

# Acromégalie

## Rôle de la Biologie

*Mohammed Bouyacoub*

*Laboratoire d'Hormonologie*

*CHU BICETRE APHP PARIS-SACLAY*

# Acromégalie

Acromégalie : élargissement ( mégaly) des extrémités (acral)

Le terme « acromégalie » a été inventé en 1886 par le neurologue français Pierre Marie

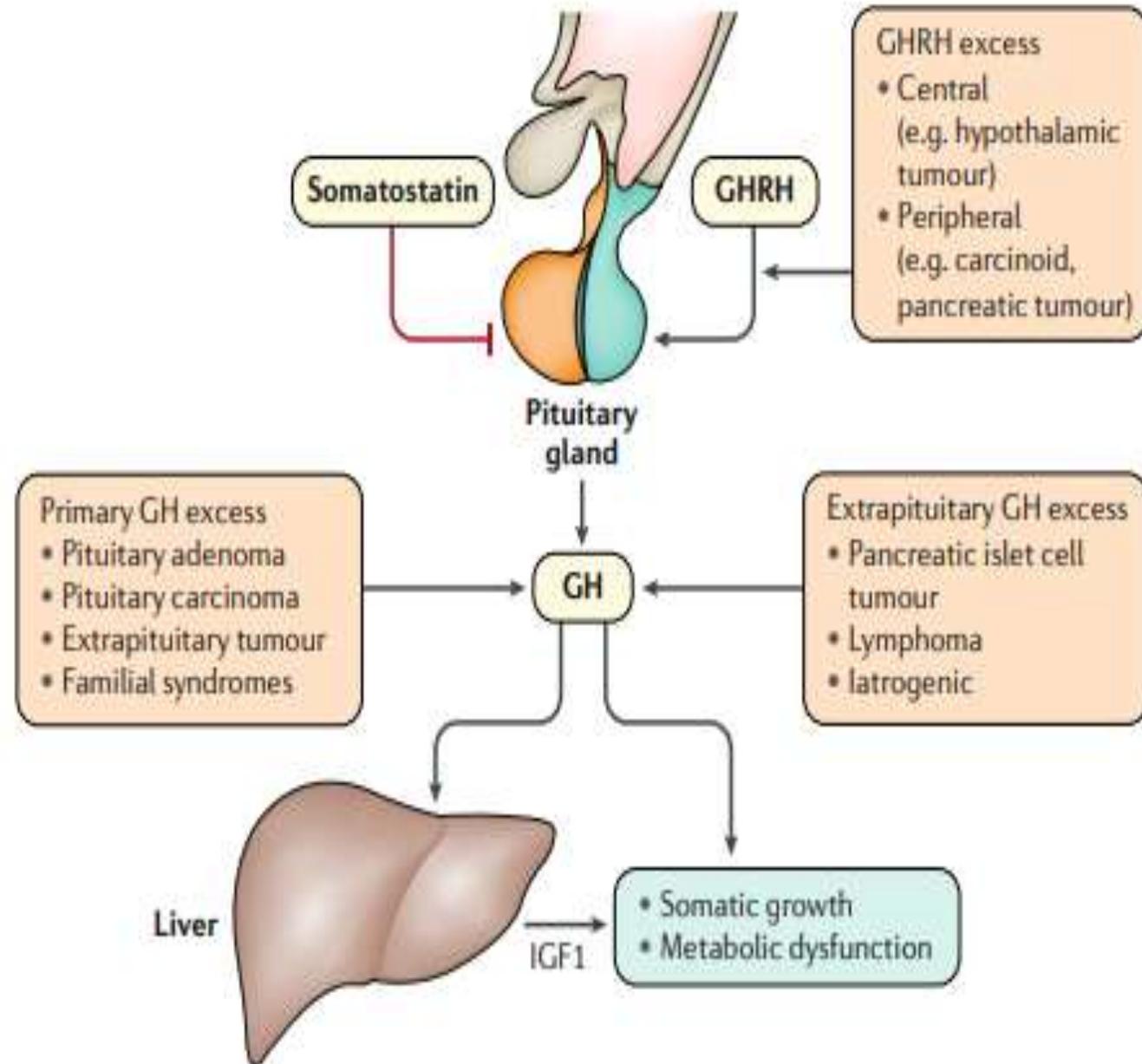
Maladie rare causée par une sécrétion excessive de GH et d'IGF-1

Prévalence : Environ 7 cas/100000 individus

Age médian au moment du diagnostic est de 40 à 50 ans

Souvent induite par une tumeur hypophysaire sécrétant > 95% des cas

Rarement par hyperplasie hypophysaire ou sécrétion ectopique de GH ou de GHRH.



