

Retentissement cardiovasculaire et métabolique de l'acromégalie

Cardiovascular and metabolic impact of Acromegaly

Hadj Kacem. F¹, Belabed. W¹, Trimeche O¹, Frikha. H¹, Charfeddine, S², Ben Salah. D¹, Mnif. F¹, Mnif. M¹, Charfi. N¹, Rekik. N¹, Elleuch. M¹, Abid. L², Abid. M¹

1. Service d'endocrinologie de Sfax
2. Service de cardiologie de Sfax

RÉSUMÉ

L'acromégalie est une pathologie endocrinienne rare, secondaire à une hypersécrétion chronique et non freinable de l'hormone de croissance (GH). Dans cette optique, nous avons réalisé cette étude, dont l'objectif majeur est de déterminer l'impact de l'hypersécrétion de GH sur le plan cardiovasculaire et métabolique.

Nous avons mené une étude transversale, descriptive, portant sur 29 patients ayant une acromégalie. Les données étaient collectées à partir de leurs dossiers médicaux, colligés au service d'endocrinologie de Sfax, entre 1997 et 2019.

La majorité de nos patients étaient des hommes (52 %). En ce qui concerne le retentissement cardiovasculaire de l'acromégalie, nous avons trouvé une HTA chez huit patients (27,6 %), dont deux avaient des antécédents familiaux d'HTA. En outre, une ACFA était notée chez un patient et un bloc de branche chez deux autres. La majorité de nos patients a bénéficié d'une échographie cardiaque, montrant une hypertrophie ventriculaire gauche (HVG) concentrique chez 4 patients (15,4%), dont deux n'étaient pas hypertendus. Une fuite aortique modérée était constatée dans un cas (3,8%). Une intolérance au glucose était trouvée dans quatre cas (13,8 %) et un diabète sucré chez 13 patients (44,8%). L'hypertriglycéridémie était constatée dans 4 cas (13,8%), l'hypercholestérolémie chez six patients (20,7%) alors que l'hypoHDLémie était observée dans 7 cas (24,1%). Trois de nos patients ont présenté des accidents cardiovasculaires (10,3 %) : deux avaient un syndrome coronarien aigu et un avait un AVC.

Enfin, bien que rare, l'acromégalie appelle à un diagnostic précoce vu son impact sur la morbi-mortalité notamment cardiovasculaire et métabolique.

MOTS-CLÉS

Acromégalie, hypertension artérielle, cardiomyopathies, troubles du rythme cardiaque, diabète, dyslipidémies

SUMMARY

Acromegaly is a rare endocrine disease secondary to a chronic Growth Hormone (GH) secretion. We conducted a retrospective, descriptive study aiming to study the impact of this hormonal hypersecretion on cardiovascular and metabolic level.

Our cohort was composed of 29 individuals. Sex ratio was 1,07. Eight of our patients had hypertension (27.6 %). An atrial fibrillation was noted in one case. Most of our patients underwent a cardiac echography, which revealed the presence of left ventricle hypertrophy in four individuals (15.4 %) and a minimal aortic insufficiency in one case (3.8 %). Glucose intolerance was observed in four patients (13.8 %) whereas diabetes was found in 13 cases (44.8 %). Hypertriglyceridemia, hypercholesterolemia and hypoHDLmia were noted in six, four and seven cases, respectively. Three of our patients had cardiovascular events (10.3 %): two had a myocardial infarction and one a cerebral infarction.

Finally, our research demonstrated that chronic hypersecretion of growth hormone was implicated in the development of cardiovascular diseases and metabolic disturbances.

KEYWORDS

Acromegaly, hypertension, cardiomyopathies, cardiac arrhythmias, diabetes mellitus, dyslipidemias

Correspondance

Hadj Kacem

INTRODUCTION

L'acromégalie est une pathologie endocrinienne rare, secondaire à une hypersécrétion chronique et non freinable de l'hormone de croissance (GH) et en conséquence d'IGF1 (Insulin-Like Growth Factor I). Dans la grande majorité des cas, elle est due à un adénome somatotrope (95 %). Dans les cas restants, elle est due à une sécrétion hypothalamique de GHRH (Growth Hormone-Releasing Hormone) ou à une sécrétion ectopique de GH/GHRH par une tumeur neuroendocrine (poumon, pancréas). Sur le plan clinique, elle se caractérise par un syndrome dysmorphique prédominant au niveau acro-facial, d'installation progressive. Une constellation d'anomalies métaboliques, cardiovasculaires, rénales, respiratoires, digestives et psychologiques s'associent à l'acromégalie; nécessitant donc une prise en charge multidisciplinaire [1]. Non traitée, cette maladie entraîne une morbidité et une surmortalité significative notamment cardiovasculaire et métabolique.

