

Acromégalie : le défi devant la discordance GH-IGF1,

la protéine a-Klotho le nouveau marqueur de l'activité d'acromégalie ?

A. YAHI, A. LACHKHEM, S. OULD KABLIA.

Service d'Endocrinologie,

Hôpital Central de l'Armée Mohamed Seghir Nekkache,
Ain Naâdja, Alger



Résumé

L'acromégalie est une pathologie rare, en rapport avec un excès circulant d'hormone de croissance (Growth Hormone, GH) et d'Insulin-Like Growth Factor 1 (IGF-I), provenant le plus souvent d'un adénome hypophysaire, associée à un syndrome dysmorphique d'apparition progressive et à une augmentation de la morbidité. Le traitement de première intention de l'adénome somatotrope est la chirurgie, mais celle-ci ne permet d'obtenir la guérison que chez environ 50% des patients. Dans le reste des cas, on dispose aujourd'hui d'alternatives thérapeutiques permettant de mieux contrôler la maladie. L'obtention d'un bon contrôle a permis de supprimer la surmortalité liée à l'acromégalie. Son contrôle est classiquement fondé sur les deux critères que sont les normalisations de la GH et de l'IGF-I, mais, chez environ 25% des patients, un des deux critères n'est pas obtenu. Les conséquences à long terme de ces situations discordantes restent incertaines et justifient de personnaliser l'attitude thérapeutique, en particulier selon le retentissement clinique. En effet un ensemble de données soutient le rôle de l'axe GH/IGF-1 dans la régulation des niveaux de circulation de la protéine Klotho. D'un point de vue clinique, il est suggéré que cette protéine peut être utilisée comme un marqueur potentiel de l'activité de l'acromégalie.

>>> Mots-clés :

Acromégalie, GH, IGF-1, activité de la maladie, discordance GH/IGF-I, alpha-Klotho.

Introduction

L'acromégalie est une maladie liée à une hypersécrétion d'hormone de croissance (Growth hormone [GH]), par un adénome hypophysaire somatotrope dans plus de 95% des cas. Elle est responsable d'un syndrome dysmorphique acquis, d'évolution progressive, prédominant à la face et aux extrémités, et d'un retentissement

Abstract

Acromegaly is a rare disease, related to a circulating excess of Growth Hormone (GH) and Insulin-Like Growth Factor 1 (IGF-I), most often by a pituitary adenoma, associated with dysmorphic syndrome and increased morbidity and mortality. The first-line treatment for somatotropic adenoma is surgery, but it is only successful in approximately 50% of patients. In the rest of the cases, there are today therapeutic alternatives allowing better control of the disease. Mortality in acromegaly is normalized with biochemical control. Its control is conventionally based on the two criteria which are the normalizations of GH and IGF-I, but in approximately 25% of patients, one of the two criteria is not obtained. The long-term consequences of these discordant situations remain uncertain and justify personalizing the therapeutic attitude, in particular according to the clinical impact. Indeed, a set of data supports the role of the GH/IGF-1 axis in regulating the circulation levels of the Klotho protein. From a clinical point of view, it is suggested that this protein can be used as a potential marker for the activity of acromegaly.

>>> Key-words :

Acromegaly, Growth-Hormone; IGF-1, activity of disease, GH/IGF-I discrepancy, alpha-Klotho.

(rhumatologique, cardiovasculaire, respiratoire, métabolique, etc.) qui conditionne le pronostic.

Les objectifs du traitement sont donc, d'une part, de corriger une éventuelle compression tumorale (ou d'en éliminer tout risque) par l'exérèse de la lésion causale, et d'autre part, de corriger l'hypersécrétion de GH/IGF-I,

en permettant au patient de retrouver des concentrations de GH et d'IGF1 normales.

Données épidémiologiques

La diversité des aspects cliniques, biologiques et thérapeutiques d'une maladie rare justifie la collecte systématique de données, le partage des connaissances et, si possible, la standardisation des pratiques médicales.

