

**UNIVERSITE de CAEN**

-----

**FACULTE de MEDECINE**

Année 2011

N°

**THESE POUR L'OBTENTION**  
**DU GRADE DE DOCTEUR EN MEDECINE**

Présentée et soutenue publiquement

Par

Monsieur Robert CHHUOR

Né le 16 Janvier 1981 à Phnom Penh (Cambodge)

TITRE DE LA THESE :

Diplégie Laryngée dans l'acromégalie: revue de la littérature à  
propos d'un cas clinique

**Président :** **Monsieur le Professeur Sylvain Moreau**

Membres : Monsieur le Professeur Emmanuel Babin

Monsieur le Professeur Yves Reznik

Madame le Docteur Houria Faict, « Directeur de thèse »

**UNIVERSITE DE CAEN**

**FACULTE DE MEDECINE**

**Année Universitaire 2010 - 2011**

**Doyen**

Professeur J.L. GERARD

**Assesseurs**

Professeur D. AGOSTINI

Professeur P. DELAMILLIEURE

Professeur G. DEFER

**Secrétaire Générale**

Madame C. CARRE

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS**

M.	<b>AGOSTINI Denis</b>	Biophysique
M.	<b>ALVES Arnaud</b>	Chirurgie digestive
M.	<b>BABIN Emmanuel</b>	Oto-Rhino-Laryngologie
M.	<b>BALEYTE Jean-Marc</b>	Pédopsychiatrie
M.	<b>BENATEAU Hervé</b>	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
M.	<b>BENSADOUN Henri</b>	Urologie
M.	<b>BOUVARD Gérard</b>	Biophysique
Mme	<b>BRAZO Perrine</b>	Psychiatrie d'adultes
M.	<b>BROUARD Jacques</b>	Pédiatrie
M.	<b>BUSTANY Pierre</b>	Pharmacologie
Mle	<b>CHAPON Françoise</b>	Histologie, Embryologie
M.	<b>CHARBONNEAU Pierre</b>	Réanimation médicale
Mme	<b>CHICHE Laurence</b>	Chirurgie digestive
Mme	<b>EMERY Evelyne</b>	Neurochirurgie
M.	<b>COMPERE Jean-François</b>	Chirurgie maxillo-faciale et Stomatologie
M.	<b>COQUEREL Antoine</b>	Pharmacologie
M.	<b>COURTHEOUX Patrick</b>	Radiologie et imagerie médicale
M.	<b>DAO Manh Thông</b>	Hépatologie-Gastro-Entérologie
M.	<b>DEFER Gilles</b>	Neurologie
M.	<b>DELAMILLIEURE Pascal</b>	Psychiatrie d'adultes
M.	<b>DENISE Pierre</b>	Physiologie
M.	<b>DERLON Jean-Michel</b>	Neurochirurgie
Mme	<b>DOLLFUS Sonia</b>	Psychiatrie d'adultes
M.	<b>DREYFUS Michel</b>	Gynécologie-Obstétrique
M.	<b>DU CHEYRON Damien</b>	Réanimation médicale
M.	<b>DUHAMEL Jean-François (en surnombre)</b>	Pédiatrie
M.	<b>FELLAHI Jean-Luc</b>	Anesthésiologie et Réanimation médicale
M.	<b>FREYMUTH François(en surnombre)</b>	Bactériologie, Virologie
Mme	<b>GALATEAU Françoise</b>	Anatomie Pathologique
M.	<b>GERARD Jean-Louis</b>	Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale
M.	<b>GROLLIER Gilles</b>	Cardiologie
M.	<b>GUILLOIS Bernard</b>	Pédiatrie
M.	<b>HAMON Martial</b>	Cardiologie
Mme	<b>HAMON Michèle</b>	Radiologie et Imagerie médicale

M.	<b>HANOUZ Jean-Luc</b>	Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale
M.	<b>HERLICOVIEZ Michel</b>	Gynécologie et Obstétrique
M.	<b>HERON Jean-François</b>	Cancérologie
M.	<b>HULET Christophe</b>	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M.	<b>HURAUULT de LIGNY Bruno</b>	Néphrologie
M.	<b>ICARD Philippe</b>	Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire
Mme	<b>JOLY-LOBBEDEZ Florence</b>	Cancérologie
Mme	<b>KOTTLER Marie-Laure</b>	Département Génétique et reproduction
M.	<b>LAUNOY Guy</b>	Epidémiologie, Economie de la santé et prévention
M.	<b>LE COUTOUR Xavier</b>	Epidémiologie, Economie de la santé et prévention
Mme	<b>LE MAUFF Brigitte</b>	Immunologie
M.	<b>LECLERCQ Roland</b>	Microbiologie
M.	<b>LEPORRIER Michel</b>	Hématologie et transfusion
M.	<b>LEROY Dominique</b>	Dermatologie-Vénérologie
M.	<b>LEROY François</b>	Rééducation fonctionnelle
M.	<b>LETELLIER Philippe (en surnombre)</b>	Médecine interne
M.	<b>LETOURNEUX Marc</b>	Médecine du Travail
M.	<b>MAIZA Dominique</b>	Chirurgie vasculaire
M.	<b>MALLET Jean-François</b>	Chirurgie infantile
M.	<b>MANRIQUE Alain</b>	Biophysique et Médecine nucléaire
M.	<b>MARCELLI Christian</b>	Rhumatologie
M.	<b>MASSETTI Massimo</b>	Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire
M.	<b>MAUREL Jean</b>	Chirurgie Générale
M.	<b>MAZOYER Bernard</b>	Radiologie et Imagerie Médicale
M.	<b>MILLIEZ Paul</b>	Cardiologie
M.	<b>MOREAU Sylvain</b>	Anatomie/Oto-Rhino-Laryngologie
M.	<b>MOURIAUX Frédéric</b>	Ophthalmologie
M.	<b>NORMAND Hervé</b>	Physiologie
Mme	<b>PIQUET Marie-Astrid</b>	Nutrition
M.	<b>RAVASSE Philippe</b>	Chirurgie Infantile
M.	<b>REIMUND Jean-Marie</b>	Hépatogastroentérologie
M.	<b>REZNIK Yves</b>	Endocrinologie
M.	<b>ROUPIE Eric</b>	Thérapeutique
M.	<b>ROUSSELOT Pierre (en surnombre)</b>	Anatomie Pathologique
M.	<b>RYCKELYNCK Jean-Philippe</b>	Néphrologie
M.	<b>TROUSSARD Xavier</b>	Hématologie
Mme	<b>VABRET Astrid</b>	Bactériologie - Virologie
M.	<b>VALDAZO André (en surnombre)</b>	Oto-Rhino-Laryngologie
M.	<b>VERDON Renaud</b>	Maladies infectieuses
M.	<b>VIADER Fausto</b>	Neurologie
M.	<b>VIELPEAU Claude (en surnombre)</b>	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
M.	<b>VON THEOBALD Peter</b>	Gynécologie et Obstétrique
M.	<b>ZALCMAN Gérard</b>	Pneumologie

### **PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE**

M. LUET Jacques

### **PROFESSEUR ASSOCIE de Médecine générale**

Mme SAMUELSON Marianne

Médecine Générale (Cherbourg)

