

# Acromégalie et Os

Charlotte Plard, interne DES 2

81<sup>ème</sup> SRO - Pontivy



UNIVERSITÉ DE NANTES



CENTRE HOSPITALIER  
UNIVERSITAIRE DE NANTES

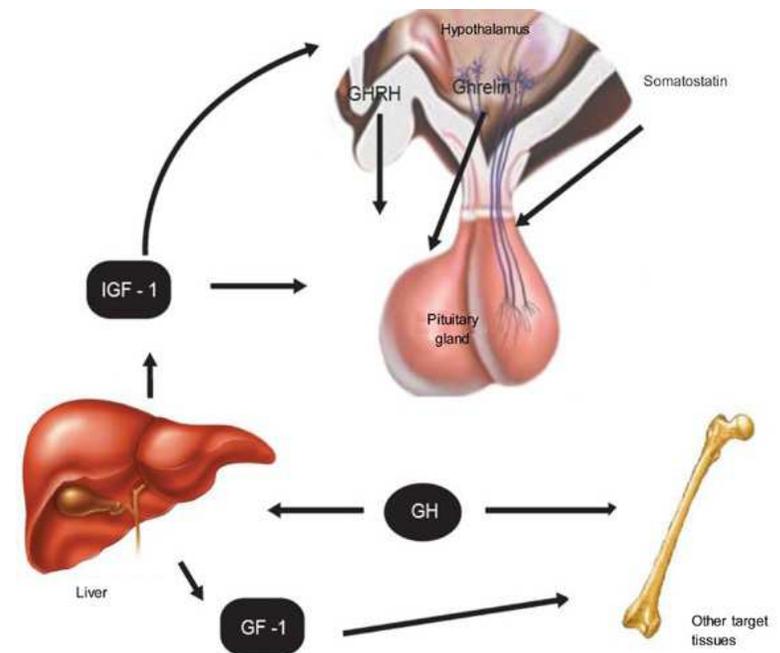
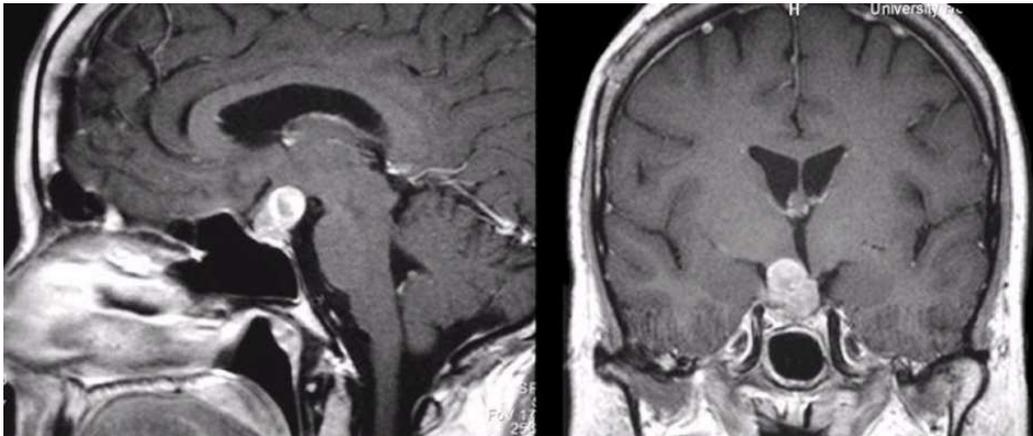
- Projet (en cours), CHU de Nantes
- Prévalence des fractures vertébrales chez les patients acromégales
  
- Endocrinologie
  - Dr Drui
  - Clarisse Hochman, interne
  
- Rhumatologie
  - Dr Guillot
  - Charlotte Plard, interne

# Sommaire

1. Généralités sur l'acromégalie
2. Acromégalie et risque fracturaire, revue de la littérature
3. Présentation de l'étude

# Acromégalie - Définition

- Hypersécrétion d'hormone de croissance (GH) par un adénome hypophysaire



# Epidémiologie

- Maladie rare
  - Incidence 0,2 à 1,1 cas / 100 000 personnes / an
  - Prévalence 2,8 à 13,7 cas / 100 000 personnes
- Début insidieux
  - Age moyen au diagnostic de 50 ans
  - Retard moyen au diagnostic de 4,5 à 5 ans

