est généralement infertile. La carence en estradiol est à l'origine d'une atrophie des muqueuses vaginales et vulvaires, responsable d'une dyspareunie. [38]), due soit à une lésion directe des cellules gonadotropes, soit à l'hyperprolactinémie.

Dans notre série d'étude 49 soit 76,56% de nos patients présentaient un syndrome dysmorphique, 23 soit 35,93% de nos patients présentaient un syndrome tumoral hypophysaire, 16 soit 25% de nos patients ont été découvert à l'occasion de survenue des complications et un patient a été découvert fortuitement lors d'un examen radiologique, soit 1,56% des cas.

20 patients avaient des arthralgies, soit 31,25% des cas, 16 patients souffraient de céphalées, soit 25% des cas, 10 patients souffraient d'une asthénie, soit 15,62% des cas, 4 patients avaient un syndrome du canal carpien, soit 6,25% des cas, 3 patients avaient des tendances dépressives, soit 4,68% des cas et 3 patients avaient des paresthésies des extrémités, soit 4,68% des cas.

Ceci concorde avec les données de la littérature, effectivement des résultats similaires sont retrouvés par Naves LA, Mercado M [39], sur un échantillon de 64 patients, aussi par Molitch [40], sur un échantillon de 310 patients et par Ezzat et al. [41] Sur un échantillon de 500 patients.

**Tableau 12. La prévalence et les signes de l'acromégalie dans la littérature.**

<u>Auteurs</u>	<u>Signes généraux</u>	<u>Syndrome dysmorphique</u>	<u>Syndrome tumoral hypophysaire</u>	<u>Découverte fortuite</u>
Naves LA, Mercado M [39]	43,6%	69,2%	47%	6,4%
Molitch [40]	16,9%	12%	11%	40%
Ezzat et al. [41]	<30%	30-60%	23%	-
Notre série	40,625%	76,56%	35,93%	1,56%

### III. Etude paraclinique :

#### 1. Bilan biologique :

##### 1.1. Dosage de la GH :

La concentration plasmatique de GH basale est élevée au cours de l'acromégalie [62]. La GH est sécrétée dans le plasma de manière pulsatile à raison de nombreux pics (6 à 10) par 24 heures. Ces pics sont liés aux repas, à l'effort musculaire et au stress et peuvent atteindre 30 µg/L (90 mUI/L), entre les pics les concentrations sont faibles voire indécélables vu que la demi-vie de la GH est très courte (10 à 15 minutes) [64]. C'est le caractère permanent de ces concentrations élevées de GH qui définit l'acromégalie [62,63].

##### Cas particulier du diabétique

Il faut d'abord équilibrer le diabète avant de commencer la démarche diagnostique de l'acromégalie (le déséquilibre du diabète => ↑ de GH et ↓ d'IGF1).

Dans notre série d'étude 56 patients avaient un taux de GH augmenté > 1µg/l, soit 87,5% des cas et 8 patients avaient un taux de GH normal < 1µg/l, soit 12,5% des cas.

Dans la série de M. J. E. Wassenaar [31], la totalité des cas avaient une valeur de GH augmenté, des résultats similaires sont retrouvés par Ezzat S [41], ou 96% des cas avaient une valeur de GH élevé. Et dans l'étude faite par Annamaria colao [65] la valeur moyenne de la GH était de  $39.8 \pm 25.8$ .

**Tableau 13. La GH chez les acromégales dans la littérature.**

<u>Auteurs</u> <u>GH</u>	<u>M. J. E.</u> <u>Wassenaar</u> <u>[31]</u>	<u>EzzatS [41]</u>	<u>Annamaria</u> <u>colao [65]</u>	<u>Notre série</u>
Normale	0%	4%	39.8	12,5%
Augmentée	100%	96%	±25.8	87,5%

### 1.2. Dosage de l'IGF1 :

La concentration d'IGF1 augmente de façon parallèle au logarithme de la concentration de GH, cependant son augmentation est plus spécifique que celle du GH car il existe peu de fluctuation dans la journée. Elle doit être appréciée selon des normes établies en fonction de l'âge, du sexe et de l'état nutritionnel [66, 67,68]. L'interprétation de l'IGF1 est délicate dans certaines situations : Insuffisance hépatique, rénale, diabète non contrôlé, malnutrition, anorexie, traitement par estrogènes, grossesse, puberté... [69].

Dans notre étude La moyenne d'IGF1 est de 818,61 ng/ml avec des extrêmes allant de 227 à 2000 ng/ml.

Différentes séries d'études parmi elles l'étude de M. J. E. Wassenaar [31],Ezzat S [41], Annamaria colao [65] et PinarSisman [33] ont montré quasiment les mêmes résultats que notre série.

**Tableau 14. Valeurs de l'IGF 1 chez les acromégales dans la littérature.**

<u>IGF1</u>	<u>Auteurs</u> <u>M. J. E.</u> <u>Wassenaar</u> <u>[31]</u>	<u>Ezzat S</u> <u>[41]</u>	<u>Annamaria</u> <u>colao [65]</u>	<u>PinarSisman</u> <u>[33]</u>	<u>Notre série</u>
Valeur normale	0%	0%	637.1 ±	875.4 ±	818,61±
Valeur augmenté	100%	100%	209.7	319.4	441,2

### 1.3. Test de freinage :

L'hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO) :

L'HGPO (75g) entraîne une hyperglycémie initiale suivie d'une cataglycémie voire une hypoglycémie tardive. Cette évolution biphasique de la glycémie entraîne classiquement une évolution également biphasique, en miroir, des concentrations plasmatiques des hormones de la contre-régulation. En effet, les taux de base de glucagon, d'hormone de croissance et de cortisol diminuent normalement durant la phase d'hyperglycémie initiale pour augmenter dans la phase hypoglycémie tardive [70].

Chez les sujets normaux, le taux de GH baisse en dessous de 1 µg/l, 60 minutes après charge en glucose. En cas d'acromégalie, l'épreuve est négative dans plus de 95% des cas. Enfin, l'HGPO présente en plus l'intérêt de dépister un trouble de la tolérance en glucose [68].

Chez le patient diabétique, un cycle de GH est réalisé (minimum 6 prélèvements espacés de 15 à 20 min) => si pas de valeurs indétectables (< à (0,3 µg/l), 0,9mUI/l) =>acromégalie probable.

Il faudra vérifier l'absence d'hypoglycémie susceptible de stimuler la sécrétion de la GH induite par le traitement hypoglycémiant lors de l'exploration.

Dans notre série le test de freinage GH/HGPO a été réalisé chez 64,07% des cas: la GH était non freinable chez tous nos patients ;

#### **1.4. Dosage de GHRH :**

Il ne se fait pas en pratique clinique. Il doit être demandé seulement si on suspecte une sécrétion ectopique de GHRH en cas d'acromégalie authentique mais dont l'IRM montre une hypophyse d'aspect normal ou hyperplasique, sans réelle lésion intrasellaire évocatrice d'un adénome hypophysaire [68].

#### **1.5. Études génétiques :**

En cas d'antécédents familiaux d'acromégalie et/ou chez un sujet jeune porteur d'un acromégalo-gigantisme, on recherchera l'existence d'une mutation du gène AIP [67,68]. En cas d'hyperparathyroïdie primaire ou de tumeur endocrine gastropancréatique, à la recherche d'une néoplasie endocrinienne multiple de type 1 et par analyse du gène de la ménine situé sur le chromosome 11 [25].

L'acromégalie peut aussi entrer dans un cadre syndromique tel le syndrome de McCune-Albright [19] ou le complexe de Carney [26].



## 2. Bilan radiologique :

### 2.1. Radiographie standard :

#### a. Radiographie des mains :

La houppe des phalangettes est hypertrophiée, la base des phalanges est élargie comportant des ostéophytes réalisant l'aspect en ancre de marine des houppes phalangiennes. Les corticales diaphysaires sont épaissies. Il existe une mise au carré des têtes métacarpo-phalangiennes avec un élargissement de l'interligne articulaire des métacarpo-phalangiennes, inter-phalangiennes proximales et des inter-phalangiennes distales [73].



Figure 33. Mains acromégales : Hypertrophie osseuse et des parties molles, élargissement des interlignes articulaires, hypertrophie des houppes phalangiennes « aspect en ancre de marine » [73].

**b. Radiographie des pieds :**

Les déformations au niveau des pieds sont fréquentes : pieds creux, pieds triangulaires, orteils en marteau. Les enthèsophytes calcanéennes sont classiques, il existe un épaissement du coussinet plantaire qui lorsqu'il est supérieur à 25 mm chez l'homme et 23 mm chez la femme est évocateur de l'acromégalie [73].



Figure 34. Pieds acromégales : image en ancre de marine [73].

**c. Radiographie du rachis :**

On note un épaissement en largeur des vertèbres et une Cyphoscoliose [73].

**2.2. IRM hypophysaire :**

L'IRM est actuellement l'examen neuroradiologique de prédilection pour tous les adénomes hypophysaires.

