

LES GRANDES TAILLES :

quelques grands syndromes et revue de la littérature

N. GUSBIN (1), A. VERLOES (2), A. DALY (3), A. BECKERS (4)

RÉSUMÉ : A l'occasion de la rencontre d'un cas de syndrome XYY en consultation d'endocrinologie, nous rapportons une description de ce syndrome bien particulier. En effet, le syndrome XYY est assez fréquent mais peu connu. Il se caractérise essentiellement par une taille supérieure à la moyenne. Le chromosome Y surnuméraire pourrait être lié à ce symptôme de par son rôle dans la détermination de la taille chez l'homme.

A partir de ce cas, un diagnostic différentiel des grandes tailles est proposé, ainsi qu'un descriptif des principaux grands syndromes associés au gigantisme. Ce sont principalement le syndrome de Klinefelter, le syndrome de Marfan, la résistance aux androgènes et l'excès en hormone de croissance. Ces différentes entités sont décrites au niveau symptomatologique, biologique, physiopathologique et thérapeutique.

MOTS-CLÉS : Syndrome XYY - Grandes taille - Chromosome Y

TALL STATURE : SOME CLASSICAL SYNDROMES

SUMMARY : We describe the findings of XYY syndrome in the setting of encountering an individual with this particular condition in the endocrinology clinic. XYY syndrome is a relatively frequent if unfamiliar condition, which is characterized by taller than average height. The extra Y chromosome may play a role in determining the height of these individuals.

From this case, a differential diagnosis of tall stature is outlined, in addition to a description of the principal syndromes associated with gigantism. These primarily include Klinefelter syndrome, Marfan syndrome, androgen resistance and growth hormone excess. These various entities are described from the point of view of their symptomatology, biology, pathophysiology and therapeutic characteristics.

KEYWORDS : Syndrome XYY - Gigantism - Y Chromosome

INTRODUCTION

Bien que rarement diagnostiqué à l'âge adulte, le syndrome XYY n'est pas un fait rare. Ce syndrome peu connu concerne effectivement 1/1000 naissances masculines (1), et doit être intégré au diagnostic différentiel du gigantisme. A l'occasion de la rencontre d'un cas à la consultation d'endocrinologie, nous rapportons ici une description du syndrome de grandes tailles.

PRÉSENTATION DU CAS

Mr X., âgé de 41 ans, est adressé à la consultation d'endocrinologie pour exploration de gigantisme. L'anamnèse ne relève rien de particulier au niveau des antécédents familiaux. Dans les antécédents personnels du patient, on retrouve une gastroplastie dont l'anneau a été enlevé dans les suites d'une éviscération, et une fibrillation auriculaire.

A l'examen clinique, on note une obésité morbide, avec un poids de 177kg pour 1m98, et donc un BMI de 45. Le patient chausse du 48. La pression artérielle est dans les limites de la normale, le pouls est régulier. Il n'y a pas de dysmorphie, ni de signes d'acromégalie.

Le reste de l'examen clinique est sans particularité, à l'exception d'ulcères de jambes.

Le traitement actuel consiste en amiodarone, paracétamol, acide acétylsalicylique, cilazapril, naftidrofuryl oxalate et diosmine. Une biologie et un caryotype sont alors réalisés.

La biologie ne montre aucune hypersécrétion hormonale, au contraire, l'IGF-1 est légèrement diminuée. On retrouve par ailleurs une concentration sanguine trop élevée en insuline et en acide urique.

Le caryotype démontre que le patient est porteur d'une constitution chromosomique 47, XYY, ainsi que d'une inversion péricentrique d'un des deux chromosomes Y, en principe sans répercussion phénotypique.

Aucune proposition thérapeutique n'est avancée, à l'exception d'un régime diététique ayant pour objectif une nécessaire perte de poids.

DISCUSSION

LE SYNDROME XYY

Comme nous l'avons déjà signalé, le syndrome XYY est assez fréquent, concernant effectivement 1/1000 naissances masculines. Un certain nombre de cas sont rapportés dans la littérature. En pratique, tous ces individus mâles sont phénotypiquement normaux. Il y a peu de malformations associées. On décrit surtout une propension au lymphoedème, aux anomalies rénales (agénésie, dysplasie kystique), génitales (hypospadias) et au colobome. Un allongement de l'espace P-Q est observé à l'électrocardiogramme. Ces individus présentent une taille supérieure à la moyenne. La taille à la naissance, tout comme le périmètre crânien et le poids, sont

(1) Etudiante en médecine, ULg.

(2) Professeur, Unité de génétique clinique, Hôpital Robert DEBRE, Paris, France.

(3) Assistant, (4) Professeur de clinique, Chef de Service Associé, Service d'Endocrinologie, CHU Sart Tilman, Liège.

dans les limites de la normale. La vitesse de croissance augmente de manière significative vers l'âge de deux ans, et se maintient tout au long de l'enfance pour atteindre une taille notablement plus élevée avant le début de la puberté (7,6 cm en moyenne). Par la suite, la croissance se poursuit de manière prolongée par rapport à ce qui est observé chez les individus XY, ce qui aboutit à une taille adulte nettement plus importante (188 cm en moyenne) (2).