# Diagnostic clinique

- Syndrome d'hypersécrétion
  - Syndrome dysmorphique
    - Extrémités : élargies, peau épaisse
    - Visage : nez élargi, épaissi, pommettes saillantes, front bombé, lèvres épaissies, rides marquées, tendance au prognathisme
    - Cyphose dorsale

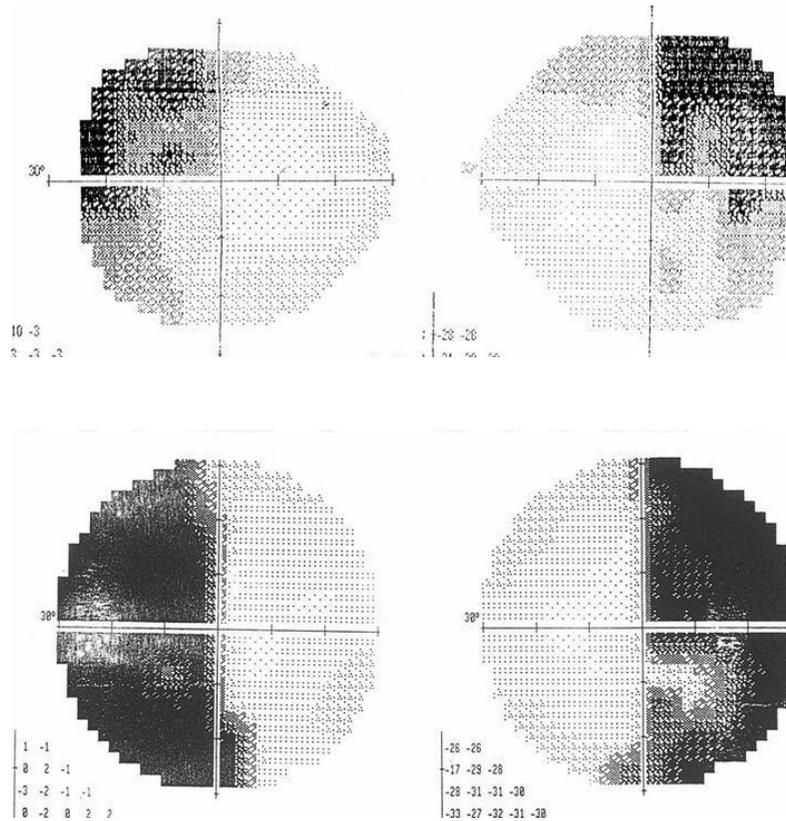


- Signes généraux :
  - Sueur malodorante, arthralgie (28,6 à 50%) , syndrome canal carpien, asthénie