Les microadénomes (moins de 10 mm de diamètre) apparaissent sous la forme d'une image arrondie, bien circonscrite, homogène, discrètement hypointense en T1 par rapport à l'hypophyse saine ou à la substance blanche du tronc cérébral, parfois iso-intense en T1. En T2, elle peut être hypo-, iso- ou hyperintense. Après injection de gadolinium, le microadénome apparaît hypointense par rapport au reste du

parenchyme cérébral, en particulier au reste de l'hypophyse qui prend le contraste de façon homogène. Des signes indirects peuvent aider : asymétrie ou bombement d'une hémihypophyse, bombement global et soulèvement du diaphragme sellaire, déviation latérale, le plus souvent dans le sens opposé à la lésion, de la tige pituitaire.

Les macroadénomes (de plus de 10 mm de diamètre) sont généralement iso-intenses au reste du parenchyme cérébral en T1 avant injection. L'administration de gadolinium entraîne une prise de contraste intense de la lésion qui apparaît hyper-intense par rapport au reste du parenchyme cérébral [74].

L'IRM permet d'étudier l'éventuelle expansion suprasellaire, en haut vers la citerne optochiasmatique et le chiasma qui peut être comprimé, refoulé ou laminé. On analyse également l'extension inférieure vers le sinus sphénoïdal et latéral vers le sinus caverneux. L'envahissement du sinus caverneux est difficile à affirmer car l'adénome peut donner l'impression d'envahir le sinus caverneux alors qu'il ne fait que refouler sa paroi latérale.

Le seul moyen d'affirmer un envahissement du sinus caverneux est de constater que l'adénome engaine complètement la carotide interne intra caverneuse [74].

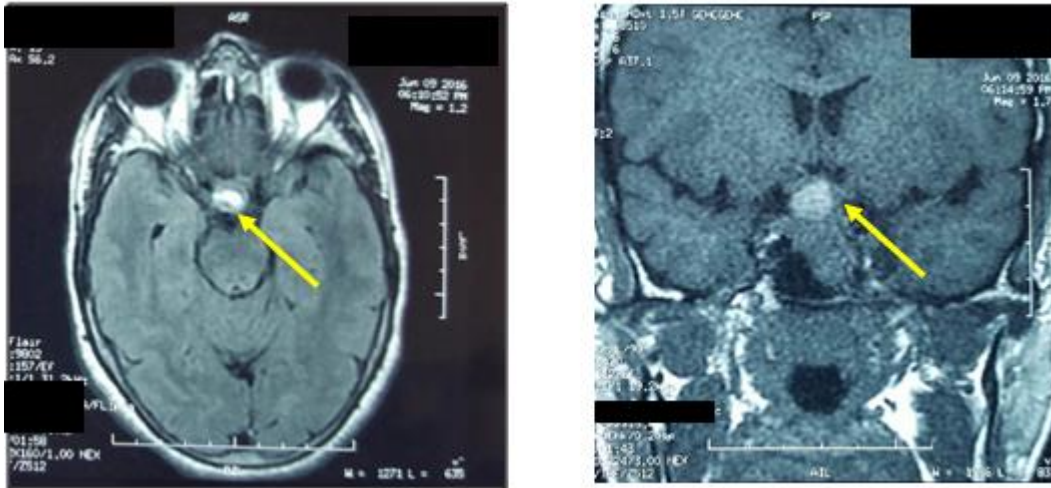


Figure 35. Coupes frontales et coronales de l'IRM HH qui montre la présence d'un macroadénome hypophysaire avec extension supra sella et envahissement des 02 sinus caverneux chez un patient acromégale (Service de Radiologie CHU Hassan II Fès).

### 2.3. Bilan campimétrique :

#### a. Acuité visuelle :

L'acuité visuelle est le plus souvent normale du fait de l'absence d'atteinte du champ visuel central, parfois elle est diminuée en cas de lésions très volumineuses.

#### b. Fond d'œil :

L'examen du fond d'œil est normal le plus souvent.

#### c. Champ visuel :

L'étude du champ visuel à l'appareil de Goldman ou à la périmétrie automatisée, qui évoque le diagnostic devant une quadranopsie temporelle supérieure ou à un stade plus tardif, devant une hémianopsie bitemporale [74].

## IV. Complications :

### 1. Complications digestives :

#### 1.1. Système gastro-intestinal supérieur :

Il est considéré que l'incidence moyenne du cancer gastrique est environ 3,3 fois plus élevée chez les patients acromégales par rapport à l'incidence globale du cancer gastrique [15].

Les ulcères gastriques et duodénaux bénins apparaissent comme des lésions bien définies sur l'endoscope. La sensibilité de l'endoscopie dans les ulcères gastro-duodénaux est d'environ 90%, avec localisation de l'ulcère et l'expérience de l'endoscopiste associée [42,43].

La hernie hiatale est définie comme une protrusion dans la cavité thoracique, au travers du hiatus œsophagien, d'un quelconque organe abdominal autre que l'œsophage. La hernie de type 1 (glissante) est le placement anormal de la jonction gastro-œsophagien sur le diaphragme. Dans une étude en Afrique du sud 248 patients ayant subi une endoscopie en raison d'une épigastralgie ont été évaluée rétrospectivement et la fréquence des hernies hiatales était 33,1% [44], dans l'étude rétrospective réalisée par Teinova et al. , 16,6% des hernies ont été déterminées par une étude endoscopique [45], compte tenu de ces études, on peut conclure que la fréquence des hernies hiatales est faible ou non augmentée chez les patients acromégaliens.

## 1.2. Système gastro-intestinal inférieur :

### 1.2.1. Anomalies non cancéreuses :

Les polypes coliques constituent les tumeurs les plus fréquentes en acromégalie. Plusieurs études ont montré une augmentation de la prévalence des polypes colorectaux chez les patients atteints d'acromégalie [31,46].

La prévalence des polypes et des adénomes du côlon est liée à la durée de l'acromégalie incontrôlée [46].

En 2008 une méta-analyse a démontré un risque significativement accru de polypes colorectaux hyperplasiques (OR (odds ratio) 3,6) ou d'adénomes du côlon (2,5) ainsi que du cancer du côlon (OR 4.3) chez les patients atteints d'acromégalie [47].

Ainsi, le dépistage par coloscopie est considéré comme essentiel chez les patients ayant reçu un diagnostic d'acromégalie, ainsi que pendant la surveillance à long terme [48]. Surtout, la coloscopie répétée dans l'acromégalie montre une fréquence élevée de polypes du côlon, en fonction de l'incidence de polypes antérieurs et une IGF-1 élevé [49].

La présence de polypes (adénomateux ou hyperplasiques) lors de la première coloscopie est associée à un risque accru de polype lors des coloscopies de surveillance ultérieures [50,51].

La taille des polypes et les polypes multiples lors de la première coloscopie étaient également associés à une récurrence lors des coloscopies ultérieures [50]. À l'inverse, l'absence de polypes est un prédicteur négatif du développement ultérieur des polypes.

L'acromégalie est associée à une augmentation de la longueur du gros intestin de 20% [52] et une augmentation de la prévalence de diverticules coliques (37% des patients) [31] qui sont en corrélation avec les valeurs de la GH et l'IGF-1 au diagnostic.

### **1.2.2. Anomalies cancéreuses (cancer du côlon) :**

Au cours des 25 dernières années, plusieurs études ont évalué le taux de cancer colorectal dans différentes cohortes de patients atteints d'acromégalie, par rapport à la population non acromégalique.

Certaines études [53] ont pu montrer une augmentation de la fréquence du cancer du côlon, alors que dans d'autres cohortes, une différence significative dans la survenue du cancer n'était pas démontrée. Orme et coll. ont étudié rétrospectivement 1239 patients atteints d'acromégalie inclus dans un registre britannique de patients acromégales et ont constaté que le taux global de cancer était inférieur à celui de la population britannique général. Ils ont pu identifier 12 patients atteints de cancer colique et 4 patients atteints de carcinome rectal, sans aucune différence significative par rapport au taux de cancer colorectal dans la population générale. Cependant, pour la mortalité par cancer du côlon le taux était plus élevé que prévu [53].

Le risque de cancer du côlon était plus élevé pour les patients plus jeunes atteints d'acromégalie, alors que les taux d'IGF-1 ou la durée de la maladie n'était pas associée à la prévalence de la malignité colorectale [54].

### **1.3. Explorations digestives :**

#### **1.3.1. Echographie abdominale :**

Dans notre étude 54,69% des patients avaient une échographie abdominale normale, 28,12% présentaient une hépatomégalie, 14,07% présentaient une splénomégalie, un patient présentait un polype vésiculaire + calcul caliciel inférieur

droit soit 1,56% des cas, un patient présentait une néphromégalie soit 1,56% des cas et un patient présentait une lithiase vésiculaire soit 1,56% des cas.

Dans une série de 57 patients ayant une acromégalie, une hépatomégalie a été notée seulement chez 16% des cas, une splénomégalie dans 8,77% des cas [75].