La majorité de ces hommes sont normalement féconds. Leurs méioses se déroulent comme chez les individus XY. En effet, le Y supplémentaire n'est pas transmis et les gamètes contiennent soit X, soit Y (3).

On peut aussi retrouver chez ces personnes, de manière plus inconstante, une acné sévère, des ulcères veineux, un hypospadias, une ectopie testiculaire, ainsi que des lésions histologiques d'importance variable au niveau des gonades.

Le diagnostic de syndrome XYY est presque toujours fortuit. Il survient dans le cadre d'un bilan systématique de retard de développement neuro-psychologique, ou lors d'une amniocentèse demandée pour un signe qui sera, de toute façon, sans rapport avec le syndrome.

Il a été montré dans les années 70 qu'il existait un excès d'hommes 47, XYY dans les institutions de haute sécurité comparé à la population générale. Cette surreprésentation est attribuée de nos jours non à une propension aux comportements délictueux, mais plutôt à une fragilité psychologique qui, dans des circonstances défavorables, et compte tenu du développement physique imposant, favorise l'apparition de comportements violents.

Les données recueillies par le suivi de patients 47, XYY détectés fortuitement par le diagnostic prénatal, ont fourni des informations très intéressantes, et très nuancées, sur le profil cognitif et comportemental de ces sujets.

Le quotient intellectuel est en moyenne un peu inférieur à celui des apparentés, tout en restant dans les limites de la normale. Le déficit relatif porte sur les capacités cognitives en général et peut se traduire par un retard d'acquisition du langage et des difficultés d'apprentissage de l'écriture (d'où un recours accru à la logopédie, à la psychomotricité,...) (2, 3). Le profil comportemental se caractérise par une tendance à l'impulsivité, à l'agressivité, à l'anxiété, associée à des difficultés à établir un contact social ou à s'adapter au contexte. On peut retrouver des troubles envahissants du comportement (autisme au sens large). La grande majorité des hommes

XYY ont une vie normale, sans comportement violent ou antisocial, mais sont plus fréquemment socialement mal-adaptés. La prise en charge précoce, possible en cas de diagnostic fortuit, permet de dépister tôt ces difficultés, et conduit à un meilleur pronostic socio-éducatif.

RÔLE DU CHROMOSOME Y

L'influence de la génétique dans la détermination de la taille semble évidente au vu des résultats d'études menées sur des familles, et surtout sur les jumeaux monozygotes. Les chromosomes sexuels ont tous deux été impliqués dans la détermination de la taille. En ce qui concerne le chromosome Y, on peut effectivement retrouver dans la littérature un certain nombre de cas rapportés d'hommes de petite taille porteurs d'une délétion au niveau de ce chromosome. A partir de ces données, l'hypothèse d'un rôle significatif de ce chromosome dans la détermination de la taille adulte chez l'homme a été avancée.

En 2001, Elis JA et al. ont évalué le rôle du chromosome Y et du gène de l'aromatase, responsable de la conversion de la testostérone en oestrogènes (4). Ils ont pu montrer un lien entre ce chromosome Y et la taille chez l'homme.

Deux ans plus tard, une autre étude, obtint des résultats différents (5).

En 2004, Weedon et al. ont étudié, situé et décrit avec précision le locus mis en cause au niveau du chromosome Y (6). Il s'agirait du locus GCY, situé dans la région péricentromérique sur le bras long de ce chromosome (7). Il reste encore à déterminer le rôle précis de cette région et la manière dont elle intervient dans la détermination de la taille.

A partir de ces informations, on peut imaginer que la présence de deux chromosomes Y chez les individus XYY pourrait être responsable de la grande taille de ces patients. Actuellement aucune donnée ne permet de confirmer cette hypothèse.

DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL DES GRANDES TAILLES À L'ÂGE ADULTE (8)

Le tableau I reprend les causes principales de grandes tailles et les éléments anamnestiques, propédeutiques ou biologiques qui peuvent confirmer le diagnostic.

TABLEAU I : DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL DES GRANDES TAILLES À L'ÂGE ADULTE

Diagnostic	Clé du diagnostic
Familiale ou constitutionnelle	Histoire familiale. Examen clinique normal. Biologie sans particularité.
Déficience ou résistance aux oestrogènes. Résistance complète aux androgènes	Oestrogènes abaissés ou élevés Phénotype externe féminin sans dérivés mullériens, avec testicules normaux ectopiques. Analyse génétique
Sécrétion excessive en GH	Croissance accélérée / Phénotype acromégale IGF-1 et GH augmentés
Syndrome de Marfan	Triade symptomatique caractéristique Analyse génétique
Syndrome de Klinefelter	Hypogonadisme Corpuscules de Barr Analyse chromosomique (XXY)
XYY	Analyse génétique

QUELQUES GRANDS SYNDROMES ET REVUE DE LA LITTÉRATURE

I. Le syndrome de Klinefelter (9)

A) Généralités

Avec une prévalence de 0,1 à 0,2 % de la population générale, le syndrome de Klinefelter constitue la première cause génétique d'infertilité chez l'homme. Dans 80% des cas, ce syndrome est lié à une aberration chromosomique de type 47, XXY. Pour les 20% restants on retrouve des anomalies de sévérité plus importante, comme 48, XXXY, 48, XXYY, ..., ainsi que des mosaïques 46, XY/47, XXY. Le diagnostic est posé dans la moitié des cas dans le cadre d'un bilan de retard ou d'insuffisance de développement pubertaire. Les autres patients sont dépistés lors de consultations pour infertilité. De nombreux patients ne sont jamais diagnostiqués, en raison du peu de manifestations cliniques de cette pathologie.

