

UNIVERSITE DE MONTPELLIER  
FACULTE DE MEDECINE MONTPELLIER-NIMES

**THESE**

Pour obtenir le titre de  
**DOCTEUR EN MEDECINE**

Présentée et soutenue publiquement par

**Lucile MARTY**

Le 30 Septembre 2021

Impact clinique de la discordance GH/IGF1 : résultats  
d'une étude multicentrique cas-témoins portant sur 115  
patients acromégales

Directrice de Thèse : Madame le Docteur Isabelle RAINGEARD

JURY

Président : Monsieur le Professeur Éric RENARD

Asseseurs :

Monsieur le Professeur Louis CRAMPETTE

Madame le Docteur Isabelle RAINGEARD

UNIVERSITE DE MONTPELLIER  
FACULTE DE MEDECINE MONTPELLIER-NIMES

**THESE**

Pour obtenir le titre de  
**DOCTEUR EN MEDECINE**

Présentée et soutenue publiquement par

**Lucile MARTY**

Le 30 Septembre 2021

Impact clinique de la discordance GH/IGF1 : résultats  
d'une étude multicentrique cas-témoins portant sur 115  
patients acromégales

Directrice de Thèse : Madame le Docteur Isabelle RAINGEARD

JURY

Président : Monsieur le Professeur Éric RENARD

Asseseurs :

Monsieur le Professeur Louis CRAMPETTE

Madame le Docteur Isabelle RAINGEARD

# ANNEE UNIVERSITAIRE 2020 – 2021

## PERSONNEL ENSEIGNANT

### Professeurs Honoraires

|                        |                      |                             |                                       |
|------------------------|----------------------|-----------------------------|---------------------------------------|
| ALBAT Bernard          | CANAUD Bernard       | JANBON Charles              | NAVARRO Maurice                       |
| ALLIEU Yves            | CHAPTAL Paul-André   | JANBON François             | NAVRATIL Henri                        |
| ALRIC Robert           | CIURANA Albert-Jean  | JARRY Daniel                | OTHONIEL Jacques                      |
| ARNAUD Bernard         | CLOT Jacques         | JOURDAN Jacques             | PAGES Michel                          |
| ASENCIO Gérard         | COSTA Pierre         | KLEIN Bernard               | PEGURET Claude                        |
| ASTRUC Jacques         | D'ATHIS Françoise    | LAFFARGUE François          | PELISSIER Jacques                     |
| AUSSILLOUX Charles     | DEMAILLE Jacques     | LALLEMANT Jean Gabriel      | PETIT Pierre                          |
| AVEROUS Michel         | DESCOMPS Bernard     | LAMARQUE Jean-Louis         | POUGET Régis                          |
| AYRAL Guy              | DIMEGLIO Alain       | LAPEYRIE Henri              | PUJOL Henri                           |
| BAILLAT Xavier         | DUBOIS Jean Bernard  | LEROUX Jean-Louis           | RABISCHONG Pierre                     |
| BALDET Pierre          | DUJOLS Pierre        | LESBROS Daniel              | RAMUZ Michel                          |
| BALDY-MOULINIER Michel | DUMAS Robert         | LOPEZ François Michel       | REBOUL Jean                           |
| BALMES Jean-Louis      | DUMAZER Romain       | LORIOT Jean                 | RIEU Daniel                           |
| BANSARD Nicole         | ECHENNE Bernard      | LOUBATIERES Marie Madeleine | ROCHFORT Henri                        |
| BAYLET René            | FABRE Serge          | MAGNAN DE BORNIER Bernard   | ROUANET DE VIGNE LAVIT Jean<br>Pierre |
| BILLIARD Michel        | FREREBEAU Philippe   | MARTY ANE Charles           | SAINT AUBERT Bernard                  |
| BLARD Jean-Marie       | GALIFER René Benoît  | MARY Henri                  | SANCHO-GARNIER Hélène                 |
| BLAYAC Jean Pierre     | GODLEWSKI Guilhem    | MATHIEU-DAUDE Pierre        | SANY Jacques                          |
| BLOTMAN Francis        | GRASSET Daniel       | MEYNADIER Jean              | SEGNARBIEUX François                  |
| BONNEL François        | GUILHOU Jean-Jacques | MICHEL François-Bernard     | SENAC Jean-Paul                       |
| BOURGEOIS Jean-Marie   | GUITER Pierre        | MION Charles                | SERRE Arlette                         |
| BOUSQUET Jean          | HEDON Bernard        | MION Henri                  | SOLASSOL Claude                       |
| BRUEL Jean Michel      | HERTAULT Jean        | MIRO Luis                   | VIDAL Jacques                         |
| BUREAU Jean-Paul       | HUMEAU Claude        |                             | VISIER Jean Pierre                    |
| BRUNEL Michel          | JAFFIOL Claude       |                             |                                       |

### Professeurs Emérites

|                         |                       |                    |                      |
|-------------------------|-----------------------|--------------------|----------------------|
| ARTUS Jean-Claude       | DAVY Jean-Marc        | MARES Pierre       | RIBSTEIN Jean        |
| BLANC François          | DEDET Jean-Pierre     | MAURY Michèle      | SCHVED Jean-François |
| BONAFE Alain            | ELEDJAM Jean-Jacques  | MAUDELONDE Thierry | SULTAN Charles       |
| BOULENGER Jean-Philippe | GROLLEAU RAOUX Robert | MESSNER Patrick    | TOUCHON Jacques      |
| BOURREL Gérard          | GUERRIER Bernard      | MILLAT Bertrand    | UZIEL Alain          |
| BRINGER Jacques         | GUILLOT Bernard       | MONNIER Louis      | VOISIN Michel        |
| CLAUSTRES Mireille      | JONQUET Olivier       | MOURAD Georges     | ZANCA Michel         |
| DAURES Jean-Pierre      | LARREY Dominique      | PREFAUT Christian  |                      |
| DAUZAT Michel           | LE QUELLEC Alain      | PUJOL Rémy         |                      |

### Docteurs Emérites

PRAT Dominique  
 PUJOL Joseph

## Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

### PU-PH de classe exceptionnelle

|                              |   |
|------------------------------|---|
| ALRIC Pierre                 | Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option chirurgie vasculaire)                    |
| BACCINO Eric                 | Médecine légale et droit de la santé  |
| BASTIEN Patrick              | Parasitologie et mycologie  |
| BEREGI Jean-Paul             | Radiologie et imagerie médicale   |
| BLAIN Hubert                 | Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie |
| BOULOT Pierre                | Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale  |
| CAPDEVILA Xavier             | Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire                                     |
| CHAMMAS Michel               | Chirurgie orthopédique et traumatologique   |
| COLSON Pascal                | Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire                                     |
| COMBE Bernard                | Rhumatologie  |
| COSTES Valérie               | Anatomie et cytologie pathologiques   |
| COTTALORDA Jérôme            | Chirurgie infantile   |
| COUBES Philippe              | Neurochirurgie  |
| COURTET Philippe             | Psychiatrie d'adultes ; addictologie  |
| CRAMPETTE Louis              | Oto-rhino-laryngologie  |
| CRISTOL Jean Paul            | Biochimie et biologie moléculaire   |
| CYTEVAL Catherine            | Radiologie et imagerie médicale   |
| DE LA COUSSAYE Jean Emmanuel | Médecine d'urgence  |
| DE WAZIERES Benoît           | Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie |
| DELAPORTE Eric               | Maladies infectieuses ; maladies tropicales   |
| DEMOLY Pascal                | Pneumologie ; addictologie  |
| DOMERGUE Jacques             | Chirurgie viscérale et digestive  |
| DUFFAU Hugues                | Neurochirurgie  |
| ELIAOU Jean François         | Immunologie   |
| FABRE Jean Michel            | Chirurgie viscérale et digestive  |
| FRAPIER Jean-Marc            | Chirurgie thoracique et cardiovasculaire  |
| HAMAMAH Samir                | Biologie et Médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale          |
| HERISSON Christian           | Médecine physique et de réadaptation  |
| JABER Samir                  | Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire                                     |
| JEANDEL Claude               | Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie |
| JORGENSEN Christian          | Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie   |
| KOTZKI Pierre Olivier        | Biophysique et médecine nucléaire   |
| LABAUGE Pierre               | Neurologie  |
| LEFRANT Jean-Yves            | Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire                                     |
| LEHMANN Sylvain              | Biochimie et biologie moléculaire   |
| LUMBROSO Serge               | Biochimie et biologie moléculaire   |
| MERCIER Jacques              | Physiologie   |
| MEUNIER Laurent              | Dermato-vénéréologie  |
| MONDAIN Michel               | Oto-rhino-laryngologie  |
| MORIN Denis                  | Pédiatrie   |
| PAGEAUX Georges-Philippe     | Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie  |
| PUJOL Pascal                 | Biologie cellulaire   |
| QUERE Isabelle               | Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option chirurgie vasculaire)                    |
| RENARD Eric                  | Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; médicale                                 |
| REYNES Jacques               | Maladies infectieuses, maladies tropicales  |
| RIPART Jacques               | Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire                                     |
| ROUANET Philippe             | Cancérologie ; radiothérapie  |

SOTTO Albert  
 TAUREL Patrice  
 TOUITOU Isabelle  
 VANDE PERRE Philippe  
 YCHOU Marc

Maladies infectieuses ; maladies tropicales  
 Radiologie et imagerie médicale  
 Génétique  
 Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière  
 Cancérologie ; radiothérapie

**PU-PH de 1<sup>re</sup> classe**

|                           |   |
|---------------------------|---|
| AGUILAR MARTINEZ Patricia | Hématologie ; transfusion   |
| ASSENAT Éric              | Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie  |
| AVIGNON Antoine           | Nutrition   |
| AZRIA David               | Cancérologie ; radiothérapie  |
| BAGHDADLI Amaria          | Pédopsychiatrie ; addictologie  |
| BLANC Pierre              | Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie  |
| BORIE Frédéric            | Chirurgie viscérale et digestive  |
| BOURDIN Arnaud            | Pneumologie ; addictologie  |
| CAMBONIE Gilles           | Pédiatrie   |
| CAMU William              | Neurologie  |
| CANOVAS François          | Anatomie  |
| CAPTIER Guillaume         | Anatomie  |
| CARTRON Guillaume         | Hématologie ; transfusion   |
| CAYLA Guillaume           | Cardiologie   |
| CHANQUES Gérald           | Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire                                     |
| CORBEAU Pierre            | Immunologie   |
| COULET Bertrand           | Chirurgie orthopédique et traumatologique   |
| CUVILLON Philippe         | Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire                                     |
| DADURE Christophe         | Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire                                     |
| DAUVILLIERS Yves          | Physiologie   |
| DE TAYRAC Renaud          | Gynécologie-obstétrique, gynécologie médicale   |
| DE VOS John               | Histologie, embryologie et cytogénétique  |
| DEMARIA Roland            | Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire   |
| DEREURE Olivier           | Dermatologie - vénéréologie   |
| DROUPY Stéphane           | Urologie  |
| DUCROS Anne               | Neurologie  |
| DUPEYRON Arnaud           | Médecine physique et de réadaptation  |
| FESLER Pierre             | Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie |
| GARREL Renaud             | Oto-rhino-laryngologie  |
| GENEVIEVE David           | Génétique   |
| GUILLAUME Sébastien       | Psychiatrie d'adultes ; addictologie  |
| GUIU Boris                | Radiologie et imagerie médicale   |
| HAYOT Maurice             | Physiologie   |
| HOUEDE Nadine             | Cancérologie ; radiothérapie  |
| KLOUCHE Kada              | Médecine intensive-réanimation  |
| KOENIG Michel             | Génétique   |
| KOUYOUMDJIAN Pascal       | Chirurgie orthopédique et traumatologique   |
| LAFFONT Isabelle          | Médecine physique et de réadaptation  |
| LAVABRE-BERTRAND Thierry  | Histologie, embryologie et cytogénétique  |
| LAVIGNE Jean-Philippe     | Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière  |
| LE MOING Vincent          | Maladies infectieuses ; maladies tropicales   |
| LECLERCQ Florence         | Cardiologie   |
| MARIANO-GOULART Denis     | Biophysique et médecine nucléaire   |

|                     |   |
|---------------------|---|
| MATECKI Stéfan      | Physiologie   |
| MORANNE Olivier     | Néphrologie   |
| MOREL Jacques       | Rhumatologie  |
| NAVARRO Francis     | Chirurgie viscérale et digestive  |
| NOCCA David         | Chirurgie viscérale et digestive  |
| PASQUIE Jean-Luc    | Cardiologie   |
| PERNEY Pascal       | Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie |
| PRUDHOMME Michel    | Anatomie  |
| PUJOL Jean Louis    | Pneumologie ; addictologie  |
| PURPER-OUAKIL Diane | Pédopsychiatrie ; addictologie  |
| ROGER Pascal        | Anatomie et cytologie pathologiques   |
| TRAN Tu-Anh         | Pédiatrie   |
| VERNHET Héléne      | Radiologie et Imagerie médicale   |

### **PU-PH de 2ème classe**

|                              |  |
|------------------------------|--|
| BOURGIER Céline              | Cancérologie ; radiothérapie   |
| CANAUD Ludovic               | Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option chirurgie vasculaire)           |
| CAPDEVIELLE Delphine         | Psychiatrie d'Adultes ; addictologie   |
| CLARET Pierre-Géraud         | Médecine d'urgence   |
| COLOMBO Pierre-Emmanuel      | Cancérologie ; radiothérapie   |
| COSTALAT Vincent             | Radiologie et imagerie médicale  |
| DAIEN Vincent                | Ophthalmologie   |
| DORANDEU Anne                | Médecine légale et droit de la santé   |
| FAILLIE Jean-Luc             | Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie                 |
| FUCHS Florent                | Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale                                     |
| GABELLE DELOUSTAL Audrey     | Neurologie   |
| GAUJOUX Viala Cécile         | Rhumatologie   |
| GODREUIL Sylvain             | Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière                                     |
| GUILPAIN Philippe            | Médecine Interne, gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie           |
| HERLIN Christian             | Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique, brûlologie                     |
| IMMEDIATO DAIEN Claire       | Rhumatologie   |
| JACOT William                | Cancérologie ; Radiothérapie   |
| JEZORSKI Eric                | Pédiatrie  |
| JUNG Boris                   | Médecine intensive-réanimation   |
| KALFA Nicolas                | Chirurgie infantile  |
| LACHAUD Laurence             | Parasitologie et mycologie   |
| LALLEMANT Benjamin           | Oto-rhino-laryngologie   |
| LE QUINTREC DONNETTE Moglie  | Néphrologie  |
| LETOUZEY Vincent             | Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale                                     |
| LONJON Nicolas               | Neurochirurgie   |
| LOPEZ CASTROMAN Jorge        | Psychiatrie d'Adultes ; addictologie   |
| LUKAS Cédric                 | Rhumatologie   |
| MENJOT de CHAMPFLEUR Nicolas | Radiologie et imagerie médicale  |
| MILLET Ingrid                | Radiologie et imagerie médicale  |
| MURA Thibault                | Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication         |
| NAGOT Nicolas                | Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication         |
| OLIE Emilie                  | Psychiatrie d'adultes ; addictologie   |
| PANARO Fabrizio              | Chirurgie viscérale et digestive   |
| PARIS Françoise              | Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale |
| PELLESTOR Franck             | Histologie, embryologie et cytogénétique   |

|                      |   |
|----------------------|---|
| PEREZ MARTIN Antonia | Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option chirurgie vasculaire)                    |
| POUDEROUX Philippe   | Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie  |
| RIGAU Valérie        | Anatomie et cytologie pathologiques   |
| RIVIER François      | Pédiatrie   |
| ROSSI Jean François  | Hématologie ; transfusion   |
| ROUBILLE François    | Cardiologie   |
| SEBBANE Mustapha     | Médecine d'urgence  |
| SIRVENT Nicolas      | Pédiatrie   |
| SOLASSOL Jérôme      | Biologie cellulaire   |
| STOEBNER Pierre      | Dermato-vénéréologie  |
| SULTAN Ariane        | Nutrition   |
| THOUVENOT Éric       | Neurologie  |
| THURET Rodolphe      | Urologie  |
| TUAILLON Edouard     | Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière  |
| VENAIL Frédéric      | Oto-rhino-laryngologie  |
| VILLAIN Max          | Ophthalmologie  |
| VINCENT Denis        | Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie |
| VINCENT Thierry      | Immunologie   |
| WOJTUSCISZYN Anne    | Endocrinologie-diabétologie-nutrition   |

### PROFESSEURS DES UNIVERSITES

#### 1<sup>re</sup> classe :

|                          |  |
|--------------------------|--|
| COLINGE Jacques          | Cancérologie, Signalisation cellulaire et systèmes complexes |
| LAOUDJ CHENIVESSE Dalila | Biochimie et biologie moléculaire                            |
| VISIER Laurent           | Sociologie, démographie                                      |

### PROFESSEURS DES UNIVERSITES - Médecine générale

#### 1<sup>re</sup> classe :

LAMBERT Philippe  
AMOUYAL Michel

### PROFESSEURS ASSOCIES - Médecine Générale

CLARY Bernard  
DAVID Michel  
GARCIA Marc

### PROFESSEURS ASSOCIES - Médecine

|                            |   |
|----------------------------|---|
| BESSIS Didier              | Dermato-vénéréologie                                    |
| MEUNIER Isabelle           | Ophthalmologie  |
| MULLER Laurent             | Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire |
| PERRIGAULT Pierre-François | Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire |

QUANTIN Xavier  
ROUBERTIE Agathe  
VIEL Éric

Pneumologie  
Pédiatrie  
Soins palliatifs et traitement de la douleur

## Maîtres de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers

### MCU-PH Hors classe - Echelon Exceptionnel

RICHARD Bruno  
SEGONDY Michel

Médecine palliative  
Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

### MCU-PH Hors classe

BADIOU Stéphanie  
BOULLE Nathalie  
CACHEUX-RATABOUL Valère  
CARRIERE Christian  
CHARACHON Sylvie  
FABBRO-PERAY Pascale  
GIANSILY-BLAIZOT Muriel

Biochimie et biologie moléculaire  
Biologie cellulaire  
Génétique  
Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière  
Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière  
Epidémiologie, économie de la santé et prévention  
Hématologie ; transfusion

### MCU-PH de 1<sup>re</sup> classe

BERTRAND Martin  
BOUDOUSQ Vincent  
BRET Caroline  
BROUILLET Sophie  
  
COSSEE Mireille  
GIRARDET-BESSIS Anne  
LAVIGNE Géraldine  
LESAGE François-Xavier  
MARTRILLE Laurent  
MATHIEU Olivier  
MOUZAT Kévin  
PANABIERES Catherine  
RAVEL Christophe  
SCHUSTER-BECK Iris  
STERKERS Yvon  
THEVENIN-RENE Céline

Anatomie  
Biophysique et médecine nucléaire  
Hématologie biologique  
Biologie et médecine du développement et de la reproduction ;  
gynécologie médicale  
Génétique  
Biochimie et biologie moléculaire  
Hématologie ; transfusion  
Médecine et Santé au Travail  
Médecine légale et droit de la santé  
Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie  
Biochimie et biologie moléculaire  
Biologie cellulaire  
Parasitologie et mycologie  
Physiologie  
Parasitologie et mycologie  
Immunologie

### MCU-PH de 2<sup>ème</sup> classe

BERGOUGNOUX Anne  
CHIRIAC Anca  
DE JONG Audrey  
DU THANH Aurélie  
FITENI Frédéric

Génétique  
Immunologie  
Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire  
Dermato-vénéréologie  
Cancérologie ; radiothérapie

|                     |   |
|---------------------|---|
| GOUZI Farès         | Physiologie   |
| HERRERO Astrid      | Chirurgie viscérale et digestive  |
| HUBERLANT Stéphanie | Gynécologie-obstétrique ; Gynécologie médicale                            |
| KUSTER Nils         | Biochimie et biologie moléculaire   |
| MAKINSON Alain      | Maladies infectieuses, Maladies tropicales                                |
| PANTEL Alix         | Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière                            |
| PERS Yves-Marie     | Thérapeutique; addictologie   |
| ROUBILLE Camille    | Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie |
| SZABLEWSKY Vanessa  | Anatomie et cytologie pathologiques                                       |

### **Maîtres de Conférences des Universités - Médecine Générale**

#### **MCU-MG de 1<sup>re</sup> classe**

COSTA David  
OUDE ENGBERINK Agnès

#### **MCU-MG de 2<sup>ème</sup> classe**

FOLCO-LOGNOS Béatrice  
CARBONEL Françoise

### **Maîtres de Conférences associés - Médecine Générale**

CAMPAGNAC Jérôme  
CARBONEL Françoise  
LOPEZ Antonio  
MILLION Elodie  
REBOUL Marie-Catherine  
SERAYET Philippe

### **Maitres de Conférences des Universités**

#### **Maîtres de Conférences hors classe**

|                 |   |
|-----------------|---|
| BADIA Éric      | Sciences biologiques fondamentales et cliniques |
| CHAZAL Nathalie | Biologie cellulaire                             |

#### **Maîtres de Conférences de classe normale**

|                 |               |
|-----------------|---------------|
| BECAMEL Carine  | Neurosciences |
| BERNEX Florence | Physiologie   |

|                         |   |
|-------------------------|---|
| CHAUMONT-DUBEL Séverine | Sciences du médicament et des autres produits de santé        |
| DELABY Constance        | Biochimie et biologie moléculaire                             |
| GUGLIELMI Laurence      | Sciences biologiques fondamentales et cliniques               |
| HENRY Laurent           | Sciences biologiques fondamentales et cliniques               |
| HERBET Guillaume        | Neurosciences   |
| LADRET Véronique        | Mathématiques appliquées et applications des mathématiques    |
| LAINE Sébastien         | Sciences du Médicament et autres produits de santé            |
| LE GALLIC Lionel        | Sciences du médicament et autres produits de santé            |
| LOZZA Catherine         | Sciences physico-chimiques et technologies pharmaceutiques    |
| MAIMOUN Laurent         | Sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé |
| MOREAUX Jérôme          | Science biologiques, fondamentales et cliniques               |
| MORITZ-GASSER Sylvie    | Neurosciences   |
| MOUTOT Gilles           | Philosophie   |
| PASSERIEUX Emilie       | Physiologie   |
| RAMIREZ Jean-Marie      | Histologie  |
| RAYNAUD Fabrice         | Sciences du Médicament et autres produits de santé            |
| TAULAN Magali           | Biologie Cellulaire   |

### Praticiens Hospitaliers Universitaires

|                       |  |
|-----------------------|--|
| BARATEAU Lucie        | Physiologie  |
| BASTIDE Sophie        | Epidémiologie, économie de la santé et prévention                          |
| CAZAUBON Yoann        | Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie         |
| DAGNEAUX Louis        | Chirurgie orthopédique et traumatologique                                  |
| DUFLOS Claire         | Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication |
| GOULABCHAND Radjiv    | Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie  |
| LATTUCA Benoit        | Cardiologie  |
| MARIA Alexandre       | Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie  |
| MIOT Stéphanie        | Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie  |
| SARRABAY Guillaume    | Génétique  |
| SOUCHE François-Régis | Chirurgie viscérale et digestive   |

### PH chargés d'enseignements

|                      |                          |                           |                   |
|----------------------|--------------------------|---------------------------|-------------------|
| ABOUKRAT Patrick     | BIRON-ANDREANI Christine | CAZABAN Michel            | DONNADIEU-RIGOLE  |
| AKKARI Mohamed       | BLANC Brigitte           | CHARBIT Jonathan          | Hélène            |
| ALRIC Jérôme         | BLANCHARD Sylvie         | CHEVALLIER Thierry        | FAIDHERBE Jacques |
| AMEDRO Pascal        | BLANCHET Catherine       | CHEVALLIER-MICHAUD        | FATTON Brigitte   |
| AMOUREUX Cyril       | BLATIERE Véronique       | Josyane                   | FAUCHERRE Vincent |
| ANTOINE Valéry       | BOBBIA Xavier            | COLIN Olivier             | FILLERON Anne     |
| ARQUIZAN Caroline    | BOGE Gudrun              | CONSEIL Mathieu           | FITENI Frédéric   |
| ATTALIN Vincent      | BOURRAIN Jean Luc        | CORBEAU Catherine         | FOURNIER Philippe |
| AYRIGNAC Xavier      | BOUYABRINE Hassan        | COROIAN Flavia-Oana       | GAILLARD Nicolas  |
| BADR Maliha          | BRINGER-DEUTSCH Sophie   | COUDRAY Sarah             | CRANSAC           |
| BAIS Céline          | BRINGUIER BRANCHEREAU    | Frédéric                  | GALMICHE Sophie   |
| BARBAR Saber Davide  | Sophie                   | CUNTZ Danielle            | GENY Christian    |
| BASSET Didier        | BRISOT Dominique         | DARDALHON Brigitte        | GERONIMI Laetitia |
| BATIFOL Dominique    | BRONER Jonathan          | DAVID Aurore              | GINIES Patrick    |
| BATTISTELLA Pascal   | CADE Stéphane            | DE BOUTRAY Marie          | GRECO Frédéric    |
| BAUCHET Luc          | CAIMMI Davide Paolo      | DE LA TRIBONNIÈRE Xavier  | GUEDJ Anne Marie  |
| BENEZECH Jean-Pierre | CARR Julie               | DEBIEN Blaise             | GUYON Gaël        |
| BENNYS Karim         | CARTIER César            | DELPONT Marion            | HENRY Vincent     |
| BERNARD Nathalie     | CASPER Thierry           | DENIS Hélène              | JAMMET Patrick    |
| BERTCHANSKY Ivan     | CASSINOTTO Christophe    | DEVILLE de PERIERE Gilles | JEDRYKA François  |
| BIBOULET Philippe    | CATHALA Philippe         | DJANIKIAN Flora           | JREIGE Riad       |
|                      |                          |                           | KINNE Mélanie     |

LABARIAS Coralie  
LACAMBRE Mathieu  
LANG Philippe  
LAZERGES Cyril  
LE GUILLOU Cédric  
LEGLISE Marie Suzanne  
LOPEZ Régis  
LUQUIENS Amandine  
MANZANERA Cyril  
MARGUERITTE Emmanuel  
MARTIN Lucille  
MATTATIA Laurent  
MEROUEH Fadi  
MEYER Pierre

MILESI Christophe  
MORAU Estelle  
MOSER Camille  
MOUSTY Eve  
MOUTERDE Gaël  
PANSARD Nicole  
PERNIN Vincent  
PERRIGAULT Pierre François  
PEYRON Pierre-Antoine  
PICARD Éric  
PICOT Marie Christine  
PIERONI Laurence  
POQUET Hélène  
PUJOL Sarah-Lise

PUPIER Florence  
QUANTIN Xavier  
RAPIDO Francesca  
RIBRAULT Alice  
RICHAUD-MOREL Brigitte  
RIDOLFO Jérôme  
RIPART Sylvie  
RONGIERES Michel  
ROULET Agnès  
RUBENOVITCH Josh  
SANTONI Fannie SASSO  
Milène  
SCHULDINER Sophie  
SEGURET Fabienne

SENESSE Pierre  
SKALLI El Medhi  
SOLA Christelle  
SOULLIER Camille  
STOEBNER DELBARRE Anne  
TEOT Luc  
THIRION Marina  
VACHIERY-LAHAYE Florence  
VERNES Éric  
VINCENT Laure  
WAGNER Laurent  
ZERKOWSKI Laetitia

# Remerciements

Au Pr Éric RENARD, pour m'avoir fait l'honneur de présider mon jury.

Au Pr Louis CRAMPETTE, pour avoir accepté d'intégrer mon jury.

Au Dr Isabelle RAINGEARD, pour avoir accepté de diriger ce travail, pour son aide et son soutien tout au long de ce parcours. Pour son humanité, sa gentillesse et sa pédagogie, avec les patients comme avec les internes.

Aux Dr Anne-Marie GUEDJ, Dr Jean-Michel ANDRIEU et Dr Charlotte CONDOMINES pour leur aide dans la réalisation de ce travail.

À Jean-Baptiste, Valentine, Simon et Danielson, pour l'entraide, le soutien et les rires qui ont accompagnés mes premiers pas dans l'internat.

Au Dr Perrine LUIGI, ma première cheffe et bien plus encore, pour m'avoir transmis les bases et la confiance pour avancer.

À Héloïse, Alexandre et Adeham, pour ces sept mois qui n'ont pas été simples mais que nous avons su traverser ensemble avec le sourire.

À Marion, Sarah et Paula, pour ce semestre lors duquel nous avons partagé plus qu'une couleur verte.

À toute l'équipe de l'institut St Pierre, aux Dr Franciane BAUCHER, Dr Fabienne DALLA-VALE et Dr Jeanne MCGUINNESS, à Véronique, pour cette découverte de la pédiatrie, de l'éducation thérapeutique et du goûter, surtout le mercredi.

À Guillaume, Lisa et Anthony, pour les cafés en terrasse face à la mer et les rires qui les accompagnaient.

Au Pr Françoise PARIS, pour tout ce qu'elle m'a apporté tant sur le plan professionnel, avec son éthique, sa rigueur et sa pédagogie, que sur le plan humain.

À mes co-internes d'Endoc qui m'ont accompagnée dans mon parcours : Elena, Coralie, Marion, Elise, Oriane, Thierry, Manon, Camille, Anne-Claire, Justine, Lise, Laetitia, Maelle, Christelle, Thibault.

Au Dr Laurent RAGUENES-VANDENBROUCKE, parce que les patients ont besoin de soignants en bonne santé.

A Fabienne et au Dr Pierre DOUILLET, pour avoir été les premiers à me montrer à quel point la médecine est un métier passionnant.

À Mélanie, mon infirmière préférée, pour toutes ces occasions de refaire le monde.

À Iliona, pour avoir été là au point de départ à Melun mais aussi à l'arrivée à Montpellier. Pour les rires en bords de Seine comme en bord de plage, et pour ceux qui continueront à accompagner nos balades.

À Delphine, pour être toujours présente après toutes ces années. Pour tous les moments partagés et ceux à venir, plus ou moins éloignées mais finalement toujours plus proches.

À Jean Baptiste et Benjamin, avec qui j'ai grandi toutes ces années sur les bancs de l'amphi puis à l'hôpital.

À Isabelle, pour être ce que tu es. Pour avoir fait médecine par procuration, pour avoir fêté avec moi les moments de joie, pour m'avoir soutenue et relevée quand je trébuchais, pour m'avoir baladée quand j'avais besoin d'air, pour m'avoir conseillée quand j'étais perdue.

À Lisa, pour être ma sœur, ma coach, mon soutien, mon post-it, ma relectrice des mots français et pour tous les rôles que j'oublie mais que tu tiens depuis tout ce temps. Pour cette complicité qui me fait ajouter quelques mots de plus à ce paragraphe.

À mes parents, pour avoir été les piliers sur lesquels j'ai pu m'appuyer sans conditions. Echouer à vous décevoir aura été ma bataille et ma fierté pendant toutes ces années. Si cette thèse est l'aboutissement de tant d'heures de travail et d'abnégation, elle n'aurait jamais vu le jour sans votre présence, malgré la distance qui, je sais, vous a coûté autant voire plus qu'à moi.

À mes grands-parents, jamais loin quand il s'agit de me soutenir et de m'aider à continuer ma route.

À Nicolas, pour ton amour et la lumière que tu m'apportes au quotidien, pour ton soutien en toutes circonstances et pour le chemin que nous sommes en train de parcourir ensemble.

# Table des matières

|  |    |
|--|----|
| I. Introduction.....   | 16 |
| A. L'acromégalie.....  | 16 |
| Définition.....  | 16 |
| Épidémiologie.....   | 16 |
| Diagnostic.....  | 16 |
| Traitement.....  | 17 |
| Évolution.....   | 18 |
| B. Discordance biologique entre la GH et l'IGF1.....                 | 18 |
| Épidémiologie.....   | 19 |
| Profil clinique.....   | 19 |
| II. Patients et Méthodes.....  | 21 |
| A. Population étudiée.....   | 21 |
| B. Collection des données.....                                       | 21 |
| C. Méthodes de dosage et d'interprétation de la GH et de l'IGF1..... | 24 |
| Dosage et Interprétation de la GH.....                               | 24 |
| Dosage et interprétation de l'IGF1.....                              | 24 |
| Contrôle de la maladie.....  | 25 |
| D. Répartition des patients.....                                     | 26 |
| E. Analyses statistiques.....  | 27 |
| III. Résultats.....  | 28 |
| A. Description de la population.....                                 | 28 |
| Caractéristiques au diagnostic.....                                  | 28 |
| Traitement.....  | 30 |
| Analyse anatomo-pathologique.....                                    | 31 |
| Caractéristiques à la dernière visite de contrôle.....               | 31 |
| Taux de décès et de perdus de vue.....                               | 35 |
| Changement de statut biologique.....                                 | 35 |
| B. Comparaison entre les patients Concordants et Discordants.....    | 36 |
| Caractéristiques au diagnostic.....                                  | 36 |
| Traitement.....  | 38 |
| Analyse anatomo-pathologique.....                                    | 39 |
| Caractéristiques à la dernière visite de contrôle.....               | 39 |

|   |    |
|---|----|
| Taux de décès et de perdus de vue .....                 | 41 |
| C. Comparaison entre les groupes GHn et IGF1n .....     | 41 |
| Caractéristiques au diagnostic.....                     | 41 |
| Traitement.....   | 43 |
| Analyse anatomo-pathologique.....                       | 44 |
| Caractéristiques à la dernière visite de contrôle ..... | 44 |
| Taux de décès et de perdus de vue .....                 | 46 |
| IV. Discussion.....                                     | 47 |
| Forces de l'étude.....                                  | 47 |
| Résultat principal .....                                | 47 |
| Implications dans la pratique clinique.....             | 48 |
| Changement de statut biologique .....                   | 51 |
| Limites de l'étude.....                                 | 52 |
| V. Conclusion .....                                     | 54 |
| Bibliographie .....                                     | 55 |
| Annexes.....  | 57 |

# I. Introduction

## A. L'acromégalie

### Définition

L'acromégalie est une pathologie définie par un excès d'hormone de croissance (GH) conduisant à un excès d'Insulin-Like Growth Factor 1 (IGF1).

Dans 95% des cas (1), l'étiologie est un adénome hypophysaire somatotrope.

D'autres étiologies, rares, sont décrites : sécrétion ectopique de GH par d'autres tumeurs (par exemple un lymphome ou une tumeur endocrine pancréatique), hypersécrétion de GHRH centrale (tumeurs hypothalamiques) ou périphérique (dans le cadre d'un syndrome paranéoplasique) (2).