# Les principales caractéristiques cliniques de l'Acromégalie

Apparition lente et progressive

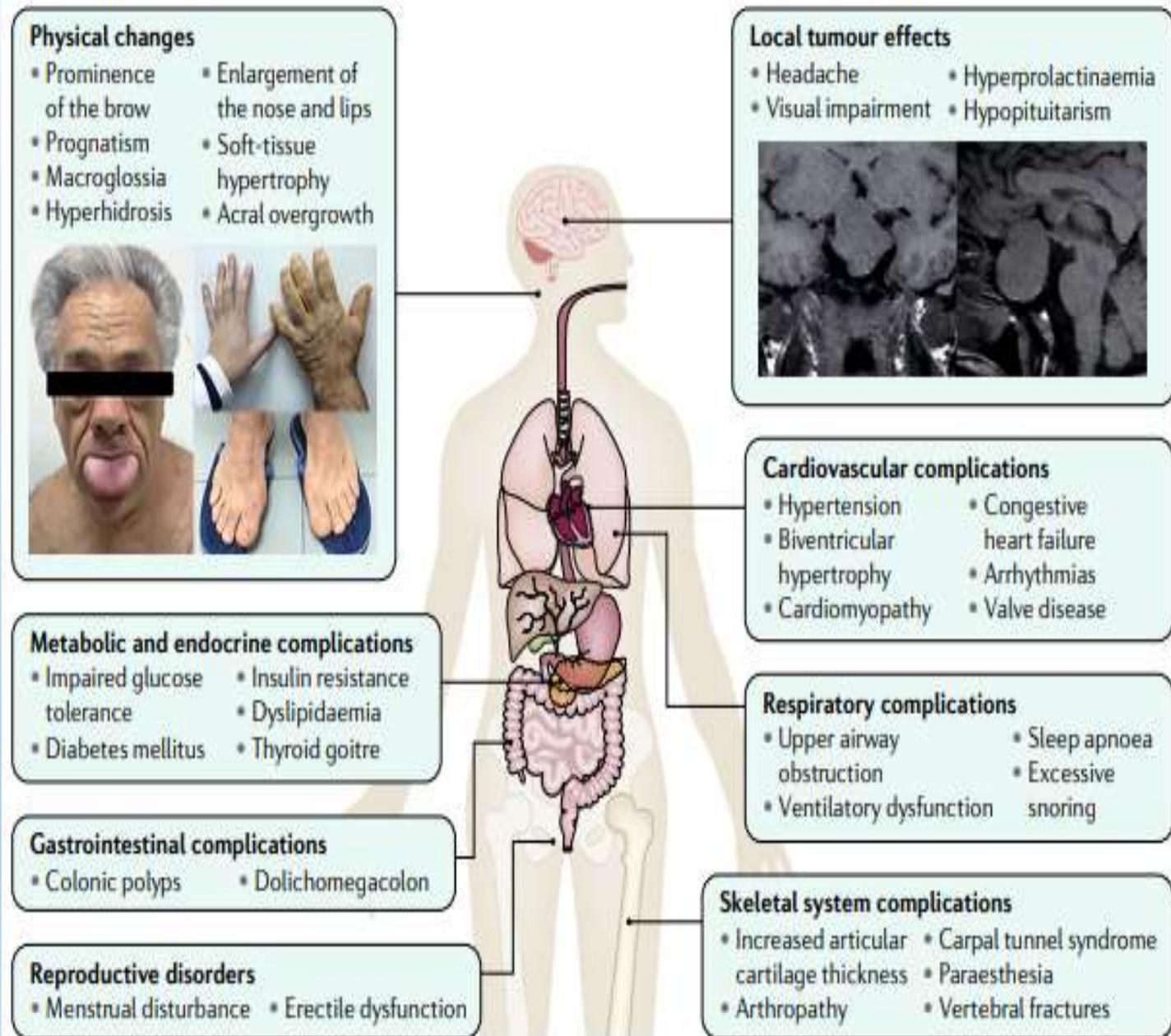
La latence entre les premiers symptômes et le diagnostic : 7 à 10 ans