### **PRAG**

Mme LELEU Solveig

**UNIVERSITE DE CAEN**

**FACULTE DE MEDECINE**

Année Universitaire 2010 - 2011

**MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS**

M.	<b>ALLOUCHE Stéphane</b>	Biochimie et Biologie Moléculaire
Mle	<b>BENHAIM Annie</b>	Biologie Cellulaire
M.	<b>BESNARD Stéphane</b>	Physiologie
M.	<b>BIENVENU Boris</b>	Médecine interne
M.	<b>CATTOIR Vincent</b>	Bactériologie-Virologie
Mme	<b>CLIN-GODARD Bénédicte</b>	Médecine et santé au travail
M.	<b>CONSTANS Jean-Marc</b>	Radiologie et Imagerie Médicale - option biologique
M.	<b>COULBAULT Laurent</b>	Biochimie et Biologie moléculaire
M.	<b>CREVEUIL Christian</b>	Informatique Médicale
Mme	<b>DEBOUT Claire</b>	Histologie, embryologie, cytogénétique
Mme	<b>DEBRUYNE Danièle</b>	Pharmacologie fondamentale
Mme	<b>DENIS Isabelle</b>	Biologie du Développement et de la reproduction
Mme	<b>DERLON Annie</b>	Hématologie
Mme	<b>DUHAMEL Chantal</b>	Parasitologie
M.	<b>ETARD Olivier</b>	Physiologie
M.	<b>GUILLAMO Jean-Sébastien</b>	Neurologie
Mme	<b>GUITTET-BAUD Lydia</b>	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M.	<b>LANDEMORE Gérard</b>	Histologie, embryologie, cytogénétique
Mme	<b>LAROCHE Dominique</b>	Biophysique et traitement de l'image
Mme	<b>LECHAPT ép. ZALCMAN Emmanuèle</b>	Cytologie et Histologie
Mme	<b>LELONG-BOULOUARD Véronique</b>	Pharmacologie fondamentale
Mme	<b>LEPORRIER Nathalie</b>	Génétique
Mme	<b>LEVALLET Guénaëlle</b>	Cytologie et Histologie
M.	<b>MITTRE Hervé</b>	Biologie cellulaire
M.	<b>PARIENTI Jean-Jacques</b>	Biostatistiques, Infor. Médicale et Tech. de Communication
M.	<b>SESBOUE Bruno</b>	Physiologie
Mme	<b>SZERMAN-POISSON Ethel</b>	Biologie du Développement et de la Reproduction
M.	<b>VERGNAUD Michel</b>	Bactériologie, Virologie
Mme	<b>VERNEUIL Laurence</b>	Dermatologie

**Maître de Conférence Associé de Médecine générale**

Mme	<b>AULANIER Sylvie</b>	Médecine générale (LE HAVRE)
Mr	<b>ROBERT Jean-Charles</b>	Médecine générale (Villers sur Mer)

A ma Léa,

Merci pour la joie que tu m'apportes et pour ton soutien dans les moments difficiles.

Je t'aime

A mon père, à ma mère,

Merci pour votre Amour, votre confiance et vos soutiens.

Au ma sœur et mes frères : Thyda, Virak et Vithaya,

A Pierre et à mon futur premier neveu en Juillet,

« La joie d'une grande famille ».

A Srey Leak, Collin, Thry,

A ma famille du Cambodge, du Canada et des Etats-Unis.

A la mémoire de mes grands parents.

Au ptit Pierre, Louis, Prune et Achille.

Aux Mary : à Anne-Marie et à Didier qui ont m'ouvert la porte de leur maison. A Hélène et Julien, Romain et Marion, et à Thibaut.

A mes amis parisiens et caennais.

A mon jury de thèse,

A Monsieur le Professeur Sylvain Moreau,

Vous avez accepté de présider cette thèse,

Tout au long de mon internat, j'ai pu bénéficier de vos conseils et de votre aide.

Veillez trouver ici l'expression de ma profonde gratitude.

A Monsieur le Professeur Emmanuel Babin,

Vous avez accepté de siéger dans mon jury de thèse,

Votre relation de qualité avec les patients est un exemple pour moi dans l'exercice de la médecine,

Votre rigueur scientifique, votre dextérité chirurgicale, l'envie de partager votre savoir représentent des leçons d'une école d'excellence,

Veillez accepter ici mes remerciements pour votre enseignement au cours de mon internat.

A Monsieur le Professeur Yves Reznik,

Vous me faites l'honneur de siéger dans mon jury de thèse,

Trouvez ici l'expression de toute ma reconnaissance.

A Madame le Docteur Houria Faict,

Vous me faites l'honneur de diriger cette thèse,

Vous avez su être disponible et m'encadrer dans mon travail,

J'ai beaucoup appris tant sur le plan chirurgical que sur le plan humain lors de mon semestre à  
Lisieux,

Je prends conscience aujourd'hui de la chance d'avoir fait votre connaissance et d'avoir  
bénéficié de votre enseignement.

Recevez mes remerciements et mon amitié les plus sincères.

A Monsieur le Docteur Arnaud Béquignon,

Ta rigueur m'a aidé dans mes premiers pas dans la spécialité,

Je t'en remercie.

A Monsieur le Docteur Eric Edy,

Tu as réussi à guider mes premiers pas dans la spécialité,

Ton enseignement sur la chirurgie endonasale et le vestibule m'est précieux,

Je t'en remercie.

A Monsieur le Docteur Martin Hitier,

Tu es l'exemple même de la rigueur, de la patience et de la persévérance.

Ton enseignement sur la chirurgie otologique, la microchirurgie et l'anatomie m'est cher.

Merci.

A mes chefs : David, alias « Georges », Vincent, Julien, Renaud, Philippe

A mes co-internes,

Aurélien, Marjo, les 2 Laetitia, François, Julie, Florence et Ludovic pour son aide.

A tous les amis de l'internat,

Aux attachés du service,

Au personnel du Laboratoire d'Anatomie,

A tout le personnel des services hospitaliers dont j'ai été l'interne, une mention particulière aux services d'ORL 14 du bloc opératoire, d'hospitalisation et de consultation.

## TABLE DES MATIERES

I.	INTRODUCTION .....	1
II.	ACROMEGALIE.....	3
	1. Epidémiologie .....	3
	2. Physiopathogénie de l'acromégalie.....	3
	a) Régulation physiologique de la sécrétion de la GH .....	3
	b) Régulation hormonale de la GH et de l'IGF-I dans l'acromégalie .....	5
	3. Anatomopathologie de l'acromégalie .....	6
	4. Diagnostic.....	8
	a) Clinique .....	8
	b) Examens complémentaires .....	14
	i. Biologie .....	14
	ii. Génétique .....	16
	iii. Imagerie.....	17
	5. Traitement .....	21
	a) Chirurgie.....	22
	b) Médical.....	23
	c) Radiothérapie .....	24
	d) Surveillance .....	26
	e) Indications thérapeutiques.....	27

III.	DIPLEGIE LARYNGEE ET ACROMEGALIE .....	31
	1. Le larynx .....	31
	a) Rappel de l'anatomie descriptive et fonctionnelle du larynx .....	31
	i. Armature cartilagino-ligamentaire .....	32
	ii. Musculature intrinsèque et extrinsèque du larynx.....	35
	iii. Configuration interne .....	39
	iv. Les espaces graisseux du larynx.....	41
	v. Vascularisation laryngée .....	41
	vi. Innervation laryngée.....	42
	vii. Rapports anatomiques du larynx .....	42
	b) Histologie du larynx .....	43
	2. Localisations laryngées de l'acromégalie.....	46
	3. Hypothèses étiopathogéniques de la diplégie laryngée dans l'acromégalie.....	48
IV.	CAS CLINIQUE .....	50
V.	REVUE DE LA LITTERATURE.....	62
VI.	INTERET DU TRAVAIL :	
	RELATION ETROITE ENTRE ORL ET ENDOCRINOLOGUES .....	68
	1. Dépistage d'une manifestation laryngée de l'acromégalie par l'endocrinologue .....	68
	2. Conduite à tenir du médecin ORL devant une diplégie laryngée : les signes d'appel devant faire évoquer l'acromégalie .....	69
VII.	CONCLUSION .....	72
VIII.	REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES .....	73

## ABREVIATIONS

AD : Agonistes Dopaminergiques  
AVC : Accident Vasculaire Cérébral  
CPAP: Continuous Positive Airway Pressure  
ECG : ElectroCardioGramme  
EMG : EléctroMyoGramme  
DL : Diplégie Laryngée  
GH : Growth Hormone  
GHRH: Growth-Hormone-Releasing Hormone  
HbA1C : Hémoglobine glycosylée ou glyquée (fraction HbA1C)  
HTA : HyperTension Artérielle  
HTE : Hyo-Thyro-Epiglottique  
IGF-I: Insulin-like Growth Factor-I  
IRM : Imagerie par Résonance Magnétique  
NEM1 : Néoplasie Endocrinienne Multiple de type I  
NR : Nerf Récurrent  
NLS : Nerf Laryngé Supérieur  
PPC : ventilation à Pression Positive Continue  
PRL: PRoLactine  
TDM: TomoDensitoMétrie  
TSH: ThyroStimuline Hormone  
T1g: séquence spin echo T1 après injection de gadolinium  
SA : Analogues de la Somatostatine  
SAS : Syndrome d'Apnée du Sommeil  
SAOS : Syndrome d'Apnée Obstructif du Sommeil  
VAS : Voies Aériennes Supérieures  
VAI : Voies Aériennes Inférieures  
VEMS : Volume Expiratoire Maximum Seconde

## I. INTRODUCTION

L'acromégalie est une maladie rare dont la prévalence se chiffre en moyenne à 60 cas par millions d'habitants (40). Elle se définit comme une production excessive d'hormones de croissance par l'adénome hypophysaire somatotrope dans la majorité des cas (51). Elle génère une infiltration et un élargissement des organes. La diplégie laryngée dans l'acromégalie est une entité exceptionnelle et peut être source d'errance diagnostique. Sa connaissance doit permettre d'éviter les investigations iatrogènes et de proposer au patient un traitement étiologique précoce.