### Épidémiologie

Selon Lavrentaki et al. en 2017 (3), la prévalence de l'acromégalie s'élèverait entre 2,8 et 13,7 cas pour 100 000 personnes et l'incidence entre 0,2 et 1,1 cas pour 100 000 personnes. Il s'agit donc d'une maladie rare, qui touche de manière égale les deux genres (1). L'âge médian de diagnostic est de 40 ans pour les hommes et 45 ans pour les femmes (2).

### Diagnostic

Le diagnostic est le plus souvent cliniquement suspecté sur la présence d'un syndrome dysmorphique (élargissement des pieds et des mains, modification du visage avec apparition d'une bosse frontale, d'un prognathisme et d'une hypertrophie nasale), parfois associé à des sueurs nocturnes et des céphalées. Il sera alors confirmé biologiquement par la mesure de la GH et de l'IGF1.

Le dernier consensus français sur la prise en charge de l'acromégalie de 2009 (4) recommande plusieurs conduites à tenir selon la suspicion clinique.

En cas de suspicion modérée, une IGF1 normale rapportée à l'âge et au sexe du patient associée à une mesure isolée de la GH < 0,4 µg/L permet d'exclure le diagnostic.

Si l'un des deux paramètres est élevé ou en cas de forte suspicion clinique, la réalisation d'une épreuve par hyperglycémie provoquée orale (HGPO) est nécessaire. Le diagnostic pourra alors être posé en cas d'IGF1 élevée pour l'âge et le sexe associée à un nadir de GH au cours de l'HGPO > 0,3 µg/L.

En cas de discordance entre les deux paramètres, il est recommandé de discuter la réalisation d'une IRM hypothalamo-hypophysaire et de refaire les explorations endocriniennes quelques mois plus tard, en incluant un cycle de GH. Celui-ci est jugé pathologique en cas de moyenne de GH > 1 µg/L.

### **Traitement**

Le traitement de première ligne de l'adénome somatotrope est l'adénomectomie par voie trans-sphénoïdale. La normalisation biologique est alors obtenue dans 40 à 70% des cas, corrélée à la taille et l'invasivité de l'adénome.

Lorsque la chirurgie n'est pas suffisante, un traitement médical doit être instauré pour contrôler la sécrétion d'IGF1. L'arsenal thérapeutique comprend en première intention les analogues de la somatostatine de première génération (lanréotide, octréotide). Le contrôle de la sécrétion hormonale ne dépasse pas 40-60% des cas. (5)

En seconde ligne se placent soit l'association avec un agoniste dopaminergique (en cas de faible sécrétion), soit le changement par un analogue de la somatostatine de deuxième génération (pasiréotide) ou par l'antagoniste de l'hormone de croissance (pegvisomant).

Enfin, la radiothérapie peut être proposée en cas de résistance ou de mauvaise tolérance au traitement médical, de contre-indication chirurgicale ou de reliquat post-opératoire (4).

La reprise chirurgicale (debulking) a également sa place dans la stratégie thérapeutique afin d'améliorer la réponse sécrétoire aux analogues de la somatostatine en post-opératoire lorsque la rémission n'est pas obtenue et qu'il persiste du tissu adénomateux (5,6).

## Évolution

L'acromégalie est une pathologie dont l'installation est lente et insidieuse. En effet, on estime que le diagnostic est établi après 4 à 10 ans d'évolution clinique (1).

Aussi, les premiers signes cliniques sont souvent déjà accompagnés de comorbidités liées à la pathologie.

Celles-ci sont d'ordre métaboliques et endocriniennes (intolérance au glucose ou diabète de type 2, dyslipidémie, stéatose hépatique, goitre et nodules thyroïdiens), cardiaques (hypertension artérielle, cardiopathie rythmique, valvulaire ou hypertrophique, syndrome d'apnée du sommeil), rhumatologiques (arthralgies, syndrome du canal carpien) ou encore psychiatriques (troubles de l'humeur et épisodes dépressifs) et gastroentérologiques (polypes coliques).

Le taux de mortalité des patients acromégales est augmenté de 72% par rapport à la population générale, en l'absence de traitement (7).

Ce taux diminue à 32% après chirurgie (7), et peut même rejoindre la mortalité de la population générale en cas de normalisation du taux d'IGF1 associée à une diminution de la GH moyenne à moins de 1 µg/L (8,9).

Les principaux facteurs de mortalité identifiés sont le délai de diagnostic et la présence de comorbidités au diagnostic (10), notamment l'hypertension artérielle et le diabète de type 2 (8).

L'enjeu principal de la prise en charge de l'acromégalie est donc de faire le diagnostic le plus précocement possible et de normaliser les taux de GH et d'IGF1 afin de diminuer la mortalité et les comorbidités.

## **B. Discordance biologique entre la GH et l'IGF1**

Chez certains patients, le diagnostic d'acromégalie peut s'avérer plus complexe en raison d'une discordance entre le taux de GH et le taux d'IGF1.

En effet, on retrouve parfois un taux d'IGF1 élevé alors que la GH est correctement freinée à l'HGPO ou au contraire une IGF1 normale en regard d'une GH non freinable.

## **Épidémiologie**

Ce phénomène a été rapporté à plusieurs reprises dans la littérature, et sa prévalence varierait entre 2,4 et 30% au diagnostic et entre 5,4 et 35% en post chirurgie (11).

À noter que cette grande disparité des taux relevés pourrait être partiellement expliquée par l'absence d'uniformisation des seuils d'interprétation de la GH.

Ainsi, les études prenant un seuil de GH < 1 µg/L lors d'une HGPO retrouvent une prévalence de discordance entre 2,4% (12) et 3,9% (13) au diagnostic et entre 5,4 % et 26,9% au cours du suivi (11).

Espinoza et al.(14) retrouvent un taux de discordance de 25,3% au cours du suivi en utilisant un seuil de GH < 0,3 ng/ml.

Dans la plupart des cas, le pattern prédominant est celui d'une GH normale associée à une IGF1 élevée (10,11,15), mais l'inverse est également retrouvé (11,14,16,17).

## **Profil clinique**

Du fait de la rareté de l'acromégalie, on retrouve peu d'études avec des cohortes importantes étudiant le sujet de la discordance.

La plupart d'entre elles sont des études de prévalence de la discordance (11,13,15,18–21). Seules quelques-unes ont tenté de dresser un profil clinique de ces patients.

En 2005, dans leur étude portant sur 66 patients acromégales suivis pendant 18 ans, Puder et al. (22) ont montré qu'un taux élevé d'IGF1 était prédictif d'une diminution de l'insulinosensibilité et d'un score de symptômes liés à la maladie plus important, même en cas de taux de GH normaux.

En 1998, Swearingen et al. (9) ont montré que la persistance d'une IGF1 non contrôlée était liée à une mortalité plus élevée quel que soit le taux de GH, sur 162 patients suivis pendant 17 ans.

En 2004, Holdaway et al. (8) suggèrent que la mortalité des patients acromégales discordants par rapport à la population générale ne serait pas augmentée, mais les données rapportées dans leur étude sur 298 patients suivis pendant 36 ans sont insuffisantes pour l'affirmer.

Enfin, Kinoshita et al.(17) ont observé une tendance à l'augmentation du taux de récurrence en cas de discordance en post-traitement dans leur étude portant sur 78 patients sur un suivi de 7 ans.

Sur un plan plus clinique, Mercado et al. (12) ont étudié les comorbidités de 164 patients suivis pendant 18 ans. Ils ont retrouvé des taux de diabète, d'intolérance au glucose, d'hypertension artérielle, d'arthropathies et de céphalées au diagnostic similaires que les patients soient concordants ou discordants.

Damjanovic et al. (23) ont quant à eux montré que parmi les 41 patients suivis lors d'une étude transversale d'un an, les patients présentant une discordance en post-traitement ont les mêmes bénéfices au niveau de l'index cardiaque, de l'insulinorésistance et de la composition corporelle que les patients avec des paramètres biologiques en faveur d'un contrôle de la maladie.

Cependant, les données cliniques restent peu nombreuses et les conduites thérapeutiques à tenir concernant les patients avec une discordance biologique sont floues.

L'objectif principal de notre étude cas-témoin multicentrique est d'évaluer et de comparer le profil clinique au diagnostic et au cours du suivi des patients acromégales concordants et discordants suivis dans notre centre.

L'objectif secondaire est d'évaluer chez les patients discordants l'impact respectif de la GH et de l'IGF-1 sur le profil clinique et les complications au diagnostic et au cours du suivi.

## II. Patients et Méthodes

### A. Population étudiée

Notre étude a porté sur les patients de plus de 18 ans atteints d'acromégalie et suivis entre le 1<sup>er</sup> janvier 2010 et le 30 juin 2021 au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Montpellier, au Centre Hospitalier Universitaire de Nîmes et au Centre Hospitalier (CH) de Béziers.

Nous avons ainsi recensé 191 patients éligibles (128 suivis au CHU de Montpellier, 45 suivis au CHU de Nîmes et 18 suivis au CH de Béziers) puis exclu 76 patients selon les critères suivants :

- Patient sous traitement par Pegvisomant à la dernière visite de contrôle, rendant le dosage de GH ininterprétable si réalisé (10)
- Patient pour lequel le dosage de GH n'a pas été réalisé au cours de la dernière visite de contrôle

Au final, 115 patients (87 suivis au CHU de Montpellier, 23 suivis au CHU de Nîmes et 5 suivis au CH de Béziers) ont été inclus dans cette étude rétrospective cas-témoin et multicentrique (Figure 1).

### B. Collection des données

Les données ont été collectées entre le 14 mars 2021 et le 11 juillet 2021 dans les dossiers médicaux du centre hospitalier dans lequel chaque patient a été suivi. Elles ont été anonymisées par l'attribution d'un numéro à chaque patient puis regroupées dans un fichier Excel.

L'ensemble des données suivantes a été collecté pour chaque patient :

- Date de naissance, genre
- Informations au diagnostic
  - Date du diagnostic et âge du patient au diagnostic
  - Signes cliniques présents menant au diagnostic

- Valeurs de GH (GH moyenne lors d'un cycle de GH et/ou nadir de GH au cours d'une HGPO)
  - Valeurs d'IGF1, avec la limite supérieure indiquée par le laboratoire, et le cas échéant, le kit de dosage utilisé
  - Présence d'une co-sécrétion hypophysaire ou non
  - Présence d'une ou plusieurs insuffisances hormonales
  - Présence de comorbidités ou non
  - Caractéristiques d'imagerie : macroadénome (> 10 mm) ou microadénome (<10 mm), invasion des sinus caverneux ou non, signal T2 de l'adénome quand décrit dans le compte-rendu d'IRM
- Informations à la dernière visite de contrôle
- Date de la dernière visite de contrôle et durée d'évolution de la maladie depuis le diagnostic
  - Présence de signes cliniques ou non
  - Valeurs de GH (GH moyenne lors d'un cycle de GH et/ou nadir de GH au cours d'une HGPO)
  - Valeurs d'IGF1, avec la limite supérieure indiquée par le laboratoire, et le cas échéant, le kit de dosage utilisé
  - Traitement de l'acromégalie lors de la dernière visite de contrôle (et si oui, lequel)
  - Statut du patient concernant le contrôle de la maladie
  - Comorbidités connues à la dernière visite de contrôle
  - Statut génétique : non recherché, positif ou négatif
- Traitements pour l'acromégalie
- Traitement chirurgical ou non.
    - Si oui :
      - Statut tumoral post-opératoire
      - Données d'anatomo-pathologies : types de cellules sécrétrices, positivité du p53 ou non, taux d'expression du Ki67
  - Traitement médical ou non (si oui, quelles familles de molécules utilisées)
  - Radiothérapie ou non

- Récidive de la pathologie ou non.

Si oui :

- Durée d'évolution de la pathologie depuis le diagnostic
- Récidive tumorale à l'imagerie ou non

- Décès ou non

Si oui :

- Date du décès
- Age du patient au décès.

- Perte de vue, définie comme l'absence de visite de contrôle depuis plus de 5 ans

Si oui : durée d'évolution de la pathologie depuis le diagnostic

Les comorbidités collectées, aussi bien au diagnostic qu'à la dernière visite de contrôle, étaient :

- la présence d'une insuffisance antéhypophysaire (et si oui quel type)
- une hypertension artérielle
- un diabète et/ou une intolérance au glucose
- une stéatose hépatique
- un syndrome d'apnée obstructive du sommeil (SAOS)
- une cardiopathie (ischémique, valvulaire, rythmique ou hypertrophique)
- une pathologie nodulaire thyroïdienne
- une polypose colique
- une pathologie cancéreuse
- une atteinte rhumatologique
- un accident vasculaire cérébral (AVC)
- un trouble thymique

## C. Méthodes de dosage et d'interprétation de la GH et de l'IGF1

### **Dosage et Interprétation de la GH**

Le dosage de la GH lors du diagnostic était réalisé avec le kit de dosage du centre hospitalier de suivi.

Le dosage de la GH lors de la dernière visite de contrôle était réalisé soit avec le kit de dosage du centre hospitalier de suivi soit dans un laboratoire extérieur.

Les kits de dosage des différents centres hospitaliers étaient :

- Pour le CHU de Montpellier : ROCHE Cobas
- Pour le CHU de Nîmes : ROCHE Cobas
- Pour le CH de Béziers : dosage par chimiluminescence du laboratoire CERBA

Les seuils d'interprétation des valeurs de GH à la dernière de visite de contrôle utilisés sont ceux recommandés par les derniers consensus de 2014 de Giustina et al. (10) et de Katznelson et al. (6).

- la valeur de GH moyenne lors d'un cycle de GH était considérée comme normalisée si inférieure à 1 µg/L.
- La valeur de nadir de GH lors d'une HGPO était considérée comme normalisée si inférieure à 0,4 µg/L.

Dans le cas où le patient avait réalisé à la fois un cycle de GH et une HGPO à la dernière visite de contrôle, la sécrétion somatotrope était considérée comme normalisée si les deux tests présentaient une valeur en dessous du seuil retenu.

### **Dosage et interprétation de l'IGF1**

Le dosage de l'IGF1 lors du diagnostic était réalisé avec le kit de dosage du centre hospitalier de suivi. Le dosage de l'IGF1 lors de la dernière visite de contrôle était réalisé soit avec le kit de dosage du centre hospitalier de suivi soit dans un laboratoire extérieur.

Les kits de dosage des différents centres hospitaliers étaient :

- Pour le CHU de Montpellier :
  - MEDIAGNOST entre 2002 et novembre 2008
  - IMMULITE 2000 entre novembre 2008 et le 31 septembre 2014
  - iSYS depuis le 1<sup>er</sup> octobre 2014
- Pour le CHU de Nîmes :
  - Liaison XLD Diasorin entre janvier 2013 et décembre 2014
  - iSYS depuis janvier 2015.
- Pour le CH de Béziers :
  - Liaison XLD Diasorin

La valeur d'IGF1, aussi bien au diagnostic qu'à la dernière visite de contrôle, a été rapportée à l'âge, au sexe du patient et au kit de dosage utilisé par l'utilisation du calcul du Standard-Deviation Score (SDS) de Chanson (24).

Elle était interprétée comme normale si le SDS score était inférieur à 2 déviations standards (DS).

Dans le cas où le kit de dosage n'était pas connu, la valeur d'IGF1 était considérée comme normale si elle était inférieure à la limite supérieure indiquée par le laboratoire.

### **Contrôle de la maladie**

Le statut du patient concernant le contrôle de la maladie a été établi selon le dernier consensus français de 2010 sur la prise en charge de l'acromégalie (4), mis à jour en 2014 (25) par rapport aux seuils de GH.

Ainsi selon Chanson et al., le patient est considéré comme contrôlé s'il présente des valeurs de GH et d'IGF1 normalisées selon les seuils précédemment cités. A l'inverse, il est considéré comme non contrôlé s'il présente des valeurs de GH et d'IGF1 augmentées.

En cas de discordance, les patients présentant une valeur de GH normalisée mais une valeur d'IGF1 augmentée sont considérés comme contrôlés si le SDS d'IGF1 est compris entre +2 et +3 DS. Les patients présentant une valeur de GH augmentée mais une valeur d'IGF1 normalisée sont considérés comme contrôlés.

## D. Répartition des patients

Les patients ont tout d'abord été répartis en deux groupes selon leurs résultats biologiques au dernier contrôle (Figure 1).

### Patients « Concordants » :

- taux de GH augmenté associé à un taux d'IGF1 augmenté
- taux de GH normalisé associé à un taux d'IGF1 normalisé.