Des symptômes pour la plupart non spécifiques

Changements caractéristiques de la physionomie (**suspicion d'acromégalie**)

Divers complications systémiques et comorbidités (**affectant la qualité de vie**)

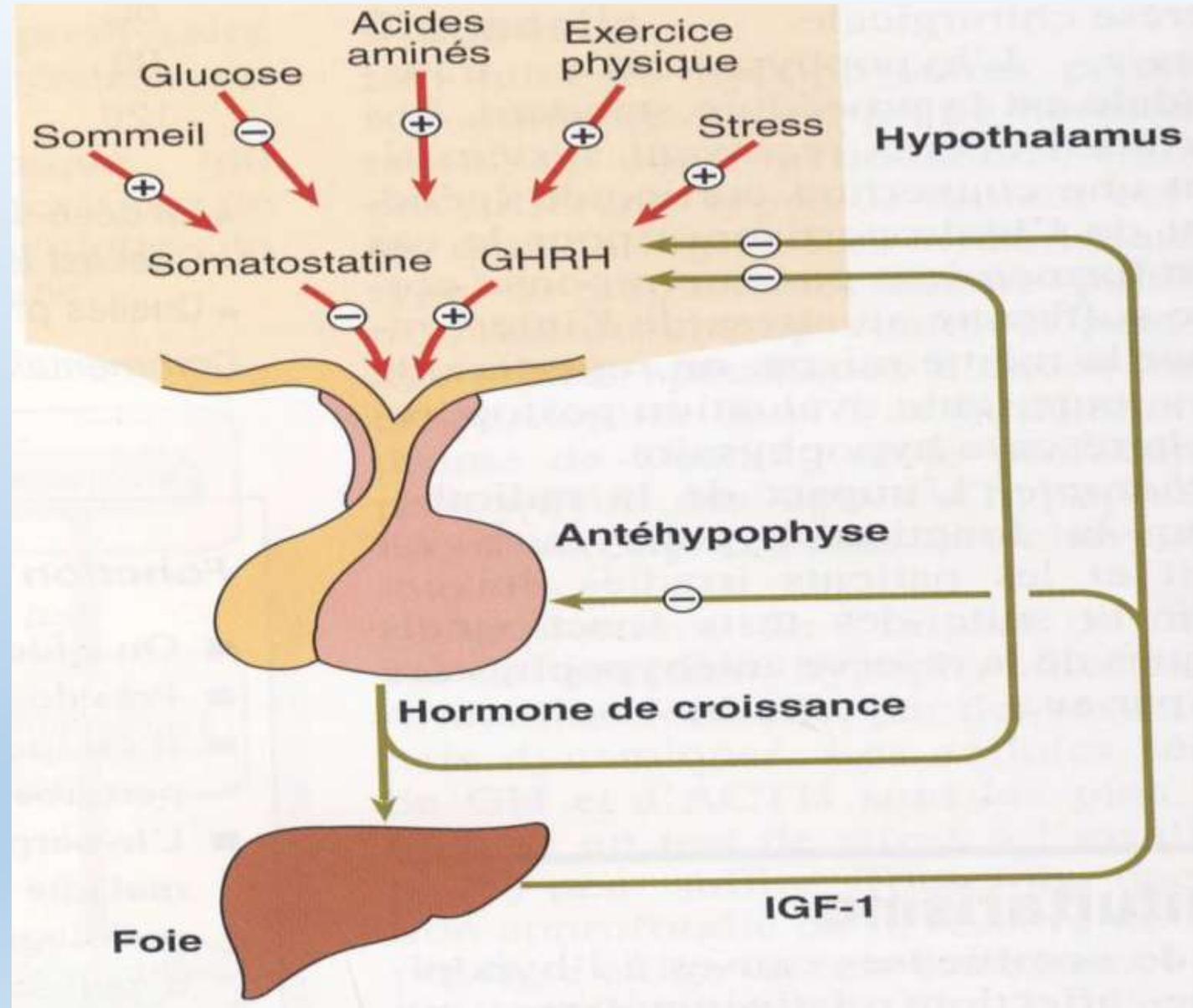
**Diagnostic précoce et l'initiation du traitement sont cruciaux pour éviter les complications à long terme**



# Diagnostic biochimique de l'Acromégalie

Diagnostic biologique :