OBJECTIF

Dans cette optique, nous avons réalisé cette étude, dont l'objectif majeur est de déterminer l'impact de l'hypersécrétion de GH sur le plan cardiovasculaire et métabolique.

PATIENTS ET MÉTHODES

Nous avons mené une étude transversale, descriptive, portant sur 29 patients ayant une acromégalie. Les données étaient collectées à partir de leurs dossiers médicaux, colligés au service d'endocrinologie du CHU Hedi Chaker Sfax, entre Janvier 1997 et Décembre 2019.

Nous avons inclus dans notre étude les patients ayant la confirmation biologique d'acromégalie. Ensuite, les patients dont les dossiers étaient inexploitable, étaient exclus.

En s'aidant d'une fiche de renseignements préétablie, nous avons collecté les données épidémiologiques, cliniques, paracliniques, thérapeutiques et évolutives des patients.

Le diagnostic positif de l'acromégalie est biologique, basé sur le dosage d'IGF1 et le test GH/HGPO :

- Taux d'IGF-1 dépassant le taux moyen de la population de référence pour l'âge et le sexe et/ou
- Absence de freinage de GH sous HGPO75. Le seuil du nadir de GH utilisé était 1ng/ml.

En cas de diabète déséquilibré, un cycle de GH était utilisé : Un nadir de GH supérieur à 1 ng/ml et un taux moyen de GH supérieur à 2,5 ng/ml sur au moins 6 prélèvements horaires affirment le diagnostic [2].

Nous avons classé comme hypertendus les patients déjà connus hypertendus et sous traitement antihypertenseur et ceux dont la pression artérielle était supérieure à 140/90mmHg au moins à deux reprises [3].

La saisie et l'interprétation des données étaient faites grâce à un logiciel de statistiques (SPSS version 26).

Pour les variables qualitatives, elles étaient exprimées en effectif et en pourcentages. Elles étaient comparées entre elles par un test de Chi deux de Pearson si les valeurs théoriques étaient supérieures à 5. Dans le cas contraire, un test exact de Fisher était utilisé. Les variables quantitatives, étaient exprimées en moyennes et en déviations standards si elles suivaient la loi normale, sinon exprimées en médianes et en intervalle interquartile. Nous avons utilisé le test t de Student pour la comparaison de deux moyennes et le test d'ANOVA pour la comparaison de plusieurs moyennes.

Nous avons opté pour le test d'U de Mann-Whitney pour la comparaison des médianes entre deux distributions. Le test de Kruskal-Wallis était utilisé pour comparer plusieurs médianes. La corrélation de Pearson ou de Spearman était employée en fonction de la normalité des variables. Le seuil de signification (p) était fixé à 5%.

RÉSULTATS

Le nombre total de nos patients était 29. La majorité de nos patients étaient des hommes (52 %). Au moment du diagnostic, l'âge moyen de nos patients était de $45,8 \pm 12,4$ ans (23 – 72 ans). Il était plus bas chez les sujets de sexe masculin $44,1 \pm 11,2$

ans versus $47,7 \pm 13,7$ ans, pour les femmes. Le pic d'incidence intéressait la tranche d'âge de 40-60 ans (55,2%). Quant au délai diagnostique, il était de $5,1 \pm 5,4$ ans (1-25 ans).

Par rapport aux circonstances de découverte, elles étaient dominées par le syndrome tumoral hypophysaire (31 %) et plus rarement le syndrome dysmorphique (17,2 %).

Le diagnostic d'acromégalie était retenu devant un taux élevé d'IGFI confirmant le diagnostic d'acromégalie, dans les neuf cas où elle était dosée. Le taux médian d'IGF-I était 2,5 fois la limite supérieure de la normale (LSN) (extrêmes : $1,5 \times - 3,6 \times$ LSN). En outre, le diagnostic de l'acromégalie était confirmé par un cycle de GH chez six patients qui avaient un diabète déséquilibré au moment du diagnostic. Le dosage de GH sous HGPO était pratiqué chez 19 patients, révélant des taux de GH élevés et non freinables sous HGPO avec un nadir médian de 31,9 ng/ml (extrêmes : 4- 75 ng/ml), confirmant ainsi le diagnostic dans tous ces cas.

Dans notre série, l'acromégalie était en rapport avec un adénome hypophysaire dans tous les cas, mesurant 1 à 2 cm de diamètre dans 44,8 % des cas.