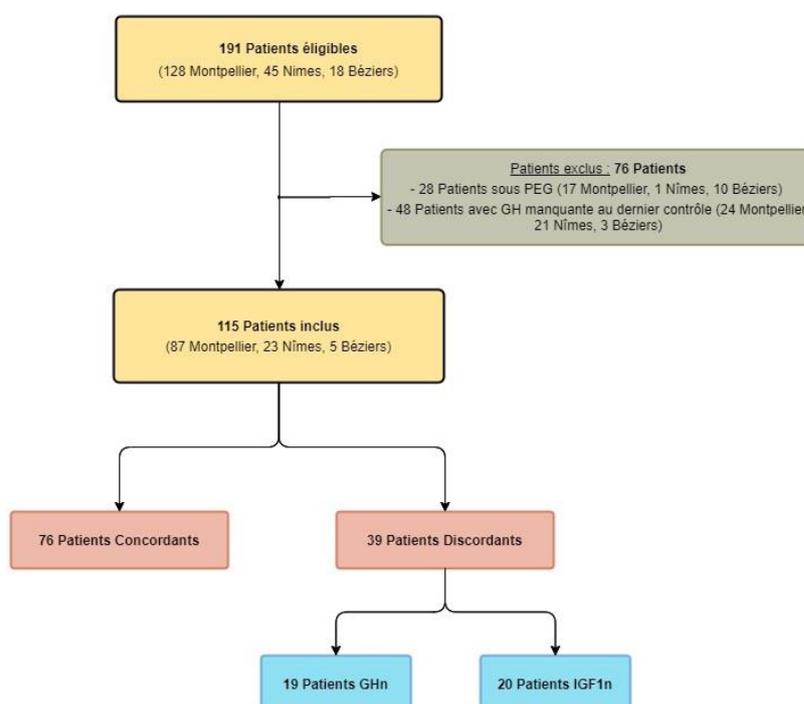
### Patients « Discordants » :

- taux de GH augmenté associé à un taux d'IGF1 normalisé
- taux de GH normalisé associé à un taux d'IGF1 augmenté.

Dans un second temps, les patients du groupe « Discordants » ont été divisés en deux sous-groupes (Figure 1).

- Les patients du sous-groupe « GH normale » (GHn) : taux de GH normalisé associé à un taux d'IGF1 augmenté.
- Les patients du sous-groupe « IGF1 normale » (IGF1n) : taux de GH augmenté associé à un taux d'IGF1 normalisé.

Figure 1. Schéma de flux.



## E. Analyses statistiques

Le risque de première espèce alpha a été fixé à 5% pour toutes les analyses.

L'ensemble des analyses a été réalisé sur le logiciel R dans sa version 3.1, R Development Core Team (2008). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. via l'application GMRC Shiny Stat du CHU de Strasbourg (2017).

Les variables quantitatives ont été décrites à l'aide des statistiques usuelles de position et de dispersion, à savoir la moyenne, la médiane, la variance, le minimum, le maximum et les quantiles. Les variables qualitatives ont été quant à elles décrites avec les effectifs et les proportions de chaque modalité.

Du fait du caractère rétrospectif de l'étude et de l'impossibilité d'obtenir l'ensemble des variables pour tous les patients, les effectifs de patients analysés ( $n_a$ ) pour chaque variable seront précisés entre parenthèses.

Le caractère Gaussien des variables quantitatives a été évalué à l'aide du test de Shapiro-Wilk. Si les conditions d'application étaient respectées, le lien entre une variable qualitative et une variable quantitative a été évalué à l'aide du test de Mann-Whitney. Dans le cas contraire, un test de Student a été réalisé.

Enfin, pour le croisement entre plusieurs variables qualitatives, le test paramétrique du Chi2 a été utilisé si les conditions d'application le permettaient (effectif  $\geq 5$ ). Si ce n'était pas le cas, le test exact de Fisher a été réalisé.

### III. Résultats

#### A. Description de la population

Au total, 115 patients ont été inclus dans l'étude :

- 55 hommes (47,8%)
- 60 femmes (52,2%)
- Le ratio Hommes/Femmes est de 0,91.

#### Caractéristiques au diagnostic (Tableau 1)

L'âge moyen au diagnostic est de  $47,2 \pm 14,9$  ans.

72,1 % des patients présentent un syndrome dysmorphique, 18,3% des céphalées et 8,7% des troubles visuels.

Des comorbidités liées à l'acromégalie sont retrouvées chez 85,2% des patients au moment de la découverte de la pathologie ( $n_a = 88$ ). La description détaillée de ces comorbidités figure dans le Tableau 2. On retiendra la grande fréquence du SAOS (43.2%) et des complications cardiovasculaires (HTA 35,2%, Diabète 25 % et toutes cardiopathies confondues 18,3%).

Au plan sécrétoire :

- GH moyenne initiale :  $43,8 \mu\text{g/L} \pm 154,2$  ( $n_a=60$ ).
- Nadir moyen de GH lors d'une HGPO :  $32,9 \mu\text{G/L} \pm 159,3$  ( $n_a=57$ ).
- IGF1 moyenne :  $704,4 \pm 287,3 \mu\text{g/L}$  ( $n_a=87$ ), augmentée chez 94,4% des patients ( $n_a=89$ ).
- Co-sécrétion hormonale au diagnostic retrouvée dans 14,7% des cas ( $n_a=102$ ), dont 92,3% de prolactine et 7,7% de TSH ( $n_a=13$ ) (Annexe 1).

Au diagnostic, 8 patients présentent une discordance dans les valeurs de GH et d'IGF1 soit 9,3% ( $n_a=86$ ). 4 d'entre eux ont le profil « GH normale et IGF1 augmentée » et les 4 autres ont le profil « GH augmentée et IGF1 normale ».

L'imagerie retrouve un macroadénome chez 79,2% des patients (n<sub>a</sub>=101) et un microadénome chez 18,8% d'entre eux.

- L'adénome est invasif dans 36,8% des cas (n<sub>a</sub>=87).
- 32% sont en hypersignal T2, 28% en isosignal T2, 32% en hyposignal T2 et dans 8% des cas hétérogène (n<sub>a</sub>=8).

A noter que l'IRM est normale chez 1,9% des patients (2/101).

Tableau 1. Caractéristiques au diagnostic.

|                                      | Effectif total<br>(n=115) |
|--------------------------------------|---------------------------|
| Âge au diagnostic (ans) <sup>a</sup> | 47,2 ± 14.9               |
| <b>Sexe</b>                          |                           |
| Hommes (%)                           | 55 (47,8)                 |
| Femmes (%)                           | 60 (52,2)                 |
| <b>Caractéristiques cliniques</b>    |                           |
| Syndrome dysmorphique (%)            | 75/104 (72,1)             |
| Céphalées (%)                        | 19/104 (18,3)             |
| Troubles visuels (%)                 | 9/104 (8,7)               |
| Présence de comorbidités (%)         | 75/88 (85,2)              |
| <b>Caractéristiques biologiques</b>  |                           |
| GHm (µg/L) <sup>a</sup>              | 43,8 ± 154,2 (n=60)       |
| GHnad (µg/L) <sup>a</sup>            | 32,9 ± 159,3 (n=56)       |
| IGF1 (µg/L) <sup>a</sup>             | 704,4 ± 287.3 (n=87)      |
| IGF1 augmentée (%)                   | 84/89 (94,4)              |
| Concordants (%)                      | 78/86 (90,7)              |
| Discordants (%)                      | 8/86 (9,3)                |
| Cosécrétions (%)                     | 15/102 (14,7)             |
| <b>Caractéristiques d'imagerie</b>   |                           |
| <b>Taille de l'adénome</b>           |                           |
| Macroadénome (%)                     | 80/101 (79,2)             |
| Microadénome (%)                     | 19/101 (18,8)             |
| IRM normale (%)                      | 2/101 (1,9)               |
| Invasion sinus caverneux (%)         | 32/87 (36,8)              |
| <b>Signal IRM T2</b>                 |                           |
| HyperT2 (%)                          | 8/25 (32)                 |
| IsoT2 (%)                            | 7/25 (28)                 |
| HypoT2 (%)                           | 8/25 (32)                 |
| Hétérogène (%)                       | 2/25 (8)                  |

GH : hormone de croissance ; GHm : GH moyenne lors d'un cycle de GH ; GHnad : nadir de GH lors d'une hyperglycémie provoquée orale ; IGF1 : insuline growth-factor 1 ; HTA : hypertension artérielle ; HVG : hypertrophie ventriculaire gauche ; <sup>a</sup> exprimé(e) en moyenne ± écart-type.

**Tableau 2. Comorbidités au diagnostic.**

|                                  | <b>Effectif total<br/>(n=88)</b> |
|----------------------------------|----------------------------------|
| <b>Insuffisance hypophysaire</b> |                                  |
| Gonadotrope (%)                  | 15 (17,1)                        |
| Thyréotrope (%)                  | 3 (3,4)                          |
| Corticotrope (%)                 | 7 (7,9)                          |
| SAOS (%)                         | 38 (43,2)                        |
| HTA (%)                          | 31 (35,2)                        |
| Diabète de type 2 (%)            | 22 (25)                          |
| Intolérance au glucose (%)       | 4/65 (6,2)                       |
| Stéatose hépatique (%)           | 2 (2,3)                          |
| Polypes coliques (%)             | 1 (1,3)                          |
| Nodules thyroïdiens (%)          | 25 (28,4)                        |
| Cancer (%)                       | 4 (4,6)                          |
| Atteinte rhumatologique (%)      | 30 (34,1)                        |
| <b>Cardiopathie</b>              |                                  |
| Ischémique (%)                   | 0 (0)                            |
| Valvulaire (%)                   | 2 (2,3)                          |
| Rythmique (%)                    | 4 (4,6)                          |
| Hypertrophique (%)               | 10 (11,4)                        |
| AVC (%)                          | 2 (2,3)                          |
| Troubles de l'humeur (%)         | 1 (1,1)                          |

SAOS : syndrome d'apnée obstructive du sommeil ; AVC : accident vasculaire cérébral.

### **Traitement (Tableau 3)**

77,2% des patients (n<sub>a</sub>=114) ont bénéficié d'une chirurgie d'exérèse. La résection tumorale a été complète dans 54,1% des cas (n<sub>a</sub>=74).

Un traitement par radiothérapie a été réalisé chez 15,9% des patients (n<sub>a</sub>=113).

Un traitement médical a été instauré chez 96,5% des patients (n<sub>a</sub>=114) :

- Analogues de la somatostatine chez 100% des patients (n<sub>a</sub>=109)
- Agoniste dopaminergique chez 25,7% des patients (n<sub>a</sub>=109)
- Antagoniste de la GH chez 7,3% (n<sub>a</sub>=109)

Tableau 3. Traitements réalisés.

|                                     | Effectif total |
|-------------------------------------|----------------|
| <b>Chirurgie (%)</b>                | 88/114 (77,2)  |
| <b>Statut Tumoral</b>               |                |
| <b>Résection complète (%)</b>       | 40/74 (54,1)   |
| <b>Reliquat post-opératoire (%)</b> | 34/74 (45,9)   |
| <b>Traitement médicamenteux (%)</b> |                |
| <b>AnSST</b>                        | 109/109 (100)  |
| <b>AgDOPA</b>                       | 28/109 (25,7)  |
| <b>PEG</b>                          | 8/109 (7,3)    |
| <b>Radiothérapie (%)</b>            | 18/113 (15,9)  |

AnSST : analogues de la somatostatine ; AgoDopa : agoniste dopaminergique ; PEG : Pegvisomant

### **Analyse anatomo-pathologique**

L'analyse anatomo-pathologique des pièces opératoires a retrouvé ( $n_a= 46$ ) (Annexe 2) :

- 56,5% d'adénome somatotrope pur
- 30,4% d'adénome mixte à GH et prolactine
- 2,1% d'adénome mixte somato-corticotrope
- 4,2% d'adénome mixte somato-gonadotrope à FSH
- 2,1% d'adénome somatotrope et thyroïdienne
- 2,1% d'adénome pluri-hormonale (GH, prolactine et ACTH)
- 2,1% de tissu non tumoral.

La recherche de la protéine p53 était négative dans 80% des cas ( $n_a= 15$ ) et le Ki67 était estimé inférieur à 1% chez 67,6% des patients ( $n_a=34$ ). (Annexe 3)

### **Caractéristiques à la dernière visite de contrôle (Tableau 4)**

L'âge moyen à la dernière visite de contrôle est de  $57,3 \pm 15,1$  ans, avec une durée moyenne d'évolution de la pathologie de  $10,6 \pm 10,7$  ans.

25,5% ( $n_a=98$ ) des patients présentent encore des signes cliniques liés à l'acromégalie (signes d'infiltration, sueurs, céphalées).

Au plan sécrétoire :

- GH moyenne au cours d'un cycle de GH :  $1,76 \pm 4,5 \mu\text{g/L}$  ( $n_a=93$ ).
- Nadir moyen de GH au cours d'une HGPO :  $0,66 \pm 0,95 \mu\text{g/L}$  ( $n_a=33$ ).
- IGF1 moyenne :  $218,9 \pm 125,4 \mu\text{g/L}$  : non contrôlée chez 40,9% des patients.

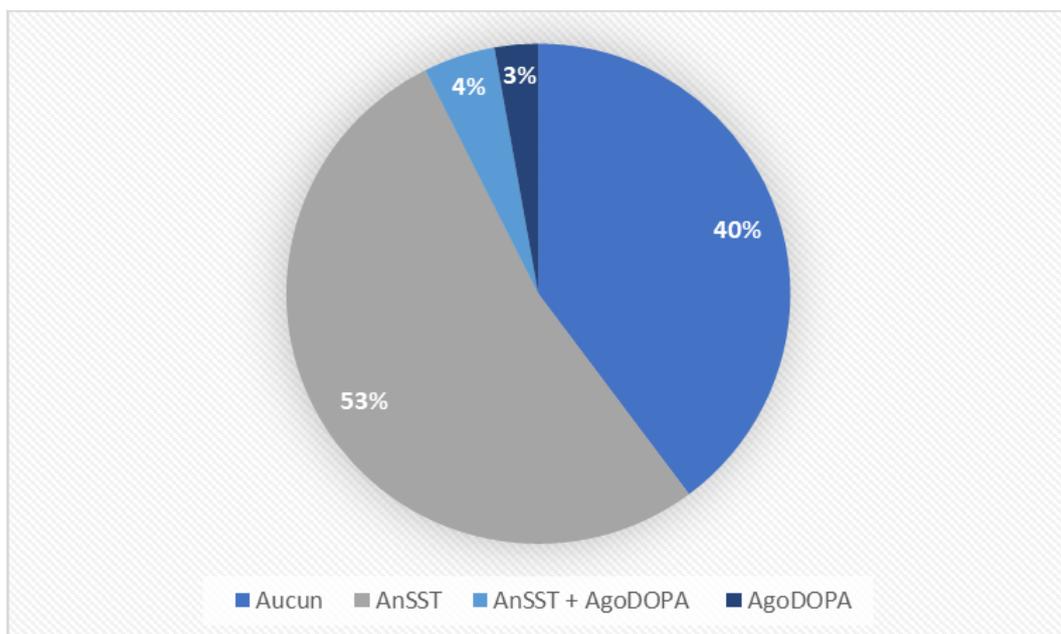
39 patients présentent des valeurs de GH et de d'IGF1 discordantes, soit 33,9% des patients acromégales :

- 19 patients : GH normalisée et IGF1 augmentée (48,7%,  $n_a=39$ )
- 20 patients : GH augmentée et IGF1 normalisée (51,3%,  $n_a=39$ ).

Parmi les patients pour lesquels l'information était disponible ( $n_a=108$ ) :

- 39,8% ne sont plus traités pour l'acromégalie
- 52,8% sont sous monothérapie par analogue de la somatostatine
- 2,8% sont sous monothérapie par agoniste dopaminergique
- 4,6% sont sous bithérapie par analogue de la somatostatine et agoniste dopaminergique. (Figure 2)

Figure 2. Répartition des traitements à la dernière visite de contrôle chez les patients acromégales.



AnSST : analogues de la somatostatine ; AgoDOPA : agoniste dopaminergique

Le statut génétique n'a pas été recherché chez 79,5% des patients ( $n_a=112$ ). Lorsque la recherche a été réalisée ( $n_a=23$ ), elle s'est avérée négative dans 91,3% des cas.

Les comorbidités liées à l'acromégalie connues lors de la dernière visite de contrôle se répartissent ainsi (Figure 3) :

- Au plan endocrinien, 35,1% des patients présentent une insuffisance antéhypophysaire ( $n_a=114$ ), parmi lesquelles 12,5% de panhypopituitarisme ( $n_a=40$ ), 60% d'insuffisance gonadotrope ( $n_a=35$ ), 34,4% d'insuffisance thyroïdienne ( $n_a=35$ ) et 25,7% d'insuffisance corticotrope ( $n_a=35$ ).

Des nodules thyroïdiens sont retrouvés chez 69,7% des patients ( $n_a=99$ ).