En effet, l'examen clinique est primordial. Le syndrome dysmorphique et les doléances laryngées chroniques doivent faire rechercher des antécédents de syndrome d'apnée du sommeil, de goitre, de diabète et d'hypertension artérielle et poser l'indication de la laryngoscopie de première intention. Celle-ci sera réalisée sous anesthésie générale sous contrôle microscopique. Les signes endoscopiques ne sont pas pathognomoniques. En effet, la muqueuse est saine tandis que le larynx myxoédémateux est induré à des degrés variables. L'hypercalcémie peut être un signe d'appel d'acromégalie. La tomodensitométrie cervicothoracique, réalisée dans le bilan d'une diplégie laryngée, peut montrer un incidentalome de la selle turcique et des calcifications des cartilages laryngés.

Le mécanisme de la diplégie laryngée dans l'acromégalie reste très discuté.

L'observation clinique originale nous permet de comprendre combien l'anamnèse est un élément fondamental de l'orientation diagnostique.

La revue de la littérature de cette entité permet de souligner l'importance de la collaboration entre les médecins ORL et les endocrinologues.

On exposera dans un premier temps la prise en charge diagnostique et thérapeutique de l'acromégalie. L'anatomie particulière du larynx dans cette pathologie sera ensuite détaillée. La diplégie laryngée dans l'acromégalie sera illustrée d'une observation originale et comparée à la revue de la littérature. Enfin, ce travail s'attachera à montrer l'importance de la collaboration entre les médecins ORL et les endocrinologues.

## II. ACROMEGALIE

### 1. Epidémiologie

L'acromégalie est une pathologie rare. Son incidence est estimée à 5 cas par million par an (51). Sa prévalence se chiffre en moyenne à 60 cas par millions d'habitants. Le sex ratio est de un. Il existe peu de données sur la variation raciale (40). L'acromégalie est souvent diagnostiquée tardivement en raison de son caractère insidieux, en moyenne vers l'âge de 40 ans. Le délai entre les premiers symptômes constatés par le patient et le diagnostic posé par le médecin s'échelonne entre 4 à 10 ans (19, 40, 51). L'espérance de vie est réduite de dix années par rapport à la population générale (30).

### 2. Physiopathologie de l'acromégalie

L'acromégalie est caractérisée par une production excessive de GH. Il s'agit de l'hypothèse émise par Harvey Cushing en 1909 (49). Elle est responsable d'une acquisition progressive d'un syndrome dysmorphique prédominant à la face et aux extrémités et de manifestations systémiques.

#### a) Régulation physiologique de la sécrétion du GH (*figure 1*)

L'hypophyse est divisée en deux régions, totalement différentes dans leur embryologie, leur anatomie et leur physiologie: l'antéhypophyse et la posthypophyse (24). L'antéhypophyse est composée de 5 contingents de cellules épithéliales endocrines dont plus de 50% sont des cellules somatotropes (51). Celles-ci sécrètent principalement le GH et une partie d'IGF-I (24, 51). Leur synthèse est stimulée par le GHRH hypothalamique et la ghréline d'origine intestinale. Par contre, la somatostatine hypothalamique inhibe leur sécrétion. Les glucocorticoïdes peuvent inhiber ou stimuler la sécrétion de GH (24). Celle-ci est pulsatile. On note une décharge sécrétoire surtout la nuit et des creux pendant la journée en

fonction de l'âge, du sexe, de la nutrition et du stress du sujet (24,51). L'hypoglycémie et le stress augmentent leur sécrétion. L'hormone de croissance est donc anabolisante par la synthèse de protéines dans les muscles, hyperglycémiant par la stimulation de la néoglucogénèse et lipolytique (24).

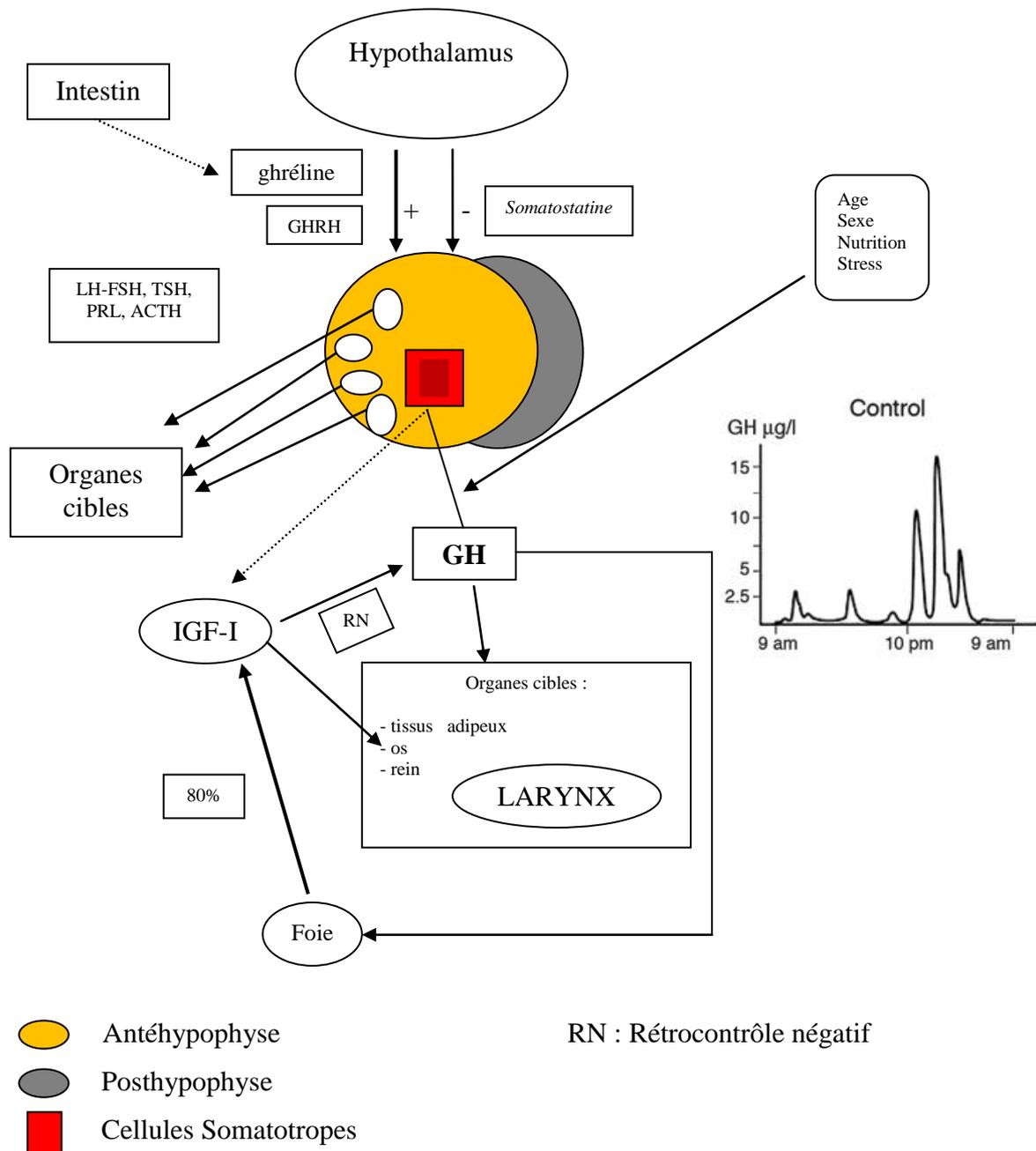


Figure 1 : Régulation normale de la sécrétion du GH et cycle nyctémérale du GH (19)

Les autres cellules de l'antéhypophyse produisent d'autres hormones telles LH, FSH, la prolactine, l'ACTH qui vont agir sur des organes cibles spécifiques. Le foie, le tissu adipeux, l'os, le rein et le larynx ont des récepteurs aux GH. Les hépatocytes synthétisent 80% d'IGF-I de l'organisme. Ils jouent un rétrocontrôle négatif sur la production du GH hypophysaire (51). L'hormone de croissance via l'IGF-I joue également un rôle anabolique important sur l'os.