L'analyse récente des données émanant de 19 registres nationaux d'acromégalie publiés dans la littérature scientifique a fourni les principales caractéristiques épidémiologiques de la maladie pour chaque pays. Elles sont assez constantes d'une série à l'autre et ne semblent pas changer au cours des 30 dernières années. Avec une stabilité de l'âge au diagnostic (l'âge moyen du diagnostic est de 45,2 ans), l'acromégalie est un peu plus fréquente chez les femmes (sex-ratio = 1,24).

De plus, l'âge au diagnostic est significativement plus élevé chez les femmes que les hommes dans toutes les études rapportées (de 0 à 7 ans). L'évaluation du délai entre les premiers signes cliniques et le diagnostic de la maladie ne montre pas de changement tout au long des années de publications des registres avec une latence de 5 à 14 ans.

Sur plus de 16.000 patients inclus dans les registres publiés, la prévalence de cette maladie est estimée de 20 à 80 cas par million d'individus.

Les données concernant les caractéristiques tumorales des adénomes somatotropes sont également similaires dans différents pays, il s'agit d'un macroadénome dans 75% des cas (67-84%). Ce pourcentage reste stable par rapport à l'année de publication des registres. Cette stabilité de la proportion des macro-adénomes au fil des décennies, en accord avec la stabilité de l'âge au diagnostic, pourrait suggérer que le diagnostic ne se fait pas plus tôt au cours des dernières décennies.

Dépistage et diagnostic

Le dépistage est recommandé pour tous les patients présentant des signes cliniques d'acromégalie (effets de masse tumorale, effets systémiques de l'excès de GH/IGF1 : cardiovasculaires, métaboliques, respiratoires, osseux/articulaires, et/ou autres conséquences endocriniennes).

Cependant, le dépistage peut également être envisagé chez les patients avec plusieurs pathologies pouvant être associées à l'acromégalie comme le diabète sucré de type 2, l'hypertension artérielle, le syndrome du canal carpien, l'arthrite, et l'apnée du sommeil.

L'acromégalie doit être confirmée biologiquement. Selon les sociétés savantes et les lignes directrices il est recommandé de doser l'IGF-1 (ajustée en fonction de l'âge et du sexe) et le Nadir de la GH lors d'un test d'hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO).

La mesure de l'IGF-1 sérique est généralement le test de dépistage initial puisqu'elle est plus simple que celle de la GH, et peut être faite à tout moment de la journée avec un seul dosage. On note une grande variation des résultats obtenus à partir des différents dosages, ce qui constitue un obstacle au diagnostic et au suivi de la maladie. D'où l'intérêt de suivre la même technique de dosage pour le même malade ou de préférence (ce qui est recommandé), utiliser une technique standardisée et des kits de dosages calibrés vis-à-vis du standard international (IS 02/254). Elle doit être appréciée selon des normes établies en fonction de l'âge (l'IGF-I diminue avec l'âge).

En revanche, les valeurs de la GH sont très variables en raison de la sécrétion pulsatile ; ainsi il est recommandé de confirmer le diagnostic par l'évaluation du niveau de freination de la GH lors d'une hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO, 75 g de glucose), ce test est considéré comme l'étalon-d'or pour diagnostiquer une acromégalie. Le Nadir de la GH anciennement à 1 µg/l a été abaissé à 0,4 µg/L, en raison des techniques de dosage actuelles ultrasensibles (kits de dosage, calibrés vis-à-vis du standard international [IS 98/574]).

Les résultats d'IGF-1 et de GH peuvent être discordants en raison de leur variabilité biologique et analytique. Cette discordance a été observée chez 18 à 45% des patients atteints d'acromégalie naïfs au traitement (au diagnostic), et chez environ un quart des cas après traitement (chirurgie, radiothérapie et/ou traitement médical), ce qui ajoute un autre problème à résoudre au cours du suivi de la maladie.

Corrélation radio-anatomopathologique des adénomes somatotropes ?

Une fois que l'hypersécrétion de GH est confirmée, l'étape suivante consiste à déterminer la source de l'excès de la GH. L'imagerie hypophysaire par résonance magnétique (IRM) est recommandée en première intention, étant donné que plus de 95% des cas d'acromégalie sont causés par un adénome hypophysaire.