B) Physiopathologie

Les anomalies chromosomiques associées à ce syndrome sont liées à une non-disjonction au cours des divisions méiotiques ou des premières mitoses de l'embryon. Ces erreurs se produisent le plus souvent au cours des méioses.

Le mécanisme reste en grande partie incompris. Au stade fœtal, le contingent de cellules germinales primordiales paraît normal, mais

dégénère de manière accélérée pendant l'enfance. On peut penser que les cellules germinales sont elles-mêmes incapables de survivre, ou que les cellules de Sertoli ne sont pas équipées pour assurer leur développement.

Le rôle du récepteur aux androgènes reste lui aussi encore à élucider. Le gène codant ce récepteur se trouve au niveau des chromosomes X. Or dans le syndrome de Klinefelter, un des deux chromosomes est inactivé dans toutes les cellules de l'organisme, et il apparaît que cette inactivation va toujours dans le même sens. En effet, le gène en question contient une séquence non codante formée d'une répétition en nombre variable de triplets de nucléotides. Cette séquence répétée présente donc un polymorphisme de longueur. Il apparaît que le chromosome porteur de la séquence la moins longue sera inactivé, et que la longueur de la séquence répétitive est directement proportionnelle à la taille de l'individu et à la fréquence de la gynécomastie.

C) Symptomatologie

La présentation clinique varie fort en fonction de l'âge du patient.

Avant la puberté, les signes sont très discrets. On peut retrouver un volume testiculaire un peu faible, ou des membres longs par rapport au tronc.

Pendant l'adolescence et à l'âge adulte, le syndrome est caractérisé par de petits testicules fermes, accompagnés des symptômes de déficience en androgènes. On retrouve fréquemment une histoire de testicules non-descendus. Ces patients présentent une haute taille, due pour la plus grande partie à la longueur de leurs jambes. Au cours de la puberté, la moitié des patients développeront une gynécomastie douloureuse bilatérale. Le risque de carcinome mammaire ne semble toutefois pas plus élevé que chez l'homme normal. Après l'âge de 25 ans, les patients non traités présentent une chute de la libido et une impuissance, ainsi qu'une pilosité peu développée. L'ostéoporose, la réduction de force musculaire, ainsi que les varices, les ulcères veineux et la pathologie thromboembolique sont associés à la déficience en androgènes. L'obésité, une diminution de la tolérance au glucose ou encore un diabète peuvent être observés. Au niveau tumoral, il a été rapporté que ces patients ont un risque plus élevé de développer une leucémie, un lymphome ou une tumeur dérivée des cellules germinales que les individus XY.

Du point de vue neuro-psychologique, ils semblent posséder un quotient intellectuel un

peu inférieur à celui de leurs proches, mais dans les limites de la normale. Il existe fréquemment un retard de langage et de difficultés d'apprentissage, une dyslexie. On retrouve aussi plus souvent une hyperactivité avec déficit attentionnel et des difficultés relationnelles durant l'enfance et l'adolescence, qui, toutefois, sont en général bien compensées à l'âge adulte, où les problèmes d'adaptation sont moindres que chez les patients 47, XYY.

Il apparaît que les patients atteints de ce syndrome présentent un risque relatif de décès de cause métabolique, cardio-vasculaire ou respiratoire significativement plus élevé que dans la population générale. Il convient toutefois de se rappeler que les 2/3 de ces patients ne sont pas détectés et, donc, peu symptomatiques (Fig.1).

D) Diagnostic

Le diagnostic peut être évoqué dès que l'on se retrouve en présence de certains signes typiques, le plus parlant d'entre eux et le plus sensible étant les testicules petits et fermes. On peut aussi suspecter le syndrome de Klinefelter dans le cadre de la mise au point d'une infertilité. Au niveau du sérum, les concentrations de testostérone diminuent dès l'âge de 15 ans pour être plus basses que la moyenne dans 80% des cas à l'âge adulte. Par contre la concentration d'œstradiol est plus élevée que dans la population générale, ainsi que les taux de LH et de FSH.

L'analyse des corpuscules de Barr est un test rapide et fiable, présentant une haute sensibilité (82%) et spécificité (95%). L'analyse chromosomique des lymphocytes confirme le diagnostic.

E) Prise en charge

Le traitement substitutif en testostérone est à mettre en place le plus rapidement possible, afin d'éviter les symptômes de la déficience en androgènes. Il a été prouvé que ce traitement initialisé au plus tôt permettait une amélioration de la qualité de vie et prévenait l'apparition de conséquences néfastes pour la santé du patient. Chez les patients souffrant de gynécomastie, la chirurgie peut être utilisée. En ce qui concerne la fertilité, l'azoospermie est quasi totale. Des grossesses ont néanmoins pu être obtenues après prélèvement de spermatozoïdes ou de spermatoïdes par ponction testiculaire, et fécondation in vitro. Le conseil génétique revêt ici toute son importance.