En ce qui concerne le retentissement cardiovasculaire de l'acromégalie, nous avons trouvé une HTA chez huit patients (27,6 %), dont deux avaient des antécédents familiaux d'HTA. L'âge des patients hypertendus était significativement plus élevé que les patients normotendus : $56,8 \pm 13,7$ ans versus $43 \pm 10,8$ ans ($p=0,031$). Toutefois, nous n'avons pas trouvé une différence manifeste de l'IMC ($p=0,287$), du taux d'IGFI ($p=0,241$) et du taux de GH ($p=0,205$) entre ces deux derniers groupes.

En outre, une ACFA était notée chez un patient et un bloc de branche chez deux autres. Ainsi, les anomalies de l'ECG étaient observées dans 10,3 % des cas. La majorité de nos patients a bénéficié d'une échographie cardiaque, montrant une hypertrophie ventriculaire gauche (HVG) concentrique chez 4 patients (15,4%), dont deux n'étaient pas hypertendus. Une fuite aortique modérée était constatée dans un cas (3,8%).

Trois de nos patients ont présenté des accidents cardiovasculaires (10,3 %) : deux avaient un syndrome coronarien aigu et un avait un AVC.

Une intolérance au glucose était trouvée dans quatre cas (13,8 %) et un diabète sucré chez 13 patients (44,8 %), dont cinq avaient des antécédents familiaux de diabète. L'hypertriglycémie était constatée dans 4 cas (13,8%), l'hypercholestérolémie chez six patients (20,7%) alors que l'hypoHDLémie était observée dans 7 cas (24,1%).

Pour les patients diabétiques, 10 patients (34,5%) étaient déjà connus diabétiques avant la découverte de l'acromégalie avec une durée d'évolution moyenne de leur diabète de $4,6 \pm 6$ ans. Pour les autres, le diabète était découvert au moment du diagnostic de l'acromégalie.

Etant le traitement de référence et de 1ère intention dans la quasi-majorité des cas, l'exérèse chirurgicale de l'adénome était indiquée chez tous les patients, mais pratiquée que dans 25 cas (86,2%). Quant aux quatre cas restants, deux étaient perdus de vue et deux ont refusé la chirurgie. Dans ce dernier cas, les analogues de la somatostatine n'étaient pas prescrits devant l'absence de couverture sanitaire.

La guérison de l'acromégalie était constatée chez trois patients hypertendus. Alors que l'HTA a persisté chez deux de ces patients, mais avec une amélioration des chiffres tensionnels, elle a disparu chez le troisième.

Relativement à l'évolution des troubles glucidiques après rémission de l'acromégalie, on a noté la disparition de l'intolérance au glucose dans un cas, la normalisation de l'HGPO75 chez trois patients ainsi que l'équilibre du diabète sous metformine dans trois cas.

DISCUSSION

L'acromégalie induit un large éventail d'atteintes cardiaques, englobant : l'HTA, la cardiomyopathie acromégalique, l'insuffisance cardiaque congestive, les arythmies, la maladie coronaire ainsi que les valvulopathies [4].

L'HTA est la complication cardiovasculaire la plus fréquente de l'acromégalie, touchant près d'un tiers des patients [4], ce qui est concordant avec notre étude. Elle est multifactorielle, mais attribuée surtout à une expansion volumique, secondaire à la stimulation du canal épithélial sodique (ENaC)

par le GH et l'IGF-I au niveau du néphron distal. De plus, la résistance vasculaire périphérique et le syndrome d'apnée du sommeil contribuent aussi à la physiopathologie de l'HTA au cours de l'acromégalie [4]. En l'absence d'une prise en charge consensuelle, certains experts préconisent l'utilisation d'un bloqueur de ENaC tel que l'amiloride [4].

Ailleurs, l'excès chronique de la sécrétion de GH et d'IGF-I affecte la morphologie et les performances cardiaques, entraînant une altération progressive de l'ensemble de l'architecture de cet organe [5]. Plusieurs études ont montré que la cardiomyopathie au cours de l'acromégalie peut se produire même en absence des facteurs de risque cardiovasculaire.