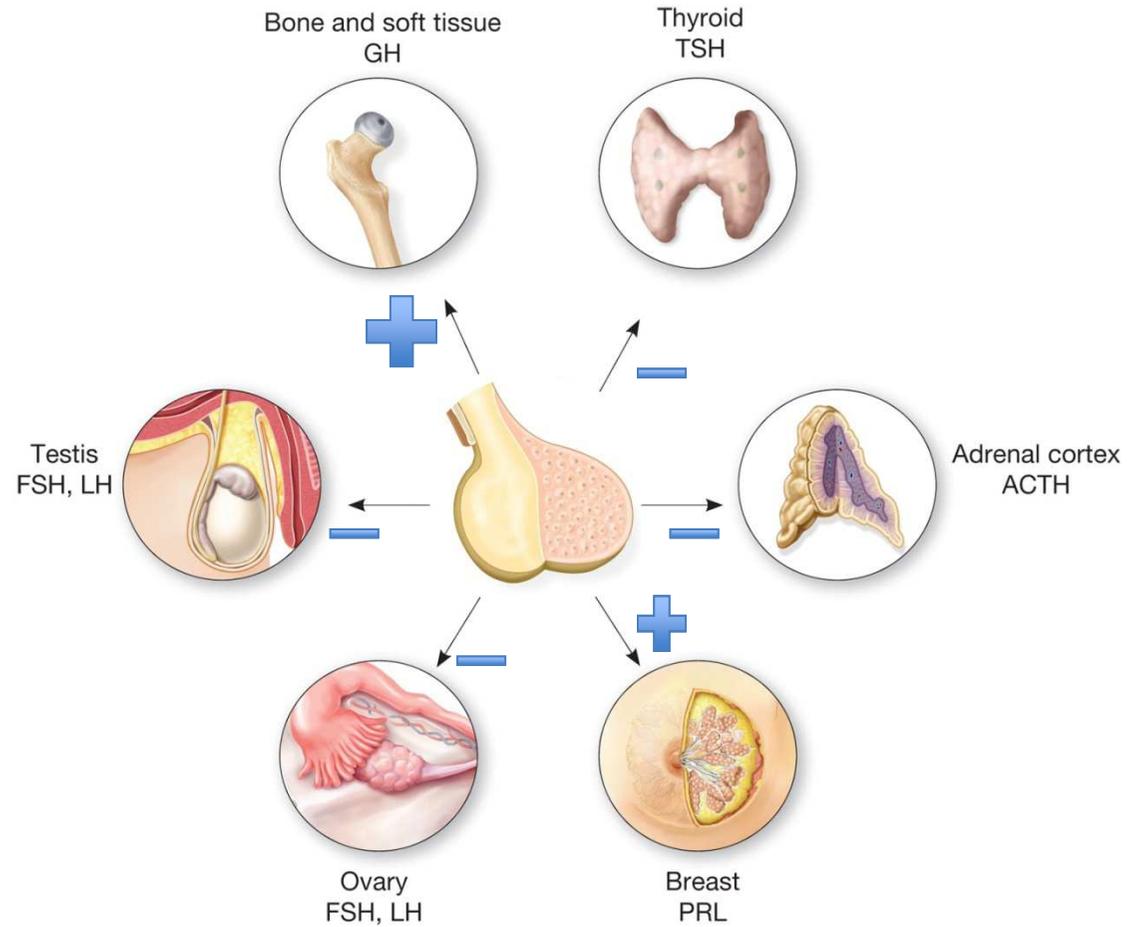
- Syndrome tumoral

- Céphalées

- Amputation du champ visuel (proximité voies optiques)