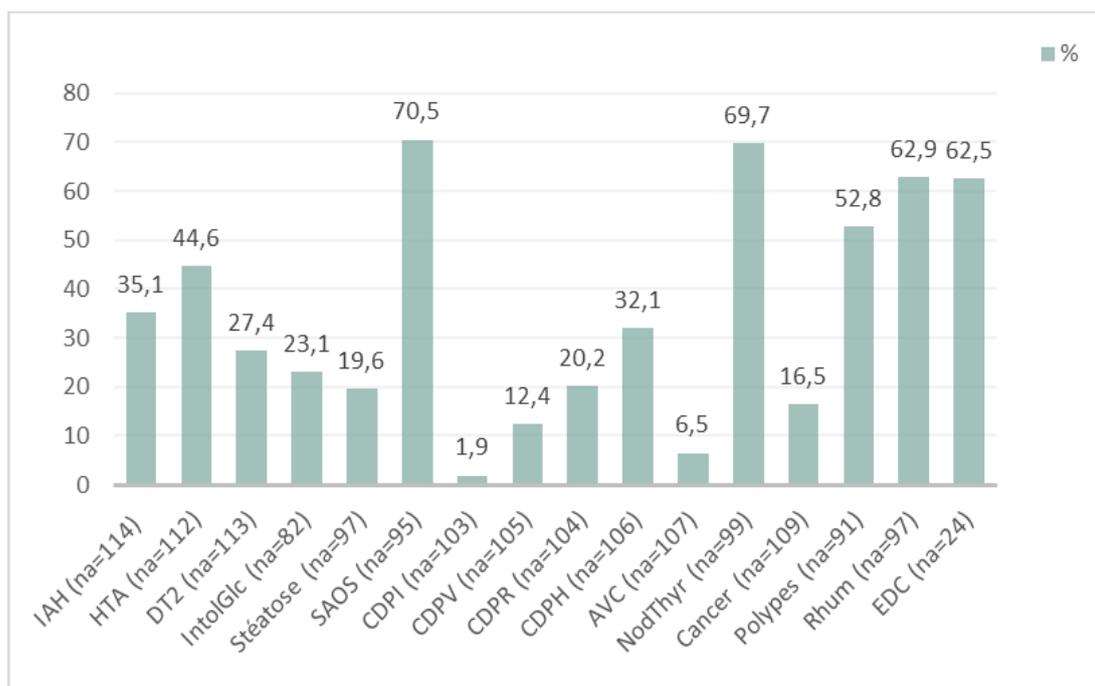
- Au plan métabolique, 27,4% des patients présentent un diabète de type 2 ( $n_a=113$ ), 23,1% une intolérance au glucose ( $n_a=82$ ) et 19,6% une stéatose hépatique ( $n_a=97$ ).

- Au plan cardiovasculaire, 70,5% des patients présentaient un SAOS ( $n_a=95$ ), 44,6% une HTA ( $n_a=112$ ), 1,9% une cardiopathie ischémique ( $n_a=103$ ), 12,4% une cardiopathie valvulaire ( $n_a=105$ ), 20,2% une cardiopathie rythmique ( $n_a=104$ ), 32,1% une cardiopathie hypertrophique ( $n_a=106$ ) et 6,5% un antécédent d'AVC ( $n_a=107$ ).

- Enfin, 52,8% des patients présentent des polypes coliques ( $n_a=91$ ), 16,5% un antécédent de cancer ( $n_a=109$ ), 62,9% une atteinte rhumatologique ( $n_a=97$ ) et 62,5% des troubles de l'humeur ( $n_a=24$ ).

Le taux de récurrence vraie s'élève à 61,1 % ( $n_a=108$ ) avec une durée moyenne d'évolution de la maladie entre le diagnostic et la date de récurrence de  $4,8 \pm 7,0$  ans ( $n_a=61$ ). Une récurrence tumorale était objectivée par imagerie dans 10,7% des cas ( $n_a=56$ ). (Annexe 4)

Figure 3. Taux de chaque comorbidité lié à l'acromégalie chez les patients acromégaux à la dernière visite de contrôle.



IAH : insuffisance antéhypophysaire ; HTA : hypertension artérielle ; DT2 : diabète de type 2 ; intolérance au glucose ; Stéatose : stéatose hépatique ; CDPI : cardiopathie ischémique ; CDPV : cardiopathie valvulaire ; CDPR : cardiopathie rythmique ; CDPH : cardiopathie hypertrophique, AVC : accident vasculaire cérébral ; NodThyr : nodules thyroïdiens ; Polypes : polypes coliques ; Rhum : atteinte rhumatologique ; EDC : troubles de l'humeur ; na : nombre de patient analysé.

Tableau 4. Caractéristiques à la dernière visite de contrôle

|   | Effectif total<br>(n=115) |
|---|---------------------------|
| Âge à la dernière visite (ans) <sup>a</sup>           | 57,3 ± 15,1               |
| Durée d'évolution de la pathologie (ans) <sup>a</sup> | 10,6 ± 10,7               |
| Présence de signes cliniques (%)                      | 25/98 (25,5)              |
| GHm (µg/L) <sup>a</sup>                               | 1,76 ± 4,5 (n=93)         |
| GHnad (µg/L) <sup>a</sup>                             | 0,66 ± 0,95 (n=33)        |
| IGF1 (µg/L) <sup>a</sup>                              | 218,9 ± 125,4 (n=115)     |
| IGF1 augmentée (%)                                    | 47 (40,9)                 |
| Traitement en cours                                   |                           |
| Aucun (%)   | 43/108 (39,8)             |
| AnSST (%)   | 57/108 (52,8)             |
| AnSST + AgoDopa (%)                                   | 5/108 (4,6)               |
| AgoDopa (%)   | 3/108 (2,8)               |
| Contrôle de la maladie (%)                            | 77 (66,7)                 |
| Statut génétique                                      |                           |
| Non recherché (%)                                     | 89/112 (79,5)             |
| Négatifs (%)  | 21/23 (91,3)              |
| Positifs (%)  | 2/23 (8,7)                |

GH : hormone de croissance ; GHm : GH moyenne lors du cycle de GH ; GHnad : nadir de GH lors d'une hyperglycémie provoquée orale ; IGF1 : insuline growth-factor 1 ; AnSST : analogues de la somatostatine ; AgoDopa : agoniste dopaminergique ; HTA : hypertension artérielle ; HVG : hypertrophie ventriculaire gauche ; <sup>a</sup> exprimé(e) en moyenne ± écart-type.

### **Taux de décès et de perdus de vue (Tableau 10)**

Le taux de décès dans la population étudiée est de 3,5% ( $n_a=113$ ), avec un âge moyen au décès de 76,3 ans ( $n_a=4$ ).

Le taux de perdus de vue est de 33,6 % ( $n_a=113$ ).

La durée moyenne d'évolution de la pathologie depuis le diagnostic jusqu'à la dernière visite chez ces patients perdus de vue était de  $10,3 \pm 1,2$  ans.

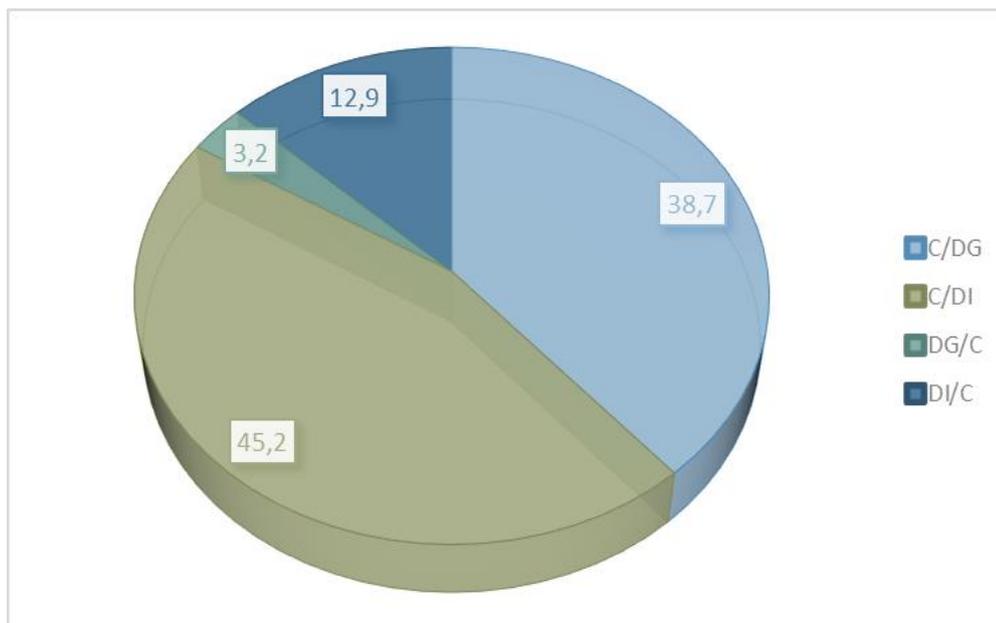
### **Changement de statut biologique**

Parmi les patients pour lesquels nous disposons des valeurs de GH et d'IGF1 au diagnostic ( $n_a=86$ ), 36% des patients ont changé leur statut biologique entre le diagnostic et la dernière visite de contrôle.

Parmi eux, 16,9% étaient discordants au diagnostic ( $n_a=31$ ), dont 20% avec le profil « GH normale et IGF1 élevée » et 80% avec le profil « GH élevée et IGF1 normale ». (Figure 4).

- 38,7% ( $n_a=31$ ) des patients étaient concordants au diagnostic et sont devenus discordants avec une GH normale à la dernière visite de contrôle
- 45,2% étaient concordants et sont devenus discordants avec une IGF1 normale
- 3,2% étaient discordants avec une GH normale et sont devenus concordants
- 12,9% étaient discordants avec une IGF1 normale et sont devenus concordants

**Figure 4. Répartition des types de changement de statut biologique entre le diagnostic et la dernière visite de contrôle chez les patients acromégales.**



C/DG : changement de concordant à discordant à GH normale ; C/IGF1 : changement de concordant à IGF1 normale ; DG/C : changement de discordant à GH normale à concordant ; DI/C : changement de discordant à IGF1 normale à concordant.

## B. Comparaison entre les patients « Concordants » et « Discordants »

### Caractéristiques au diagnostic

Les patients des groupes « Concordants » et « Discordants » ne présentent pas de différence significative concernant l'âge au diagnostic et le ratio Hommes/Femmes.

On retrouve des taux similaires de symptômes et de comorbidités liées à l'acromégalie au diagnostic. (Tableaux 5 et 6)

Au plan biologique, les valeurs de GH moyenne au cours d'un cycle, de nadir de GH au cours d'une HGPO et d'IGF1 ne présentent pas de différence significative.

Le taux de patients avec des discordances biologiques au moment du diagnostic est similaire entre les deux groupes. (89,1% pour le groupe « Concordants » contre 93,5% dans le groupe « Discordants », p-value = 0,65).

Au plan morphologique, on retrouve une prédominance de macroadénomes dans les deux groupes (77,3% pour le groupe « Concordants » contre 82,9% pour le groupe « Discordants », p-value = 0,64), avec un caractère invasif similaire (32,7% pour le groupe « Concordants » contre 43,8% pour le groupe « Discordants »).

Enfin, le signal IRM en T2 de l'adénome est similaire entre les deux groupes.

Tableau 5. Comparaison des caractéristiques au diagnostic entre les deux groupes.

|                                      | Concordants<br>(n=76) | Discordants<br>(n=39) | p-value |
|--------------------------------------|-----------------------|-----------------------|---------|
| Âge au diagnostic (ans) <sup>a</sup> | 47,1 ± 14.7           | 47,5 ± 15.5           | 0,91    |
| Sexe                                 |                       |                       | 0,85    |
| Hommes (%)                           | 37 (48,7)             | 18 (46,2)             |         |
| Femmes (%)                           | 39 (51,3)             | 21 (53,9)             |         |
| <i>Caractéristiques cliniques</i>    |                       |                       |         |
| Syndrome dysmorphique (%)            | 50/67 (74,6)          | 25/37 (67,6)          | 0,50    |
| Céphalées (%)                        | 11/67 (16,4)          | 8/37 (21,6)           | 0,60    |
| Troubles visuels (%)                 | 5/67 (7,5)            | 4/37 (10,8)           | 0,72    |
| Présence de comorbidités (%)         | 51/57 (89,5)          | 23/31 (74,2)          | 0,08    |
| <i>Caractéristiques biologiques</i>  |                       |                       |         |
| GHm (µg/L) <sup>a</sup>              | 49,3 ± 182,7 (n=42)   | 30,9 ± 42,3 (n=18)    | 0,66    |
| GHnad (µg/L) <sup>a</sup>            | 44,7 ± 198,5 (n=36)   | 11,7 ± 10,9 (n=20)    | 0,84    |
| IGF1 (µg/L) <sup>a</sup>             | 712,3 ± 286.6 (n=56)  | 689,1 ± 292.6 (n=31)  | 0,72    |
| IGF1 augmentée (%)                   | 54/58 (93,1)          | 30/31 (97,8)          | 0,65    |
| Concordants (%)                      | 49/55 (89,1)          | 29/31 (93,5)          | 0,65    |
| Discordants (%)                      | 6/55 (10,9)           | 2/31 (6,5)            | 0,65    |
| Cosécrétions (%)                     | 12/68 (17,7)          | 3/34 (8,8)            | 0,22    |
| <i>Caractéristiques d'imagerie</i>   |                       |                       |         |
| Taille de l'adénome                  |                       |                       | 0,64    |
| Macroadénome (%)                     | 51/66 (77,3)          | 29/35 (82,9)          |         |
| Microadénome (%)                     | 14/66 (21,2)          | 5/35 (14,3)           |         |
| IRM normale (%)                      | 1/66 (1,5)            | 1/35 (2,9)            |         |
| Invasion sinus caverneux (%)         | 18/55 (32,7)          | 14/32 (43,8)          | 0,46    |
| Signal IRM T2                        |                       |                       | 0,35    |
| HyperT2 (%)                          | 7/17 (41,2)           | 2/8 (25)              |         |
| IsoT2 (%)                            | 5/17 (29,4)           | 2/8 (25)              |         |
| HypoT2 (%)                           | 6/17 (35,3)           | 2/8 (25)              |         |
| Hétérogène (%)                       | 0/17 (0)              | 2/8 (25)              |         |

GH : hormone de croissance ; GHm : GH moyenne lors d'un cycle de GH ; GHnad : nadir de GH lors d'une hyperglycémie provoquée orale ; IGF1 : insuline growth-factor 1 ; HTA : hypertension artérielle ; HVG : hypertrophie ventriculaire gauche ; <sup>a</sup> exprimé(e) en moyenne ± écart-type.

Tableau 6. Comparaison des comorbidités au diagnostic entre les deux groupes.

|                                  | Concordants<br>(n=57) | Discordants<br>(n=31) | p-value |
|----------------------------------|-----------------------|-----------------------|---------|
| <b>Insuffisance hypophysaire</b> |                       |                       |         |
| Gonadotrope (%)                  | 12 (21,1)             | 3 (9,7)               | 0,18    |
| Thyréotrope (%)                  | 3 (5,3)               | 0 (0)                 | 0,22    |
| Corticotrope (%)                 | 6 (10,5)              | 1 (3,2)               | 0,41    |
| SAOS (%)                         | 29 (50,9)             | 9 (29,0)              | 0,05    |
| HTA (%)                          | 19 (33,3)             | 12 (38,7)             | 0,88    |
| Diabète de type 2 (%)            | 15 (26,3)             | 7 (22,6)              | 0,70    |
| Intolérance au glucose (%)       | 4/42 (9,5)            | 0/24 (0)              | 0,36    |
| Stéatose hépatique (%)           | 2 (3,5)               | 0 (0)                 | 0,54    |
| Polypes coliques (%)             | 10 (17,5)             | 7 (22,6)              | 0,73    |
| Nodules thyroïdiens (%)          | 18 (31,6)             | 7 (22,6)              | 0,84    |
| Cancer (%)                       | 3 (5,3)               | 1 (3,2)               | 1,00    |
| Atteinte rhumatologique (%)      | 23 (40,4)             | 7 (22,6)              | 0,09    |
| <b>Cardiopathie</b>              |                       |                       |         |
| Ischémique (%)                   | 0 (0)                 | 0 (0)                 |         |
| Valvulaire (%)                   | 1 (1,8)               | 1 (3,2)               | 1,00    |
| Rythmique (%)                    | 2 (3,5)               | 2 (6,5)               | 0,61    |
| Hypertrophique (%)               | 9 (15,8)              | 1 (3,2)               | 0,09    |
| AVC (%)                          | 2 (3,5)               | 0 (0)                 | 0,54    |
| Troubles de l'humeur (%)         | 1 (1,8)               | 0 (0)                 | 1,00    |

SAOS : syndrome d'apnée obstructive du sommeil ; AVC : accident vasculaire cérébral.

### Traitement (Tableau 7)

Il n'y a pas de différence significative entre les modalités de traitement (chirurgie, traitement médical et radiothérapie) dans les deux groupes.

Tableau 7. Comparaison des traitements réalisés entre les deux groupes.

|                              | Concordants  | Discordants  | p-value |
|------------------------------|--------------|--------------|---------|
| Chirurgie (%)                | 59/76 (77,6) | 29/38 (76,3) | 0,43    |
| Statut Tumoral               |              |              | 0,87    |
| Résection complète (%)       | 28/50 (56)   | 12/24 (50)   |         |
| Reliquat post-opératoire (%) | 22/50 (44)   | 12/24 (50)   |         |
| Traitement médicamenteux (%) | 73/75 (97,3) | 36/38 (94,7) | 0,65    |
| AnSST                        | 73/73 (100)  | 36/36 (100)  | 1,00    |
| AgDOPA                       | 16/73 (21,9) | 12/36 (33,3) | 0,17    |
| PEG                          | 6/73 (8,2)   | 2/36 (5,6)   | 0,63    |
| Radiothérapie (%)            | 12/76 (15,8) | 6/37 (16,2)  | 1,00    |

AnSST : analogues de la somatostatine ; AgoDopa : agoniste dopaminergique ; PEG : Pegvisomant

### **Analyse anatomo-pathologique**

Il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes concernant le type sécrétoire, la positivité de la protéine p53 et le pourcentage de Ki67.

### **Caractéristiques à la dernière visite de contrôle (Tableau 8)**

L'âge moyen et la durée moyenne d'évolution de la pathologie à la dernière visite de contrôle ne diffèrent pas entre les deux groupes.

La valeur de GH moyenne au cours d'un cycle de GH et la valeur d'IGF1 sont similaires entre les deux groupes. L'IGF1 est augmentée en proportion égale dans les deux groupes.