Il a été proposé que cette cardiomyopathie spécifique évolue en trois phases [6] [7.] La phase précoce, asymptomatique et réversible, est caractérisée par une hypertrophie cardiaque concentrique avec augmentation du débit systolique, configurant ainsi le syndrome hyperkinétique. Dans le second stade, et en cas de maladie non contrôlée, l'hypertrophie cardiaque progresse avec apparition des signes de dysfonctionnement diastolique. La cardiomyopathie acromégalique est souvent diagnostiquée à ce stade où le dysfonctionnement diastolique diminue la capacité d'exercice du patient. Le troisième stade consiste en une altération des fonctions diastoliques et systoliques aboutissant finalement à une insuffisance cardiaque congestive cliniquement manifeste. Lorsque que la maladie devient contrôlée, les paramètres cardiovasculaires s'améliorent d'autant plus que les patients soient plus jeunes et que l'acromégalie soit récente [8]. En revanche, quand les patients sont à un stade d'insuffisance cardiaque congestive dilatée, leur pronostic est comparable à celui des patients atteints d'une insuffisance cardiaque d'autre origine. Dans notre série, nos patients n'avaient pas bénéficié d'un contrôle échographique de leur pathologie cardiaque. D'autre part, une prévalence accrue d'anomalies valvulaires est notée au cours de l'acromégalie, touchant préférentiellement les valves mitrales et aortiques [9]. Les troubles de rythme sont également fréquents, conséquence de la fibrose, du remodelage et de l'hypertrophie cardiaque [10]. Une étude multicentrique par holter rythmique réalisée en Italie a noté des extrasystoles ventriculaires dans 33% des cas, inférieure à la fréquence des troubles

de rythme constatées dans notre série. Ceci serait en rapport avec le manque du dépistage. La majorité de ces troubles sont infracliniques et persistent même après traitement de l'acromégalie [11], d'où l'importance de les dépister.

Les données actuelles sont limitées et convergent concernant la prévalence de l'athérosclérose et des accidents cardiovasculaires au cours de l'acromégalie. Certaines études ont révélé une augmentation de l'épaisseur de l'intima-média (EIM) carotidien chez les acromégales par rapport aux témoins [12] [13], tandis que d'autres n'ont pas trouvé des résultats similaires [14] [15].

L'étude de Cannavo et al. [16] a démontré que la normalisation de l'IGF-I n'avait aucune influence sur le risque cardiovasculaire. Aussi, l'étude prospective de Bogazzi [17] a prouvé que la maladie coronarienne n'était pas liée à l'évolution ou à l'ancienneté de l'acromégalie. Il a constaté qu'il n'y a pas de différence significative entre les scores calciques coronaires des patients en rémission et ceux non contrôlés. En fait, aucune plaque calcifiée n'a été détectée par le scanner cardiaque chez 33 des 52 patients suivis et aucun événement cardiaque majeur n'était survenu au cours des cinq années de l'étude.

De surcroit, l'acromégalie est associée à un surrisque de diabète, d'intolérance au glucose et de dyslipidémie. Les prévalences du diabète, des anomalies de la tolérance glucidique et de dyslipidémie varient considérablement selon les séries. Elles s'étendent de 20 à 56 %, 16 à 46 % et 20 à 40 %, respectivement [18], ce qui rejoint les données de notre cohorte. En effet, l'excès de GH est associé à une insulino-résistance périphérique et hépatique avec une augmentation de la gluconéogenèse et de la lipolyse [19] [20], expliquant ainsi les troubles métaboliques souvent vus dans l'acromégalie. Un traitement chirurgical réussi semble améliorer à la fois la tolérance glucidique et la prévalence du diabète de type 2. Ceci pourrait se voir chez 25 à 50 % des patients traités [21].

Enfin, il convient de noter que les maladies coronariennes et l'athérosclérose au cours de l'acromégalie semblent être davantage liées à la coexistence d'autres facteurs de risque cardiovasculaire classiques tels que (le tabagisme, l'apnée du sommeil, l'insulino-résistance, l'hyperglycémie et les troubles lipidiques ..), plutôt qu'à l'exposition chronique à un excès de GH/IGF-I [15].

CONCLUSION

Bien que rare, l'acromégalie appelle à un diagnostic précoce vu son impact sur la morbi-mortalité notamment cardiovasculaire et métabolique. Des recherches supplémentaires à large échelle s'avèrent nécessaires afin de mieux étudier le retentissement de l'hypersécrétion hormonale de GH/IGF1 sur le plan maladies cardiovasculaires et leurs devenir après traitement de l'acromégalie