Une autre étude où 34 patients ont été évalués par une échographie abdominale, ils présentent tous une acromégalie active, 9% avaient des kystes hépatiques isolés ; le foie, les reins et la rate n'ont été hypertrophiés chez aucun des patients. Une lithiase biliaire a été découverte chez seulement 6% des cas [41].

**Tableau 15. Résultats de l'échographie abdominale chez les acromégales dans littérature.**

<u>Auteurs</u>	<u>Sober AJ et al.</u> <u>[75]</u>	<u>Ezzat S [41]</u>	<u>Notre série</u>
<u>Echographie</u>			
<u>Hépatomégalie</u>	16%	0%	28,12%
<u>Splénomégalie</u>	8,77%	0%	14,07%
<u>Lithiase biliaire</u>	-	6%	1,56%
<u>Néphromégalie</u>	-	0%	1,56%
<u>Polype vésiculaire</u>	-	-	1,56%
<u>Kystes hépatiques</u>	-	9%	-



### 1.3.2. Coloscopie :

56,26 % de nos patients ont bénéficié d'une coloscopie, nous avons relevé chez 30,57 % des patients des polypes avec un nombre de polypes variant entre 1 et 5, la taille moyenne des polypes était de 31,8mm. Concernant la localisation : 72,73% étaient des polypes coliques, 9,09% étaient des polypes rectaux, 9,09% était un polype recto-sigmoïdien et 9,09% était un polype sigmoïdien.

L'étude anatomopathologique était en faveur de polypes adénomateux dans 36,36%, 18,18% étaient inflammatoires, 18,18% présentaient une colite interstitielle chronique non spécifique et 9,09% étaient hyperplasiques .Dans 2,77% des cas la coloscopie a montré un dolichocôlon.

Des résultats similaires ont été retrouvés par M. J. E. Wassenaar [31], sur un échantillon de 107 patients, tous les patients ont été préparés et ont bénéficiés d'une coloscopie qui a montré des diverticules coliques chez 37% des cas, un dolichocôlon chez 34% des cas, des polypes dans 48% des cas (adénomateux : 34%, hyperplasique : 14%) et un cancer colique dans 3% des cas.

Dans une autre étude faite par S.D.Ladas [35], comme dans notre étude la majorité des patients montraient sur la coloscopie des polypes : sur un échantillon de 54 patients seulement 36 (67%) avaient accepté la coloscopie, aucun des patients n'avait de cancer colique, 35% avaient des polypes coliques.

Les résultats de la coloscopie dans l'étude faite par Ezzat et al. [41] sont similaires aussi à la nôtre, sur un échantillon de 25 patients montre des polypes dans 44% des cas, aucun cancer du côlon n'a été identifié et des adénomes coliques dans 36% des cas.

**Tableau 16. Résultats de la coloscopie dans la littérature.**

<u>Auteurs</u>	<u>M. J. E. Wassenaar</u> [31]	<u>S. D. Ladas</u> [35]	<u>Ezzat et al.</u> [41]	<u>Notre série</u>
<u>Coloscopie</u>				
Polypes	48%	35%	44%	30,57%
Dolichocôlon	34%	-	-	1,56%
Diverticules colique	37%	-	-	-
Cancer colique	3%	0%	0%	0%

**1.3.3. FOGD :**

Une FOGD a été réalisée chez 20,31% à la suite de symptômes gastro-intestinaux, qui a révélé une œsophagite chez 10,93% des cas, une hernie hiatale chez 4,68% des cas et revenue normale chez 4,7% des cas. La FOGD n'a pas objectivée d'ulcère gastroduodéal ni de présence d'HP dans notre étude.

Des différents résultats ont été retrouvés par une étude faite par PinarSisman et al. [33] qui évalue le système gastro intestinal supérieur durant l'acromégalie, une FOGD a été faite et a objectivé une hernie hiatale dans 7,6% des cas, une œsophagite dans 1,7% des cas, une gastro-duodénite et un ulcère dans 74,4% des cas et une métaplasie intestinale dans 30,7% des cas.

**Tableau 17. Les complications digestives de l'acromégalie dans la littérature.**

<u>Auteurs</u>		PinarSisman [33]	M. J. E. Wassenaar [31]	Ezzat S [41]	Notre série	
<u>Complications</u>						
Polypes	Adénomateux	-	34%	36%	15,63%	36,36%
	Hyperplasiques		14%	4%		9,09%
Hernies hiatales		7,6%	-	-	4,68%	
Métaplasie intestinal		30,7%	34%	11%	1,56%	
Dolichocôlon		-	34%	-	1,56%	
Œsophagite		1,7%	-	-	10,93%	
Cancer colique		-	3%	9,09%	-	
Ulcère gastrique		74,4%	-	-	-	

## 2. Autres complications :

### a. Complications cardiovasculaires :

L'hypertension artérielle (HTA) est présente chez 20 à 50 % des patients, elle est plutôt diastolique et se caractérise par l'absence de la chute nocturne des valeurs tensionnelles. L'HTA est proportionnelle au taux de GH, à l'âge du patient et à l'ancienneté de la maladie [55, 56,57].

On décrit aussi une cardiomyopathie spécifique de l'acromégalie qui est constante mais d'expression variable. Au début elle est asymptomatique, marquée par une hypertrophie myocardique. A un stade précoce, des troubles du rythme et/ou de la conduction peuvent être observés. Si l'atteinte cardiaque évolue, il peut se constituer un tableau d'insuffisance cardiaque congestive, responsable de signes

fonctionnels, d'abord à l'effort, puis devenant permanents [57,58]. Une prévalence accrue d'anomalies valvulaires a aussi été constituée chez les patients acromégales dont la plus fréquente est l'insuffisance aortique [59].

Dans notre étude 15,62% de nos patients présentaient des complications cardiovasculaires, dont 9,37% présentaient une cardiopathie hypertrophique hyperkinétique, 1,56 %présentaient une valvulopathie, soit 1,56% des cas et 1,56 % présentaient une cardiomyopathie dilatée.

**b. Complications métaboliques :**

L'intolérance aux hydrates de carbone voire un diabète : l'excès de GH produit une insulino-résistance, et une fois l'insulinosécrétion s'altère, il apparaît alors une intolérance au glucose puis un diabète [23,58].

Les lithiases rénales sont favorisées par l'hypercalciurie, par augmentation de l'absorption intestinale du calcium et de la réabsorption rénale du phosphore entraînant l'hyperphosphorémie.

**c. Syndrome d'apnées du sommeil :**

Le syndrome d'apnées du sommeil (SAS) surtout obstructif, est lié aux modifications anatomiques entraînées par la croissance mandibulaire, maxillaire et l'épaississement des tissus mous ainsi qu'aux modifications dans l'angulation des différents segments osseux [37]. L'hypertrophie de la langue et des glandes sous-maxillaires joue également un rôle [37].

Dans notre étude 26,56% de nos patients avaient le syndrome d'apnée obstructive du sommeil.

Une série d'étude sur la fréquence du syndrome d'apnée de sommeil chez les acromégales a été faite par Weiss et al. [61].

**d. Complications articulaires :**

L'arthropathie périphérique est une complication très fréquente qui touche l'ensemble des articulations. Les arthralgies sont plutôt de rythme mécanique mais prennent parfois une allure inflammatoire. A un stade évolué, la mobilité articulaire peut être limitée (épaules, hanches) [23,56].

L'atteinte rachidienne touche la moitié des patients. Les rachialgies (surtout lombaires) ont un caractère essentiellement mécanique. Parfois, une claudication intermittente bilatérale et pluri étagée révèle un canal lombaire rétréci [23].

Le syndrome du canal carpien est fréquemment symptomatique, mais la très grande majorité des patients a des anomalies infracliniques. Le mécanisme serait plus un «œdème » du médian qu'une compression extrinsèque [23].

Dans notre série les manifestations articulaires périphériques étaient dominées par les gonalgies chez 25% des patients des arthralgies diffuses dans 18,75% des cas et l'arthropathie acromégalique dans 4,68% des cas. Les rachialgies dorsolombaires étaient présentes dans 14% des cas.

**e. Complications endocrâniennes :**

Elles sont secondaires au retentissement local de la masse tumorale sur les structures avoisinantes. Elles peuvent être responsables de Compression des voies optiques et du chiasma optique avec troubles visuels pouvant donner une cécité, une obstruction du trou de Monro entraînant une hydrocéphalie et une hypertension intracrânienne, l'envahissement du sinus caverneux, compression des nerfs oculomoteurs et du trijumeau si extension latérale et l'envahissement du sinus sphénoïdal en cas d'extension vers le bas, pouvant provoquer des rhinorrhées et un risque de méningite [9, 23,56].

