

Ne touchez pas à mon hypophyse !

Don't hit my pituitary!

Antoine-Guy Lopez*, Jean-Marc Kuhn*

M. H. "use", les uns après les autres, les médecins qu'il consulte. Âgé de 63 ans, il a été suivi successivement par plusieurs endocrinologues pour un adénome hypophysaire somatotrope dont le diagnostic a été fait lorsqu'il avait 22 ans. Pour des raisons qu'il n'a jamais clairement explicitées, M. H. a toujours obstinément refusé l'intervention neurochirurgicale transsphénoïdale qui lui a été proposée à maintes reprises. C'est donc sur les traitements médicaux que la prise en charge thérapeutique a dû être basée.

L'étape initiale a reposé sur la prise quotidienne de bromocriptine, seule arme à l'efficacité démontrée disponible au moment du diagnostic. Le quinagolide puis la cabergoline ont ultérieurement remplacé la bromocriptine afin d'améliorer l'efficacité, la tolérance et l'adhésion du patient au traitement. Depuis presque 15 ans, du lanréotide en formulation à libération prolongée (120 mg en injections mensuelles) a été associé à l'agoniste dopaminergique dans l'objectif de mieux contrôler l'hypersecretion hormonale et de réduire ou, à défaut, de stabiliser les dimensions du macroadénome hypophysaire. L'adhésion de M. H. au traitement a été très imparfaite, et le suivi, chaotique. L'aboutissement de son attitude de déni de sa maladie hypophysaire a été un tableau d'acromégalie multicompliquée.

M. H. pèse 108 kg pour une taille de 1,78 m (IMC : 34,8 kg/m²). Le syndrome dysmorphique d'acro-

mégalie est typique. Le champ visuel est cliniquement normal. La pression artérielle est mesurée à 147/97 mmHg (hypertension artérielle de grade I), et le rythme cardiaque est régulier, à 72 pulsations par minute. Il n'y a pas de signe clinique de défaillance cardiaque. L'électrocardiogramme est sans particularité. Le patient se plaint d'une anérection et d'une claudication intermittente des membres inférieurs. Les pouls périphériques ne sont pas perçus. L'état des pieds est satisfaisant. Le sujet ne se plaint pas d'arthralgie. Aucun signe clinique de déficit hypophysaire n'est observé. Le bilan biologique confirme la persistance d'une hypersecretion de somatotropine (GH). Le taux d'IGF-1 (*Insulin-like Growth Factor-1*) est de 520 ng/ml (N : 50-260). S'y associe une hyperprolactinémie, qui atteint 1 335 ng/ml (N : 4-15), et un profond déficit gonadotrope : FSH = 0,3 U/l (N : 1,5-12,4) ; LH < 0,1 U/l ; testostérone < 0,1 ng/ml (N : 3-9). La TeBG est normale, à 22 nmol/l (N : 14-48). Le reste de la fonction hypophysaire est normal. Le taux d'adrénocorticotrophine (ACTH) matinal est de 17 pg/ml (N : 10-80), et la cortisolémie s'élève de 431 à 896 nmol/l après stimulation par β 1-24 ACTH (N > 500). Le taux de TSH plasmatique est de 0,72 mU/l (N : 0,1-4,5), et celui de T4, de 15,1 pmol/l (N : 12-22). L'examen par IRM de la région hypophysaire retrouve un volumineux macroadénome en isosignal T1 (*figure 1*), hétérogène, dont les dimensions (29 × 29 × 27 mm) sont stables sur les examens successifs. Cet adénome, dont le développement est inférieur et latéral, envahit le sinus caverneux gauche et engaine la carotide interne homolatérale, sans en réduire le calibre. L'absence d'expansion supra-sellaire explique l'intégrité du champ visuel.

Le diabète, dont le diagnostic a été établi lorsque le patient était âgé de 43 ans, est consécutif à l'acromégalie. Il est traité par une association de metformine et d'insuline aspartate biphasique (55 U matin et soir). Ce diabète est aussi négligé par le patient que l'adénome hypophysaire et ses conséquences. En témoignent le taux d'HbA1c à 11 % et les retentissements micro- et macrovasculaires. En 2016, une hémorragie intravitréenne avec maculopathie diabétique a été traitée par injection d'anti-VEGF. Elle a eu pour séquelle une sévère baisse de l'acuité visuelle. Le retentissement neurologique se traduit par la pré-

* Service d'endocrinologie, CHU de Rouen.