IGF-1 et la GH



# Diagnostic biochimique de l'acromégalie

## GH ( Growth Hormone)

- Hormone polypeptidique
- La forme circulante dominante : 191 AA / masse moléculaire de 22kDa
- Sécrétion pulsatile (environ 6 à 10 par jour) : Une mesure ponctuelle est peu informative
- Prolifération et la différenciation
- Stimule la néoglucogenèse et la glycogénolyse hépatique
- La plupart des effets biologiques de la GH sont médiés par l'IGF-1
- Immunodosages de type sandwich (chimiluminescence ou fluorimétrie)

# Diagnostic biochimique de l'acromégalie

## Insulin Like Growth Factor-1 IGF-1 (Somatomédine C)

- Peptide monocaténaire de 70 acides aminés (7649 daltons)
- Analogue à l'IGF-II et à l'insuline
- L'IGF-I circule sous forme liée à la protéine porteuse IGFBP-3 (5% libre dans le sang)
- Production ubiquitaire et principalement par le foie
- Indicateur des sécrétions de l'hormone de GH
- Taux circulants d'IGF-1 sont variable en fonction de l'âge
- Techniques immunométriques de type sandwich, après un prétraitement

# Diagnostic de l'Acromégalie

Diagnostic biologique :

- Taux IGF-1 élevé
- GH non freinée sous Hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO)
- Taux de GH élevé (base, profil de GH)
  
- Evaluer les autres fonctions hypophysaires

IRM est utilisée pour détecter et évaluer la taille et le caractère invasif de la tumeur.

# Cas clinique

Monsieur M., 59 ans,  
Douleurs chroniques.  
Sueurs profuses, (l'obligeant à changer  
de T-shirt 4/jours)  
Vertiges et chaleur.  
Ces malaises sont le plus souvent  
quelques minutes après la fin du  
repas.

## **Antécédents médicaux :**

AVC en 2010 post burn out  
Myélome, igG Kappa stable  
Tendinopathie de la coiffe gauche (infiltration)

## **Antécédents endocrinologiques :**

Hypothyroïdie depuis 2005 supplémentée  
Supplémentation en hydrocortisone, étiologie inconnue

# Cas clinique

Signes cliniques d'acromégalie :

- Pas de dysmorphie faciale en dehors d'une mâchoire un peu carrée, pas de prognathisme
- HTA sous monothérapie
- Diabète de type 2 contrôlé sous metformine
- Élargissement des mains et des pieds. A noté une prise de poids de 30kg.
- Malaise post prandiaux avec hypersudation
- Arthralgies diffuses bilatérales



**ACROMEGALIE ?**



Bilan hormonal et IRM.

# Cas clinique

## Bilan Hormonal :

- Cortisol de base à 61 ng/mL ( 90 -230)
- **IGF-1 élevée à 303 ng/mL (61-164)**
- Euthyroïdie biologique sous L-thyroxine avec TSH normale.
- Taux de FSH, LH et testostérone normaux
- Prolactine normale à 7 µg/l



IRM hypophysaire non réalisée

**ACROMEGALIE ?**



Revu en HDJ pour test au CRH et HGPO.

# Cas clinique

- IGF-1 277 ng/mL (61-164)
- GH à l'HGPO parfaitement freinée à <0.05 ng/mL



Vérification de IGF-1 une autre technique



**IGF-1 normale**



**Une acromégalie est peu probable devant la clinique peu évocatrice et une GH bien freinée et un contrôle IGF-1 normal**

Pas d'insuffisance corticotrope : Cortisol de 135 ng/mL s'élevant à 191 ng/mL au test au CRH