#### b) Régulation hormonale du GH et de l'IGF-I dans l'acromégalie

L'hypersécrétion hormonale peut être d'origine hypophysaire dans plus de 98% des cas ou extrahypophysaire (3). L'adénome hypophysaire représente 15% de toutes les tumeurs intracrâniennes (51). L'excès de sécrétion de GH provient de l'adénome somatotrope qui peut être pur dans 60% des cas ou mixte (51). Il représente 20% de tous les adénomes hypophysaires (47). Sa pathogénèse est controversée. Il serait dû à un dérèglement de l'hypothalamus qui sécrète le GHRH de façon exagérée (21). De plus, le cycle nyctéméral pulsatile du GH est aboli (*figure 2*). Dans le cas d'un adénome mixte, il existe une sécrétion synchrone de PRL dans 25% des cas ou de TSH plus rarement ou encore d'ACTH exceptionnellement (19, 21).

Trois formes d'adénomes sont décrites dans la littérature. La première peut être silencieuse, autrement dit absente de manifestation clinique de l'hypersécrétion de GH et d'IGF-I (21). Dans la majorité des cas, il s'agit d'une tumeur bénigne. Néanmoins, il peut être le siège de métastases d'un carcinome de façon exceptionnellement (22 cas publiés) (21,47). Enfin, l'acromégalie peut s'associer à des syndromes génétiques dans moins 5% des cas (51). La plus connue est la Néoplasie Endocrinienne Multiple de type 1 (NEM1) qui associe une hyperparathyroïdie, des tumeurs neuroendocrines digestives (gastrinomes, insulinomes) et un adénome surrénalien. On citera, à titre anecdotique, le syndrome de McCune-Albright et le complexe de Carney (3).

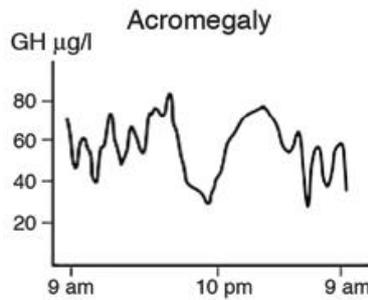


Figure 2 : Cycle nyctémérale pulsatile du GH aboli dans l'acromégalie (19)

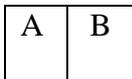
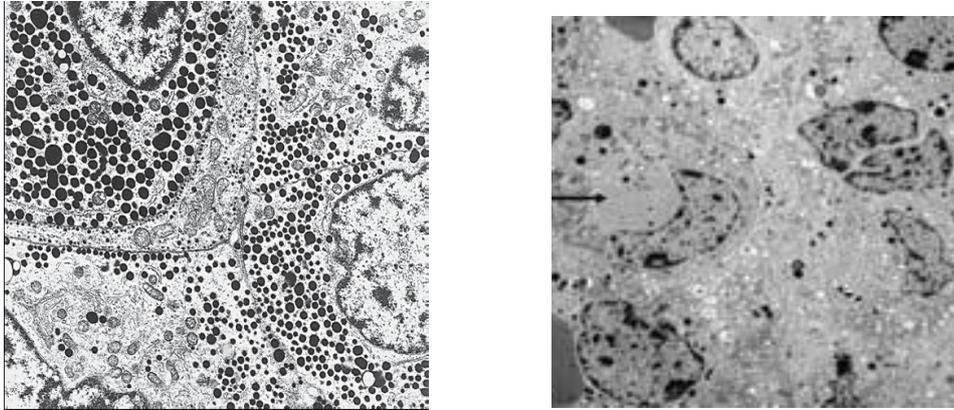
L'origine extrahypophysaire est exceptionnelle. Elle peut être hypothalamique ou périphérique. Dans ce dernier cas, on peut citer les tumeurs endocrines du pancréas et les tumeurs bronchiques de type carcinoïde (19, 45).

### 3. Anatomopathologie de l'acromégalie

Dans les préparations histologiques, on distingue deux types de cellules de l'antéhypophyse en fonction du contenu de leur cytoplasme. Les cellules acidophiles, colorées en rouge, sécrètent soit le GH soit la PRL et les basophiles (24). Des colorations plus spécifiques permettent de différencier les cellules à GH et à PRL. Ainsi, dans une coupe colorée selon la méthode tétrachromique de Herlant, les cellules à GH sont oranges et les cellules à prolactine sont rouges (24). L'ultrastructure cellulaire et surtout l'aspect des grains permettent aussi d'identifier les cellules et leur sécrétion. Les cellules chromophobes sont anecdotiques.

Dans les adénomes purs hypophysaires à GH, on distingue histologiquement deux types de cellules en fonction de la production cytoplasmique des granulations (*figure 3*) (41,47). Les premières représentent de larges cellules à cytoplasme éosinophile montrant de considérables granulations. Leur noyau est ovale et central. Elles ressemblent aux cellules

normales somatotropes. Les secondes sont caractérisées par leurs noyaux excentrés et par la présence paranucléaire de structures éosinophiles appelées les corps fibreux (47).



*Figure 3: 2 types de cellules d'un adénome hypophysaire somatotrope pur (47)*

A : Cellules densément granulées, volumineuses, à cytoplasme éosinophile et à noyau central

B : Cellules peu granulées, à noyau périphérique

La distinction est important à connaître en raison de l'impact thérapeutique. En effet, les adénomes comportant majoritairement de cellules pauvres en granulations cytoplasmiques semblent être plus agressifs. Ils sont diagnostiqués en moyenne plus tôt. Leurs taux de GH sont plus élevés. On constate plus souvent une extension suprasellaire et un envahissement du sinus caverneux. Par contre il n'a pas été retrouvé de différence significative entre les taux de guérison et de survie des deux types d'adénomes. Ceux comportant des cellules riches en contenu cytoplasmique répondent mieux au traitement par sandostatine en traitement postopératoire (47).

Les adénomes mixtes à PRL et au GH comportent deux populations cellulaires distinctes. Les cellules à PRL ressemblent aux cellules densément granulées de GH. Leur sécrétion de granules est variable en taille et en quantité (41, 47).

#### 4. Diagnostic

Le diagnostic positif repose sur le dosage biochimique de GH et d'IGF-I. Les données cliniques et radiologiques permettent d'orienter le diagnostic et le traitement.

##### a) Clinique

Les manifestations cliniques sont insidieuses et le diagnostic d'acromégalie est porté tardivement dans un délai moyen de 10 ans. Elles sont marquées par le syndrome dysmorphique et les atteintes multisystémiques qui font la gravité de la maladie. Pierre Marie fut le premier à décrire de façon précise l'acromégalie en 1886 (49).

##### i. Le syndrome dysmorphique

Il est présent chez 98% des patients. Cependant il a attiré l'attention des médecins dans seulement 13% des cas. Le visage et les extrémités (les mains et les pieds) représentent les deux localisations de prédilection à examiner chez un patient suspect d'acromégalie.

En effet, le visage est caractéristique : les traits du visage sont marqués, le nez épaté. Les pommettes saillantes, le front bombé (hypertrophie des sinus frontaux), le prognathisme et les troubles orthodontaires sont l'expression d'une formation osseuse excessive du squelette craniofaciale (3,19,49). Au niveau pharyngé, il est classiquement observé une hypertrophie de la muqueuse du palais osseux (*figure 4*) et du pharynx, une macroglossie, une rhinite hormonale (64).



*Figure 4 : Hypertrophie de la muqueuse du palais osseux (64)*

L'aspect des extrémités est la conséquence d'une infiltration des tissus mous et de la croissance excessive des os et du cartilage (3) : les doigts et les orteils sont boudinés. Les patients ne portent plus leur alliance ou doivent changer de pointure de leur chaussure (3, 19). Pour certains, le « signe de l'anneau manquant » peut servir de test de dépistage (en partant de l'hypothèse que les personnes mariées portent toutes leur alliance (43)).

ii. Les atteintes multi-systémiques de l'acromégalie

Les atteintes cardiovasculaires et respiratoires font la gravité de cette maladie. Les taux de mortalité sont respectivement 60% et 25% (30). Le taux de mortalité par atteinte néoplasique est estimé à 15% (26). La métaanalyse de Dekkers montre un taux plus élevé de mortalité par rapport à la population générale toutes causes confondues, même après traitement chirurgical (27). Le taux de GH élevé, l'hypertension artérielle et la présence de cardiopathie représentent les facteurs de mauvais pronostic de la maladie (26).