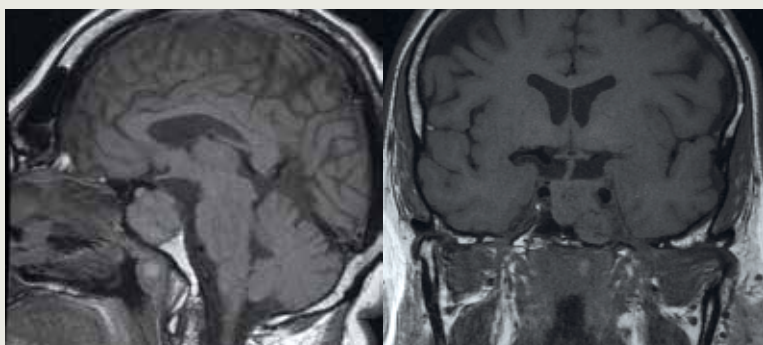


Figure 1. IRM montrant la présence d'un volumineux adénome hypophysaire à développement inférieur et latéral. Le chiasma optique est en place et à distance de l'adénome.

sence de paresthésies et la perte de la perception du microfilament aux membres inférieurs. La fonction rénale est, pour l'instant, préservée. La clairance de la créatinine est à 98 ml/mn, et la recherche de microalbuminurie est négative. La macroangiopathie a nécessité plusieurs interventions à visée de revascularisation : angioplastie avec pose de stents au niveau de l'artère iliaque primitive droite, endartériectomie fémorale droite et pontage fémoropoplité en 2012. Compte tenu de ce retentissement vasculaire, clopidogrel et atorvastatine ont été prescrits. Le patient, qui refuse tout suivi cardiologique, semble accepter ce traitement et y adhérer. Exception biologique par sa normalité, le taux plasmatique de LDL-cholestérol atteint l'objectif souhaité, à 0,91 g/l.

M. H. mentionne d'importantes sueurs nocturnes, des troubles du sommeil et une dyspnée (évaluée au stade NYHA 3). Ces symptômes évoquent un syndrome d'apnées du sommeil, au demeurant très fréquent chez l'acromégale (1). L'enregistrement du sommeil en confirme l'existence et précise qu'il est sévère. Fidèle à son attitude, M. H. refuse tout appareillage. De même, toute proposition de colonoscopie est systématiquement rejetée par le patient.

L'hypertension artérielle, qui s'inscrit dans le cadre de l'acromégalie, participe à son retentissement cardiovasculaire. Elle ne pourrait qu'être améliorée par la normalisation des taux de GH et d'IGF1 plasmatiques. Les options thérapeutiques possibles pour atteindre cet objectif se heurtent, hélas, à un refus psychopathologique presque systématique du patient. L'association d'un agoniste dopaminergique (cabergoline) et d'un analogue de la somatostatine (lanréotide) ne s'oppose pas efficacement à l'hypersécrétion de GH et de prolactine. Un "debulking" neurochirurgical permettrait, sans doute, en réduisant la masse de l'adénome, d'en améliorer l'efficacité (2). L'opposition du patient à tout acte neurochirurgical et aux traitements proposés représentent 2 obstacles majeurs à cette option thérapeutique. Le pasiréotide, qui a une affinité avec un plus large spectre de sous-types de récepteurs que les autres analogues de la somatostatine, peut s'avérer plus efficace qu'eux pour réduire la sécrétion excessive de GH (3). Ses propriétés lui confèrent, en parallèle, un effet inhibiteur sur la sécrétion d'insuline (4). Son utilisation est donc susceptible d'induire ou d'aggraver un diabète. Ce risque apparaissant faible chez M. H., traité par d'importantes doses quotidiennes d'insuline, le choix a été fait de remplacer le lanréotide par du pasiréotide. Le patient oppose un veto à toute idée de radiothérapie hypophysaire. Si le traitement précédent s'avérait insuffisamment efficace, il pourrait lui être

proposé d'associer à l'analogue de la somatostatine un antagoniste des récepteurs de la GH (le pegvisomant), ressource thérapeutique encore envisageable dans son cas (figure 2). Reste à savoir s'il accepterait le principe de ces injections sous-cutanées plurihebdomadaires supplémentaires et si, dans l'affirmative, il suivrait réellement le traitement.

Ainsi, l'opposition systématique de M. H. aux propositions thérapeutiques l'amène à évoluer vers un tableau historique d'acromégalie. Il cumule déjà nombre des complications de la maladie. Son diabète est lié aux actions hyperglycémiantes de la GH et à l'induction par celle-ci d'une insulino-résistance hépatique (5). L'hypertension artérielle est liée à une expansion de la volémie par stimulation dépendante de la GH du transporteur sodium ENaC (*epithelial sodium channel*) tubulaire (6). L'effet de la GH sur le rein risque également d'induire un remodelage vasculaire et, à long terme, une insuffisance rénale qui peut être suffisamment sévère pour nécessiter une prise en charge en hémodialyse. L'action directe de la GH sur le muscle cardiaque est responsable d'une myopathie hypertrophique, d'une dysfonction systolique et, à terme, d'une défaillance cardiaque (7). Le diabète, l'hypertension artérielle et le syndrome d'apnées du sommeil sont, sur ce point, des facteurs aggravants.