Certaines caractéristiques radiologiques sont considérées comme des marqueurs du comportement de l'adénome et peuvent prédire la réponse au traitement. Ainsi les adénomes qui se présentent en hyposignal T2 (séquence pondérée T2 de l'IRM) sont probablement plus

fréquents, moins grands (selon certaines études), moins envahissants, mais souvent associés à des niveaux de GH plus élevés. La réponse de ces derniers au traitement médical (analogues de la somatostatine) est meilleure que celle des adénomes qui se présentent en iso-signal T2 et encore plus importante que les adénomes avec un signal hyperintense en T2.

Ce comportement de l'adénome somatotrope à l'IRM est corrélé au type de granulation constaté lors de l'analyse histologique, ce qui permet de distinguer plusieurs sous-types histologiques d'adénomes somatotropes : adénomes à granulation claire (SGSA : Sparsely granulated somatotroph adenomas) corrélée au signal hyperintense en séquence T2, à granulation dense (DGSA : Densely Granulated Somatotroph Adenomas), et intermédiaire. Ainsi que d'autres sous-types histologiques dont les adénomes mixtes producteurs de GH/prolactine (mammosomatotropes et à cellules souches acidophiles), les adénomes pluri-hormonaux et les somatotropes silencieux.

Il s'avère que les sous-types histologiques diffèrent par leur morphologie, leur comportement clinique et biologique. Les SGSA sont généralement plus grands au diagnostic que les DGSA, ont un niveau d'expression du sous-type 2 des récepteurs de la somatostatine (SSTR2) plus bas, et un indice de prolifération Ki-67 plus élevé (> 3% dans 67% des SGSA contre <3% dans 89% dans les DGSA). Alors que les adénomes à granulation intermédiaire semblent avoir un aspect clinique et un comportement similaire à ceux des DGSA.

Les somatotropinomes à cellules souches acidophiles et les pluri-hormonaux sont associés à un comportement agressif, tandis que le comportement clinique des adénomes somatotropes silencieux est variable, mais souvent agressif. Il est donc essentiel que la pathologie définisse le sous-type exact de l'adénome hypophysaire à GH afin d'adapter la prise en charge et le suivi des acromégales.

Traitement

Objectifs thérapeutiques

Les objectifs du traitement de l'acromégalie sont de soulager les symptômes, réduire le volume de la tumeur hypophysaire et éviter sa récurrence, éliminer la morbidité, et réduire l'excès de mortalité au long cours. Cette maladie rare insidieuse diagnostiquée avec un retard moyen de dix ans expose le patient à un sur-risque de mortalité (multiplié par deux), en raison des complications cardio- et cérébrovasculaires, métaboliques, et des néoplasies associées.

Les études cohortes et les méta-analyses montrent que la surmortalité a disparu au fil des années chez les patients acromégales contrôlés sur la GH et sur l'IGF1. En revanche, chez les patients non contrôlés sur la GH et/ou sur l'IGF-I, le sur-risque persiste.

Les critères de « guérison » ou de « bon contrôle » de l'acromégalie sont maintenant beaucoup plus stricts, on exige que l'IGF-I soit normalisée et un taux de GH bas (soit sous freination par l'HGPO (<0,4 µg/L ou 1,2 mUI/L), soit « à la volée » sur une, ou mieux, plusieurs mesures (<1 µg/L ou 3 mUI/L)).

Pour parvenir à ces objectifs, une stratégie thérapeutique en plusieurs étapes est souvent nécessaire.

La résection trans-sphénoïde de l'adénome hypophysaire est généralement la première option thérapeutique.

Une chirurgie réussie permet une réduction immédiate des niveaux de GH et fournit un tissu tumoral utilisé pour des fins diagnostiques et pronostiques.

Cependant, tous les patients n'obtiennent pas de rémission après la chirurgie, l'analyse des données des registres nationaux d'acromégales montre que le taux de réussite de la chirurgie à lui seul n'a pas changé au fil du temps, indiquant une stabilité des performances neurochirurgicales, malgré l'introduction de nouvelles techniques (endoscopie). Ceci est également lié à la persistance d'une forte prévalence des macro-adénomes au moment du diagnostic (trois quarts des cas), qui est un facteur prédictif majeur du résultat chirurgical. Dans environ la moitié des cas, la chirurgie ne permet pas la guérison et un traitement adjuvant est indiqué pour assurer un bon « contrôle » de la maladie.