II. Le syndrome de Marfan

A) Généralités



Figure 1 a et Figure 1 b : Patient atteint d'un syndrome de Klinefelter. Ce patient mesure 1,90 cm.

Ce syndrome concerne une personne sur dix mille. Il se transmet de manière autosomique dominante, mais il s'agit de mutations de novo dans un quart des cas.

Le diagnostic est essentiellement clinique, reposant sur une triade caractéristique de symptômes :

- Extrémités longues et fines souvent associées à des articulations lâches et à une arachnodactylie.
- Troubles visuels associés à la luxation du cristallin.
- Anévrismes aortiques.

Au niveau squelettique on peut aussi retrouver des déformations thoraciques, de type pectus excavatum, des scolioses et cyphoses, un palais ogival, des pieds creux ou plats...

Une dilatation de la racine de l'aorte, ainsi qu'un prolapsus mitral d'évolution rapidement péjorative, font aussi partie du tableau.

De manière plus isolée, on peut également rencontrer des vergetures, des hernies inguinales et des pneumothorax spontanés.

Si la reconnaissance du syndrome de Marfan est aisée quand les trois éléments sont présents, le diagnostic clinique est souvent difficile en raison de la progressivité des symptômes, ainsi que de leur grande variabilité.

En cas de doute diagnostique, une analyse génétique peut être demandée (1), mais il faut savoir que le gène de la fibrilline étant très grand, son screening est coûteux et long.

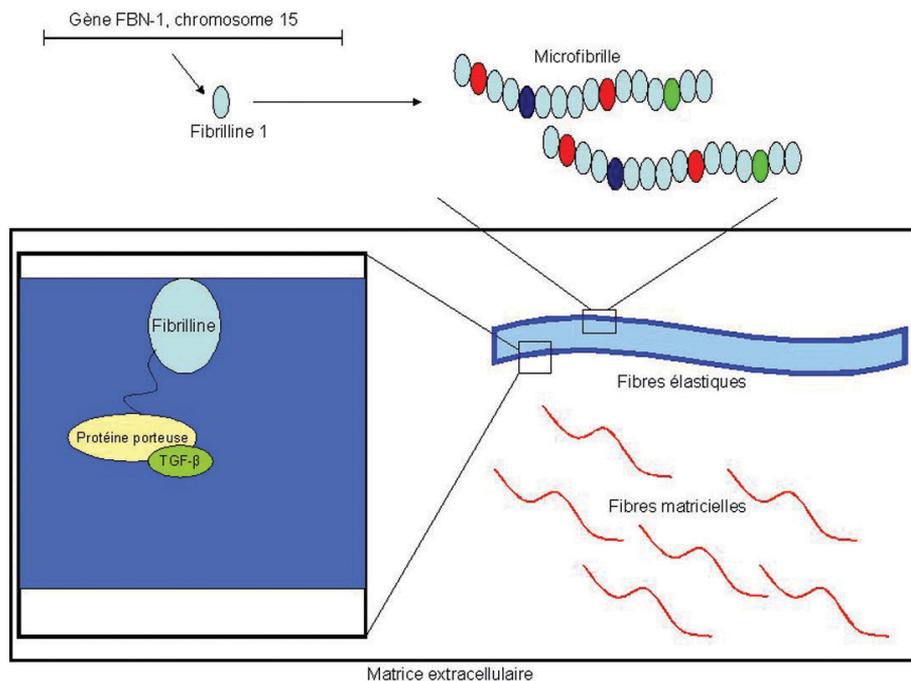


Figure 2 : Place de la fibrilline au sein de la matrice extracellulaire. Le gène FBN-1, situé sur le chromosome 15, code pour une protéine appelée fibrilline. Celle-ci, en association avec d'autres éléments, entre dans la composition des microfibrilles. Ces microfibrilles forment la base des fibres élastiques. On sait par ailleurs que la fibrilline est associée au TGF- β par le biais de sa protéine porteuse, appelée LTBP-1.

B) Caractéristiques de la taille

Ces individus présentent une taille élevée dès la naissance (53cm en moyenne). Le pic pubertaire de croissance survient avec environ deux ans d'avance par rapport à la population générale. A l'âge adulte, la taille moyenne est de 191,3cm chez l'homme, et de 175,4cm chez la femme (en l'absence de scoliose).

C) Physiopathologie (10)

Il s'agit d'une mutation du gène FBN1, situé sur le bras long du chromosome 15. Ce gène code une protéine appelée fibrilline, qui entre dans la composition des microfibrilles associées à l'élastine. Plus de 600 mutations différentes du gène FBN1 ont pu être identifiées. L'immense majorité des mutations conduit à un syndrome de Marfan plus ou moins floride, certaines pouvant par contre se traduire par d'autres phénotypes.

On peut, par exemple, trouver une prédominance des symptômes oculaires ou cardiovasculaires, un syndrome de Spritzen-Goldberg (syndrome marfanoïde avec contractures articulaires et craniosténoses) ou encore un syndrome de Weill-Marchesani (luxation du cristallin, microsphérophakie et petite taille).