# Problématique

- **Discordance entre les taux de GH et IGF-1**
- **Retard du diagnostic**

# Discordance entre les taux de GH et IGF-1

**Table 1** Studies reporting discordant findings from IGF-1 and GH measurements

Subjects (n)	Disease status	Elevated IGF-1 (%)	IGF-1 assay	GH assessment modality	Designated GH cut off	Normal GH (%)	GH assay	Year	References
29	Post treatment	100	RIA, Nichols	GH nadir (100 g)	<1 ng/mL	50	2-site IRMA, DSL	2001	[28]
16	Untreated	100	2-site IRMA, DSL	GH nadir (100 g)	<1 ng/mL	50	ICMA, Nichols	2002	[29]
25	Untreated	100	RIA, DSL	GH nadir (100 g)	<1 ng/mL	20	IRMA, DSL	2003	[23]
15		100		Basal GH	<1 ng/mL	33			
35	Post treatment	100	2-site IRMA, DSL	GH nadir (75 g)	<1 ng/mL	40	IRMA, BIO-CODE	2004	[30]
51	Untreated	96	2-site IRMA, DSL	Basal GH	<2.5 ng/mL	10	ICMA, Immulite	2008	[31]
58	Post surgery	95			<1 ng/mL	4			
					<2.5 ng/mL	9			
42	Octreotide LAR	98			<1 ng/mL	9			
					<2.5 ng/mL	31			
229	Untreated	89	ICMA, Nichols	Basal GH (mean of 3 values)	<2 ng/mL	24	ICMA, Nichols	2008	[20]
84	Post treatment	100	ICMA, Immulite	Mean GH (5 measurements every 30 min)	<2 ng/mL	20	ICMA, Immulite	2009	[26]
75	Post treatment	17 (n=13)	2-site IRMA, DSL	GH nadir (75 g)	<1 ng/mL	100	IFMA, inhouse	2010	[24]
40	Untreated	100	2-site IRMA, DSL	GH nadir (100 g)	<1 ng/mL	33	ICMA, Nichols	2011	[22]
					<0.4 ng/mL	18			
38	Untreated	100	2-site IRMA, DSL	24 h mean plasma GH	<4.3 ng/mL	63	ICMA, Nichols	2011	[32]
						5			
		100		GH nadir (100 g)	<0.4 ng/mL	5			
33 (multiple tests)	Post treatment (medication)	36.6 10.8	Different assays	Basal GH GH nadir (75 g)	<3.9 ng/mL <1 ng/mL	100 100	different assays	2011	[33]
27	Untreated	85	Different assays	GH nadir (75 g)	Depending on assay	4	Different assays	2012	[34]
111	Post treatment (no medication)	92				22			
89	Post treatment (medication)	86				13			
22	Healthy subjects	100	ICMA, Immulite	GH nadir (75 g)	<0.4 ng/mL	18	ICMA, Immulite	2014	[35]
88 women	Untreated	0	ICMA, Immulite	GH nadir (75 g)	<0.4 ng/mL	70	ICMA, Immulite	2015	[36]
72 men	Untreated					100			
70 women	Untreated					20			
72 men	Untreated					54			
157	Untreated	100	Different assays	24 h mean plasma GH	<4.7 ng/mL	31	Different assays	2016	[147]

Il est important que les cliniciens soient conscients de la proportion de résultats biochimiques discordants et d'en tenir compte dans leurs décisions diagnostiques et thérapeutiques.

# Discordance entre les taux de GH et IGF-1

157 patients naïfs atteints d'acromégalie cliniquement active et sans traitement :

- Taux élevés d'IGF-1
- 31 % une moyenne de GH sur 24 heures normale

40 patients non traités atteints d'acromégalie,

- 33 % avaient un nadir de GH inférieur à 1 ng/mL

Suspicion clinique d'acromégalie chez un groupe de patients diabétiques :

- IGF-I normal
- 30 % des femmes (n = 70) GH sous HGPO > 0,4 ng/mL
- Tous les hommes, GH sous HGPO < 0,4 ng/mL
- L'acromégalie a été exclue dans tous les cas par une IRM et un suivi à long terme

Published: 06 August 2016

“Micromegaly”: an update on the prevalence of acromegaly with apparently normal GH secretion in the modern era

Laura B. Butz, Stephen E. Sullivan, William F. Chandler & Ariel L. Barkan 

*Pituitary* 19, 547–551 (2016) | [Cite this article](#)

JOURNAL ARTICLE

**Limited utility of oral glucose tolerance test in biochemically active acromegaly**

[Get access >](#)

Antônio Ribeiro-Oliveira, Jr, Alexander T Faje, Ariel L Barkan 

*European Journal of Endocrinology*, Volume 164, Issue 1, Jan 2011, Pages 17–22, <https://doi.org/10.1530/EJE-10-0744>

Endocrine (2015) 48:329–333  
DOI 10.1007/s12020-014-0282-2

ORIGINAL ARTICLE

**Safety and specificity of the growth hormone suppression test in patients with diabetes**

Pedro Wesley Rosario · Maria Regina Calsolari

# Discordance entre les taux de GH et IGF-1

Sur 84 patients traités chirurgicalement :