- Syndrome d'insuffisance antéhypophysaire



# Diagnostic biologique

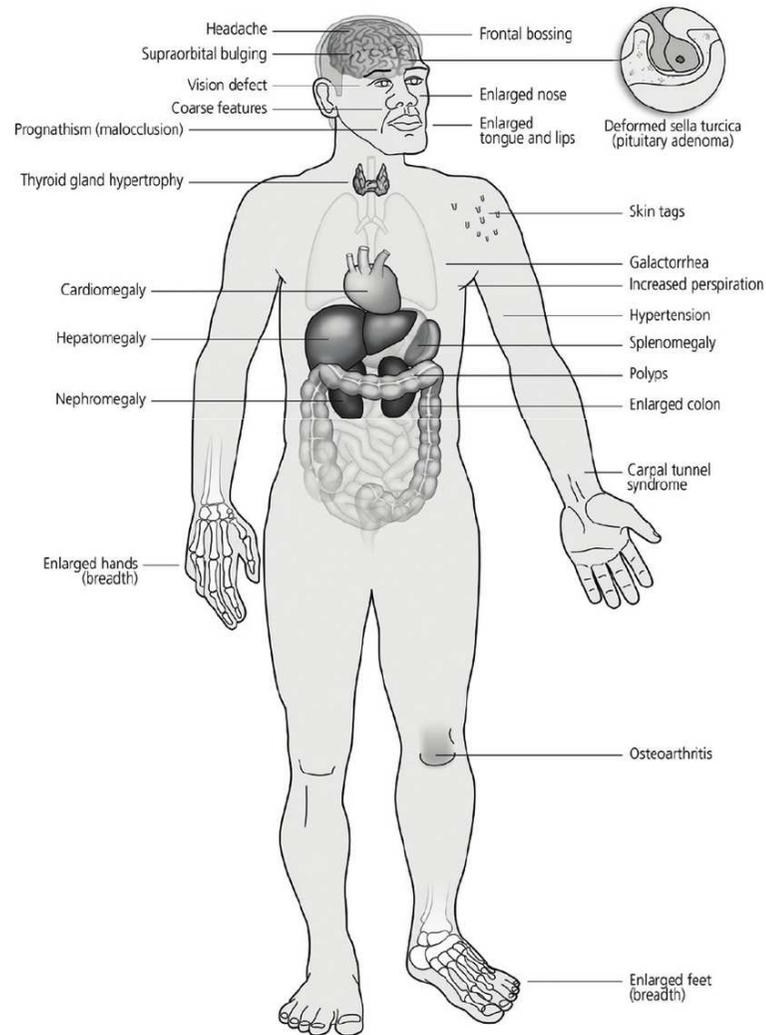
## – Dosage IGF1

- Présentation clinique typique (extrémité, face)
- OU plusieurs complications sévères : SAS, D2, arthropathie, sd canal carpien, hyperhidrose, HTA
- OU Masse pituitaire

## – Dosage GH

- Pas de dosage GH aléatoire
- GH après HGPO : Absence de rétrocontrôle

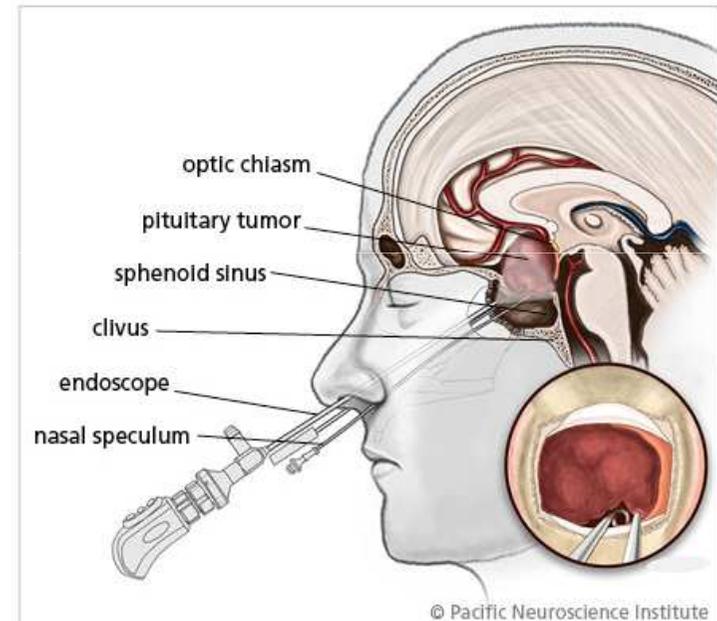
# Complications



- Complications nombreuses
  - 1ère cause de mortalité : cancer
  - 2ème : cardiovasculaire
- Multiples spécialistes :
  - endocrinologue, pneumologue, cardiologue, hepatogastro ... et Rhumatologue
- Complications rhumatologiques : articulaires et osseuses
  - Non vitales mais engageant la qualité de vie
  - Importance de connaître la pathologie

# Traitement

- Chirurgie : transphénoïdale
- Radiothérapie
- Traitements médicamenteux
  - Antagoniste de la GH
  - Agoniste dopaminergique
  - Analogue de la somatostatine



# Revue de la littérature

- Physiopathologie : GH/IGF1 et os
- Données sur la microarchitecture
- Risque fracturaire et acromégalie
- L'apport de l'ostéodensitométrie
- Déformation rachidienne dans l'acromégalie

# Physiopathologie GH/IGHF1 et os

- La plupart des effets sont médiés par IGF1
- Stimule la différenciation, prolifération et activité des ostéoblastes et chondroblastes
- Stimule l'ossification périostée
  
- Pré pubère :
  - Croissance des os longs, maturation osseuse, masse osseuse

- *Claessen et al. Bone and Joint Disorders in Acromegaly. Neuroendocrinology, 2016*
- *Giustina and al. Growth Hormone, Insulin-Like Growth Factors, and the Skeleton. Endocrine Reviews, August 2008*

- Adulte : importants régulateurs de l'homéostasie osseuse
  - Déficit GH
    - Diminution DMO > fort taux de FV
  - Acromégalie :
    - Favorise le remodelage osseux : augmentation résorption > formation
      - Marqueurs de résorption ++ et de formation augmentés
      - Corrélié aux taux de GH et IGH1
      - Normalisation des marqueurs en cas de guérison
  