Le modèle explicatif utilisé jusqu'à aujourd'hui avançait que la mutation causait une perte de la structure de la fibrilline, structure indispensable à sa fonction au sein de la matrice extracellulaire. Ce modèle ne permet toutefois pas d'expliquer l'excès de croissance des os

longs, l'altération de la croissance musculaire et le trouble du métabolisme lipidique.

Tout récemment, une étude a repris ces éléments et a avancé l'hypothèse d'une diminution de production de la fibrilline plutôt qu'une altération de sa structure.

Cette étude a également pu mettre en évidence le rôle probable de la fibrilline en tant que déterminant du réservoir de TGF β (Transforming Growth Factor β) au niveau extracellulaire. Il apparaît effectivement que l'altération de structure de la fibrilline est associée à des taux plus élevés de TGF β au niveau de la matrice extracellulaire (Fig. 2).

En bref, il faut savoir se rappeler que la recherche génétique en est à ses balbutiements, et qu'à terme, on peut espérer trouver des traitements étiologiques plutôt que symptomatologiques au syndrome de Marfan. A titre d'exemple, l'étude en question envisage pour l'avenir l'utilisation d'antagoniste au TGF β .

D) Traitement

Actuellement, le traitement de ce syndrome complexe consiste en l'administration de b-bloquants afin de diminuer ou de retarder la dilatation de l'aorte. La chirurgie apporte également une aide considérable dans le remplacement de valvules cardiaques, de la racine de l'aorte, ou encore dans le traitement de scoliose souvent fort évolutives.

III. Résistance aux androgènes

A) Généralités

Le récepteur aux androgènes (AR) est codé par un gène situé sur le chromosome X. Un défaut à ce niveau occasionne un large spectre de phénotypes, de la féminisation complète à la simple infertilité masculine. Entre ces deux pôles, on retrouve, entre autres, deux formes intermédiaires, la féminisation incomplète et le syndrome de Reifenstein. La féminisation incomplète est définie par une morphologie des organes génitaux externes féminine avec clitoromégalie et fusion postérieure des lèvres. Dans le syndrome de Reifenstein, ce sont des individus masculins qui présentent des anomalies, comme une gynécomastie et un hypospadias. Dans le cadre du diagnostic différentiel des grandes tailles, nous nous attacherons à décrire ici la résistance complète aux androgènes.

B) Symptomatologie clinique (11)

La forme complète de résistance aux androgènes est une forme fréquente de pseudo-hermaphrodisme masculin. Sa fréquence est estimée entre 1/20.000 et 1/64.000. Les signes cliniques sont caractéristiques. Le développement des seins, la physionomie et la distribution des graisses corporelles ont un aspect féminin, de telle sorte que ces individus sont considérés comme tels. La pilosité pubienne et axillaire est absente ou éparse, l'implantation des cheveux se fait comme chez la femme normale, la pilosité faciale est absente. Les organes génitaux externes sont de type féminin sans ambiguïté et d'aspect normal. Le vagin est court et à terminaison borgne. Il peut être absent ou rudimentaire.

Il n'y a pas d'organes génitaux internes d'origine mullérienne, et les gonades sont des testicules qui contiennent des cellules de Leydig normales et des tubes séminifères sans spermatogénèse. Les patients sont plus grands que la moyenne à l'âge adulte (174 cm). Le développement psychosexuel est incontestablement féminin, sur le plan du comportement, de l'aspect, et même de l'instinct maternel.

C) Complications

La complication majeure est, comme dans toute absence de descente des organes génitaux internes masculins, le risque d'apparition d'une tumeur. L'ablation des gonades est donc recommandée après la puberté chez ces individus, au vu de la féminisation correcte de ces patientes et de la rareté des tumeurs avant la puberté. Une oestrogénothérapie de substitution est ensuite nécessaire.

D) Physiopathologie

Le caryotype est 46, XY. La pathologie est liée à une mutation du gène du récepteur aux androgènes ayant pour conséquence une résistance à l'action de ceux-ci. Le gène est situé sur le chromosome X et se transmet donc avec celui-ci. Ces trois dernières années, le nombre de mutations connues du récepteur aux androgènes est passé de 374 à 605. Ce récepteur appartient à la famille des récepteurs nucléaires, comme tous les récepteurs aux stéroïdes, aux hormones thyroïdiennes, à la vitamine D, ... La mutation peut s'exprimer de différentes manières, soit par une diminution de l'affinité du récepteur, soit par une diminution du nombre de ceux-ci, ou encore par les deux phénomènes (12).

On a essayé de relier les mutations à un phénotype précis. Pour les mutations occasionnant un glissement du cadre de lecture, la gravité de la perte de fonction du gène permet de penser que ce récepteur sera tout à fait inefficace et le résultat en sera une résistance complète aux androgènes.

Par contre, pour les substitutions ponctuelles d'acides aminés, il est nettement plus difficiles d'y associer une symptomatologie précise. De petites variations de l'activité du récepteur peuvent en effet avoir des répercussions sensiblement différentes au niveau de la virilisation (13).