Des résultats similaires ont été retrouvés par Clemmons et al [60], les pourcentages étaient plus bas dans l'étude menée par Naves et al. [39]

**Tableau 18. Les autres complications de l'acromégalie dans la littérature.**

<u>Complications</u>	<u>Articulaires</u>	<u>cardiovasculaires</u>	<u>SAOS</u>
<u>Auteurs</u>			
Clemmons et al [60]	75,5%	46%	18,5%
Naves et al. [39]	21,5%	12,4	15,7%
Weiss et al. [61]	-	-	75%
Notre série	62,43%	15,62%	26,56%

**f. Acromégalie et risque néoplasique :**

**i. Nodules thyroïdiens :**

Le risque de développer des nodules augmente avec l'ancienneté de la maladie, le goitre multi nodulaire est rarement hyperfonctionnel et à l'origine d'une hyperthyroïdie patente. Les nodules thyroïdiens sont généralement bénins et le risque de cancer thyroïdien ne semble pas supérieur par rapport à la population générale [23,37].

**ii. Autres types de cancers :**

La prévalence d'autres cancers tels (bronchique, sein, prostate) n'est pas élevée chez les patients acromégales [56].

## V. Traitement :

L'objectif du traitement est double : d'une part, stopper la progression de la tumeur et atténuer les symptômes, et d'autre part normaliser le taux d'hormone de croissance pour enrayer l'évolution de la maladie. Il existe trois types de traitements possibles.

### A. Moyens et applications :

#### 1. Traitement chirurgical :

L'ablation chirurgicale des adénomes hypophysaires somatotropes est le traitement de première intention chez la plupart des patients. Différentes voies dans les chirurgies des adénomes hypophysaires ont été développées au cours du XXème siècle [76,77]: la voie trans-crânienne et la voie trans-sphénoïdale.

Les principaux facteurs prédictifs sont essentiellement :

- Le diamètre de l'adénome et le degré d'invasion (les microadénomes ont beaucoup plus de chances d'être guéris),
- L'expérience du neurochirurgien,
- Les taux hormonaux initiaux,
- L'âge au diagnostic.

Les complications sont moins fréquentes, on note essentiellement la survenue d'un diabète insipide généralement transitoire. 10% de patients présentant au moins un nouveau déficit hypophysaire après la chirurgie [78,79].

En cas de contre-indication à la chirurgie ou en cas de résection incomplète de l'adénome, un complément thérapeutique est nécessaire par radiothérapie et/ou traitement médical, ce dernier repose essentiellement sur les analogues de la somatostatine. Les agonistes dopaminergiques sont surtout réservés pour les

adénomes mixtes, par contre les antagonistes de GH sont utiles en cas d'échecs thérapeutiques par AS.

Dans notre série, 63,81% de la population ont bénéficié d'une chirurgie de l'adénome hypophysaire par voie trans-sphénoïdale, 20,31% ont été perdu de vue, 21,88% sont en attente de chirurgie et 3,13% des patients ont refusé la chirurgie.

Dans une étude marocaine [80] à propos de 6 cas l'indication chirurgicale a été posé chez 4 cas soit 66,67% des cas. Des résultats similaires ont été retrouvés par Starke et al. [95] à propos de 117 cas la chirurgie transsphénoïdale a été indiquée pour 72 patients soit 61,53% des cas.

L'étude faite par Wang, Y. Y. et al. [96] à propos de 43 cas la chirurgie transsphénoïdale a été faite pour tous les patients.

**Tableau 19. L'indication de la chirurgie transsphénoïdale.**

Auteurs	Nombre	Pourcentage %
Wassima [80]	4	66,67%
Starke et al. [95]	72	61,53%
Wang, Y. Y. et al. [96]	43	100%
Notre étude	37	57,81%

## **2. La radiothérapie :**

La radiothérapie hypophysaire constitue une alternative thérapeutique dans le traitement des adénomes hypophysaires récidivants après chirurgie.

Il existe 2 principales modalités [81] :



**a. La radiothérapie conventionnelle :**

Fondée sur la sélectivité biologique, il s'agit généralement d'irradiations externes centrées sur la tumeur, apportant 50 Gy en moyenne, fractionnées en une vingtaine de séances quotidiennes [81].

**b. La radiochirurgie Gamma knife :**

Fondée sur la sélectivité anatomique, la radiochirurgie est une procédure neurochirurgicale où des faisceaux étroits de rayonnements ionisants, délivrée en une seule dose, sont utilisés pour détruire ou modifier l'activité biologique d'une cible prédéfinie, avec une précision stéréotaxique, sans craniotomie et avec un risque minimisé de dommage pour les structures nerveuses saines adjacentes à la cible. Elle est indiquée préférentiellement pour des tumeurs de faible volume, à distance suffisante du chiasma [82].

Dans notre série d'étude 7 patients ont reçu une radiothérapie soit 10,94%, dont 6,25% avaient des complications digestives.

**3. Traitement médical :****a. Analogues de la somatostatine :**

Les analogues de la somatostatine ont été synthétisés pour la 1ère fois en 1982 par Bauer et al. sous forme d'acétate d'Octréotide [83].

A l'heure actuelle, 3 molécules sont disponibles : l'acétate d'Octréotide, le Lanréotide et le Pasiréotide.

Les AS ont de multiples intérêts : efficacité, rapidité, bonne tolérance, respect des fonctions antéhypophysaires, pas de tachyphylaxie mais un inconvénient majeur : leur coût [84].

L'Octréotide et le Lanréotide sont des analogues de haute affinité des récepteurs SST-R2 [63]. Quant à lui, le Pasiréotide se fixe préférentiellement sur les isoformes 5, puis 2, 3 et 1 du SST-R [85].

#### **a.1. Le Lanréotide :**

Cet analogue est capable de se lier aux deux sous-types de récepteurs SST-R2 et SST-R5 (à moindre affinité).

Il existe deux formes : intramusculaire et sous cutanée profonde [56].

- Le Lanréotide LP 30 mg (Somatuline® LP 30 mg) est la forme de longue durée d'action du Lanréotide, incorporé dans des microparticules d'un polymère biodégradable utilisé par voie intramusculaire tous les 7 à 14 jours à la posologie de 30 mg, ou tous les 21 à 28 jours à 60 mg.
- Le LanréotideAutogel (Somatuline® LP 60, 90, 120 mg), administré par voie sous-cutanée profonde tous les 28 jours [86].

#### **a.2. L'Octréotide :**

Il agit par le même mécanisme que le Lanréotide en se liant aux 2 sous-unités de récepteurs SST-R2 et SST-R5, en plus d'une affinité pour SST-R3.

Actuellement, il existe sous forme d'un octapeptide cyclique encapsulé dans des microsphères d'un polymère biodégradable poly (DL-lactide-co-glycolide glucose) administré par voie intramusculaire tous les 28 jours (Sandostatine LAR® (10, 20 et 30 mg)). La posologie courante est de 10 à 40 mg par injection (adaptée à la réponse clinique et biologique) [87].

#### **a.3. Le Pasiréotide :**

A la différence du Lanréotide et Octréotide, cet analogue agit en se liant sur les isoformes SST-R1, SST-R2, SST-R3 et SST-R5 [85]. Il correspond à l'analogue SOM230 de la somatostatine. Son administration dans la prise en charge de

l'acromégalie se fait sous la forme LP en intramusculaire. La posologie initiale recommandée est de 40 mg toutes les 4 semaines, elle peut être augmentée après 3 mois de traitement selon la réponse biologique [88].

**a.4. Effets secondaires :**

- Le traitement par analogues de la somatostatine peut-être responsable de lithiases vésiculaires et d'effets secondaires bénins, généralement transitoires, digestifs le plus souvent (ballonnements abdominaux, crampes, nausées, diarrhées) [89].
- Des modifications de la glycorégulation peuvent être observées, notamment une intolérance au glucose, voire un diabète chez les patients présentant une surcharge pondérale.
- Le Pasiréotide peut entraîner des troubles de la conduction cardiaque et d'insuffisance surrénalienne par inhibition de l'axe corticotrope [88].

**b. L'antagoniste de la GH :**

L'antagoniste de GH, Pegvisomant agit en bloquant les effets de la GH sur ses organes cibles, par liaison aux récepteurs de la GH dont il empêche la dimérisation, ce qui bloque la transduction du signal GH et inhibe donc l'activité de la GH, en particulier la production d'IGF1. Il est administré de manière quotidienne, par voie sous-cutanée, à la dose de 10, 15 ou 20mg, voire plus. La dose est adaptée à la réponse hormonale (normalisation de l'IGF1) [90].

**c. Les agonistes dopaminergiques :**

Les agonistes dopaminergiques tels que la Cabergoline, la Bromocriptine et le Quinagolide peuvent être utilisés dans la prise en charge de l'acromégalie après la chirurgie, et/ou en cas d'intolérance ou d'inefficacité thérapeutique des analogues de la somatostatine seuls. L'efficacité des agents dopaminergiques est meilleure lorsque

l'adénome est mixte : somato-lactotrope [91].

Outre leur action anti-sécrétoire, ces molécules possèdent également des propriétés anti-tumorales [91,92].