- *Atteinte respiratoire*

Le risque de décès par atteinte ventilatoire chez un acromégale est trois fois plus élevé par rapport à un sujet sain (26, 30, 56). Chaque niveau du système respiratoire peut être atteint: des sinus aux alvéoles en passant par le larynx (30). L'obstruction extra-pulmonaire (pharynx, larynx et trachée) représente entre 30% (56) et 50% (68) des cas. Contrairement aux autres complications de la pathologie, l'atteinte respiratoire peut faire errer le praticien dans sa démarche diagnostique (30).

On identifie deux entités bien connues de l'acromégalie : le syndrome d'apnée du sommeil (SAS) et l'atteinte pulmonaire pure (68). La localisation laryngée, moins fréquente, sera développée dans le chapitre III.

Le SAS affecte entre 60% et 80% des patients qui sont majoritairement des hommes (19, 26). Depuis la sensibilisation croissante des praticiens au SAS, sa prévalence chez les acromégales est passée de 20% dans les années 1980 à 70% dans ces dernières années (30). L'origine obstructive est retrouvée dans la majorité des cas (21, 30, 36). En effet, l'obstruction s'explique par l'hypertrophie des tissus mous et osseux craniofaciaux (palais, uvule palatin, macroglossie, paroi pharyngée, maxillaire et mandibule) (2, 19, 30). Il s'y associe à cet obstacle dans 20% des cas un goitre multihétéronodulaire compressif (30). L'obésité est un cofacteur à rechercher systématiquement. La symptomatologie est identique à celle de la population normale. Dans la série de Weiss et al., 78% des patients présentent une dyspnée (26). Le SAS prédispose aux complications cardiovasculaires (21, 26, 30) . Quarante à soixante pour cent des sujets avec SAS présentent une hypertension artérielle (30). Quarante à soixante pour cent des sujets avec HTA présentent un SAS. On décrit trois facteurs prédictifs au développement du SAS : les niveaux de GH et d'IGF-I, l'âge et les circonférences du cou et des doigts (30). Il n'existe pas de corrélations entre le niveau hormonal et la sévérité du SAS (30). Enfin, de nombreux auteurs sont convaincus de la

rémission du SAS après le traitement de l'acromégalie. Si le SAS persiste, il convient d'autres facteurs favorisant tels l'obésité (14, 56).

Au niveau pulmonaire, il est constaté une pneumomégalie par augmentation en nombre et en volume des alvéoles (30).

- *Atteinte cardiovasculaire*

L'hypertension artérielle (HTA) et la cardiomyopathie sont les deux anomalies souvent observées (19, 26). Le délai moyen entre le diagnostic d'acromégalie et l'atteinte cardiaque est de 15 ans (26).

En effet, 20% à 50% des patients présentent une HTA (19). Il s'agit d'un facteur majeur à considérer dans le développement de la cardiopathie. En effet, environ 51% des patients qui présentent une HTA présentent une hypertrophie du ventricule gauche à l'échographie (26) premier signe retrouvé dans le début de la cardiomyopathie. L'éthiopathogénie de l'HTA n'est pas parfaitement élucidée. Toutefois, trois hypothèses émanent des études sur les souris : l'hypervolémie plasmatique, l'insulino-résistance et l'augmentation de résistance artérielle due à un épaississement endothélial des vaisseaux périphériques (26).

La sémiologie de la cardiopathie de l'acromégale est aspécifique. (19, 26). Les facteurs prédictifs de cardiopathie sont l'âge, l'HTA, le diabète et le taux de GH et d'IGF-I. Le sexe ne semble pas être un facteur de risque (26). L'échographie reste l'examen de référence (26). La cardiomyopathie est réversible au traitement médical précoce (26). Les manifestations valvulaires sont souvent sous-estimées. En effet, Lie and Grossman ont retrouvé des anomalies valvulaires dans 19% dans leur série d'autopsies (26). L'atteinte coronaire a été signalée entre 3% et 37% des cas suivant les séries (26). Quarante pour cent des patients souffrent de troubles de conduction au moment du diagnostic de l'acromégalie (26).

#### ▪ *Atteinte néoplasique*

La première étude explorant le risque de cancer dans l'acromégalie a été réalisée en 1956 par Mustacchi et Shimkin sur 223 patients (26). La prévalence d'atteinte néoplasique toutes localisations confondues dans l'acromégalie s'échelonne de 6,3% jusqu'à 25% (26). Les trois localisations principales sont représentées par la pathologie colorectale (18%), les seins (13%) et les poumons (11%) (26). Le cancer de la thyroïde est estimé entre 3% (26) et 5% (37). Dans la série de Gullu et al., le cancer de la thyroïde est le cancer le plus fréquemment retrouvé dans l'acromégalie dans 4,7% des cas (37). Le taux initial de GH serait le seul facteur favorisant à la dégénérescence maligne de la thyroïde (37). Le taux de mortalité du cancer de la thyroïde 2% (26).

#### ▪ *Atteinte métabolique*

Le GH joue un rôle important dans le métabolisme du glucide et du lipide. L'excès de GH entraîne une insulino-résistance et une lipolyse. Sa participation dans la régulation du cycle protéidique est moins bien connue. Elle se traduit notamment par une augmentation de la masse musculaire et par une glomérulopathie majorée à l'effort (26).

Les prévalences du diabète et de l'intolérance au glucose sont débattues mais sont estimées respectivement entre 20% et 56% et entre 16% et 46% selon les séries (19, 26). Il n'existe pas de différence significative entre les femmes et les hommes (26). La survie d'un acromégale atteint de diabète est estimée à 20 ans (26).

Les acromégales ont un risque trois fois plus élevé de développer une hypertriglycémie par rapport à la population normale (26).

Enfin, le GH joue aussi un rôle dans le métabolisme calcique. Il entraîne une hypercalcémie et une hyperphosphorémie par activation de la 1-25 dihydroxyvitamine D au niveau des tubules rénaux. L'hypercalciurie est constatée dans 80% des cas (69). L'hypercalcémie dans l'acromégalie, rapportée jusqu'à 8% des patients, est généralement

secondaire à une hyperparathyroïdie coexistante (67). Elle est la conséquence de l'hypersécrétion de la parathormone provenant d'un adénome ou d'une hyperplasie de la parathyroïde dans le cadre d'une NEM 1 (69, 67). La correction de l'hypercalcémie présente une double prise en charge chirurgicale, celle de l'adénome hypophysaire et celle de l'adénome parathyroïdien (67). Les manifestations osseuses de l'acromégalie (arthropathie, ostéophytose, ostéoporose) ne conduisent pas d'hypercalcémie franche (67).

- *Atteinte rhumatologique*

L'atteinte articulaire peut être périphérique dans 60% des cas ou axiale dans 40% des cas (22).

L'arthropathie périphérique affecte toutes les articulations. Elle survient en moyenne dix ans après le diagnostic et le plus souvent après l'âge de 45 ans (22). Les arthralgies sont le plus souvent d'horaire mécanique mais prennent parfois une allure inflammatoire comme dans le cas de chondrocalcinose (19, 22). Elles altèrent considérablement la qualité de vie du patient et répondent mal au traitement antalgique. L'examen physique est parfois pauvre par rapport aux doléances des patients (22). Le bilan radiologique permet de mettre en évidence un élargissement des interlignes articulaires, la présence d'ostéophytes exubérants, des ossifications des insertions tendineuses (enthésopathies) et des exostoses (22).

L'atteinte rachidienne se manifeste sous deux tableaux différents. Dans le premier cas, le patient décrit des rachialgies surtout lombaires d'horaire mécanique. Elles peuvent être dans 16% des cas d'allure inflammatoire (22). Dans la deuxième présentation, il consulte pour des claudications intermittentes bilatérales et pluriétagées révélant un canal lombaire étroit (19,22). La radiologie standard du rachis montre la classique spondylose d'Erdheim : une coulée d'ostéophytes antérolétrales des corps vertébraux, une fausse platispondylie et un aspect biconcave des vertèbres et scalloping postérieur (19, 22).

Les neuropathies périphériques sont dominées par le syndrome du canal carpien et le syndrome du canal ulnaire. Le syndrome du canal carpien est paucisymptomatique dans la majorité des cas. Le mécanisme en est l'œdème du nerf médian plus que la compression extrinsèque (19).