Le pourcentage des patients bénéficiant d'une radiothérapie est variable selon le pays (09 à 87%), mais toutes les études montrent une réduction progressive de son utilisation au cours des dernières années ou décennies. La diminution de l'utilisation de la radiothérapie, quel que soit le type, semble être un reflet constant de l'augmentation de la disponibilité/utilisation des traitements médicaux pour l'acromégalie. La plupart des patients sont traités par les analogues de la somatostatine (SSA), suivis en premier lieu par les agonistes dopaminergiques (DA), et plus tard par un antagoniste des récepteurs de GH (GHA). Ainsi la stratégie de combinaison de plusieurs médicaments est apparue être un facteur contribuant au contrôle de plus des trois quarts des patients.

Discordance de quoi s'agit-il ?

L'hormone de croissance (GH) et le facteur de croissance analogue à l'insuline I (IGF-I) sont les princi-

paux biomarqueurs utilisés pour évaluer l'activité de la maladie dans l'acromégalie. Dans la plupart des cas, les niveaux de GH et d'IGF-I sont concordants, indiquant soit une rémission soit une maladie active. Cependant, dans certains cas, des écarts entre les deux paramètres peuvent se produire, ce qui rend l'interprétation des résultats difficile et peu concluante, un fait que le clinicien doit prendre en considération lors de la prise de décisions thérapeutiques. Ce phénomène a été signalé chez une proportion considérable (plus d'un quart) de patients acromégaliens traités au cours du suivi, avec un profil de discordance type GH normalisée et IGF1 élevée (profil dit : " High IGF-I ") plus fréquent que le profil opposé avec IGF1 normalisée et GH élevée (dit : " High GH ") (15% versus 10% en moyenne).

Dans les deux cas, les cliniciens doivent vérifier plusieurs facteurs, conditions et autres maladies affectant les niveaux de GH et d'IGF-I, afin d'interpréter les résultats divergents et suivre les patients avec succès. Il existe également plusieurs paramètres qui pourraient avoir un impact sur la fréquence et le type de la discordance. L'emploi des valeurs cibles de GH plus strictes donne des taux de discordance significativement plus élevés. De même, l'utilisation de nouveaux dosages ultrasensibles de la GH entraîne une augmentation du taux de discordance, qui concerne principalement le format " High IGF-1 ". Ainsi les différents types d'évaluation du statut de sécrétion de GH ont un impact sur le taux de discordance, et il a été démontré que GHm (moyenne) a donné des taux de discordance les plus élevés que l'utilisation de la GH aléatoire (GHr) ou le Nadir de la GH lors de l'HGPO (GHn). Enfin la discordance GH/IGF-1 serait plus élevée (plus d'un tiers des cas) chez les patients recevant des SSA (analogues de la somatostatine), et le profil qui prédomine est celui de " High GH " au lieu de " High IGF-1 ".

Fait intéressant, l'utilisation de l'année de publication des études comme variable, ne révèle aucun changement significatif de l'incidence de ce phénomène au fil du temps, et pourtant peu signalé par les cliniciens.

Discordance : " Vrai " ou " faux " problème ?

La signification clinique de la discordance entre les valeurs IGF1-GH, dans le suivi des patients avec acromégalie, n'a pas encore été clarifiée ; des niveaux élevés d'IGF-I se sont avérés être plus prédictifs que les niveaux de GH en ce qui concerne la diminution de la sensibilité à l'insuline, ainsi que l'élévation de la pression artérielle. D'autres pensent que le modèle " High GH " peut indiquer

une récurrence de la maladie, car un certain nombre de ces patients augmenteront leurs taux d'IGF-1 et se détériorent biochimiquement au fil du temps.

Par conséquent, chez ces patients, la poursuite du traitement doit être individualisée en tenant compte de la présence et de la gravité des paramètres métaboliques. De tous les paramètres étudiés jusqu'à présent, des niveaux élevés de glycémie à jeun et l'augmentation de la pression artérielle systolique sont considérés comme les plus importants.