- Effets sur le métabolisme phosphocalcique
  - Augmentation absorption intestinale de calcium, réabsorption rénale de phosphore et synthèse de 1-25 OH vitamine D

- *Uekand and al. Eur J Endocrinol, 2006.*
- *Giustina and al. Endocrine Reviews, August 2008*
- *Anthony et al. Diabetes, and Obesity 21, December 2014*

# Conséquences sur la microarchitecture

- Analyse scanner haute définition
- 16 hommes dans chaque groupe
  - Acromégales / déficit GH / contrôles
- 2 sites : radius et tibia
- DMO : pas de différence entre les groupes
- Os cortical :
  - augmentation de la porosité et de l'épaisseur
- Os trabéculaire :
  - diminution de la densité et de l'épaisseur

# Conséquences sur la microarchitecture

- Analyse histologique
- 47 patients acromégales
- 12 patients avec FV et DMO normale
- Biopsie iliaque vs biopsie chez contrôle autopsie
  
- Cortical : Majoration épaisseur et porosité
- Trabéculaire : réduction épaisseur et majoration séparation trabéculaire
- Maladie contrôle : normalisation du turnover mais persistance des anomalies micro architecturales

# Acromégalie et risque fracturaire

- Étude rétrospective (1983 et 1996)
- 206 acromégales
- Analyse de dossier : Cotation de fracture (FV et périphérique)
- Risque fracturaire diminué chez acromégale
  - RR = 0,41 (IC à 95% 0,18-0,93)

*Vestergaard et al. Fracture risk is decreased in acromegaly - a potential beneficial effect of growth hormone. Osteoporos Int 2004*

- 50% des FV sont asymptomatiques

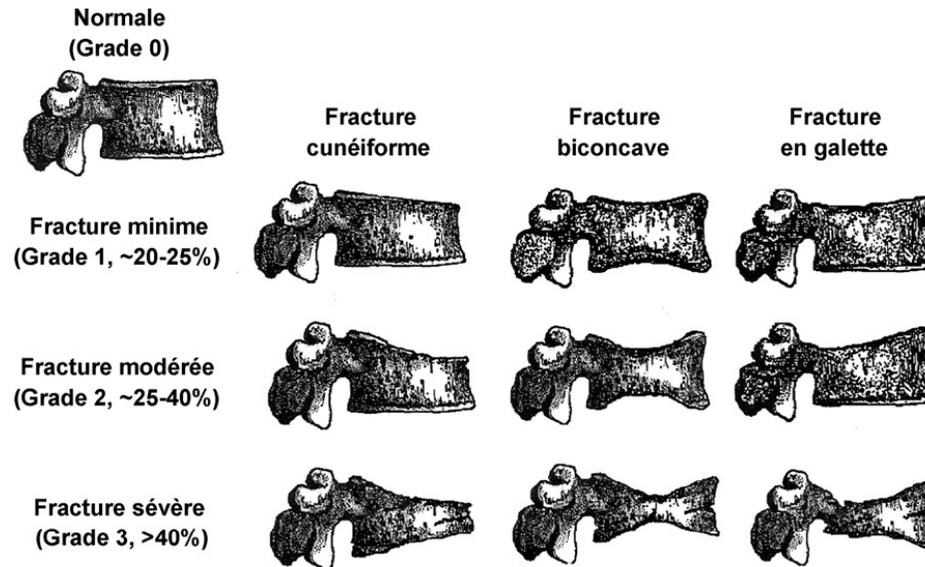
# Méthodes radiographiques d'évaluation des FV

## 1- Lecture visuelle subjective

- Indispensable diagnostic différentiel
- Mauvaise reproductibilité
  - concordance intra 87% - inter 75%

*F. Grados et al. Méthodes radiographiques d'évaluation des fractures vertébrales  
ostéoporotiques. Revue du rhumatisme. 2009*

## 2- Analyse semi – quantitative de Genant



- Spinal deformity index : somme des grades
- Diagnostic différentiel
- Meilleure concordance, dépendante de l'expérience
  - intra 97% lecteur expérimenté vs 93% non expérimenté
  - Concordance inter 94%