## b) Examens complémentaires

### i. Biologie (figure 5)

Le dosage hormonal de GH et d'IGF-I permet le diagnostic positif de l'acromégalie (9, 19, 20, 22). Toutefois, le taux de GH est variable au cours de la journée en fonction de plusieurs facteurs (âge, nutrition, stress, sexe) (9, 19). C'est son caractère permanent qui définit l'acromégalie (19). Le Consensus Français de 2009 sur la prise en charge de l'acromégalie a opté pour un nadir de GH fixé à 0,3 g / l (0,9 mUI / l) (20).

Lorsqu'on suspecte un patient d'acromégalie sur ses aspects cliniques, il est proposé de réaliser « à la volée » un dosage hormonal de GH et d'IGF-I (20). Le taux de GH est inférieur au seuil choisi de 0,3 µg/L et celui de d'IGF-I normal, le diagnostic d'acromégalie est alors exclu (20). A l'inverse, il est alors raisonnable d'effectuer une HGPO par ingestion de 75 g de glucose afin d'affirmer le diagnostic. Si le nadir du GH lors du HGPO est inférieur à 1,0 µg/L, le diagnostic d'acromégalie alors est exclu. Il n'existe pas de seuil de glycémie au-delà duquel l'interprétation du nadir du GH lors du HGPO est possible. Il est interprétable à tout moment du HGPO (20). De manière paradoxale, la HGPO peut stimuler la sécrétion de GH dans 10% des acromégales (19). Si le nadir du GH lors du HGPO est supérieur à 1,0 µg/L, on retient le diagnostic d'acromégalie et on peut alors entamer le bilan d'extension de la maladie.

L'IGF-I doit être interprété avec prudence en fonction des diverses situations physiologiques et pathologiques. Son taux est augmenté lors de la grossesse et de la puberté et diminué dans le cas des insuffisances hépatique ou rénale, du diabète non équilibré, de la malnutrition, de

l'anorexie, du traitement aux œstrogènes (20). La concentration d'IGF-I est fonction du log de celle du GH (19). Les normes dépendant de l'âge.

Dans la situation du diabétique non stabilisé suspect d'acromégalie, le consensus français de 2009 propose au préalable d'équilibrer le diabète, de ne pas réaliser d'hyperglycémie provoquée par voie orale mais d'effectuer un profil de GH.

Le GHRH doit être dosé afin d'éliminer une origine extrahypophysaire de la sécrétion du GH (20). L'IRM confirme l'absence d'adénome hypophysaire.

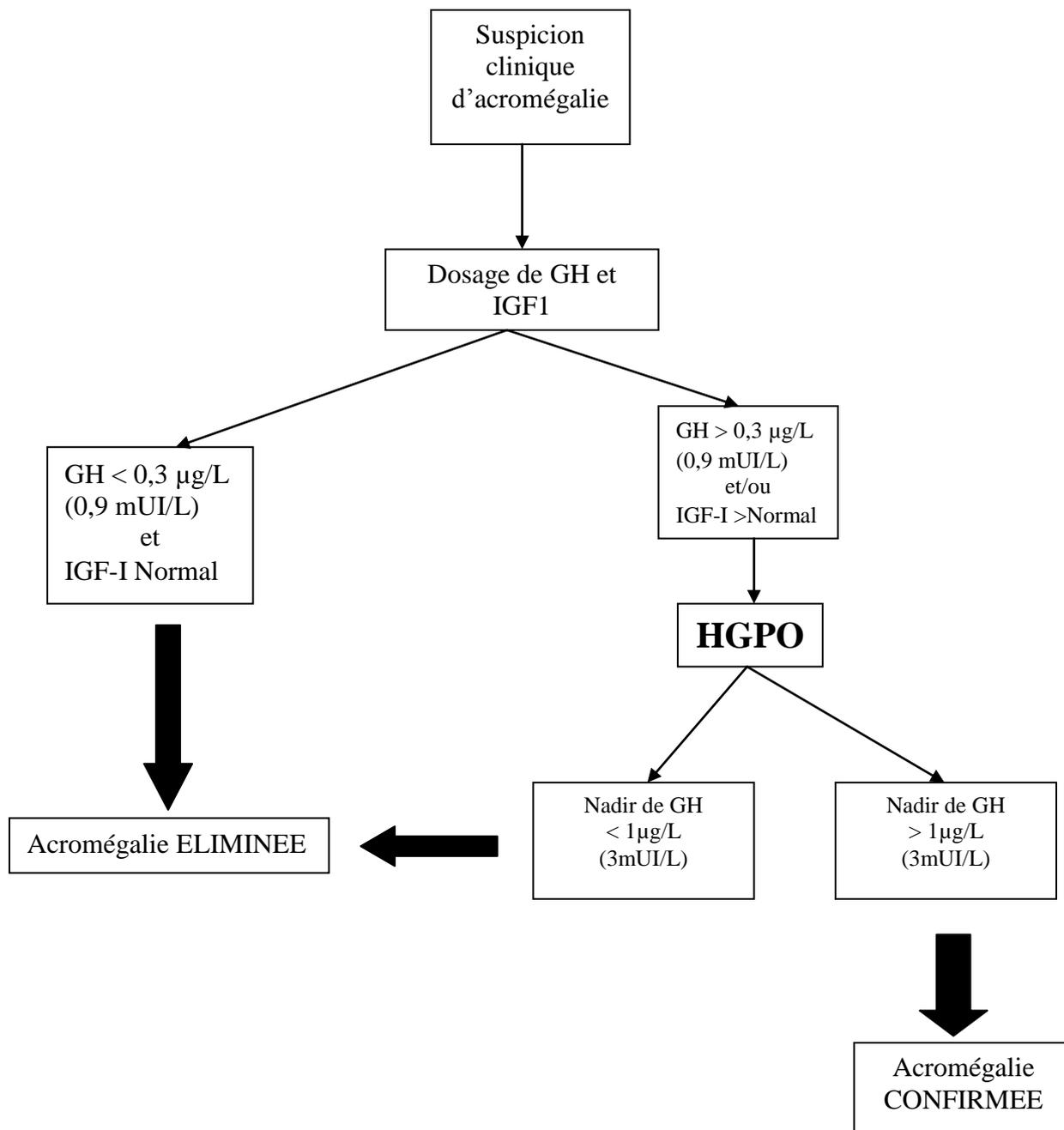


Figure 5 : Arbre diagnostique biochimique de l'acromégalie (19)

## ii. Génétique

Les tests génétiques ne sont pas systématiques (20). Ils sont proposés s'il existe des antécédents familiaux d'acromégalie et un terrain particulier (jeune patient présentant un gigantisme). En effet, on recherche le NEM1, plus rarement le syndrome de MacCune-Albright ou le complexe de Carney (19, 20, 21, 22).

### iii. Imagerie

L'IRM hypophysaire est indispensable dans le diagnostic positif et différentiel, dans le bilan d'extension initial de la tumeur, dans le bilan préopératoire et dans son suivi (11).

#### ▪ *IRM initiale*

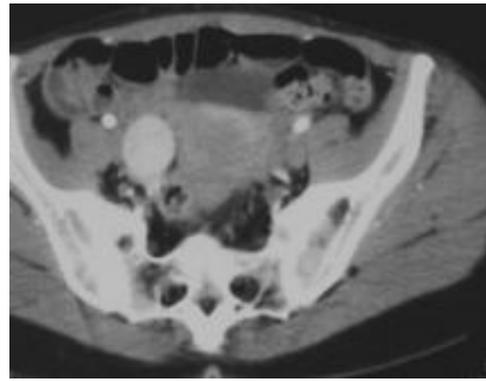
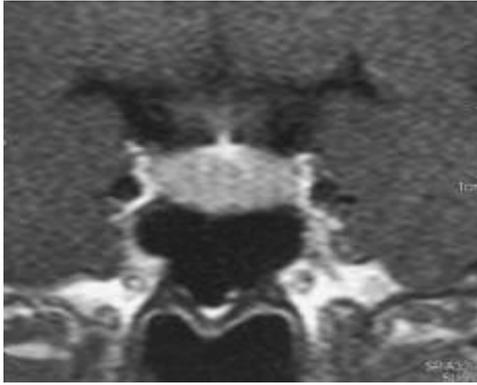
Elle est réalisée en séquences standards (T1, T2, T1 avec injection de gadolinium) et dans les trois axes de l'espace. L'interprétation repose sur la taille de l'adénome, son signal et son extension aux structures adjacentes (*figure 6*) (11, 20, 21).