Discordance : Que faire ?

La discordance entre les valeurs d'IGF-1 et de GH est une situation relativement courante impliquant 25% des patients acromégales traités, en particulier ceux sous traitement par les analogues de la somatostatine (SSA). En cas de résultats discordants sans preuve de tumeur résiduelle en imagerie, l'évaluation peut être répétée sur une période de 3 mois, de préférence dans un laboratoire pour lequel les dosages de la qualité recommandée sont disponibles ; car chez certains patients la discordance peut disparaître avec le temps.

Si la discordance persiste, des facteurs de confusion de GH et d'IGF-1 doivent être exclus, suivis d'une évaluation clinique approfondie pour évaluer la présence des signes cliniques ou des comorbidités pouvant être liés à l'acromégalie (en plus de l'évaluation morphologique hypophysaire). Dans le premier cas, la correction des facteurs de confusion peut être suffisante pour résoudre l'écart, alors que dans le second l'ajustement thérapeutique est justifié.

Chez les patients présentant des signes cliniques d'une maladie active, la normalisation de l'IGF-1 peut être une priorité, car elle est mieux corrélée que la GH aux comorbidités chez les patients acromégales et probablement à la réduction de l'excès de mortalité. En plus, la mesure de l'IGF-1 est plus simple que celle de la GH (il suffit d'un seul dosage, fait à tout moment de la journée).

Autre biomarqueur à évaluer ?

Protéine alpha-Klotho

Une protéine transmembranaire qui, parallèlement à d'autres fonctions, permet un certain contrôle de la sensibilité de l'organisme à l'insuline et semble être impliquée dans le vieillissement (" hormone anti-âge " chez les mammifères ?). La protéine Klotho fonctionne comme une hormone circulante qui se lie à un récepteur de la surface cellulaire et réprime les signaux intracellulaires

de l'insuline et du facteur de croissance 1 de l'insuline (IGF-1).

Le gène *Klotho* est abondamment exprimé dans le cerveau, le rein, et dans de nombreux systèmes endocriniens (parathyroïdes, testicules, ovaires, pancréas, hypophyse).

Il existe au moins 2 formes de la protéine *Klotho* ; liée à la membrane (m*Klotho*) qui est un corécepteur pour le FGF-23, une hormone phosphaturiante d'origine osseuse qui inhibe la réabsorption rénale du phosphate et la synthèse de calcitriol. Et la *Klotho* soluble (s*Klotho*) "l'ecto-domaine de m*Klotho* libérée par voie enzymatique", à action systémique sur les canaux ioniques et les voies de signalisation intracellulaire, et elle peut être mesurée dans les liquides extracellulaires (sérum, urine et LCR), par une technique immunoenzymatique (ELISA). Sa concentration dans le sérum diminue avec l'âge. Plusieurs données récentes suggèrent une association entre les niveaux de *Klotho* et activité de l'axe GH/IGF-1, où les niveaux de *Klotho* sont modifiés chez les sujets atteints de pathologies de l'axe somatotrope.

Et l'accumulation des données indique que la protéine *Klotho* est un régulateur de la sécrétion de GH. Ainsi la *Klotho* soluble (s*Klotho*) est élevée en cas d'acromégalie active et se normalise après un traitement réussi. Plusieurs études ont montré que les niveaux de la protéine s*Klotho* sont excessivement élevés chez les patients acromégales, qu'ils étaient en corrélation significative avec les niveaux de la GH, d'IGF-1, et la taille de la tumeur, et qui se sont normalisés après une chirurgie trans-sphénoïde réussie, parallèlement à la normalisation des niveaux de GH et d'IGF-1.

La protéine s*Klotho* peut également ré-augmenter en cas de récurrence de la maladie. Ce qui pourrait être un excellent nouveau biomarqueur de l'activité de l'acromégalie. Elle peut aider au diagnostic, au suivi de l'évolution de la maladie et la réponse au traitement, et détecte les éventuelles récurrences.