Au niveau biologique, la concentration en testostérone plasmatique et les taux de synthèse de la testostérone par les testicules sont normaux ou élevés. Cette production de testostérone est la conséquence de la concentration plasmatique moyenne élevée en LH, qui elle-même est due à un déficit de rétrocontrôle hypothalamo-hypophysaire provoqué par la résistance à l'action des androgènes à ce niveau. Les concentrations élevées de LH sont aussi responsables de l'augmentation de la production d'oestrogènes par les testicules.

E) Traitement

Ces individus doivent donc être castrés pour éviter le développement de tumeur, et doivent recevoir une oestrogénothérapie de substitution pour maintenir la féminisation, éviter les bouffées de chaleur et protéger les os. Les vagins peu profonds peuvent généralement être corrigés de façon chirurgicale.

IV. L'excès en hormone de croissance

A) Introduction

L'excès en GH occasionne des phénotypes différents en fonction du moment de l'apparition

de cet excès. Si celui-ci survient avant la fin de la période de croissance, et donc avant la fusion des cartilages de croissance, il aboutit à une croissance accélérée, une taille adulte plus importante que la moyenne. Si l'hypersécrétion hormonale se déroule à l'âge adulte, la taille reste normale et on parle alors d'acromégalie. Ces deux entités, décrites pour la première fois en 1886 par Pierre Marie (14), présentent par ailleurs toute une série de symptômes associés que nous décrirons ici (Fig. 3).

B) Etiologies

Dans plus de 95% des cas l'affection est causée par un adénome hypophysaire sécrétant de la GH. Ce type d'adénome peut faire partie d'un syndrome NEM1.

La production ectopique de GHRH paranéoplasique est aussi à suspecter (pancréas endocrine, carcinoïdes, pulmonaires à petites cellules,...). La sécrétion ectopique de GH est exceptionnelle.

Le diagnostic est le plus souvent posé chez des patients entre 40 et 50 ans, après 10 ans d'évolution (14). L'incidence est de 3 à 4 nouveaux patients par millions d'habitants par an. La prévalence est estimée entre 40 et 70/millions d'individus (15).

C) Symptomatologie

La symptomatologie résulte des concentrations plasmatiques élevées en GH et IGF-1.

Le tableau clinique s'installe lentement sur plusieurs années. Le patient et ses proches peuvent très bien ne pas s'apercevoir des changements subis. Il peut être intéressant de recueillir des photographies plus anciennes du patient et de les comparer.

Ces individus doivent changer de pointure pour leurs chaussures, de taille pour leurs gants et chapeaux, et ne peuvent plus porter leur alliance ou autre bague.

L'aspect de la face devient caractéristique : traits modifiés, lèvres épaissies, nez allongé et élargi, hyperostose frontale, prognathisme et malocclusion dentaire. La voix devient plus grave. La peau est grasse, la transpiration excessive. La langue aussi prend un volume plus important (Fig. 4), ainsi que les glandes salivaires, la thyroïde (goitre), le foie, la rate, le cœur... Les articulations sont augmentées de volume, voire douloureuses (15).

D) Complications

Il est acquis que la mortalité chez ces patients est plus élevée que dans la population générale. Cette mortalité est essentiellement liée aux

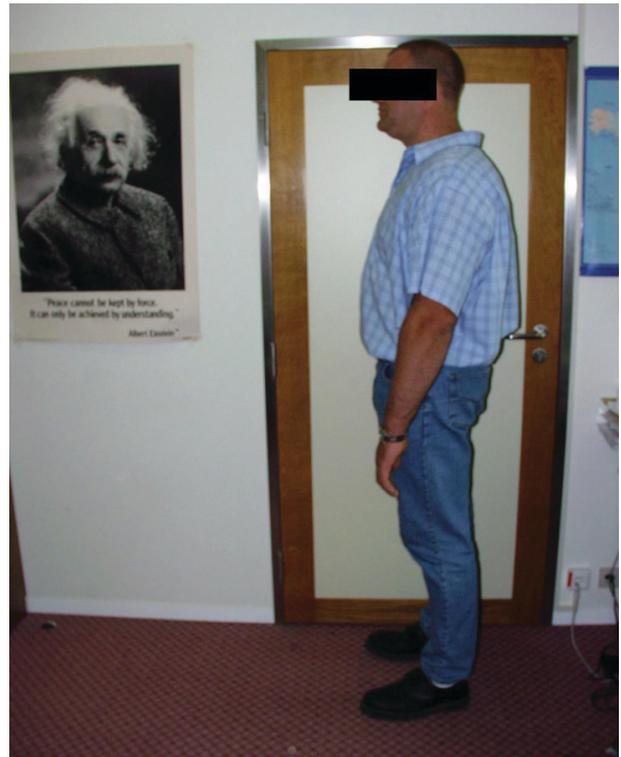


Figure 3 : Patient atteint de gigantisme.