- 20 % présentes des discordances entre IGF-1 et GH (taux élevés d'IGF-1 et de  $\text{GH} \leq 1 \text{ ng/mL}$ ) en post-opératoire
- 71 % porteurs du variant d3-GHR

Après traitement par analogues de la somatostatine :

- La proportion de valeurs discordantes à augmenter 31 %
- 69 % d'entre eux étaient porteurs du d3-GHR

d3-GHR (un variant de GHR dépourvue d'exon 3) a un impact sur la fréquence des résultats discordants pendant le traitement

JOURNAL ARTICLE

## Influence of Growth Hormone Receptor d3 and Full-Length Isoforms on Biochemical Treatment Outcomes in Acromegaly <sup>FREE</sup>

Antonio Bianchi ✉, Andrea Giustina, Vincenzo Cimino, Roberto Pola, Flavia Angelini, Alfredo Pontecorvi, Laura De Marinis

*The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Volume 94, Issue 6, 1 June 2009, Pages 2015–2022, <https://doi.org/10.1210/jc.2008-1337>

Published: 01 June 2009 [Article history](#) ▼

# Discordance entre les taux de GH et IGF-1

Evaluation biochimique de l'activité de la maladie lors du diagnostic initial et au cours du traitement est difficile.



Divergence entre les concentrations de GH et d'IGF-1



Caractéristiques techniques des dosages de GH et IGF-1 existants



Différents intervalles de référence pour l'interprétation des concentrations d'IGF-1



Modalités d'utilisation du dosage de la GH



Facteurs de confusion biologiques

# Discordance entre les taux de GH et IGF-1

## Problèmes liés aux dosages IGF-1

La spécificité et la configuration du dosage : La présence de plusieurs protéines de liaison IGF-1 de haute affinité (IGFBPs)



Mesures efficaces pour empêcher les interférences des protéines de liaison

Utilisation des étalons de référence impures et mal définis



Depuis 2011 : Un standard recombinant (WHO NIBSC 02/254) pour tous les kits de dosage IGF-1