REFERENCES

1. Acromegalie_-_pnds.pdf [Internet]. [cité 21 déc 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-10/acromegalie_-_pnds.pdf
2. Giustina A, Barkan A, Casanueva FF, Cavagnini F, Frohman L, Ho K, et al. Criteria for Cure of Acromegaly: A Consensus Statement. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 févr 2000;85(2):526-9.
3. Abid L, Zakhama L, Trabelsi R, Abdesslem S, Alouane L, Bezdah L, et al. Guide de Pratique Clinique. Prise en charge de l'hypertension artérielle chez l'adulte en Tunisie. *Tunis Médicale.* août 2021;99(08-09):767-846.
4. Kamenický P, Maione L, Chanson P. Cardiovascular complications of acromegaly. *Ann Endocrinol.* juin 2021;82(3-4):206-9.
5. Arcopinto M, Bobbio E, Bossone E, Perrone-Filardi P, Napoli R, Sacca L, et al. The GH/IGF-I axis in chronic heart failure. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* mars 2013;13(1):76-91.
6. Pivonello R, Auriemma RS, Grasso LFS, Pivonello C, Simeoli C, Patalano R, et al. Complications of acromegaly: cardiovascular, respiratory and metabolic comorbidities. *Pituitary.* févr 2017;20(1):46-62.
7. Goldberg MD, Vadera N, Yandrapalli S, Frishman WH. Acromegalic Cardiomyopathy: An Overview of Risk Factors, Clinical Manifestations, and Therapeutic Options. *Cardiol Rev.* déc 2018;26(6):307-11.
8. Colao A, Ferone D, Marzullo P, Lombardi G. Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management. *Endocr Rev.* févr 2004;25(1):102-52.
9. Pereira AM, van Thiel SW, Lindner JR, Roelfsema F, van der Wall EE, Morreau H, et al. Increased prevalence of regurgitant valvular heart disease in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* janv 2004;89(1):71-5.
10. Systemic Complications of Acromegaly: Epidemiology, Pathogenesis, and Management | Endocrine Reviews | Oxford Academic [Internet]. [cité 22 déc 2022]. Disponible sur: <https://academic.oup.com/edrv/article/25/1/102/2355270?login=false>
11. Lombardi G, Colao A, Marzullo P, Biondi B, Palmieri E, Fazio S, et al. Improvement of left ventricular hypertrophy and arrhythmias after lanreotide-induced GH and IGF-I decrease in acromegaly. A prospective multi-center study. *J Endocrinol Invest.* déc 2002;25(11):971-6.
12. Brevetti G, Marzullo P, Silvestro A, Pivonello R, Oliva G, di Somma C, et al. Early vascular alterations in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* juill 2002;87(7):3174-9.
13. Kartal I, Ofiaz H, Pamukçu B, Meriç M, Aral F, Ozbey N, et al. Investigation of early atherosclerotic changes in acromegalic patients. *Int J Clin Pract.* janv 2010;64(1):39-44.
14. Paisley AN, Banerjee M, Rezai M, Schofield RE, Balakrishnannair S, Herbert A, et al. Changes in arterial stiffness but not carotid intimal thickness in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* mai 2011;96(5):1486-92.
15. Akutsu H, Kreutzer J, Wasmeier G, Ropers D, Rost C, Möhlig M, et al. Acromegaly per se does not increase the risk for coronary artery disease. *Eur J Endocrinol.* mai 2010;162(5):879-86.
16. Cannavo S, Almoto B, Cavalli G, Squadrito S, Romanello G, Vigo MT, et al. Acromegaly and Coronary Disease: An Integrated Evaluation of Conventional Coronary Risk Factors and Coronary Calcifications Detected by Computed Tomography. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 oct 2006;91(10):3766-72.
17. Bogazzi F, Battolla L, Spinelli C, Rossi G, Gavioli S, Di Bello V, et al. Risk factors for development of coronary heart disease in patients with acromegaly: a five-year prospective study. *J Clin Endocrinol Metab.* nov 2007;92(11):4271-7.
18. Colao A, Ferone D, Marzullo P, Lombardi G. Systemic Complications of Acromegaly: Epidemiology, Pathogenesis, and Management. *Endocr Rev.* 1 févr 2004;25(1):102-52.
19. Pivonello R, Auriemma RS, Grasso LFS, Pivonello C, Simeoli C, Patalano R, et al. Complications of acromegaly: cardiovascular, respiratory and metabolic comorbidities. *Pituitary.* 1 févr 2017;20(1):46-62.
20. Møller N, Jørgensen JO, Abildgård N, Orskov L, Schmitz O, Christiansen JS. Effects of growth hormone on glucose metabolism. *Horm Res.* 1991;36 Suppl 1:32-5.
21. Giordano C, Ciresi A, Amato MC, Pivonello R, Auriemma RS, Grasso LFS, et al. Clinical and metabolic effects of first-line treatment with somatostatin analogues or surgery in acromegaly: a retrospective and comparative study. *Pituitary.* 1 déc 2012;15(4):539-51.