On distingue deux types d'adénomes hypophysaires en fonction de leur taille: les microadénomes dont le diamètre est inférieur à 10 mm et les macroadénomes de plus de 10 mm de diamètre (11). De façon anecdotique, on identifie les « picroadéomes » les lésions de moins de 3 mm de diamètre. Dans 3% des cas, l'acromégalie est diagnostiquée sans image radiologique évidente d'adénome hypophysaire (46).

	Taille (mm)	Tumeur (Structure, forme)	Signal			Extension
			T1	T2	T1g	
microadénome	< 10	Arrondie	Hypo	Hypo Ou Iso (2/3 des cas)	Non	<b>Intrasellaire</b>
macroadénome	> 10	Polycyclique Hétérogène	Hypo	Hypo	Non	<b>Extrasellaire :</b> <i>Haut</i> : citerne optochiasmatique <i>Bas</i> : sinus sphénoïdal <i>Lat</i> : sinus caverneux

*Figure 6* : Tableau comparatif entre microadénome et macroadénome

Cependant, l'absence d'image évidente d'adénome à l'IRM ou un aspect d'hypophyse bombée, hyperplasique doivent faire évoquer une acromégalie secondaire à une sécrétion ectopique de GHRH (*figure 7*) (19).



A	B
---	---

*Figure 7 : Acromégalie secondaire à une sécrétion ectopique de GHRH (19)*

A : Hyperplasie hypophysaire

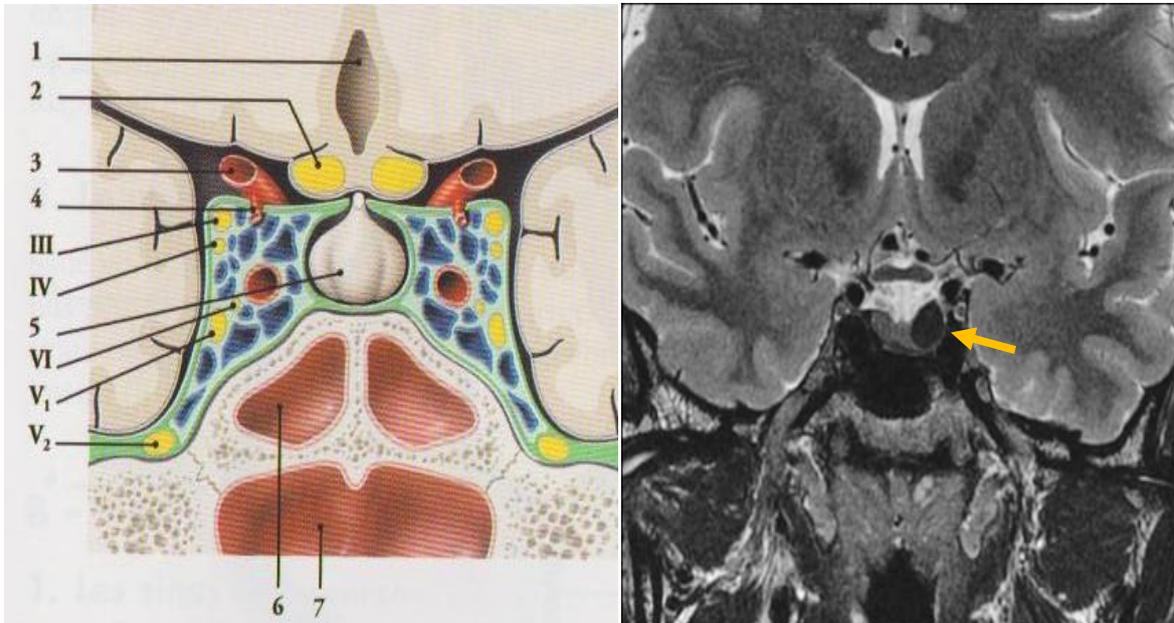
B : Tumeur neuro-endocrine digestive

Dans 80% des cas, l'acromégalie se présente sous la forme d'un macroadénome (19, 20, 21, 50). Il est recommandé de réaliser l'IRM selon le même protocole, au même centre d'imagerie et interprété par le même neuroradiologue (20).

Leur signal est variable, notamment pour les macroadénomes. Ces derniers se présentent en hyposignal T1 et hypo ou isosignal en T2 dans deux tiers des cas (11). L'injection de gadolinium n'a d'intérêt que pour repérer le tissu hypophysaire sain (T1g : NON). Celui-ci se présente comme une pseudocapsule fortement rehaussée par l'injection, située à la périphérie de l'adénome. Ils sont hétérogènes : ils peuvent apparaître charnus, nécrotiques, kystiques ou hémorragiques (intérêt des séquences T2). Les macroadénomes ont une forme polycyclique tandis que les microadénomes plutôt arrondie.

Bourdelot et al. proposent trois critères radiologiques dans le bilan préopératoire : la taille supérieure à 15 mm, la localisation extrasellaire et l'extension de la tumeur notamment suprasellaire (11, 12, 20). En effet, l'IRM évalue l'envahissement tumoral vers le haut au niveau de la citerne optochiasmatique, vers le bas au niveau des sinus sphénoïdaux et

latéralement au niveau du sinus caverneux (figure 8). L'IRM 3 Tesla permettrait une meilleure approche anatomique du sinus caverneux (20).



A	B
---	---

Figure 8 : Coupes frontales des sinus caverneux

A : Vue postérieure, d'après Netter

1 : IIIe ventricule, 2 : chiasma optique, 3 : artère carotide interne, 4 : artère communicante postérieure, 5 : hypophyse, 6 : sinus sphénoïdal, 7 : nasopharynx

B : IRM en coupes coronales T2, lésion intrasellaire, ovale, latéralisée à gauche, d'environ 8mm, en hyposignal en T2 (20)

Vingt-cinq pour cent des adénomes hypophysaires évoluent vers une transformation hémorragique intradénomateuse, volontiers récidivante (11). Elle est le plus souvent asymptomatique. Parfois, elle se présente sous la forme d'apoplexie pituitaire : céphalée, syndrome pseudoméningé, paralysie oculomotricie et panhypopituitarisme aigu. Elle se traduit par l'apparition d'hypersignaux hétérogènes en T1 (11).

- *IRM de surveillance*

Elle est justifiée si elle fait changer l'attitude thérapeutique (réintervention ou radiothérapie ou traitement médical adjuvant) devant la crainte d'une évolution tumorale après un premier traitement. Le suivi ultérieur dépend du contrôle tumoral clinico-biologique (20). Aussi, l'IRM de contrôle postopératoire doit être réalisée entre 3 et 6 mois après l'opération (aucun intérêt avant 3 mois). Elle est le plus souvent réalisée au 3<sup>e</sup> mois à la recherche d'une éventuelle récurrence tumorale (11). Il est inutile de refaire l'IRM chez un patient guéri biologiquement.

Il est intéressant de la réaliser dans les 3 à 6 mois de la mise sous analogues de la somatostatine d'un patient non guéri par la chirurgie. La réduction de volume tumorale est précoce. Quatre vingt pour cents des patients répondent dès le sixième mois (5).

Les autres examens d'imagerie tels le scanner cérébral et l'Octréoscan® hypophysaire n'ont pas leur place dans le bilan diagnostique d'une acromégalie. En cas d'orientation vers une sécrétion ectopique de GHRH, un scanner thoracique et un Octréoscan® sont nécessaires (20, 50).

## 5. Traitement

La prise en charge thérapeutique de l'acromégalie est étiologique et symptomatique. En effet, l'exérèse tumorale doit être « carcinologique » afin d'éviter les récurrences. Le traitement des complications systémiques permet de soulager les symptômes du patient et de diminuer ainsi la morbi-mortalité de l'acromégalie (12, 19).

La « guérison » ou le « bon contrôle » de l'acromégalie repose sur des critères biologiques (20). En effet, l'objectif « idéal » est de restaurer une dynamique normale de l'axe somatotrope, définie par une normalisation de la réponse de la concentration sérique de

GH/HGPO et une normalisation de celle d'IGF-I. D'autre part, il faut rappeler que le simple fait de baisser les concentrations de GH améliore nettement les patients (20).

Certaines complications systémiques, notamment les modifications des structures osseuses, sont irréversibles après un traitement de réduction de volume tumoral adapté. Les infiltrations des tissus mous sont, quant à elles, réversibles (26).