Dans notre série d'étude 14 patients ont reçu un traitement médical sous forme d'injection d'analogue de somatostatine tous les 28 jours soit 21,875% et une patiente a été mise sous association agonistes dopaminergiques et analogues de la somatostatine.

Ils avaient comme effets secondaires au traitement : des douleurs abdominales chez 18,7% des cas, une diarrhée chez 17,2% des cas et des vomissements chez 12% des cas.

Un seul patient de 60 ans avait une lithiase vésiculaire.

#### **d. Traitement des complications :**

Toutes les complications de la maladie doivent être traitées parallèlement au traitement de l'adénome hypophysaire.

Polypes coliques : Résection complète lors de la coloscopie, parfois une résection chirurgicale dans un second temps est nécessaire, une coloscopie de surveillance doit ensuite être faite à distance. Les polypes doivent être complètement enlevés avec une anse ou une pince à biopsie pendant la coloscopie totale. Si l'exérèse coloscopique est incomplète, une laparotomie doit être pratiquée [78].

En ce qui concerne les patients ayant des polypes comme complication digestive 81,82% ont bénéficié d'une résection des polypes et chez 18,18% des cas la résection n'as pas été faite et sont suivis au service de gastroentérologie.

Les hernies par roulement sont opérées le plus souvent pour éviter toute complication grave. L'intervention consiste en une gastropexie (fixation de la grosse tubérosité de l'estomac à la face inférieure du diaphragme). Une intervention

chirurgicale est indiquée dans les hernies par glissement uniquement s'il existe un reflux important et gênant malgré un traitement contre les RGO bien conduit. Un traitement médicamenteux sera souvent proposé pour soulager les symptômes comme des antiacides ou des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP).

Dans notre série toutes les hernies hiatales chez les acromégales ont été traitées par un traitement médical à base d'IPP (inhibiteurs de la pompe à protons).

Syndrome du canal carpien : Lorsque les symptômes (engourdissements, douleurs, gêne pour les mouvements) sont trop importants, des infiltrations (injections) de corticoïdes au niveau du poignet, réalisées par un médecin rhumatologue, peuvent soulager le malade. Une intervention chirurgicale peut être nécessaire lorsque les douleurs persistent ou s'aggravent, après une ou deux infiltrations.

Apnées du sommeil : Quand les apnées du sommeil sont fréquentes, une assistance respiratoire peut être envisagée.

Troubles de la vision et de l'audition : Ceux-ci cessent de s'aggraver lorsque la tumeur a été enlevée et qu'elle ne comprime plus les nerfs de la vision et de l'audition dans le cerveau. Cependant, lorsque les lésions sont trop importantes, les troubles sont irréversibles.

Diabète : il est habituel de noter une amélioration des chiffres glycémiques voir une normalisation après le traitement de la tumeur. En attendant, Le diabète sucré est traité par mesures hygiéno-diététiques et traitement antidiabétique oral [93].

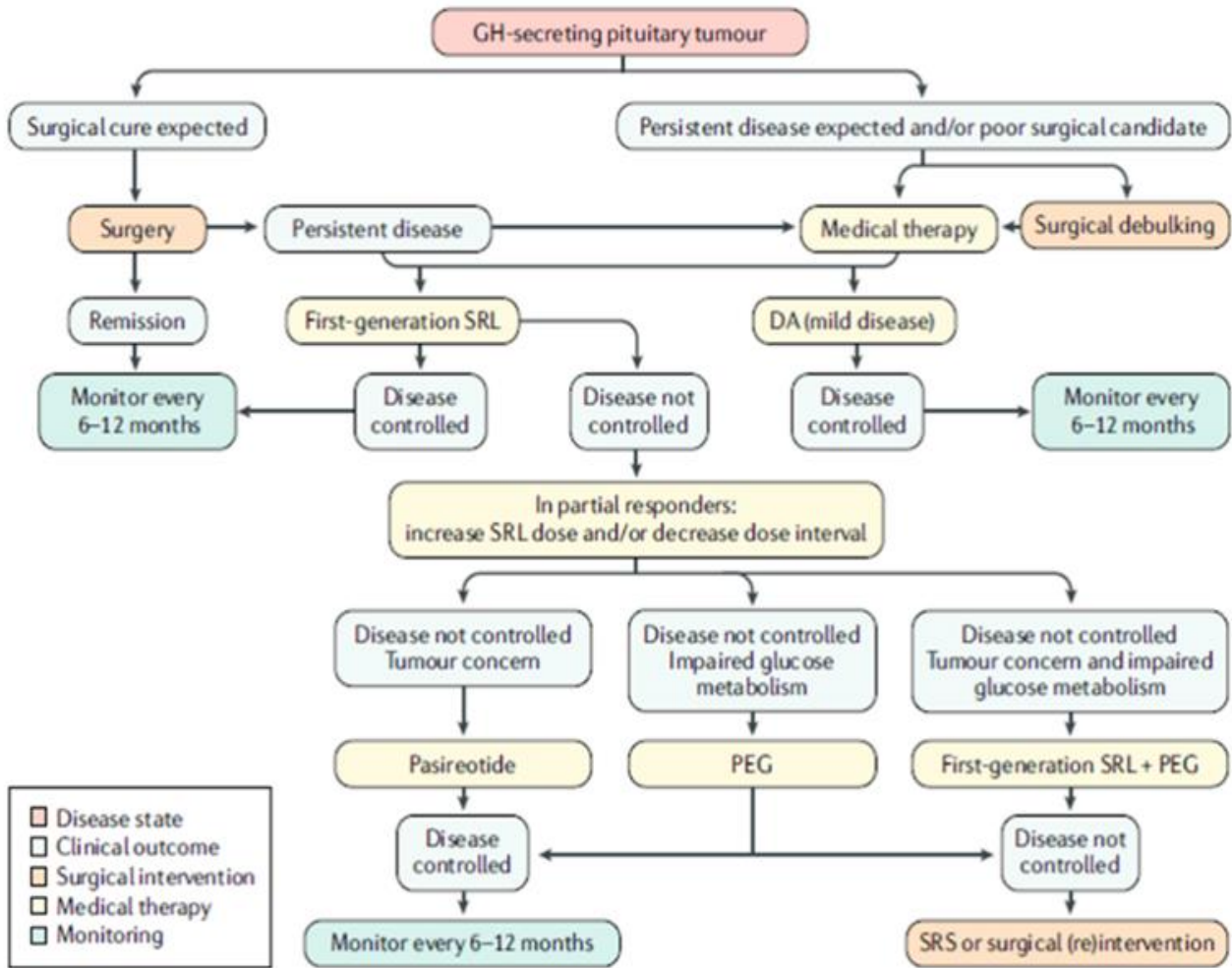


Figure 36. Stratégie de prise en charge des patients acromégales [94].

## VI. Evolution :

### A. Evolution de l'acromégalie :

Dans notre série 38,88% des patients opérés ont manifesté un résidu à l'IRM Hypothalamo hypophysaire ; 13,88% des cas n'avaient pas de résidu et ont été déclaré guéris et 10,9% ont reçu un traitement par analogue de somatostatine après avoir un résidu à l'IRM hypothalamo–hypophysaire.

En termes d'efficacité biologique, une méta-analyse a montré que la normalisation d'IGF1 est obtenue dans 55 % des cas et le contrôle de GH chez 56 % des patients traités par AS pour une période d'au moins trois mois. Une durée plus longue de traitement conduit à un meilleur contrôle biologique, la normalisation d'IGF1 peut atteindre 87 % après quinze ans de traitement [31].

Kasuki et al. ont évalué l'effet anti-sécrétoire des AS : 30% des patients sont bien contrôlés, 45 à 50% des patients sont partiellement contrôlés (IGF1 en diminution mais sans normalisation) et 20 à 25% des patients restent non contrôlés et considérés comme résistants au traitement [90].

Une diminution du taux d'IGF1 de contrôle a été notée chez tous les patients traités avec une moyenne de 298,66 ng/ml avec normalisation chez 2 patients après un délai de 6 mois de traitement par analogues de somatostatine.

**B. Evolution des complications digestives :**

81,81% des patients présentant des polypes sont sous surveillance et suivis au service de gastroentérologie avec une coloscopie chaque 5ans, 18,18% étaient perdu de vue.

Le patient présentant un dolichocôlon a été mis sous surveillance.

Une surveillance à long terme a été faite dans l'étude réalisée par Wassenaar et al. [31] Ainsi que par ezzat et al. [41] pour suivre l'évolution et la récurrence des polypes dans l'acromégalie



# CONCLUSION

L'acromégalie est une affection rare, liée à une hypersécrétion chronique de l'hormone de croissance par un adénome hypophysaire somatotrope dans plus de 95 % des cas.

Leur diagnostic est bien codifié et repose sur le dosage de L'IGF1 de la GH.

L'imagerie par résonnance magnétique de la région hypothalamo-hypophysaire pose le diagnostic des adénomes hypophysaires et permet de distinguer les microadénomes des macroadénomes ainsi que de rechercher des signes d'envahissement des structures adjacentes très importants pour la prise en charge ultérieure.