Le déni du patient de sa maladie relève d'un profil psychologique particulier qui amène à se poser la question de ses éventuels liens de causalité avec la

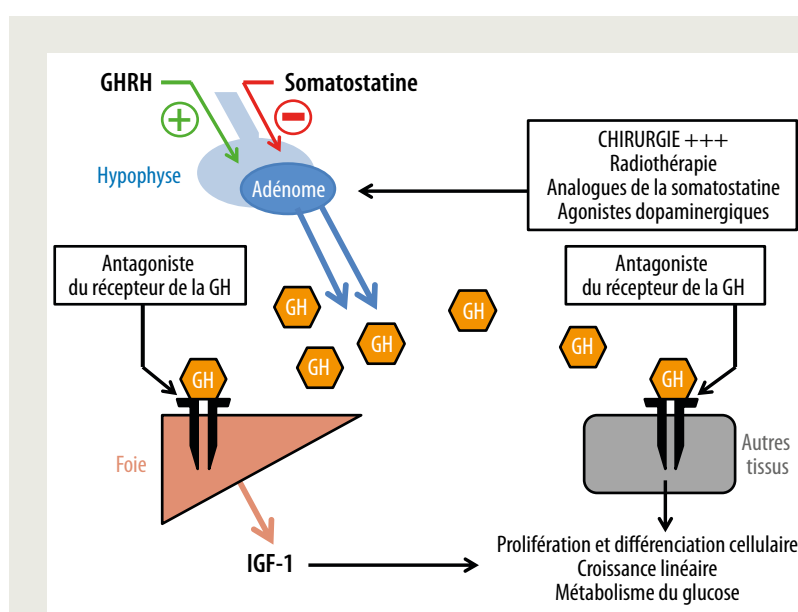


Figure 2. Les différentes modalités – chirurgicales, médicales et radiothérapiques – susceptibles d'être associées pour le traitement de l'acromégalie (5).

maladie hypophysaire. Chez l'acromégale, les échelles de qualité de vie ont permis de mettre en évidence une prévalence élevée des syndromes dépressifs sévères et des traits de caractère relatifs à l'anxiété (8). Associés à la très fréquente altération du sommeil (9, 10), ils participent à une importante réduction de la qualité de vie (11, 12). Les hypothèses physiopathologiques concernant ces profils psychologiques particuliers sont nombreuses : diminution de l'activité cérébrale préfrontale et temporale (zones associées aux performances cognitives), impact psychologique négatif des conséquences morphologiques ou cardiométaboliques de la maladie, effets satellites de certains traitements

(telle la radiothérapie). Dans le cas de M. H., il s'agit possiblement d'un aberrant mécanisme psychologique de défense.

Les moyens thérapeutiques dont nous disposons actuellement permettent, dans la grande majorité des cas, de traiter efficacement les acromégalies liées à des adénomes somatotropes dits "résistants" aux traitements médicaux. Quand la résistance (dans le cas présent par déni) est intrinsèquement celle du patient, l'obstacle à l'efficacité thérapeutique devient majeur, laissant alors l'acromégalie suivre le cours de son évolution naturelle, émaillée de nombreuses complications.

A.G. Lopez déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.
J.M. Kuhn n'a pas précisé ses éventuels liens d'intérêts.

RÉFÉRENCES

1. Chemla D, Attal P, Maione L et al. Impact of successful treatment of acromegaly on overnight heart rate variability and sleep apnea. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99(8):2925-31.
2. Karavitaki N, Turner HE, Adams CB et al. Surgical debulking of pituitary macroadenomas causing acromegaly improves control by lanreotide. *Clin Endocrinol* 2008;68(6):970-5.
3. Colao A, Bronstein MD, Freda P et al. Pasireotide versus octreotide in acromegaly: a head-to-head superiority study. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99(3):791-9.
4. Silverstein JM. Hyperglycemia induced by pasireotide in patients with Cushing's disease or acromegaly. *Pituitary* 2016;19(5):536-43.
5. Chanson P, Salenave S, Kamenicky P, Cazabat L, Young J. Pituitary tumours: acromegaly. *Best Pract Clin Endocrinol Metab* 2009;23(5):555-74.
6. Kamenický P, Mazziotti G, Lombès M, Giustina A, Chanson P. Growth hormone, insulin-like growth factor-1, and the kidney: pathophysiological and clinical implications. *Endocr Rev* 2014;35(2):234-81.
7. Bihan H, Espinosa C, Valdes-Socin H et al. Long-term outcome of patients with acromegaly and congestive heart failure. *Clin Endocrinol Metab* 2004;89(11):5308-14.
8. Sievers C, Ising M, Pfister H et al. Personality in patients with pituitary adenomas is characterized by increased anxiety-related traits: comparison of 70 acromegalic patients with patients with non-functioning pituitary adenomas and age- and gender-matched controls. *Eur J Endocrinol* 2009;160(3):367-73.
9. Joustra SD, Kruijssen E, Versteegen MJ, Pereira AM, Biermasz NR. Determinants of altered sleep-wake rhythmicity in patients treated for nonfunctioning pituitary macroadenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99(12):4497-505.
10. Romijn JA. Pituitary diseases and sleep disorders. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2016;23(4):345-51.
11. Anagnostis P, Efstathiadou ZA, Charizopoulou M et al. Psychological profile and quality of life in patients with acromegaly in Greece. Is there any difference with other chronic diseases? *Endocrine* 2014;47(2):564-71.
12. Leistner SM, Klotsche J, Dimopoulou C et al. Reduced sleep quality and depression associate with decreased quality of life in patients with pituitary adenomas. *Eur J Endocrinol* 2015;172(6):733-43.