À l'inverse, la valeur de nadir de GH au cours d'une HGPO est significativement plus élevée chez les patients du groupe Discordant ( $1,13 \pm 1,34$  vs  $0,43 \pm 0,60$ , p-value = 0,03).

Par ailleurs, le taux de patients ne prenant aucun traitement et la répartition des traitements pris à la dernière visite de contrôle ne diffèrent pas entre les deux groupes.

La proportion de patients ayant atteint le contrôle de la maladie était également similaire (65,8% vs 69,2%, p-value = 0,71).

Enfin, nous n'avons pas retrouvé de différence entre acromégalie syndromique et non syndromique.

**Tableau 8. Comparaison des caractéristiques à la dernière visite de contrôle entre les deux**

|   | Concordants<br>(n=76)   | Discordants<br>(n=39)  | p-value     |
|---|-------------------------|------------------------|-------------|
| Âge à la dernière visite (ans) <sup>a</sup>           | 57 ± 15,3               | 57,9 ± 14,9            | 0,81        |
| Durée d'évolution de la pathologie (ans) <sup>a</sup> | 10,7 ± 11,1             | 10,5 ± 9,9             | 0,74        |
| Présence de signes cliniques (%)                      | 19/65 (29,2)            | 6/33(18,2)             | 0,24        |
| GHm (µg/L) <sup>a</sup>                               | 1,89 ± 5,4 (n=63)       | 1,50 ± 1,5 (n=30)      | 0,10        |
| GHnad (µg/L) <sup>a</sup>                             | 0,43 ± 0,60 (n=22)      | 1,13 ± 1,34 (n=11)     | <b>0,03</b> |
| IGF1 (µg/L) <sup>a</sup>                              | 227,4 ± 148,5<br>(n=76) | 202,4 ± 57,0<br>(n=39) | 0,50        |
| IGF1 augmentée (%)                                    | 27 (35,5)               | 20 (51,3)              | 0,10        |
| Traitement en cours                                   |                         |                        | 0,58        |
| Aucun (%)   | 30/74 (40,5)            | 13/34 (38,2)           |             |
| AnSST (%)   | 40/74 (54,1)            | 17/34 (50)             |             |
| AnSST + AgoDopa (%)                                   | 2/74 (2,7)              | 3/34 (8,8)             |             |
| AgoDopa (%)   | 2/74 (2,7)              | 1/34 (2,9)             |             |
| Contrôle de la maladie (%)                            | 50 (65,8)               | 27 (69,2)              | 0,71        |
| Statut génétique                                      |                         |                        | 1,00        |
| Non recherché (%)                                     | 59/74 (79,7)            | 30/38 (79,0)           |             |
| Négatifs (%)  | 13/15 (86,7)            | 8/8 (100)              |             |
| Positifs (%)  | 2/15 (13,3)             | 0/8 (0)                |             |

GH : hormone de croissance ; GHm : GH moyenne lors du cycle de GH ; GHnad : nadir de GH lors d'une hyperglycémie provoquée orale ; IGF1 : insuline growth-factor 1 ; AnSST : analogues de la somatostatine ; AgoDopa : agoniste dopaminergique ; HTA : hypertension artérielle ; HVG : hypertrophie ventriculaire gauche ; <sup>a</sup> exprimé(e) en moyenne ± écart-type ; **En gras** : valeur de p

Concernant les comorbidités liées à l'acromégalie, on ne retrouve pas de différence significative entre les deux groupes pour l'ensemble des comorbidités étudiées. (Tableau 9)

**Tableau 9. Comparaison des comorbidités à la dernière visite de contrôle entre les deux**

|                               | Concordants  | Discordants  | p-value |
|-------------------------------|--------------|--------------|---------|
| Insuffisance hypophysaire (%) | 23/75 (30,7) | 17/39 (43,6) | 0,17    |
| Panhypopituitarisme (%)       | 2/23 (8,7)   | 3/17 (17,6)  | 0,22    |
| Gonadotrope (%)               | 13/21 (61,9) | 8/14 (57,1)  | 0,4     |
| Thyréotrope (%)               | 6/21 (28,6)  | 6/14 (42,9)  | 0,49    |
| Corticotrope (%)              | 6/21 (28,6)  | 3/14 (21,4)  | 0,52    |
| SAOS (%)                      | 44/65 (67,7) | 23/30 (76,7) | 0,37    |
| HTA (%)                       | 35/75 (46,7) | 16/37 (40,5) | 0,54    |
| Diabète de type 2 (%)         | 24/75 (32)   | 7/38 (18,4)  | 0,31    |
| Intolérance au glucose (%)    | 11/51 (21,6) | 8/31 (25,8)  | 0,37    |
| Stéatose hépatique (%)        | 15/65 (23,1) | 4/32 (12,5)  | 0,6     |
| Polypes coliques (%)          | 30/59 (50,9) | 18/32 (56,3) | 0,67    |
| Nodules thyroïdiens (%)       | 47/65 (72,3) | 22/34 (64,7) | 0,43    |
| Cancer (%)                    | 13/74 (17,6) | 5/35 (14,3)  | 0,67    |
| Atteinte rhumatologique (%)   | 40/64 (62,5) | 21/33 (63,6) | 0,91    |
| Cardiopathie                  |              |              |         |
| Ischémique (%)                | 2/71 (2,8)   | 0/32 (0)     | 1,00    |
| Valvulaire (%)                | 9/71 (12,7)  | 4/34 (11,8)  | 1,00    |
| Rythmique (%)                 | 12/71 (16,9) | 9/33 (27,3)  | 0,52    |
| Hypertrophique (%)            | 22/71 (31,0) | 12/35 (34,3) | 0,77    |
| AVC (%)                       | 4/72 (5,6)   | 3/35 (8,6)   | 0,79    |
| Troubles de l'humeur (%)      | 9/17 (52,9)  | 6/7 (85,7)   | 0,19    |

SAOS : syndrome d'apnée obstructive du sommeil ; AVC : accident vasculaire cérébral.

### **Taux de décès et de perdus de vue (Tableau 10)**

Le taux de décès ainsi que l'âge au décès sont similaires entre les deux groupes.

Le taux de perdus de vue et la durée moyenne d'évolution de la pathologie entre le diagnostic et la dernière visite de suivi ne présentent pas de différence significative.

Tableau 10. Décès et perdus de vue au cours du suivi.

|   | Effectif total    | Concordants        | Discordants        | p-value |
|---|-------------------|--------------------|--------------------|---------|
| Décès (%)   | 4/113 (3,5)       | 2/74 (2,7)         | 2/39 (5,13)        | 0,61    |
| Âge au décès (%)                                      | 76,3 (n=4)        | 79 (n=2)           | 73,5 (n=2)         |         |
| Perdu de vue (%)                                      | 38/113 (33,6)     | 27/74 (36,5)       | 10/37 (27)         | 0,33    |
| Durée d'évolution de la pathologie (ans) <sup>a</sup> | 10,3 ± 1,2 (n=38) | 10,4 ± 12,2 (n=27) | 10,9 ± 13,0 (n=10) | 0,92    |

<sup>a</sup> exprimée en moyenne ± écart-type

## C. Comparaison entre les groupes GHn et IGF1n

### **Caractéristiques au diagnostic (Tableau 11)**

L'âge au diagnostic et la répartition Hommes/Femmes ne diffèrent pas entre les deux groupes de patients discordants.

Les paramètres cliniques (syndrome dysmorphique, céphalées, troubles visuels et comorbidités) à la découverte de l'acromégalie sont similaires (Tableau 12).

La valeur de GH moyenne lors du cycle de GH et de nadir de GH lors d'une HGPO ne présentent pas de différence significative (respectivement  $13,9 \pm 9,4$  pour le groupe « GHn » vs  $41,8 \pm 51,6$  pour le groupe « IGF1n », p-value = 0,07 ; et  $8,1 \pm 8,0$  pour le groupe « GHn » vs  $14,2 \pm 12,2$  pour le groupe « IGF1n », p-value = 0,20).

Le taux d'IGF1 au diagnostic est quant à lui significativement plus élevé dans le groupe GHn ( $813,1 \pm 327,1$  vs  $586,9 \pm 221,4$ , p-value = 0,03).

L'IGF1 est interprétée comme augmentée dans 93,3% des cas dans le groupe « GHn » ( $n_a=15$ ) et dans 93,8% des cas dans le groupe « IGF1n » ( $n_a=16$ ), sans différence significative entre les deux groupes.

Le taux de cosécrétions est similaire entre les deux groupes. Il s'agit d'une cosécrétion de prolactine dans tous les cas pour les deux groupes ( $n_a=2$  pour le groupe GHn et  $n_a=1$  pour le groupe IGF1n) (Annexe 1).

Les caractéristiques d'imagerie ne présentent pas de différence significative entre les deux groupes, notamment concernant la taille de l'adénome, son caractère invasif ou encore son signal T2 en IRM.

Tableau 11. Comparaison des caractéristiques au diagnostic entre les sous-groupes de patients « Discordants ».

|                                      | GHn<br>(n=19)        | IGF1n<br>(n=20)      | p-value     |
|--------------------------------------|----------------------|----------------------|-------------|
| Âge au diagnostic (ans) <sup>a</sup> | 48,1 ± 16,1          | 46,9 ± 15,3          | 0,80        |
| Sexe                                 |                      |                      | 0,53        |
| Hommes (%)                           | 10 (52,)             | 8 (40)               |             |
| Femmes (%)                           | 9 (60)               | 12 (60)              |             |
| <i>Caractéristiques cliniques</i>    |                      |                      |             |
| Syndrome dysmorphique (%)            | 14/18 (77,8)         | 11/19 (57,9)         | 0,30        |
| Céphalées (%)                        | 2/18 (11,1)          | 6/19 (31,6)          | 0,23        |
| Troubles visuels (%)                 | 2/18 (11,1)          | 2/19 (10,5)          | 1,00        |
| Présence de comorbidités (%)         | 13/14 (92,9)         | 11/17 (64,7)         | 0,09        |
| <i>Caractéristiques biologiques</i>  |                      |                      |             |
| GHm (µg/L) <sup>a</sup>              | 13,9 ± 9,4 (n=7)     | 41,82 ± 51,6 (n=11)  | 0,07        |
| GHnad (µg/L) <sup>a</sup>            | 8,1 ± 8,0 (n=8)      | 14,2 ± 12,2 (n=12)   | 0,20        |
| IGF1 (µg/L) <sup>a</sup>             | 813,1 ± 327,1 (n=14) | 586,9 ± 221,4 (n=17) | <b>0,03</b> |
| IGF1 augmentée (%)                   | 14/15 (93,3)         | 15/16 (93,8)         | 1,00        |
| Concordants (%)                      | 49/55 (89,1)         | 29/31 (93,5)         | 0,65        |
| Discordants (%)                      | 6/55 (10,9)          | 2/31 (6,5)           | 0,65        |
| Cosécrétions (%)                     | 12/68 (17,7)         | 3/34 (8,8)           | 0,22        |
| <i>Caractéristiques d'imagerie</i>   |                      |                      |             |
| Taille de l'adénome                  |                      |                      | 0,79        |
| Macroadénome (%)                     | 12/15 (80)           | 17 (85)              |             |
| Microadénome (%)                     | 2/15 (13,3)          | 3 (15)               |             |
| IRM normale (%)                      | 1/15 (6,7)           | 0 (0)                |             |
| Invasion sinus caverneux (%)         | 5/15 (33,3)          | 9/17 (52,9)          | 0,26        |
| Signal IRM T2                        |                      |                      | 1,00        |
| HyperT2 (%)                          | 0/3 (0)              | 2/5 (40)             |             |
| IsoT2 (%)                            | 1/3 (33,3)           | 1/5 (20)             |             |
| HypoT2 (%)                           | 1/3 (33,3)           | 1/5 (20)             |             |
| Hétérogène (%)                       | 1/3 (33,3)           | 1/5 (20)             |             |

GH : hormone de croissance ; GHm : GH moyenne lors du cycle de GH ; GHnad : nadir de GH lors d'une hyperglycémie provoquée orale ; IGF1 : insuline growth-factor 1 ; HTA : hypertension artérielle ; HVG : hypertrophie ventriculaire gauche ; <sup>a</sup> exprimé(e) en moyenne ± écart-type ; En gras : valeur de p significative.

Tableau 12. Comparaison des comorbidités au diagnostic entre les sous-groupes de patients « Discordants ».

|                                    | <b>GHn<br/>(n=13)</b> | <b>IGF1n<br/>(n=11)</b> | <b>p-value</b> |
|------------------------------------|-----------------------|-------------------------|----------------|
| <b>Insuffisance hypophysaire</b>   |                       |                         |                |
| <b>Gonadotrope (%)</b>             | 2 (15,4)              | 1 (9,1)                 | 0,58           |
| <b>Thyréotrope (%)</b>             | 0 (0)                 | 0 (0)                   | 1,00           |
| <b>Corticotrope (%)</b>            | 1 (7,7)               | 0 (0)                   | 0,45           |
| <b>SAOS (%)</b>                    | 5 (38,5)              | 4 (36,4)                | 0,69           |
| <b>HTA (%)</b>                     | 8 (61,5)              | 4 (36,4)                | 0,08           |
| <b>Diabète de type 2 (%)</b>       | 4 (30,8)              | 3 (27,3)                | 0,67           |
| <b>Intolérance au glucose (%)</b>  | 0/9 (0)               | 0/8 (0)                 | 1,00           |
| <b>Stéatose hépatique (%)</b>      | 0 (0)                 | 0 (0)                   | 1,00           |
| <b>Polypes coliques (%)</b>        | 5/13 (38,5)           | 2/11 (18,2)             | 0,20           |
| <b>Nodules thyroïdiens (%)</b>     | 2/13 (15,4)           | 5/11 (45,5)             | 0,41           |
| <b>Cancer (%)</b>                  | 1/13 (7,7)            | 0/11 (0)                | 0,45           |
| <b>Atteinte rhumatologique (%)</b> | 6/13 (46,2)           | 1/11 (9,1)              | 0,03           |
| <b>Cardiopathie</b>                |                       |                         |                |
| <b>Ischémique (%)</b>              | 0 (0)                 | 0 (0)                   | 1,00           |
| <b>Valvulaire (%)</b>              | 0 (0)                 | 1 (5,9)                 | 1,00           |
| <b>Rythmique (%)</b>               | 1/13 (7,7)            | 1 (5,9)                 | 1,00           |
| <b>Hypertrophique (%)</b>          | 1/13 (7,7)            | 0 (0)                   | 0,45           |
| <b>AVC (%)</b>                     | 0 (0)                 | 0 (0)                   | 1,00           |
| <b>Troubles de l'humeur (%)</b>    | 0 (0)                 | 0 (0)                   | 1,00           |

SAOS : syndrome d'apnée obstructive du sommeil ; AVC : accident vasculaire cérébral.

### Traitement (Tableau 13)

Aussi bien le taux de chirurgie que le taux de traitement médical et celui de radiothérapie sont similaires entre les deux groupes.

Le taux de résection complète n'est pas significativement différent (53,8% pour le groupe GHn,  $n_a = 13$ , vs 45,5% pour le groupe IGF1n,  $n_a = 11$ ,  $p$ -value = 0,91).

La répartition des traitements administrés est similaire entre les deux groupes.

Tableau 13. Comparaison des traitements réalisés entre les sous-groupes de patients « Discordants ».

|                                     | <b>GHn</b>  | <b>IGF1n</b> | <b>p-value</b> |
|-------------------------------------|-------------|--------------|----------------|
| <b>Chirurgie (%)</b>                | 15/19 (79)  | 14/19 (73,7) | 0,71           |
| <b>Statut Tumoral (%)</b>           |             |              | 0,91           |
| <b>Résection complète (%)</b>       | 7/13 (53,8) | 5/11 (45,5)  |                |
| <b>Reliquat post-opératoire (%)</b> | 6/13 (46,2) | 6/11 (54,5)  |                |
| <b>Traitement médicamenteux</b>     |             |              |                |
| <b>AnSST</b>                        | 18/18 (100) | 18/18 (100)  | 1,00           |
| <b>AgDOPA</b>                       | 8/18 (44,4) | 4/18 (22,2)  | 0,38           |
| <b>PEG</b>                          | 2/18 (11,1) | 0/18 (0)     | 0,74           |
| <b>Radiothérapie (%)</b>            | 2/19 (10,5) | 4/18 (22,2)  | 0,40           |

AnSST : analogues de la somatostatine ; AgoDopa : agoniste dopaminergique ; PEG : Pegvisomant

### **Analyse anatomo-pathologique**

Les résultats des analyses anatomo-pathologiques sont détaillés dans les Annexes 2 et 3. Le type sécrétoire, la positivité de la protéine p53 et du Ki67 ne présentent pas de différence significative entre les groupes.

### **Caractéristiques à la dernière visite de contrôle (Tableau 14)**

L'âge moyen à la dernière visite de contrôle et la durée d'évolution de la pathologie ne diffèrent pas entre les groupes. Il n'y a pas de différence significative entre les groupes concernant la présence de signes cliniques.

La valeur de GH moyenne lors d'un cycle de GH est significativement plus basse dans le groupe GHn ( $0,56 \pm 0,20$ ,  $n_a = 16$ , vs  $2,42 \pm 1,70$ ,  $n_a = 15$ ,  $p < 0,01$ ) alors que celle du nadir de GH au cours d'une HGPO est similaire entre les deux groupes ( $0,23 \pm 0,20$  vs  $1,64 \pm 1,47$ ,  $p = 0,07$ ). La valeur d'IGF1 est significativement plus basse dans le groupe IGF1n ( $239 \pm 36,6$  vs  $167,6 \pm 51,3$ ,  $p < 0,01$ ).