*F. Grados et al. Méthodes radiographiques d'évaluation des fractures vertébrales ostéoporotiques. Revue du rhumatisme. 2009*

### 3- Radiomorphométrie digitalisée

- Numérisation des radiographies de profil
- 6 points, hauteur antérieure / moyenne/postérieure
- FV : diminution rapport  $> 15\%$  ou  $> 3$  écart-types pop de référence

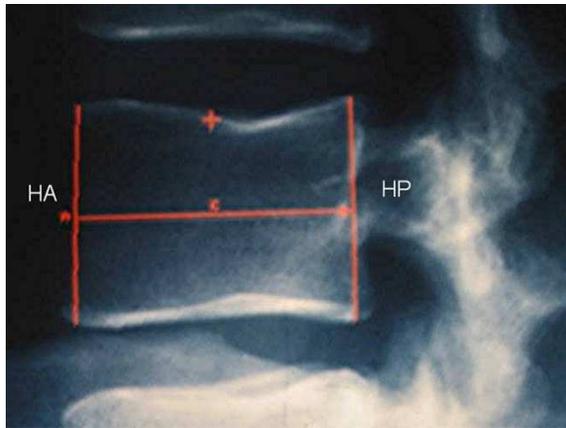


Fig. 2. Mesures de la hauteur vertébrale antérieure (HA) et postérieure (HP) par radiomorphométrie digitalisée.

- Mise en place des points en partie subjective
  - Coefficient de variation inter : HA 3,6%, HP 3,8% et HM 6,3% (obliquité des Rx)
- Pas de distinction entre FV et déformation d'autre origine
- Obligatoirement couplée à une analyse visuelle

*F. Grados et al. Méthodes radiographiques d'évaluation des fractures vertébrales ostéoporotiques. Revue du rhumatisme. 2009*

# Femme ménopausée

- 36 acromégales ménopausée (15 maladies actives) vs contrôles
- Analyse quantitative morphométrique
- Augmentation de la prévalence des FV chez les femmes ménopausées acromégales vs femmes ménopausées
  - FV 52,8% acromégale vs 30,6% contrôle
  - 78,9% (15) de grade 1 – 15,8% (3) grade 2 – 5,3% (1) grade 3
- Fdr en multivarié : durée période ménopausée, activité maladie

*Bonadonna et al Increased prevalence of radiological spinal deformities in active acromegaly: a cross-sectional study in postmenopausal women. J Bone Miner Res 2005*

# Homme acromégale

- 40 hommes acromégales (15 maladies actives) vs 31 contrôles
- Analyse quantitative morphométrique
- Prévalence FV 57,5% vs 22,6% contrôle
  - Grade 1 17,4%, - 2 26,1% - 3 56,4%
  - Prévalence augmentée en cas maladie contrôlée et eugonadique 42,1%
- FdR en multivarié : durée maladie active

*Mazziotti et al. Prevalence of Vertebral Fractures in Men with Acromegaly.  
The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, December 2008*

# Méta analyse

- Turnover osseux, DMO et risque fracturaire
  - 41 études, 1979 à 2013
- Risque fracturaire : 10 études, 473 patients
  - 1 évaluation clinique / 9 radiologiques
  - Fréquence globale FV 38%
  - 6 études contrôlées : OR 5,06 (1,34 – 19,09)
- Fréquence plus élevée :
  - maladie active (5 études), Homme (6 études), hypogonadisme (5 études)
- DMO non discriminative (5 études)

# 2 études prospectives

- 88 patients acromégales vs 106 contrôles (2001-08 en Italie)
  - 45% maladie active début étude > 15% fin étude
  - T0 : 55% hypocorticisme, 52% hypothyroïdie centrale (tous supplémentés)
  - 47 % hypogonadisme (60% non supplémentés > 28% fin étude)
- Analyse morphométrique Rx T4-L4 :
  - 2 physiciens en aveugle à T0 et à 3 ans
- FV T0 : 38,6% acromégale vs 0% contrôle
- FV incidente : 42 % acromégales vs 3,8% contrôle
  - sur-risque chez acromégale maladie contrôlée
- Facteur de risque :
  - durée maladie active, diminution DMO au col