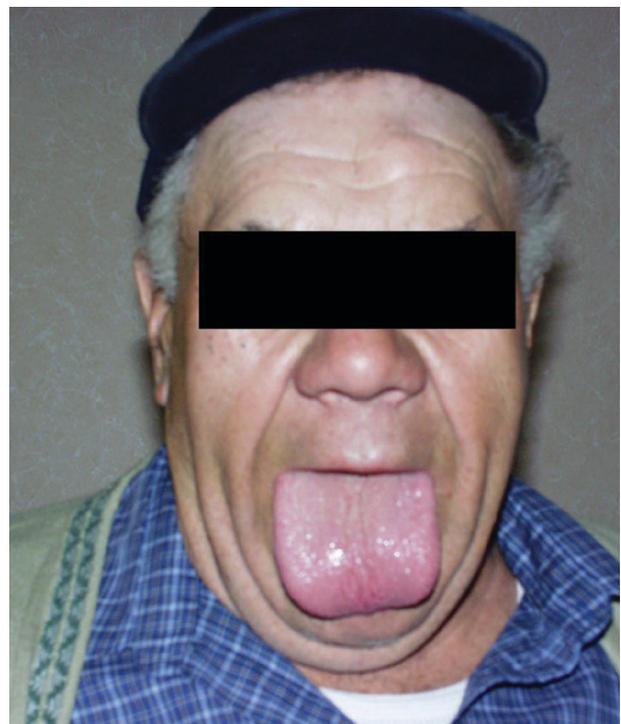


Figure 4 : Patient acromégale. Chez ce patient, on peut facilement remarquer les traits du visage qui sont épaissis, ainsi que la macroglossie.

pathologies cardiaques et respiratoires apparaissant dans le décours de l'affection.

Au niveau cardio-vasculaire, on retrouve le plus souvent une hypertrophie biventriculaire. Cette hypertrophie n'est pas occasionnée par l'hypertension ou par l'une ou l'autre complication métabolique, mais peut être aggravée par celles-ci. L'importance de la perte de fonction systolique et diastolique est variable d'un patient à l'autre, dépendant essentiellement de l'âge et de la durée de la maladie. Les autres anomalies cardio-vasculaires sont les arythmies, l'hypertension, la pathologie valvulaire, l'athérosclérose et la dysfonction endothéliale. Le traitement permet de prévenir ces problèmes.

Au niveau respiratoire, on retrouve essentiellement les apnées du sommeil (60 à 80% des cas), ainsi que des anomalies de la ventilation liées aux modifications de la cage thoracique (cyphose dorsale, thorax en tonneau).

L'intolérance au glucose, le diabète sucré et l'hypertriglycéridémie sont les anomalies métaboliques les plus fréquentes. Ces anomalies sont aussi précoces dans le développement de la maladie, et potentiellement réversibles. On retrouve aussi un hypogonadisme, une hyperphosphorémie, des concentrations élevées en vitamine D et donc une hypercalciurie, avec le risque de lithiase urinaire que cela implique.

Du point de vue néoplasique, il est clairement établi que ces patients sont plus à risque de développer des polypes du colon, et, donc à priori, une tumeur à ce niveau. Pour ce qui est des autres organes, rien n'a été formellement prouvé à ce jour.

La pathologie articulaire est clairement associée à la morbidité élevée. Elle peut théoriquement toucher tous les os, et particulièrement le squelette appendiculaire et axial. A un stade précoce, l'hypertrophie est essentiellement cartilagineuse. A ce moment, le problème est encore réversible sous traitement. Lorsque les phénomènes dégénératifs apparaissent, le traitement sera inefficace (16).

E) Diagnostic

Le meilleur test diagnostique reste la mise en évidence de niveaux élevés d'IGF-1 au niveau sanguin. Le diagnostic peut être confirmé par différents tests fonctionnels. Une HGPO ne montre pas de diminution de la concentration sanguine de GH. Elle permet aussi d'objectiver une diminution de la tolérance au glucose. Le test à la TRH provoque une riposte paradoxale en GH chez certains patients.

F) Suivi

La surveillance des différents facteurs de risque est essentielle. Il s'agit principalement de la mesure de la pression sanguine, de la glycémie et de l'hémoglobine glycosylée, de l'évaluation de la fonction pituitaire résiduelle et des apnées du sommeil.

Il convient aussi de contrôler les facteurs de risque dits modifiables, c'est à dire le tabac, les dyslipémies et l'obésité (17).

G) Traitement

Quel qu'il soit, le but du traitement choisi est de contrôler les niveaux de GH. La chirurgie est le traitement de choix chez la majorité des patients. Toutefois, la tumeur peut récidiver, ou la chirurgie peut ne pas être un moyen suffisant au contrôle de la GH, en cas de macroadénome par exemple. Le traitement préopératoire par analogue de la somatostatine permet de réduire la taille de la tumeur et améliore les résultats.

La radiothérapie peut être utilisée en cas de récurrence, ou en première intention dans les cas où la tumeur est peu opérable, du fait de sa taille ou de l'invasion des tissus avoisinants. Efficace pour réduire la taille de la tumeur, la radiothérapie est plus longue à contrôler l'hypersécrétion de GH. Cela peut prendre plusieurs années, d'où l'intérêt des traitements médicaux. Différentes classes sont ainsi disponibles.

Les agonistes dopaminergiques sont surtout utilisés en cas d'adénome mixte sécrétant également de la prolactine, ou en cas de reliquat de petite taille après chirurgie. Les agonistes de la somatostatine représentent le gold standard du traitement médicamenteux. Ils sont capables de réduire le volume tumoral chez une bonne proportion de patients, mais surtout ils contrôlent l'hypersécrétion de GH dans 65% des cas. En dépit de ces bons résultats, une bonne partie des patients atteints de cette pathologie gardent des niveaux élevés de GH.