On ne retrouve pas de différence significative entre les deux groupes dans la répartition des traitements et le taux de patients ayant atteint le contrôle de la maladie.

Il n'y a pas de différence concernant le statut génétique.

Tableau 14. Comparaison des caractéristiques à la dernière visite de contrôle entre les sous-groupes de patients « Discordant ».

|   | <b>GHn<br/>(n=19)</b> | <b>IGF1n<br/>(n=20)</b> | <b>p-value</b>   |
|---|-----------------------|-------------------------|------------------|
| <b>Âge à la dernière visite (ans)<sup>a</sup></b>           | 61,3 ± 12,6           | 54,5 ± 16,4             | 0,14             |
| <b>Durée d'évolution de la pathologie (ans)<sup>a</sup></b> | 13,6 ± 11,4           | 7,5 ± 7,3               | 0,06             |
| <b>Présence de signes cliniques (%)</b>                     | 4/18 (22,2)           | 2/16 (12,5)             | 0,66             |
| <b>GHm (µg/L)<sup>a</sup></b>                               | 0,56 ± 0,20 (n=16)    | 2,42 ± 1,70 (n=15)      | <b>&lt; 0,01</b> |
| <b>GHnad (µg/L)<sup>a</sup></b>                             | 0,23 ± 0,05 (n=4)     | 1,64 ± 1,47 (n=7)       | 0,07             |
| <b>IGF1 (µg/L)<sup>a</sup></b>                              | 239,0 ± 36,6 (n=19)   | 167,6 ± 51,3 (n=20)     | <b>&lt; 0,01</b> |
| <b>IGF1 augmentée (%)</b>                                   | 19/19 (100)           | 0/20 (0)                | <b>&lt; 0,01</b> |
| <b>Traitement en cours</b>                                  |                       |                         | 0,64             |
| <b>Aucun (%)</b>  | 5/16 (31,3)           | 8/18 (44,4)             |                  |
| <b>AnSST (%)</b>  | 9/16 (56,3)           | 8/18 (44,4)             |                  |
| <b>AnSST + AgoDopa (%)</b>                                  | 1/16 (6,3)            | 2/18 (11,1)             |                  |
| <b>AgoDopa (%)</b>  | 1/16 (6,3)            | 0/18 (0)                |                  |
| <b>Contrôle de la maladie (%)</b>                           | 12 (63,2)             | 15 (75)                 | 0,42             |
| <b>Statut génétique</b>                                     |                       |                         | 1,00             |
| <b>Non recherché (%)</b>                                    | 15/18 (83,3)          | 15 (75)                 |                  |
| <b>Négatifs (%)</b>   | 3/3 (100)             | 5/5 (100)               |                  |
| <b>Positifs (%)</b>   | 0/3 (0)               | 0/5 (0)                 |                  |

GH : hormone de croissance ; GHm : GH moyenne lors du cycle de GH ; GHnad : nadir de GH lors d'une hyperglycémie provoquée orale ; IGF1 : insuline growth-factor 1 ; AnSST : analogues de la somatostatine ; AgoDopa : agoniste dopaminergique ; <sup>a</sup> exprimé(e) en moyenne ± écart-type ; **En gras** : valeur de p-value significative.

Les patients présentent des taux similaires pour l'ensemble des comorbidités étudiées, sans différence significative (Tableau 15).

Le taux de récurrence et la durée d'évolution entre le diagnostic et la date de la récurrence sont similaires entre les deux groupes. (Annexe 4)

Tableau 15. Comparaison des comorbidités connues à la dernière visite de contrôle entre les sous-groupes de patients « Discordant ».

|                                      | <b>GHn</b>   | <b>IGF1n</b> | <b>p-value</b> |
|--------------------------------------|--------------|--------------|----------------|
| <b>Insuffisance hypophysaire (%)</b> | 8/19 (42,1)  | 9/20 (45)    | 1,00           |
| <b>Panhypopituitarisme (%)</b>       | 1/8 (25)     | 2/9 (22,2)   | 1,00           |
| <b>Gonadotrope (%)</b>               | 3/7 (42,9)   | 5/7 (71,4)   | 0,80           |
| <b>Thyréotrope (%)</b>               | 3/7 (42,9)   | 3/7 (42,9)   | 1,00           |
| <b>Corticotrope (%)</b>              | 3/7 (42,9)   | 0/7 (0)      | 0,22           |
| <b>SAOS (%)</b>                      | 13/14 (92,9) | 10/16 (62,5) | 0,09           |
| <b>HTA (%)</b>                       | 8/18 (44,4)  | 7/19 (36,8)  | 0,64           |
| <b>Diabète de type 2 (%)</b>         | 4/19 (21,1)  | 3/19 (15,8)  | 0,54           |
| <b>Intolérance au glucose (%)</b>    | 4/15 (26,7)  | 4/16 (25)    | 1,00           |
| <b>Stéatose hépatique (%)</b>        | 3/17 (17,7)  | 1/15 (6,7)   | 0,60           |
| <b>Polypes coliques (%)</b>          | 11/15 (73,3) | 6/16 (37,5)  | 0,07           |
| <b>Nodules thyroïdiens (%)</b>       | 11/17 (64,7) | 11/17 (64,7) | 1,00           |
| <b>Cancer (%)</b>                    | 3/17 (17,7)  | 2/18 (11,1)  | 0,66           |
| <b>Atteinte rhumatologique (%)</b>   | 12/17 (70,6) | 9/16 (56,3)  | 0,39           |
| <b>Cardiopathie</b>                  |              |              |                |
| <b>Ischémique (%)</b>                | 0/16 (0)     | 0/16 (0)     | 1,00           |
| <b>Valvulaire (%)</b>                | 2/18 (11,1)  | 2/16 (12,5)  | 1,00           |
| <b>Rythmique (%)</b>                 | 3/17 (17,7)  | 6/16 (37,5)  | 0,26           |
| <b>Hypertrophique (%)</b>            | 9/18 (50)    | 3/17 (17,7)  | 0,08           |
| <b>AVC (%)</b>                       | 0/18 (0)     | 3/17 (17,7)  | 0,10           |
| <b>Troubles de l'humeur (%)</b>      | 5/6 (83,3)   | 1/1 (100)    | 1,00           |

SAOS : syndrome d'apnée obstructive du sommeil ; AVC : accident vasculaire cérébral.

### **Taux de décès et de perdus de vue (Tableau 16)**

Les taux de décès et de perdus de vue sont similaires entre les deux groupes. L'âge au décès et la durée d'évolution de la pathologie entre le diagnostic et la dernière visite ne présentent pas de différence significative.

Tableau 16. Taux de décès et de perdus de vue chez les sous-groupes de patients « Discordant ».

|   | <b>GHn</b>      | <b>IGF1n</b>    | <b>p-value</b> |
|---|-----------------|-----------------|----------------|
| <b>Décès (%)</b>  | 1/19 (5,3)      | 1/20 (5)        | 1,00           |
| <b>Perdu de vue (%)</b>                                     | 4/18 (22,2)     | 6/19 (31,6)     | 0,72           |
| <b>Durée d'évolution de la pathologie (ans)<sup>a</sup></b> | 16 ± 18,5 (n=4) | 7,5 ± 7,9 (n=6) | 0,59           |

Décès et perdu de vue au cours du suivi (SG). <sup>a</sup> exprimée en moyenne ± écart type

## IV. Discussion

La discordance biologique chez les patients acromégales est un phénomène décrit depuis plusieurs années, mais dont les implications cliniques n'ont été que très peu évaluées jusqu'ici.

### **Forces de l'étude**

L'originalité de notre étude est d'avoir porté l'analyse de la discordance entre la GH et l'IGF1 sur un versant clinique et non purement biologique.

Notre cohorte est conséquente puisque portant sur 115 patients, avec un suivi prolongé de 10,6 ans en moyenne.

Ainsi, nous avons pu analyser à la fois les données au diagnostic et au cours du suivi. De plus, notre cohorte correspond à une population en « vie réelle » puisque nous retrouvons l'ensemble des modalités de traitement existantes, notamment des patients non opérés.

Enfin, l'interprétation des valeurs de GH et d'IGF1 a été réalisée selon des seuils uniformes pour tous les patients, correspondants aux dernières recommandations sur la prise en charge de l'acromégalie.

### **Résultat principal**

Nos résultats montrent que les patients discordants présentent le même profil clinique que les patients concordants.

Notamment, l'évolution de la pathologie est marquée par des taux de comorbidités, de récurrence et de mortalité similaires entre les deux groupes. Aussi, on peut en déduire que la normalisation d'un des deux paramètres au cours du suivi n'est pas synonyme d'une rémission même partielle de la pathologie.

Ces observations rejoignent celles de Mercado et al. (12) et de Espinosa et al. (20). Cependant, ces derniers évoquaient la discordance comme une forme biologique modérée avec une expression clinique sévère car la valeur d'IGF1 au diagnostic chez leurs patients avec une GH normale et une IGF1 élevée était plus faible que chez leurs patients concordants.

Dans notre cohorte, la valeur d'IGF1 au diagnostic entre les patients du groupe « GHn » et celle des patients du groupe « Concordants » ne diffère pas ( $813,1 \pm 327,1$  chez les patients « GHn » (n=19) vs  $712,3 \pm 286,6$  (n = 76) chez les patients « Concordants », p-value 0,26).

### **Implications dans la pratique clinique**

Dans le dernier consensus français de prise en charge de l'acromégalie de 2007 (4), les auteurs s'expriment sur le contrôle de la maladie chez les patients discordants uniquement en cas de traitement par analogues de la somatostatine.

Une valeur d'IGF1 normalisée avec une GH élevée est considérée comme un effet de fin de dose de médicament.

Une valeur de GH normalisée avec un IGF1 entre +2DS et 3 DS ne justifie pas de changement de thérapeutique si le patient ne présente pas de signe d'évolutivité clinique.

Cependant, nos résultats suggèrent que cette position devrait être réévaluée avec les nouvelles données cliniques disponibles afin de déterminer une conduite à tenir chez les patients discordants, et ce pour l'ensemble des modalités de traitement.

De nombreux auteurs ont essayé de déterminer quel paramètre de la GH ou de l'IGF1 serait le plus adapté pour monitorer le suivi de l'acromégalie et adapter les thérapeutiques.

#### *L'IGF1 comme marqueur de l'activité de la maladie*

En 2015, Cuevas-Ramos et al. ont réalisé une analyse de cluster sur 338 patients pour établir une classification structurelle et fonctionnelle des différents types d'acromégalie (26). Ils ont ainsi cherché à déterminer quels critères seraient significatifs pour distinguer les différents groupes. Sur le plan biologique, la valeur d'IGF1 au diagnostic a été retenue comme discriminante, ce qui n'était pas le cas de la valeur de GH, qu'elle soit mesurée au cours d'un cycle de GH ou d'une HGPO.

Aussi, le groupe avec le meilleur pronostic comprenait les patients présentant peu de symptômes et un taux peu élevé d'IGF1 au diagnostic. Au contraire, les patients du groupe au

pronostic le plus sombre avait des valeurs d'IGF1 élevées et étaient très symptomatiques au diagnostic. Ces résultats suggèrent donc que l'IGF1 plus que la GH serait prédictive d'un impact clinique de l'hypersécrétion somatotrope.

Ce postulat était également soutenu en 2002 par Dimaraki et al. qui ont évalué 16 patients avec une GH de base normale et une IGF1 élevée au diagnostic (19). Ces patients présentaient alors des syndromes cliniques aussi sévères que les patients avec une GH élevée. A noter que même si les valeurs basales de GH étaient considérées comme normales, elles étaient néanmoins plus élevées que chez les patients sains.

Par ailleurs, en 1998 Swearingen et al. observent que les patients acromégales qui décèdent le plus tôt en post-chirurgie sont ceux qui ont des taux élevés d'IGF1 à la dernière visite de contrôle. L'IGF1 serait donc aussi un marqueur de mortalité (9).

Enfin Puder et al. montrent en 2014 que les patients discordants avec une GH normale et une IGF1 élevée sont plus à risque de récurrence de la pathologie. Ils montrent également que l'IGF1 se place comme un marqueur prédictif de l'insulinosensibilité et de la présence de signes cliniques, donc de l'activité de la maladie (22).

#### *La GH comme marqueur du risque de récurrence et de mortalité*

En 1998, Holdaway et al. montrent que la valeur de GH au dernier contrôle au cours du suivi de leurs 298 patients est prédictive de mortalité quelques soient les variables incluses dans l'analyse multivariée (8).

En 2004, Mercado et al. rapportent une association positive entre la présence d'un diabète de type 2 et des valeurs élevées de GH. Cependant, ils ne montrent aucune corrélation entre les marqueurs biologiques et la présence d'arthralgies et de céphalées (12).

De plus, Puder et al. nuancent leurs premières observations en montrant que chez certains patients où l'excès de GH est insuffisant pour augmenter la valeur d'IGF1, l'absence de freinage de la GH lors d'une HGPO au cours du suivi pourrait être un signe précurseur de récurrence (22). Cette observation est également retrouvée chez Freda et al. en 2009 où l'absence de freinage à l'HGPO expose à une augmentation du risque de récurrence (16).

En comparant le profil clinique des deux modèles de discordance, nous avons également voulu rechercher quel marqueur biologique avait le plus d'impact clinique. Nos résultats mettent en exergue qu'il n'y a pas de différence concernant les taux de comorbidités, de récurrence et de mortalité, que les patients présentent une GH ou une IGF1 élevée de façon isolée.

À noter cependant que les patients du groupe « GHn » ont une tendance non significative à avoir plus de SAOS et de pathologie nodulaire thyroïdienne au cours du suivi que les patients avec une IGF1 normale. Cela pourrait suggérer qu'une IGF1 élevée serait plus pourvoyeuse d'atteinte clinique, mais notre étude manque de puissance pour l'affirmer.

Ainsi, nos données sont concordantes avec celles de la revue de la littérature de 2015 de Zeinalizadeh et al (11). Cette revue regroupe les études sur la discordance biologique entre post-chirurgie sur les trente dernières années.

Cela nous amène donc à penser que la sécrétion somatotrope n'est pas contrôlée et continue d'avoir un impact clinique tant que l'un des deux paramètres reste élevé.

En effet, la normalisation des deux paramètres semble nécessaire pour diminuer l'incidence des comorbidités, mais aussi pour ramener le taux de mortalité à celui de la population générale, selon les données de Holdaway et al (8).

Plusieurs auteurs comme Freda et al. en 2009 (16) et Kinoshita et al. en 2016 (17) supposent que la discordance avec une GH normale après chirurgie est le résultat d'un décalage entre la normalisation de la neurorégulation de la GH et de la sécrétion d'IGF1.

En effet, chez les patients discordants, la normalisation de l'IGF1 peut survenir au bout de plusieurs années. Cependant, si Kinoshita et al. ne recommandent pas d'introduire de nouveaux traitement dans l'immédiat en cas de GH normale et d'IGF1 élevée, ils recommandent une surveillance attentive en cas de GH élevée et d'IGF1 normale devant le risque de récurrence.

### **Changement de statut biologique**

Si nous avons observé que la discordance biologique était un phénomène présent aussi bien au diagnostic qu'au cours du suivi, il est également à relever que les patients pouvaient changer de statut biologique au cours de l'évolution de leur pathologie.

C'est le cas chez 31 patients de notre cohorte (36%). La majorité des patients concernés étaient concordants au diagnostic et discordants au dernier contrôle (83,9%). Ils présentent alors pour la plupart une GH élevée avec une IGF1 normale (45,2%).

En voulant évaluer la prévalence de la discordance chez 126 patients suivis pendant 6 à 108 mois de manière prospective en post-chirurgie, Espinosa et al. se sont également intéressés à ce phénomène (14).

Leur cohorte comporte 25,3% de patients discordants et 29,3% d'entre eux ont changé de statut biologique entre le premier et le dernier contrôle. Ce taux est du même ordre de grandeur que pour notre étude.

Cependant, ils rapportent que 54% de ces patients modifient l'IGF1, 29,7% la GH, et 13,5% les deux paramètres. Dans notre étude, nous retrouvons une répartition inversée puisque 41,9 % des patients modifient la GH et 58,1% l'IGF1.

Enfin, ils concluent que les patients discordants au premier contrôle ont une probabilité plus élevée de changer de statut que les patients concordants.

À nouveau, cette observation va à l'encontre de nos résultats puisque la majorité de nos patients changeant de statut étaient concordants au diagnostic. De plus, nous relevons que deux patients discordants au diagnostic (l'un avec une GH normale et le second avec une IGF1 normale) sont restés discordants selon le même pattern au dernier contrôle.

La différence de résultats entre nos deux études pourrait s'expliquer de plusieurs manières. La première est que notre premier contrôle correspond au diagnostic, et non pas à une évaluation au moins 3 mois en post-opératoire comme dans l'étude d'Espinosa et al.

La seconde serait que nos patients n'ont subi de chirurgie que dans 77,6% des cas, alors que les patients de l'autre étude étaient tous évalués en post-chirurgie.