# Maladie contrôlée

- 2<sup>ème</sup> étude sur 2,5 ans, (2007 au Pays Bas)
- 49 patients acromégales, maladie contrôlée  $\geq 2$
- Méthode de Gênant de T4-L4
  - 2 médecins en aveugle : radiologue ostéoarticulaire et endocrinologue,
  - Nouvelle fracture ou augmentation d'1 point du score de genant
- Prévalence inclusion : 63% FV
  - 2,3 FV/patient, Thoracique
  - Grade 1 93% - 2 2,7% - 3 0%
  - Homme (74% vs 44%)
- FV incidente / Progression : 20%
  - Homme, si  $\geq 2$  FV à inclusion
  
- Fragilité persiste après rémission

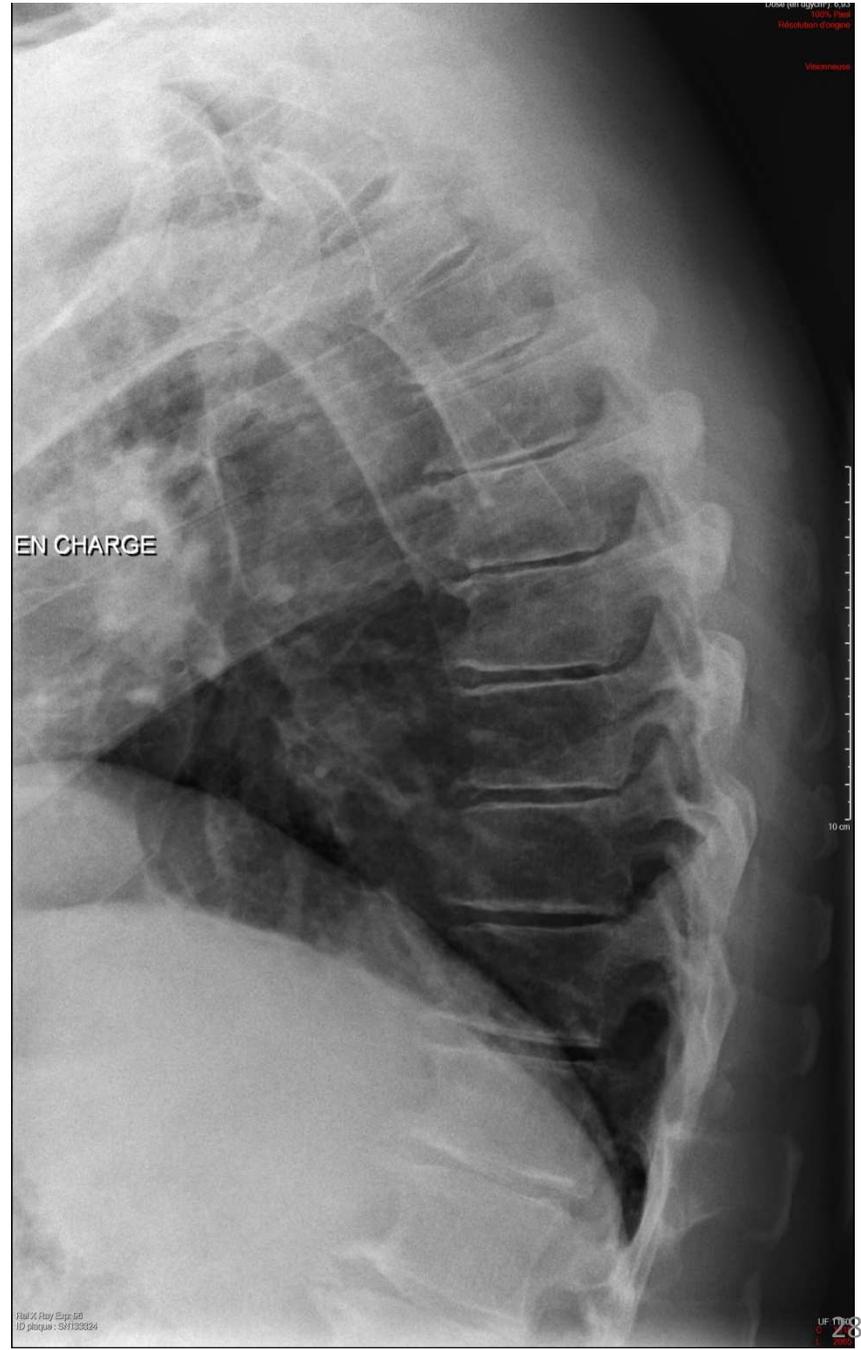
*Claessen et al. Progression of vertebral fractures despite long-term biochemical control of acromegaly: a prospective follow-up study. J Clin Endocrinol Metab 2013.*