Les complications digestives sont représentées principalement par des polypes coliques qui peuvent dégénérer par la suite, des hernies hiatales, œsophagite, gastro-duodénite, ulcère gastrique et lithiase biliaire qui sont explorées par la coloscopie, l'échographie abdominale et l'endoscopie.

La stratégie thérapeutique repose sur la chirurgie transsphénoïdale le plus souvent, en cas de contre-indication de la chirurgie, un traitement médical et/ou une radiothérapie peuvent être proposés.

Une surveillance à long terme doit être prévue afin d'ajuster les doses thérapeutiques et de dépister les complications liées à l'augmentation de la taille tumorale et au traitement médical.

# RESUMES

## Résumé

### Les complications digestives de l'acromégalie à propos de 64 cas et revue de la littérature

L'acromégalie est une pathologie rare due à la production excessive d'hormone de croissance (Growth Hormone-GH), par un adénome hypophysaire somatotrope dans plus de 95 % des cas. Elle est la cause de plusieurs comorbidités dont des troubles gastro-intestinaux. Leur diagnostic est bien codifié et leur gravité dépend de la taille tumorale à l'imagerie par résonance magnétique.

Ce travail de thèse se propose afin d'étudier la fréquence et la particularité des complications digestives liées à l'acromégalie à travers une étude rétrospectives étalant sur une période de 12 ans allant du janvier 2009 à décembre 2020 incluant 64 patients suivis pour une acromégalie au sein du service d'endocrinologie, Diabétologie et Nutrition de CHU HASSAN II de Fès.

L'âge moyen des patients de notre série ayant des complications digestives est de 53,18 ans [40,68] avec une nette prédominance féminine de 81,25%. Nos patients acromégales ont montré différents signes clinique sur le plan digestif (constipation, douleurs abdominales, ballonnements et brulures d'estomac). Selon la taille de l'adénome, tous avaient des macros adénomes avec une taille moyenne de 27,22 mm.

Notre étude confirme la fréquence des complications digestives telle que: (polypes, dolichocôlon, lithiases vésiculaire, hernies et œsophagites) dans l'acromégalie à l'aide d'explorations digestives ( coloscopie, échographie abdominal, FOGD) et l'intérêt de la coloscopie de dépistage au moment du diagnostic qui s'impose même devant des patients asymptomatiques sur le plan digestif.

Concernant le traitement de l'acromégalie, dans 57,81% des cas, le traitement est chirurgical, 21,87% ont bénéficié d'un traitement médical et 10,94% ont eu recours à la radiothérapie dont 6,25% avaient des complications digestives. 81,82% des patients ont bénéficié d'une résection de polypes et 3,12% ont eu une cholécystectomie.

Une régression du syndrome dysmorphique acrofacial a été noté chez 18,75% des cas, l'évolution sur le plan sécrétoire est favorable chez tous les patients. Tandis que seulement 13,88% des cas ne présentaient pas de résidu après chirurgie de l'adénome hypophysaire par voie transsphénoïdale.

Nous avons procédé à la comparaison de nos résultats à ceux de la littérature. Cette étude a permis de tirer une conclusion qui étaye celle des séries de la littérature et qui confirme la nécessité de la répétition des explorations et une surveillance continue annuellement tant que l'hypersécrétion n'est pas encore contrôlée.

## Abstract

### Digestive complications of acromegaly: About 64 cases and review of the literature

Acromegaly is a rare pathology caused by excessive secretion of growth hormone (GH), from pituitary somatotrop adenoma in more than 95% of cases. Its prevalence is about 40 to 60 cases per million in habitants. It is the cause of several comorbidities including gastrointestinal disorders. Their diagnosis is well codified and their severity depends on the tumor size on magnetic resonance imaging.

This work aims to study the frequency and particularity of digestive complications related to acromegaly through a retrospective study spanning a period of 12 years from January 2009 to December 2020 including 64 patients followed for acromegaly in the endocrinology, diabetes and nutrition department of CHU HASSAN II in Fez.

The mean age of the patients in our series with digestive complications is 53.18 years [40.68] with a clear predominance of women with 81.25%. Our acromegaly patients showed various clinical signs on the digestive level (constipation, abdominal pain, bloating and heartburn). Based on the size of the adenoma, all had macroadenomas with an average size of 27.22 mm.

Our study confirms the frequency of digestive complications such as: (polyps, dolichocolon, gallstones, hernias and esophagitis) in acromegaly using digestive explorations such as (colonoscopy, abdominal ultrasound, FOGD) and the value of colonoscopy screening at the time of diagnosis, which is essential even in the presence of digestive asymptomatic patients.

Regarding the treatment of acromegaly, in 57.81% of cases, the treatment is surgical, 21.87% received medical treatment and 10.94% had recourse to radiotherapy, of which 6.25% had digestive complications. 81.82% of patients underwent polyp resection and 3.12% had cholecystectomy.

Regression of acrofacial dysmorphic syndrome was noted in 18.75% of cases, the secretory outcome is favorable in all patients. While only 13.88% of cases did not present a residue after transsphenoidal pituitary adenomasurgery.

We compared our results with those of the literature. This study made it possible to draw a conclusion which supports that of the series in the literature and which confirms the need for repeated explorations and continuous monitoring annually as long as the hypersecretion has not yet been controlled.

## ملخص

### المضاعفات الهضمية لتضخم الأطراف حوالى 64 حالة مع مراجعة الأدبيات

تضخم الأطراف هي حالة نادرة ناجمة عن الإنتاج المفرط لهرمون النمو عن طريق ورم غدي نخامي جسدي في أكثر من 95% من الحالات. إنه سبب العديد من الأمراض المصاحبة بما في ذلك اضطرابات الجهاز الهضمي. تم تدوين تشخيص هذا المرض جيدًا وتعتمد شدته على حجم الورم في التصوير بالرنين المغناطيسي.

يهدف هذا البحث إلى دراسة تواتر وخصوصية المضاعفات الهضمية المتعلقة بتضخم الأطراف من خلال دراسة بأثر رجعي امتدت على مدى 12 عامًا من يناير 2009 إلى ديسمبر 2020 بما في ذلك 64 مريضًا متابعًا من أجل ضخامة الأطراف في قسم أمراض الغدد الصماء و السكري والتغذية بالمستشفى الجامعي الحسن الثاني بفاس.

متوسط عمر المرضى في سلسلتنا الذين يعانون من مضاعفات الجهاز الهضمي هو 53.18 سنة [40.68] مع غلبة واضحة للإناث التي تبلغ 81.25%. حيث أظهر مرضانا الذين يعانون من ضخامة الأطراف علامات سريرية مختلفة على مستوى الجهاز الهضمي (إمساك، آلام في البطن، انتفاخ وحرقة)، وبناءً على حجم الورم الحميد، كان لدى جميعهم ورم غدي كبير بمتوسط حجم 27.22 ملم.

تؤكد دراستنا على تكرار حدوث مضاعفات في الجهاز الهضمي مثل: (الزوائد اللحمية، القولون، حصوات المرارة، الفتق والتهاب المريء) في ضخامة الأطراف باستخدام الاستكشافات الهضمية (تنظير القولون، الموجات فوق الصوتية للبطن، التنظير الداخلي) وقيمة فحص القولون بالمنظار في وقت التشخيص، هو أمر ضروري حتى في مرضى الجهاز الهضمي بدون أعراض.

وفيما يتعلق بعلاج ضخامة الأطراف، في 57.81% من الحالات، كان العلاج جراحيًا، وتلقى 21.87% من المرضى علاجًا طبيًا، ولجأ 10.94% إلى العلاج الإشعاعي، ومنهم 6.25% يعانون من مضاعفات في الجهاز الهضمي. 81.82% من المرضى خضعوا لعملية استئصال الزوائد اللحمية و 3.12% خضعوا لعملية استئصال المرارة.

لوحظ تراجع متلازمة تشوه الوجه الحاد في 18.75% من الحالات، وكانت النتيجة الإفرازية مواتية في جميع المرضى. في حين أن 13.88% فقط من الحالات لم تظهر بقايا بعد جراحة الورم الحميد في الغدة النخامية.

قارنا نتائجنا بنتائج الأدبيات. مكنت هذه الدراسة من استخلاص استنتاج يدعم استنتاجات سلاسل الأدبيات والذي يؤكد الحاجة إلى الاستكشافات المتكررة والمراقبة المستمرة سنويًا طالما أن فرط الإفراز لم يتم التحكم فيه بعد.