L'arrivée des antagonistes des récepteurs à GH constitue une avancée non négligeable dans le traitement de l'acromégalie. L'indication qui semble la plus évidente est le traitement des patients déjà traités par chirurgie, réfractaires ou intolérants aux analogues de la somatostatine. Actuellement, peu de données concernant l'effet de ce traitement sur la croissance tumorale sont disponibles. Pour cette raison, les analogues de la somatostatine restent le premier choix en matière de traitement. Les avantages des antagonistes au récepteur de GH sont toutefois à ne pas négliger. Ils permettent en effet de normaliser les niveaux de IGF-1 et de corriger les anomalies métaboliques rencontrées dans l'acromégalie. Ils constituent donc une alternative

intéressante dans le traitement de l'intolérance au glucose et du diabète, pendant ou après traitement par analogues de la somatostatine par exemple (18). Cette stratégie pourrait à long terme réduire la mortalité et la morbidité.

CONCLUSION

La grande taille d'un individu, du fait de l'augmentation indéniable de celle-ci au sein de la population générale, est souvent négligée en tant que symptôme. Pourtant, une grande taille peut être le signe d'appel d'une pathologie bien spécifique. En cas de symptôme isolé, il faut pouvoir penser à la résistance complète aux androgènes, à un syndrome XYY ou encore à un syndrome de Klinefelter. Dans le cas contraire, et en fonction des symptômes associés, l'hyper-sécrétion de GH ainsi que le syndrome de Marfan sont autant de diagnostics à ne pas laisser passer. Il convient donc de garder un certain esprit critique en face de cette symptomatologie.

BIBLIOGRAPHIE

- Fonck Y, Penault-Llorca F.— Maladies génétiques, in Cotran RS, Kumar V, Collins T Ed., Robbins : anatomie pathologique. Bases morphologiques et physiopathologiques des maladies. *Piccin*, Padoue, 2000, 167-225.
- Ratcliffe S.— Longterm outcome in children of sex chromosome abnormalities. *Arch Dis Child*, 1999, **80**, 192-195.
- Griffiths A, Gelbart WM, Miller JH, Lewontin RC.— Les mutations chromosomiques, in Analyse génétique moderne. *De Boeck Université*, Paris, 2001, 235-270.
- Ellis JA, Stebbing M, Harrap SB.— Significant population variation in adult male height associated with the Y chromosome and the aromatase gene. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, **86**, 4147-4150.
- Weedon MN, Turner M, Knight B et al.— Variants in the aromatase gene on the Y chromosome are not associated with adult height or insulin resistance in a UK population. *Clin Endocrinol*, 2003, **59**, 175-179.
- Kirsch S, Weiss B, Zumbach K et al.—Molecular and evolutionary analysis of the growth controlling-region on the human Y chromosome. *Human Genetics*, 2004, **114**, 173-181.
- Kirsch S, Weiss B, Kleiman S et al.—Localisation of the Y chromosome stature gene to a 700kb interval in close proximity to the centromere. *J Med Genet*, 2002, **39**, 507-513.
- Reiter EO, Rosenfeld RG.— Normal and aberrant growth, in Larsen P, Kronenberg H, Melmed S, Polonsky K Ed., Williams textbook of endocrinology. *Saunders*, Philadelphia, 2002, 1003-1114.
- Lanfanco F, Kamischke A, Zitzmann M et al.— Klinefelter's syndrome. *Lancet*, 2004, **364**, 273-283.
- Byers PH.— Determination of the molecular basis of Marfan syndrome : a growth industry. *J Clin Invest*, 2004, **114**, 161-163.
- Wilson JD, Griffin JE.— Anomalies de la différenciation sexuelle, in Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL Ed., Harrison 15e édition : Principes de médecine interne. *Flammarion*, Paris, 2002, 2172-2184.
- Mc Phaul MJ.— Molecular defect of the androgen receptor. *Recent Prog Horm Res*, 2002, **57**, 181-194.
- Mc Phaul MJ.— Androgen receptor mutations and androgen insensitivity. *Mol Cell Endocrinol*, 2002, **194**, 85-94.
- Beckers A, Stevenaert A.— Pituitary Adenomas : pathology, physiology, symptomatology, treatment. *Graph-Med Ltd*, 2003.
- Melmed S, Kleinberg D.— Anterior pituitary, in Larsen P, Kronenberg H, Melmed S, Polonsky K Ed., Williams textbook of endocrinology. *Saunders*, Philadelphia, 2002, 177-279.
- Colao A, Ferone D, Marzullo P et al.— Systemic complications of acromegaly: Epidemiology, pathogenesis and management. *Endocr Rev*, 2004, **25**, 102-152.
- Biochemical assessment and long-term monitoring in patients with acromegaly : statement from a joint consensus conference of the growth hormone research society. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, **89**, 3099-3102.
- Paisley AN, Trainer PJ.— Medical treatment in acromegaly. *Curr Opin Pharmacol*, 2003, **3**, 672-677.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Professeur Albert Beckers Service d'Endocrinologie clinique, CHU Sart Tilman, Liège, Belgique.
email : ALBERT.BECKERS@chu.ulg.ac.be