# Densitométrie osseuse

- Souvent discordante avec le risque fracturaire
  - résultats hétérogènes
- Diminution de la DMO en cas d'hypogonadisme (7 études)
- DMO basse hanche, facteur prédictif de FV
  - *Anthony et al. Acromegaly and Bone Disease. Current Opinion in Endocrinology, Diabetes, and Obesity 21, December 2014*
- Surestimeraient la DMO
  - Ostéophyte, élargissement osseux
    - *Claessen et al. Bone and Joint Disorders in Acromegaly. Neuroendocrinology, 2016*
      - *Mazziotti, et al. Pituitary Diseases and Bone. Endocrinology and Metabolism Clinics of North America, 2015*

# Déformation rachidienne et acromégalie

- Très peu décrite dans la littérature
- Spondylose d'Erdheim
  - Coulées ostéophytiques antérieures et latérales
    - Augmentation du diamètre antéro postérieur des corps vertébraux
    - Fausse platispondylie
  - Aspect biconcave des vertèbres
  - Scalloping postérieur





# Synthèse

- Sur risque FV chez patient acromégale
- Thoracique (cyphose), homme, maladie active, hypogonadisme
- Fragilité persiste après la guérison
- DMO discordante
  
- Limites des études
  - Nombreux facteurs confondants, peu ou partiellement décrits
    - Diabète, hypogonadisme
    - Supplémentation excessive d'un hypocorticisme ou hypothyroïdie
    - Remise en cause du lien de causalité excès de GH et FV
  - Analyse morphométrique, pas d'exemple de Rx
    - Pas de diagnostic différentiel
    - Déformation rachidienne propre à l'acromégalie source d'erreur diagnostique

# Etude acromégalie et os

- Analyser les données osseuses et endocrinologiques des patients acromégales suivis au CHU de Nantes et les comparer aux données de la littérature
- Objectif principal : Prévalence des fractures vertébrales
- Etude observationnelle, rétrospective et prospective
- Monocentrique sur le CHU de Nantes
- Critère d'inclusion :
  - patients pris en charge pour acromégalie, > 18 ans
- Critère d'exclusion :
  - femme > 75 ans, panhypopituitarisme ancien > 10 ans

# Méthodologie

- Données rhumatologiques :
  - DPX : Sur 2 sites, lombaire / col
    - Récente, < 3 ans
  - Radiographies dorsolombaire face et profil
    - Analyse par 2 rhumatologues, en aveugle
    - Méthologie semi quantitative de Genant
    - Nombre de fracture, localisation, stade
    - Analyse des déformations rachidiennes / diagnostic différentiel de fracture
- Données endocrinologiques :
  - Tous les axes hypophysaires au diagnostic et date DPX
    - Caractériser précisément la population
    - Guérison, insuffisance antéhypophysaire, supplémentation adaptée
- Qualité de vie :
  - 3 questionnaires de qualité de vie :
    - HAQ, Oswestry
    - AcroQol (seul questionnaire spécifique validé)

# Population

- 58 patients
  - 5 exclus :
    - 1 corticosurréalome, 2 patientes trop âgées (76 et 86 ans), 1 patiente avec pan hypopituitarisme ancien, 1 refus suivi
- 53 patients
  - 28 déjà vus en rhumato, seulement 14 DPX récente < 3 ans
  - Convocation 39 patients pour DPX et RX

# Conclusion Acromégalie et Os

- GH/IGF1, rôle important homéostasie osseuse
- Excès altérerait la microarchitecture osseuse responsable d'un risque fracturaire important vertébral
- Objectif étude en cours : déterminer la prévalence des FV, comparer notre cohorte aux données de la littérature
- En apportant des éléments nouveaux :
  - Description précises des données hormonales
  - Méthode de Genant, description des anomalies vertébrales