# BIBLIOGRAPHIE

- 
- [1]. Kaimal N, Trainer PJ. Acromegaly. *Endocrinology and Diabetes*. Springer, New York. 2014: 65–76.
- [2]. Mercieca C, Gruppetta M, Vassallo J. Epidemiology, treatment trends and outcomes of acromegaly. *European journal of internal medicine* 23. 2012: e206–e207.
- [3]. Chanson P, Salenave S. Acromegaly. *Orphanet J. Rare Dis*. 2008; 3:17.
- [4]. Castinetti F, Brue T. Adénomes hypophysaires. Elsevier Masson SAS, Paris, *Traité de Médecine Akos*, 3–0600. 2010.
- [5]. Medicana Hospital, Endocrinology and Metabolism Clinic, OdunlukMh, İzmir Yolu Cd. Nilufer, 16110 Bursa, Turkey, 2019 Elsevier Masson SAS.
- [6]. Resmini E, Parodi A, Savarino V, et al. Evidence of prolonged orocecal transit time and small intestinal bacterial overgrowth in acromegalic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:2119–24.
- [7]. İlhan M, Danalıoğlu A, Turgut S, et al. Acromegaly can be associated with impairment of LES relaxation in the oesophagus. *Endokrynol Pol* 2015;66: 308–12.
- [8]. Attanasio R, Mainolfi A, Grimaldi F, et al. Somatostatin analogs and gallstones: a retrospective survey on a large series of acromegalic patients. *J Endocrinol Invest* 2008;31:704–10.
- [9]. Capatina C, Wass JAH. 60 years of neuroendocrinology : Acromegaly. *J. Endocrinol*. 2015;226(2):T141–160.
- [10]. Hossain B, Drake WM. Acromegaly. *Medicine*. 2017.
- [11]. Dineen R, Stewart PM, Sherlock M. Acromegaly. *QJM* 2017;110
- [12]. Silverstein JM. Need for improved monitoring in patients with acromegaly. *Endocr Connect* 2015;4:R59–67, <http://dx.doi.org/10.1530/EC-15-0064> [Epub 2015 Sept 17].

- [13]. Cuny T, Barlier A, Feelders R, Weryha G, Hofland LJ, Ferone D, et al. Medical therapies in pituitary adenomas: current rationale fort heuse and future perspectives. *Ann Endocrinol (Paris)* 2015;76:43-58.
- [14]. Sung JJY, Kuipers EJ, El-Serag HB. Systematic review: the global incidence and prevalence of peptic ulcer disease. *Aliment PharmacolTher*2009;29:938-46.
- [15]. Hasegawa H, Onda M, Matsukura N, et al. Hemorrhagic gastric carcinoma in an acromegalic patient. *J Nippon Med Sch*2001;68:266-70.
- [16]. Lahlou N, Roger M. Hormone somatotrope. Elsevier SAS, Paris, *Endocrinologie-Nutrition*, 10-017-K-10. 2006.
- [17]. Lahlou N, Roger M. Physiologie de la sécrétion de l'hormone de croissance. *Med. Thérapeutique Endocrinol.* 2002 : 4-14.
- [18]. Bluet-Pajot M. Physiologie de l'axe somatotrope. In *Traité d'endocrinologie, Médecine-Sciences*, Flammarion. 2007.
- [19]. Massart C, Souberbielle J C. Transport de l'IGF1 circulant. *Médecine Clin. Endocrinol. Diabète.* 2011.
- [20]. Guibourdenche J. Somatostatine. Elsevier Masson SAS, *Biologie médicale*, 90-10-0860-A. 2015.
- [21]. Jacquet P, Saveanu A, Barlier A. New somatostatinanalogs : therapeutical perspectives. *Métabolismes Hormones Diabètes et Nutrition (X).* 2006 : 141-147.
- [22]. Castinetti F, Brue T. Adénomes hypophysaires. Elsevier Masson SAS, Paris, *Traité de Médecine Akos*, 3-0600. 2010.
- [23]. Chanson P. Acromégalie. *La presse médicale* Edition Elsevier Masson. 2009 ; 38(1), 92-102.
- [24]. Chanson P, Salenave S, Orcel P. McCune Albright syndrome in adulthood. *PediatrEndocrRev.* 2007;4(Suppl4):453-63.

- [25]. Chanson P, Murat A, Cardiot G, Calender A. Néoplasie endocrinienne multiple de type 1. *Traité d'Endocrinologie*. Paris: Flammarion Médecine Sciences. 2007: 1114-24.
- [26]. Bertherat J. Carneycomplex(CNC). *Orphanet J Rare dis*. 2006 ; 1 :21.
- [27]. Melmed S. Acromegaly. In Melmed S, editor. *The Pituitary*. Malden, Mas. USA: Blackwell Science Inc. 2002: 419-54.
- [28]. Borson-Chazot F, Garby L, Raverot G et al. Acromegaly induced by ectopic secretion of GHRH: a review 30 years after GHRH discovery. *Ann. Endocrinol*. 2012;73(6):497-502.
- [29]. Adénome hypophysaire. Société Française d'Endocrinologie 2010-2018. Article 391. Item 220.
- [30]. 2021 Merck Sharp & Dohme Corp., une filiale de Merck & Co., Inc., Kenilworth, NJ, États-Unis.
- [31]. Wassenaar MJE, Cazemier M, Biermasz NR et al (2010) Acromegaly is associated with an increased prevalence of colonic diverticula: a case-control study. *J Clin Endocrinol Metab* 95:2073-2079. doi:10.1210/jc.2009-1714
- [31]. Potorac I, Beckers A. Passé et présent de la prise en charge de l'acromégalie et ses complications. *Médecine clinique endocrinologie et diabète*. 2017 ; N° 90.
- [32]. Departments of Endocrinology and Metabolic Diseases (M.J.E.W., N.R.B., A.M.P., F.R., J.W.A.S., J.A.R.) and Gastroenterology and Hepatology (D.W.H.), Leiden University Medical Center, 2300 RC Leiden, The Netherlands; and Department of Gastroenterology and Hepatology (M.C., R.J.F.F.-B.), Vrije Universiteit Medical Center, 1081 HV Amsterdam, The Netherlands.

- [33]. Sisman, P., Pekgoz, M., Bayrakci, I., Sisman, M., Cander, S., Gul, O. O., ... Ersoy, C. (2019). Evaluation of upper gastrointestinal system in acromegaly. *Annales d'Endocrinologie*.
- [34]. Farih, S., Ezzerrouqi, A., M-O, F. E., Rouf, S., & Latrech, H. (2016). Les complications digestives de l'acromégalie : à propos de 5 cas. *Annales d'Endocrinologie*, 77(4), 350. doi:10.1016/j.ando.2016.07.315
- [35]. Ladas, S. D., Thaiassinos, N. C., Loannides, G., & Raptis, S. A. (1994). Does acromegaly really predispose to an increased prevalence of gastrointestinal tumours? *Clinical Endocrinology*, 41(5), 597-601. doi:10.1111/j.1365-2265.1994.tb01824.x
- [36]. Cortet-Rudelli C. La bouche de l'acromégale. *Presse Med*. 2017.
- [37]. Melmed S. Medical progress: acromegaly. *N Engl J Med* 2006; 355:2558- 2573.
- [38]. Sféndocrino. Poly2016-Item 242 - UE 8 Adénome hypophysaire.
- [39]. Naves LA, Mercado M, Duarte FG, Vilar BF, Vilar L (2016) Acromegaly—an overview. In: Vilar L (ed) *Endocrinologia Clínica (Clinical endocrinology)*, 6th edn. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, pp 56-70
- [40]. Molitch ME (1992) Clinical manifestations of acromegaly. *Clin Endocrinol Metab* 21:597-614
- [41]. Ezzat S, Forster MJ, Berchtold P, Redelmeier DA, Boerlin V, Harris AG (1994) Acromegaly. Clinical and biochemical features in 500 patients. *Medicine* 73(5):233-240
- [42]. Vakil NB, Feldman M, Grover S. Peptic ulcer disease: clinical manifestations and diagnosis; 2017

- [43]. Cotton PB, Shorvon PJ. Analysis of endoscopy and radiography in the diagnosis, follow-up and treatment of peptic ulcer disease. *Clin Gastroenterol* 1984;13:383.
- [44]. Famuyiwa OO, Bella AF, Akinlade KS. Acromegaly in Ibadan – a report of six cases. *West Afr J Med* 1990;9:232–8
- [45]. Famuyiwa OO, Bella AF, Akinlade KS. Acromegaly in Ibadan – a report of six cases. *West Afr J Med* 1990;9:232–8
- [46]. Krzentowska A, Gołkowski F, Bałdys–Waligońska A, Hubalewska–Dydejczyk A (2010) [Gastrointestinal tract polyps in acromegaly patients]. *Przegląd Lek* 67:1266–1269
- [47]. Rokkas T, Pistiolas D, Sechopoulos P et al (2008) Risk of colorectal neoplasm in patients with acromegaly: a meta-analysis. *World J Gastroenterol* 14:3484–3489
- [48]. Lois K, Bukowczan J, Perros P et al (2015) The role of colonoscopic screening in acromegaly revisited: review of current literature and practice guidelines. *Pituitary* 18:568–574. doi:10. 1007/s11102–014–0586–5
- [49]. Dworakowska D, Gueorguiev M, Kelly P, Monson JP, Besser GM, Chew SL, Akker SA, Drake WM, Fairclough PD, Grossman AB, Jenkins PJ. Repeated colonoscopic screening of patients with acromegaly. *Eur J Endocrinol* 2010; 163:21–28
- [50]. Parolin M, Dassie F, Russo L, Mazzocut S, Ferrata M, De Carlo E, Mioni R, Fallo F, Vettor R, Martini C, Maffei P. Guidelines versus real life practice: the case of colonoscopy in acromegaly. *Pituitary* 2017;
- [51]. Bogazzi F, Cosci C, Sardella C, Costa A, Manetti L, Gasperi M, Rossi G, Bartalena L, Martino E. Identification of acromegalic patients at risk of developing colonic adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:1351–1356