Intervalles de référence dépendent des techniques utilisées

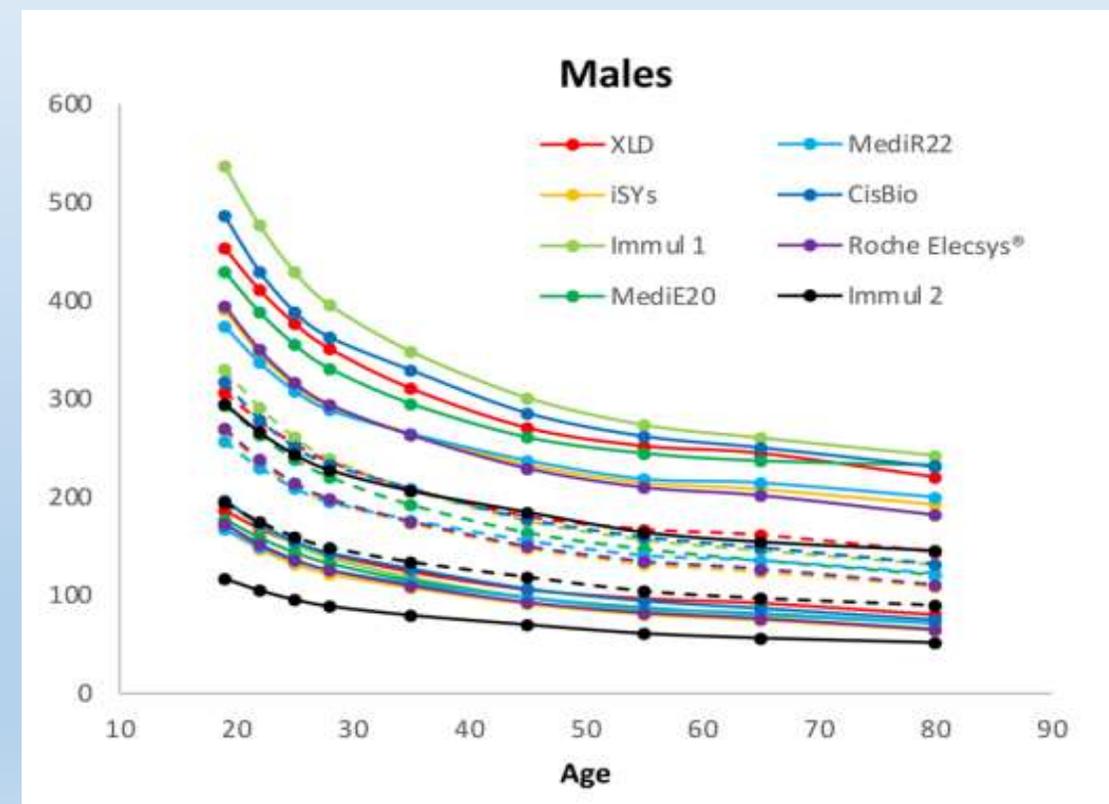
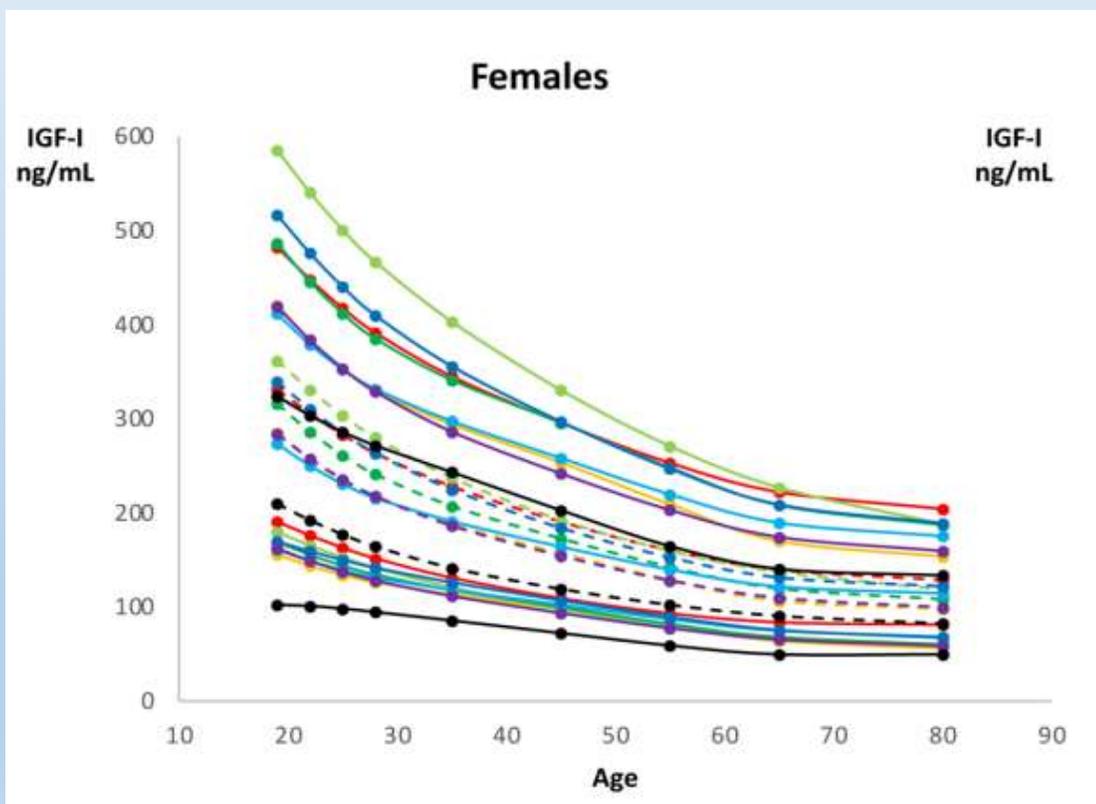


Utiliser la même technique de dosage pour le diagnostic et le suivi du même patient

# Discordance entre les taux de GH et IGF1

## Reference values for IGF-I serum concentration in an adult population: use of the VARIETE cohort for two new immunoassays

Nadia Sabbah<sup>1,2,\*</sup>, Peter Wolf<sup>1,2,\*</sup>, Céline Piedvache<sup>4</sup>, Séverine Trabado<sup>5</sup>, Tristan Verdelet<sup>1</sup>, Catherine Cornu<sup>6</sup>, Jean-Claude Souberbielle<sup>7</sup> and Philippe Chanson<sup>1</sup> on behalf of the VARIETE investigators



# Discordance entre les taux de GH et IGF1

Problèmes liés aux dosages de GH

- Evolution de la sensibilité des dosages utilisés
- La spécificité des anticorps utilisés (Isoforme 22Kd)
- Peu de progrès dans l'harmonisation des dosages de GH au fil du temps (IS 98/574)

Adoption universelle des seuils de GH nadir (0,4 ou 1 ng/mL) est problématique

La décision si GH est élevée ou non après une HGPO dépend largement de La technique de dosage utilisée.