Le mécanisme par lequel l'excès de la GH donne une augmentation marquée des taux de protéine *Klotho* dans le sérum n'est pas complètement élucidé. La s*Klotho* est probablement d'origine rénale suite à une activation enzymatique excessive de la m*Klotho* rénale, ce mécanisme explique également la résistance à l'action de la FGF 23 en cas d'acromégalie.

Conclusion

Une proportion considérable de patients acromégaliens traités présentent des valeurs d'IGF-I et de GH

discordantes au cours du suivi, cet écart entre les résultats peut être attribué en partie à l'hétérogénéité des critères utilisés pour définir le bon contrôle de la maladie, et aux pièges lors des mesures sériques de GH et d'IGF-1, y compris le manque de standardisation des tests et la mauvaise reproductibilité entre les laboratoires. En plus de la grande hétérogénéité de la population étudiée (traitée chirurgicalement, analogues de la somatostatine, radiothérapie, etc.), il faut également ajouter la longue durée du suivi qui implique des changements dans les modalités thérapeutiques, dans les dosages hormonaux et dans les critères d'évaluation dans le temps.

En attendant, et jusqu'à ce que de nouveaux marqueurs de l'activité de la maladie avec une plus grande précision et une variabilité plus faible sont validés (protéine s*Klotho* : une piste très prometteuse) ; ces patients doivent être surveillés de plus près avec l'utilisation des paramètres cliniques (métaboliques), comme marqueurs de substitution pour l'activité de la maladie afin d'éviter l'inertie thérapeutique et pour réduire le sur-risque de mortalité de l'acromégalie.

Date de soumission

08 Mai 2020.

Liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- H. Mosbah et al., *Annales d'Endocrinologie* (2019), Acromegaly: improving care
- Mehdi Zeinalizadeh, Springer Science + Business Media New York (2014) Pituitary, Discordance between growth hormone and insulin-like growth factor-1 after pituitary surgery for acromegaly: a stepwise approach and management
- G. Kanakis¹, Europe, excluding UK. (2016) The ongoing challenge of discrepant GH and IGF-I results in the evaluation of treated acromegalic patients. A systematic review and meta-analysis.
- Roula Zahr, *European Endocrinology*, (2018) Updates in Diagnosis and Treatment of Acromegaly
- Maione L, Chanson P, National acromegaly registries, *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, <https://doi.org/10.1016/j.beem.2019.02.001>
- Tetsuhiko Sato January (2019) *Journal of the Endocrine Society*, The Pituitary Is a Candidate Organ That Modulates Circulating *Klotho* Levels
- Shiri Shahmoon, *Am J Physiol Endocrinol Metab* (2014) The aging suppressor *Klotho*: a potential regulator of growth hormone secretion
- L. Sze, *Journal of Internal Medicine* (2012), Excessively high soluble *Klotho* in patients with acromegaly
- Christoph Schmid¹, *Journal of Endocrinology* (2013) Growth hormone and *Klotho*
- Anna M. Dąbrowska, *Arch Med Sci* (2016); Soluble *Klotho* protein as a novel serum biomarker in patients with acromegaly
- Aleksandra Jawiarczyk, *Endokrynologia Polska* 2016, Soluble a-*Klotho* - a new marker of acromegaly activity?
- Matta, M., Bongard, V., Grunenwald, S., et al. (2011). Clinical and metabolic characteristics of acromegalic patients with high IGF1/normal GH levels during somatostatin analog treatment. *Eur J Endocrinol*, 164 (6), 885-9.
- Alexopoulou, O., Bex, M., Abs, R., et al. (2008). Divergence between growth hormone and insulin like growth factor-i concentrations in the follow-up of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*, 93 (4),
- Melmed S, et al. A consensus on the diagnosis and treatment of acromegaly complications. *Pituitary*. 2013; 16:294-302.
- Butz LB, et al. 'Micromegaly': an update on the prevalence of acromegaly with apparently normal GH secretion in the modern era. *Pituitary*. 2016; 19 :547-51.
- Elias PC, et al. Discordant nadir GH after oral glucose and IGF-I levels on treated acromegaly: refining the biochemical markers of mild disease activity. *Horm Metab Res*. 2010; 42 :50-5.