Enfin, Espinosa et al. utilisent des normes d'IGF1 propres à leur centre (établies à partir d'un échantillon de 20 patients sains pour chaque groupe d'âge et de genre) et le nadir de GH lors d'une HGPO était normal si inférieur à 0,3 µg/L contre 0,4 µg/L dans notre étude.

Ainsi, même si les résultats de nos deux études ne sont pas toujours concordants, il reste que ces données restent descriptives et ne permettent pas de déterminer si ce changement de statut a une implication sur le plan clinique. De nouvelles études étudiant spécifiquement ce phénomène permettraient de répondre à cette problématique.

### **Limites de l'étude**

Nous pouvons soulever plusieurs limites à notre étude.

Tout d'abord, son caractère rétrospectif implique que l'ensemble des variables n'a pas pu être évalué pour tous les patients. Ainsi, certaines données du diagnostic étaient manquantes et les examens recherchant les comorbidités à la dernière visite de contrôle n'étaient pas toujours réalisés au moment du recueil.

Ensuite, l'évaluation de l'agressivité de l'adénome comprend la recherche de la protéine p53 et la quantification du Ki67 lors de l'analyse anatomo-pathologique sur la pièce opératoire. Notre étude n'a pu analyser ces données que pour un nombre limité de patients (15 patients pour la protéine p53 et 34 patients pour le Ki67). Les raisons de ces faibles effectifs sont multiples.

Tout d'abord, 32,8% des patients de notre cohorte n'ont pas été opérés suite soit au refus du patient, soit à la présence d'une contre-indication chirurgicale. L'analyse anatomo-pathologique n'a donc pas pu être réalisée chez ces patients.

Ensuite, du fait que certains de nos patients ont été opérés dans le centre de Marseille, les comptes-rendus anatomo-pathologiques étaient parfois manquants dans notre base de données locale.

Enfin, la pertinence de ces paramètres dans l'évaluation de l'agressivité de l'adénome est récente (26) . Aussi, selon la date opératoire du patient, leur recherche en pratique clinique n'était pas systématique et leur description n'était pas toujours présente dans le compte rendu d'anatomo-pathologie.

Une autre limite potentielle serait le biais de sélection lié à l'exclusion des patients sous Pegvisomant à la dernière visite de contrôle. Ce traitement rend ininterprétable la valeur de dosage de la GH du fait de son action antagoniste sur le récepteur de la GH (4). Le statut concordant ou discordant ne pouvait donc pas être établi pour les patients sous ce traitement.

Cependant, le Pegvisomant est un traitement de seconde ligne, instauré en cas d'efficacité insuffisante des analogues de la somatostatine. Les patients recevant ce traitement auraient donc une maladie plus sévère, avec un contrôle plus difficile à obtenir. Cependant, leurs paramètres cliniques aussi bien que leur prévalence dans les différents groupes n'ont pas pu être évalués dans notre étude.

Enfin, il est établi que les résultats des dosages de GH et d'IGF1 sont dépendants de la technique et du kit de dosage utilisé. Notre étude regroupait des patients suivis dans plusieurs centres, pouvant utiliser des kits de dosage de la GH et de l'IGF1 différents selon l'année de réalisation du test. Le fait que les dosages analysés n'ont pas été tous réalisés avec le même kit peut induire un biais de classement.

Au cours de la dernière visite de contrôle, le centre de Béziers ne recensait aucun patient discordant, mais le faible nombre de patient retenu dans l'étude (n=8) rend ce taux peu représentatif. Par ailleurs, le centre de Nîmes présentait un taux de discordance de 34,5% et celui de Montpellier un taux de 39,1%. Il est cependant important de remarquer que les centres de Montpellier et de Nîmes utilisent le même kit de dosage de la GH au cours de la période concernée par notre étude. Quant au dosage de l'IGF1, ces deux centres utilisent le kit de dosage iSYS depuis 2014 pour Montpellier et 2015 pour Nîmes. La majorité des patients ayant réalisé

leur dernière visite de contrôle après ces dates, on peut estimer que l'influence de la variabilité entre les kits dans notre étude est négligeable.

De plus, afin de limiter ce biais, nous avons utilisé le SDS d'IGF1 qui permet d'uniformiser l'interprétation des résultats en tenant compte de la variabilité des normes supérieures des différents kits de dosage.

## **V. Conclusion**

La discordance entre la GH et l'IGF1 est un phénomène retrouvé à la fois au diagnostic et au cours du suivi chez certains patients acromégales. Suite au peu de données cliniques disponibles à ce jour, cette situation peut parfois compliquer le choix d'attitude thérapeutique à adopter.

Notre étude montre que les patients discordants au cours du suivi présentent un profil clinique similaire à celui des patients concordants. De même, les patients avec une GH normale ont un profil clinique similaire à celui des patients avec une IGF1 normale.

La normalisation simultanée des deux paramètres semble donc être un enjeu clinique afin de diminuer l'incidence des comorbidités, le taux de récurrence et le taux de mortalité chez ce type de patients.

# Bibliographie

1. Chanson P, Salenave S. Acromegaly. *Orphanet J Rare Dis.* déc 2008;3(1):17.
2. Adigun OO, Nguyen M, Fox TJ, Anastasopoulou C. Acromegaly. *StatPearls* [Internet]. 18 juill 2021; Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK431086/>
3. Lavrentaki A, Paluzzi A, Wass JAH, Karavitaki N. Epidemiology of acromegaly: review of population studies. *Pituitary.* févr 2017;20(1):4-9.
4. Chanson P, Bertherat J, Beckers A, Bihan H, Brue T, Caron P, et al. French consensus on the management of acromegaly. *EM Consult.* 2009;15.
5. Petrossians P, Borges-Martins L, Espinoza C, Daly A, Betea D, Valdes-Socin H, et al. Gross total resection or debulking of pituitary adenomas improves hormonal control of acromegaly by somatostatin analogs. *Eur J Endocrinol.* janv 2005;152(1):61-6.
6. Katznelson L, Laws ER, Melmed S, Molitch ME, Murad MH, Utz A, et al. Acromegaly: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* nov 2014;99(11):3933-51.
7. Dekkers OM, Biermasz NR, Pereira AM, Romijn JA, Vandenbroucke JP. Mortality in Acromegaly: A Metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 janv 2008;93(1):61-7.
8. Holdaway IM, Rajasoorya RC, Gamble GD. Factors Influencing Mortality in Acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* févr 2004;89(2):667-74.
9. Swearingen B, Li FGB, Katznelson L, Biller BMK, Grinspoon S, Klibanski A, et al. Long-Term Mortality after Transsphenoidal Surgery and Adjunctive Therapy for Acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83(10):8.
10. Giustina A, Chanson P, Bronstein MD, Klibanski A, Lamberts S, Casanueva FF, et al. A Consensus on Criteria for Cure of Acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 juill 2010;95(7):3141-8.
11. Zeinalizadeh M, Habibi Z, Fernandez-Miranda JC, Gardner PA, Hodak SP, Challinor SM. Discordance between growth hormone and insulin-like growth factor-1 after pituitary surgery for acromegaly: a stepwise approach and management. *Pituitary.* févr 2015;18(1):48-59.
12. Mercado M, Espinosa de los Monteros AL, Sosa E, Cheng S, Mendoza V, Hernández I, et al. Clinical-Biochemical Correlations in Acromegaly at Diagnosis and the Real Prevalence of Biochemically Discordant Disease. *Horm Res Paediatr.* 2004;62(6):293-9.
13. Machado EO, Taboada GF, Neto LV, Haute FR van, Corrêa LL, Balarini GA, et al. Prevalence of discordant GH and IGF-I levels in acromegalics at diagnosis, after surgical treatment and during treatment with octreotide LAR®. *Growth Horm IGF Res.* oct 2008;18(5):389-93.
14. Espinosa-de-los-Monteros AL, Sosa E, Cheng S, Ochoa R, Sandoval C, Guinto G, et al. Biochemical evaluation of disease activity after pituitary surgery in acromegaly: a critical

- analysis of patients who spontaneously change disease status. *Clin Endocrinol (Oxf)*. mars 2006;64(3):245-9.
15. Alexopoulou O, Bex M, Abs R, T'Sjoen G, Velkeniers B, Maiter D. Divergence between Growth Hormone and Insulin-Like Growth Factor-I Concentrations in the Follow-Up of Acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. avr 2008;93(4):1324-30.
  16. Freda PU. Monitoring of acromegaly: what should be performed when GH and IGF-1 levels are discrepant? *Clin Endocrinol (Oxf)*. août 2009;71(2):166-70.
  17. Kinoshita Y, Tominaga A, Usui S, Arita K, Sakoguchi T, Sugiyama K, et al. Clinical features and natural course of acromegaly in patients with discordance in the nadir GH level on the oral glucose test and the IGF-1 value at 3 months after adenomectomy. *Neurosurg Rev*. avr 2016;39(2):313-9.
  18. Butz LB, Sullivan SE, Chandler WF, Barkan AL. "Micromegaly": an update on the prevalence of acromegaly with apparently normal GH secretion in the modern era. *Pituitary*. déc 2016;19(6):547-51.
  19. Dimaraki EV, Jaffe CA, Demott-Friberg R, Chandler WF, Barkan AL. Acromegaly with Apparently Normal GH Secretion: Implications for Diagnosis and Follow-Up. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(8):3537-42.
  20. Espinosa de los Monteros AL, Sosa-Eroza E, Gonzalez B, Mendoza V, Mercado M. Prevalence, Clinical and Biochemical Spectrum, and Treatment Outcome of Acromegaly With Normal Basal GH at Diagnosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 1 oct 2018;103(10):3919-24.
  21. Freda PU, Post KD, Powell JS, Wardlaw SL. Evaluation of Disease Status with Sensitive Measures of Growth Hormone Secretion in 60 Postoperative Patients with Acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83(11):9.
  22. Puder JJ, Nilavar S, Post KD, Freda PU. Relationship between Disease-Related Morbidity and Biochemical Markers of Activity in Patients with Acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(4):1972-8.
  23. Damjanovic SS, Neskovic AN, Petakov MS, Popovic V, Macut D, Vukojevic P, et al. Clinical indicators of biochemical remission in acromegaly: does incomplete disease control always mean therapeutic failure? *Clin Endocrinol (Oxf)*. avr 2005;62(4):410-7.
  24. Chanson P, Arnoux A, Mavromati M, Brailly-Tabard S, Massart C, Young J, et al. Reference Values for IGF-I Serum Concentrations: Comparison of Six Immunoassays. *J Clin Endocrinol Metab*. 1 sept 2016;101(9):3450-8.
  25. Giustina A, Chanson P, Kleinberg D, Bronstein MD, Clemmons DR, Klibanski A, et al. Expert consensus document: A consensus on the medical treatment of acromegaly. *Nat Rev Endocrinol*. avr 2014;10(4):243-8.
  26. Cuevas-Ramos D, Carmichael JD, Cooper O, Bonert VS, Gertych A, Mamelak AN, et al. A Structural and Functional Acromegaly Classification. *J Clin Endocrinol Metab*. janv 2015;100(1):122-31.

# Annexes

## Annexe 1

Annexe 1. Types de cosécrétions au diagnostic chez les patients acromégales et chez les patients discordants.

|         | Effectif total<br>(n=13) | Concordants<br>(n=10) | Discordants<br>(n=3) | p-value | GHn<br>(n=2) | IGF1n<br>(n=1) | p-value |
|---------|--------------------------|-----------------------|----------------------|---------|--------------|----------------|---------|
| PRL (%) | 12 (92,3)                | 9 (90)                | 3 (100)              | 1,00    | 2 (100)      | 1 (100)        | 1,00    |
| TSH (%) | 1 (7,7)                  | 1 (10)                | 0 (0)                |         | 0 (0)        | 0 (100)        |         |

PRL : prolactine ; TSH : thyroid-stimulating hormone.

## Annexe 2

Annexe 2. Répartition des types sécrétoires anatomopathologiques chez les patients acromégales et les patients discordants.

|                          | GH pur (%) | GH + PRL (%) | GH + ACTH (%) | GH + FSH (%) | GH + TSH (%) | GH + PRL +<br>ACTH (%) | Non<br>tumoral |
|--------------------------|------------|--------------|---------------|--------------|--------------|------------------------|----------------|
| Effectif total<br>(n=46) | 26 (56,5)  | 14 (30,4)    | 1 (2,1)       | 2 (4,2)      | 1 (2,1)      | 1 (2,1)                | 1 (2,1)        |
| Concordants<br>(n=33)    | 21 (63,6)  | 8 (24,2)     | 1 (2,9)       | 1 (2,9)      | 1 (2,9)      | 0 (0)                  | 1 (2,9)        |
| Discordants<br>(n=13)    | 5 (38,5)   | 6 (46,2)     | 0 (0)         | 1 (7,7)      | 0 (0)        | 1 (7,7)                | 0 (0)          |
| GHn<br>(n=6)             | 1 (16,7)   | 4 (66,7)     | 0 (0)         | 0 (0)        | 0 (0)        | 1 (16,7)               | 0 (0)          |
| IGF1n<br>(n=7)           | 4 (57,1)   | 2 (28,6)     | 0 (0)         | 1 (14,3)     | 0 (0)        | 0 (0)                  | 0 (0)          |

GH : hormone de croissance ; PRL : prolactine ; ACTH : adrénocorticotrophine ; FSH : hormone folliculo-stimulante ; TSH : thyroïdostimuline.

## Annexe 3

Annexe 3. Analyses anatomo-pathologiques sur la pièce opératoire chez les patients acromégales et les patients discordants.

|                | p53        |            | Ki67         |              |
|----------------|------------|------------|--------------|--------------|
|                | Négatif    | Positif    | < 1%         | ≥ 1%         |
| Effectif total | 12/15 (80) | 3/15 (20)  | 23/34 (67,6) | 11/34 (32,4) |
| Concordants    | 7/9 (77,8) | 2/9 (22,2) | 15/23 (65,2) | 8/23 (34,8)  |
| Discordants    | 5/6 (83,3) | 1/6 (16,7) | 8/11 (72,7)  | 3/11 (27,3)  |
| GHn            | 1/2 (50)   | 1/2 (50)   | 3/4 (75)     | 1/4 (25)     |
| IGF1n          | 4/4 (100)  | 0/4 (0)    | 5/7 (71,4)   | 2/7 (28,6)   |

## **Annexe 4**

**Annexe 4. Taux de récurrence chez les patients acromégales et les patients discordants.**

|   | <b>Effectif total</b> | <b>Concordants</b> | <b>Discordants</b> | <b>p-value</b> | <b>GHn</b>        | <b>IGF1n</b>     | <b>p-value</b> |
|---|-----------------------|--------------------|--------------------|----------------|-------------------|------------------|----------------|
| <b>Récurrence biologique (%)</b>                            | 66/108 (61,1)         | 43/72 (59,7)       | 23/36 (63,9)       | 0,92           | 12/18 (66,7)      | 11/18 (61,1)     | 1,00           |
| <b>Durée d'évolution de la pathologie (ans)<sup>a</sup></b> | 4,8 ± 7,0 (n=61)      | 4,4 ± 5,9 (n=40)   | 5,7 ± 8,7 (n=21)   | 0,31           | 8,3 ± 11,4 (n=11) | 2,8 ± 2,9 (n=10) | 0,10           |
| <b>Récurrence tumorale à l'imagerie (%)</b>                 | 6/56 (10,7)           | 2/36 (5,6)         | 4/20 (20)          | 0,42           | 2/11 (18,2)       | 2/9 (22,2)       | 1,00           |

<sup>a</sup> exprimée en moyenne ± écart-type.

## SERMENT d'HIPPOCRATE

*E*n présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Être suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

*Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.*

*Admis (e) dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.*

*Respectueux (se) et reconnaissant (e) envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.*

*Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert (e) d'opprobre et méprisé (e) de mes confrères si j'y manque.*

## Impact clinique de la discordance GH/IGF1 : résultats d'une étude multicentrique cas-témoins portant sur 115 patients acromégales

Introduction : L'acromégalie est définie par un excès d'hormone de croissance (GH) et d'insuline growth-factor 1 (IGF1). Des cas de discordance entre les valeurs de ces deux hormones ont été reportés dans la littérature. Cependant, l'impact clinique de ce phénomène n'a pas été clairement établi.

Méthodes : Nous avons réalisé une étude multicentrique cas-témoins sur les patients acromégales suivis dans notre centre entre 2010 et 2021. Tout d'abord, nous avons comparé le profil clinique des patients discordants à celui des patients concordants. Ensuite, nous avons comparé le profil clinique des patients avec une GH normale et une IGF1 élevée à celui des patients avec une GH élevée et une IGF1 normale.

Résultats : Au total, 115 patients ont été inclus dans notre étude. Les patients discordants au cours du suivi présentent un profil clinique similaire à celui des patients concordants, aussi bien au diagnostic que lors de l'évolution de la pathologie. De même, les patients avec une GH normale ont un profil clinique similaire à celui des patients avec une IGF1 normale. Nous relevons que 36% des patients ont changé de statut biologique entre le diagnostic et la dernière visite de contrôle.

Conclusion : Les patients ayant une discordance entre les valeurs de GH et d'IGF1 présentent un profil clinique aussi sévère que les patients concordants. Aussi, la normalisation simultanée des deux paramètres semble être un enjeu clinique afin de diminuer l'incidence des comorbidités, le taux de récurrence et le taux de mortalité chez ce type de patient.

Mots-clés : acromégalie, adénome hypophysaire, discordance, GH, IGF1, comorbidités, contrôle, changement de statut.