# Discordance entre les taux de GH et IGF1

Modalités d'utilisation du dosage de la GH

- GH de base à jeun ou aléatoire
- Taux moyen de GH dans un profil journalier
- Le nadir GH nadir pendant un test de freinage sous HGPO

La majorité des experts préfèrent confirmer le diagnostic avec le nadir de la GH sous HGPO

En cas de suspicion d'acromégalie, le test sous HGPO permet de diagnostiquer au même temps les troubles du métabolisme du glucose.

# Discordance entre les taux de GH et IGF-1

La normalisation du nadir GH observée dès 1 semaine post-opératoire

La normalisation de l'IGF-1 peut être retardée jusqu'à 12 mois

0021-972X/05/\$15.00/0  
Printed in U.S.A.

The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 90(12):6480-6489  
Copyright © 2005 by The Endocrine Society  
doi: 10.1210/jc.2005-0901

## **Postoperative Evaluation of Patients with Acromegaly: Clinical Significance and Timing of Oral Glucose Tolerance Testing and Measurement of (Free) Insulin-Like Growth Factor I, Acid-Labile Subunit, and Growth Hormone-Binding Protein Levels**

R. A. Feelders, M. Bidlingmaier, C. J. Strasburger, J. A. M. J. L. Janssen, P. Uitterlinden, L. J. Hofland, S. W. J. Lamberts, A. J. van der Lely, and W. W. de Herder

*Division of Endocrinology (R.A.F., J.A.M.J.L.J., P.U., L.J.H., S.W.J.L., A.J.v.d.L., W.W.d.H.), Department of Internal Medicine, Erasmus Medical Center, 3015 GD Rotterdam, The Netherlands; Neuroendocrine Unit (M.B.), Innenstadt University Hospital, 80336 Munich, Germany; and Division of Clinical Endocrinology (C.J.S.), Department of Medicine, Charite Campus Mitte, 10117 Berlin, Germany*

# Discordance entre les taux de GH et IGF-1

## Causes de la variabilité biologique

- Sexe : Les discordances expliquées par une légère résistance hépatique à la GH causée par les œstrogènes
- Le traitement avec des œstrogènes oraux
- L'administration parentérale de testostérone, peut augmenter l'IGF-1
- Le jeûne et la nutrition affectent différemment la GH et l'IGF-1
- Augmentation de la sensibilité des tissus à la GH
- Situations à risque de diminution de l'IGF-1 (insuffisance hépatique, hypothyroïdie, malnutrition)
- Situations à risque d'élévation de la GH (diabète, insuffisance rénale)

# Discordance entre les taux de GH et IGF-1

- Les résultats des dosages de GH et IGF-1 dépendent des méthodes analytiques employées
- Application des limites de décision (GH) et d'intervalles de référence (IGF-1) spécifiques à la méthode.
- Un large éventail de facteurs biologiques potentiels peut modifier de manière différentielle les concentrations de GH et d'IGF-1
- Les interventions thérapeutiques spécifiques et les comorbidités doivent être prises en compte dans l'évaluation des résultats de laboratoire.

# Retard du diagnostic

## Dépistage

1. Dosage d'IGF-1 chez des patients présentant des comorbidités courantes de l'acromégalie (rentabilité?)
2. Dépistage à l'aide de logiciel informatique (photographies du visage)
3. L'intelligence artificielle



Fig. 5 | **Modifications progressives de l'apparence du visage chez un patient atteint d'acromégalie.** Sur la base d'une analyse de ces photographies (et d'autres non présentées), ainsi que du fait que la patiente s'est fait retirer une bague (achetée en 1988) de son doigt en 1990, la maladie a probablement commencé entre 1988 et 1990, 22 ans avant le diagnostic d'acromégalie posé en 2011. Adapté avec la permission de réf.78, Elsevier.



**MERCI DE VOTRE ATTENTION**