- [52]. Renehan AG, Painter JE, Bell GD et al (2005) Determination of large bowel length and loop complexity in patients with acromegaly undergoing screening colonoscopy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 62:323–330.
- [53]. Orme SM, McNally RJ, Cartwright RA, Belchetz PE (1998) Mortality and cancer incidence in acromegaly: a retrospective cohort study. United Kingdom Acromegaly Study Group. *J Clin Endocrinol Metab* 83:2730–2734.
- [54]. Terzolo M, Reimondo G, Gasperi M et al (2005) Colonoscopic screening and follow-up in patients with acromegaly: a multicenter study in Italy. *J Clin Endocrinol Metab* 90:84–90.
- [55]. Colao A, Ferone D, Marzullo P, Lombardi G. Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management. *Endocr Rev* 2004;25(1):102–52.
- [56]. Ben Shlomo A, Melmed S. Acromegaly. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* Vol. 3, no 1. 2008.
- [57]. Guo X et al. Risk of left ventricular hypertrophy and diastolic and systolic dysfunction in Acromegaly: A meta-analysis. *J Clin Neurosci.* 2017.
- [58]. Colao A, Baldelli R, Marzullo P et al. Systemic hypertension and impaired glucose tolerance are independently correlated to the severity of the acromegalic cardiomyopathy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000, 85:193–9.
- [59]. Pereira A M, Van Thiel S J, Lindner J R et al. Increased prevalence of regurgitant valvular heart disease in acromegaly. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004: 71–75.
- [60]. 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(10):4759–4767

- [61]. Weiss V, Sonka K, Pretl M, Dostalova S, Klozar J, Rambousek P, Marek J, Haas T  
2000 Prevalence of the sleep apnea syndrome in acromegaly population. J  
Endocrinol Invest 23:515-519
- [62]. Chanson P. Acromégalie. EMC Elsevier SAS, Paris, Endocrinologie-Nutrition.  
2006 ; 10-018-A10.
- [63]. Cazabat L, Souberbielle JC, Chanson P. Dynamic tests for the diagnosis and  
assessment of treatment efficacy in acromegaly. Pituitary. 2008;11:129-39.
- [64]. Hormone de croissance. Précis de biopathologie analyses médicales spécialisées.  
Biomnis. 2012.
- [65]. ANNAMARIA COLAO, DIEGO FERONE, PAOLO MARZULLO, AND GAETANO  
LOMBARDI Department of Molecular and Clinical Endocrinology and Oncology  
(A.C., P.M., G.L.), "Federico II" University of Naples
- [66]. Chanson P. Acromégalie. EMC Elsevier SAS, Paris, Endocrinologie-Nutrition.  
2006 ; 10-018-A10.
- [67]. Cazabat L, Souberbielle JC, Chanson P. Dynamic tests for the diagnosis and  
assessment of treatment efficacy in acromegaly. Pituitary. 2008;11:129-39.
- [68]. Chanson P, Bertherat J, Beckers A, Bihan H et al. Consensus français sur la prise  
en charge de l'acromégalie. Annales d'Endocrinologie 70. 2009: e9- e22.
- [69]. Brooke AM, Drake WM. Serum IGF-I levels in the diagnosis and monitoring of  
acromegaly. Pituitary. 2007;10:173-9.
- [70]. Luyck F H, Scheen A J. L'hyperglycémie provoquée par voie orale. Étude de la  
sécrétion, de la clairance et de l'action de l'insuline, et du rétrocontrôle par les  
hormones de la contre-régulation. Immuno-analyse et Biologie spécialisée 18.  
2003:185-190.



- [71]. Barlier A, Vanbellinthen JF, Daly AF, Silvy M, et al. Mutations in the aryl hydrocarbon receptor interacting protein gene are not highly prevalent among subjects with sporadic pituitary adenomas. *J Clin EndocrinolMetab.* 2007;92:1952-5.
- [72]. Cazabat L, Libe R, Perlemoine K, Rene-Corail F, et al. Germline inactivating mutations of the aryl hydrocarbon receptor-interacting protein gene in a large cohort of sporadic acromegaly: mutations are found in a subset of young patients with macroadenomas. *Eur J Endocrinol.* 2007;157:1-8.
- [73]. Mengat M, Rostom S, Bahiri R, Hajjaj-Hassouni N. Les manifestations rhumatologiques de l'acromégalie. *Rev Mar Rhum* 2013; 26: 8-12.
- [74]. Mestron A, Webb S M, Astorga R, Benito P et al. Epidemiology, clinical characteristics, outcome, morbidity and mortality in acromegaly based on the Spanish Acromegaly Registry (RegistroEspanol de Acromegalia, REA). *Eur. J. Endocrinol.*, vol.151, no 4. 2004: 439-446.
- [75]. Sober AJ, Gorden P, Roth J, et al :Visceralomegaly in acromegaly, *Arch Intern Med* 1974; 134 :415-417.
- [76]. Kreutzer J, Vance M L, Lopes M B, Laws E R. Surgical management of GH secreting pituitary adenomas: an outcome study using modern remission criteria. *J Clin Endocrinol Metab* vol 86, no 9. 2001: 4072-77.
- [77]. Giustina A, Chanson P, Bronstein M D et al. A consensus on criteria for cure of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* vol 95, no 7. 2010 : 3141- 3148.
- [78]. Hardy J. History of pituitary surgery. *Neurochirurgie.* 2010 : 358- 362.
- [79]. Castinetti F, Morange I, Dubois N et al. Does first-line surgery still have its place in the treatment of acromegaly?.*Annales d'Endocrinologie* 70. 2009: 107-112.

- [80]. EL IDRISSE AMMARI WASSIMA, Place des analogues de la somatostatine dans le traitement de l'acromégalie, 2018 ;
- [81]. Castinetti F, Brue T. Radiothérapie et radiochirurgie des adénomes hypophysaires. *Presse Med.* 2009; 38: 133–139.
- [82]. Minniti G, Traish D, Ashley S, Gonsalves A, Brada M. Risk of second brain tumor after conservative surgery and radiotherapy for pituitary adenoma: update after an additional 10 years. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005 ;90(2):800–4.
- [83]. Stevenaert A, Harris A G, Kovacs K, Beckers A. Presurgical octreotide treatment in acromegaly. *Metabolism.* Vol 41, no 9, Supplement 2.1992 : 51–58.
- [84]. Beckers A. Effets Antitumoraux des agonistes dopaminergiques et des analogues de la somatostatine. *Med. Thérapeutique Endocrinol.* vol 1, no 2, 1999.
- [85]. Farrall A J. Long-term treatment of acromegaly with pasireotide -- SOM230 : results from a phase II extension study / Communication orale de C. Cortet SFE. 2010.
- [86]. Lorcy Y. Traitement médical de l'acromégalie. *Ann. Endocrinol.* 2005; 66, 1: 55–58.
- [87]. Sheppard M C. Primary medical therapy for acromegaly. *Clin. Endocrinol.* vol 58, no 4. 2003 :387–399.
- [88]. Commission de la transparence de l'HAS. 15-avr-2015.
- [89]. Attanasio R, Mainolfi A, Grimaldi F, Cozzi R et al. Somatostatin analogs and gallstones: a retrospective survey on a large series of acromegalic patients. *J Endocrinol Invest.* 2008; 31(8):704–10.
- [90]. Kopchick JJ, Parkinson C, Stevens EC et Trainer PJ. Growth hormone receptor antagonists: discovery, development, and use in patients with acromegaly. *Endocr Rev* 2002, 23: 623–646.

- [91]. Kasuki L, Vieira Neto L et Gadelha MR. Cabergoline treatment in acromegaly: cons. *Endocrine*. 2014, 46: 220–225.
- [92]. Sandret L, Maison P et Chanson P. Place of cabergoline in acromegaly: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011, 96 : 1327–1335.
- [93]. <data/patho/Pub/fr/Acromegalie-FRfrPub408v01.pdf> | Octobre 2007
- [94]. Colao, A., Grasso, L. F. S., Giustina, A., Melmed, S., Chanson, P., Pereira, A. M., & Pivonello, R. (2019). Acromegaly. *Nature Reviews Disease Primers*, 5(1). Doi: 10.1038/s41572-019-0071-6