#### a) Chirurgie

La chirurgie reste le traitement de référence de l'acromégalie (8, 12, 21, 22, 33, 53, 57). La voie trans-sphénoïdale constitue l'abord de choix de la majorité des écoles (57). La chirurgie de l'hypophyse chez les acromégales pose souvent des défis opératoires plus importants que celle des autres types de lésions sellaires en raison de certaines variations anatomiques (72).

Les taux de rémission postopératoire (basé sur les taux de GH et d'IGF-I) sont très variables selon les séries, entre 40% et 80% (12, 20, 21, 22, 57). Les résultats postopératoires dépendent de la taille initiale de la tumeur, des concentrations de GH préopératoires et de l'expérience du chirurgien (12, 20, 21, 22, 57). Le taux de mortalité est très faible allant de 0,1% (57) à 1,04% (62).

Le taux global de complications est également variable allant 2% (57) à 11% (15). Les récurrences surviennent dans 0,4% (57), l'épistaxis postopératoire dans 3% (72), le diabète insipide transitoire de 8% (15) à 3% (72) et les brèches ostéoméningées 4% (15).

## b) Médical

Le traitement médical peut être néoadjuvant, adjuvant ou proposé en première intention. Trois familles de molécules peuvent être employées : les agonistes dopaminergiques (AD), les analogues de la somatostatine (SA) et les antagonistes du GH.

### i. Place des analogues de la somatostatine

Certains auteurs proposent les SA en traitement préopératoire dans le but d'une bonne préparation préanesthésique (HTA, diabète) et préchirurgicale (un adénome plus « souple » pour une meilleure résection et donc moins de récurrence) (22). Les résultats des études sont controversés (22, 25). De façon non consensuelle, il est proposé pour des patients porteurs de comorbidités cardiorespiratoires importantes (20).

Les SA se fixent sur les récepteurs de la somatostatine présents sur les cellules somatotropes (*figure 10*). Ils ont un effet antisécrétoire et antitumoral (22, 50, 51).

L'effet antitumoral des SA est observé chez 50 % à 70 % des patients (5, 52). En moyenne, lorsque les patients sont traités « *de novo* », la réduction du volume tumoral atteindrait 40% (20).

Les effets secondaires sont marqués par des troubles digestifs bénins souvent transitoires dans les trois premiers mois du traitement, exceptionnellement après 3 ans (16) et plus graves (cholécystite) souvent après arrêt de prise de SA (59). Les SA sont onéreux (20).

Trois indications des SA sont recensées (20):

- en première intention, pour les acromégales non opérables (refus du patient, contre-indication, macroadénome invasif)
- en complément de la chirurgie sur le reliquat tumoral
- discuté, en néoadjuvant de la chirurgie

## ii. Place des agonistes dopaminergiques

Les AD diminuent les symptômes de l'acromégalie et les concentrations du GH mais ne normalise l'IGF-I que dans 10% des cas (19). En raison de leur faible coût et de la facilité d'utilisation par une simple prise orale, ils peuvent être proposés pour les adénomes mixtes à GH et PRL et les adénomes peu sécrétant et en 2<sup>e</sup> intention aux patients non répondeurs aux SA (20).

## iii. Place des antagonistes du GH

Les antagonistes du GH se fixent sur les récepteurs du GH des organes cibles (*figure 10*). Ils empêchent les effets du GH en bloquant la transduction du signal, notamment la production d'IGF-I (19, 51).

C'est le traitement médical dont les effets sur les symptômes sont les plus rapides et les plus constants (20).

Les effets secondaires sont marqués par des lipodystrophies au site d'injection et par de rares hépatites médicamenteuses (7).

Elle est indiquée en 3<sup>e</sup> voire 4<sup>e</sup> intention en cas d'échec de traitement médical par SA, en cas de réponse insuffisante aux traitements par chirurgie ou par radiothérapie (20, 32, 70).

## c) Radiothérapie

Il existe 2 principales modalités : la radiothérapie conventionnelle et la radiochirurgie stéréotaxique (18, 63).

i. Radiothérapie conventionnelle

Elle est fondée sur la sélectivité biologique. En effet, les cellules tumorales, plus actives d'un point de vue métabolique, sont plus radiosensibles par rapport aux tissus environnants. Elle est basée sur le fractionnement des irradiations au niveau d'une large cible au cours de nombreuses séances. Elle permet ainsi la régénération des tissus sains périphériques à la lésion pendant l'intervalle entre les doses reçues (18).

La plupart des études de la période 1997-2007 ont signalé des taux de rémission entre 35% et 75% constatée à 10 ans après la fin du traitement (34, 63). Les facteurs prédictifs de rémission sont les taux initiaux de GH et d'IGF-I, le volume et la dose de la cible (18, 63).

La radiothérapie conventionnelle comporte un risque important d'hypopituitarisme allant de 50% à 80% (63). Par ailleurs, on retrouve d'autres complications postradiques telles les névrites optiques radiques dans 5% des cas et les tumeurs cérébrales radio-induites dans moins de 1% des cas (18, 63). Le risque d'accidents vasculaires cérébraux est multiplié par 3 par rapport à la population de patients qui ont bénéficié le même traitement (18).

ii. La radiochirurgie stéréotaxique

La radiochirurgie est une procédure neurochirurgicale où des faisceaux étroits de rayonnements ionisants, délivrés en une session unique, sont utilisés pour détruire ou modifier l'activité biologique d'une cible prédéfinie, avec une précision stéréotaxique, sans craniotomie, et avec un risque minimisé de dommage pour les structures nerveuses saines adjacentes à la cible (18).

Les taux de rémission après radiochirurgie sont de l'ordre de 40% à 50% dans les études dont les critères de rémission sont strictes (18, 48). Les SA diminueraient l'efficacité de la radiochirurgie. Ils seront arrêtés 3 mois avant les séances (18).

Elle comprend trois formes : le Gamma Knife, CyberKnife et la protonthérapie (63). Le Gamma Knife est largement utilisé (63).

Les effets secondaires de la radiochirurgie sont moins importants que ceux de la radiothérapie conventionnelle: le déficit hypophysaire (20 %) (18), l'hypothyroïdie (3%), l'insuffisance surrénalienne (5%) (48).

### iii. La radiothérapie conventionnelle et la radiochirurgie : indications

Elles permettent une stabilisation ou une diminution de volume tumoral dans 70 à 100 % des cas, particulièrement intéressantes en cas de résidu évolutif après chirurgie d'adénome non sécrétant, mais leurs effets secondaires à long terme doivent être pris en considération (18). Ils augmentent avec la durée du traitement.

La radiochirurgie est tout de même moins nocive que la radiothérapie conventionnelle (18). En effet, en radiochirurgie, la dose élevée reçue par la tumeur est délivrée en une seule fraction. La sélectivité anatomique permet de ne cibler théoriquement que la lésion, épargnant ainsi les structures saines adjacentes. Toutes deux sont intéressantes dans l'aspect sécrétoire de l'adénome hypophysaire (18, 48, 63).

### d) Surveillance

Elle est guidée selon trois paramètres : le reliquat tumoral, les complications systémiques de la maladie et post-thérapeutiques (20). La surveillance est à vie. Elle repose sur un examen clinique minutieux à la recherche d'une récurrence, des manifestations systémiques de la maladie et des complications post-thérapeutiques. En effet, en fonction du traitement initial, les signes d'insuffisance hypophysaire post-opératoire ou post-radique sont à rechercher. Les dosages hormonaux notamment d'IGF-I seront orientés en fonction du contrôle de la maladie et de ses complications. L'examen de surveillance reste l'IRM de l'hypophyse. Elle étudie le reliquat adénomateux et les complications éventuelles du

traitement. Le rythme de la surveillance n'est pas consensuel et dépend de la stabilité de la tumeur.

#### e) Indications thérapeutiques

La décision thérapeutique est collégiale et sera prise lors d'une réunion de concertation pluridisciplinaire rassemblant neurochirurgiens, neuroradiologues, endocrinologues, radiothérapeutes (*figure 11*) (20, 32).

La chirurgie de l'hypophyse reste le traitement de référence de l'acromégalie. Cependant, 40% à 50% nécessitent un traitement secondaire (34). De façon schématique, les traitements chirurgical et médical par SA seront proposés en première intention après information au patient des modalités et des effets secondaires de chacun de ceux-ci. Si le patient est en rémission, alors une surveillance clinique, biologique et radiologique suffit. Le cas échéant, selon la fonction sécrétoire de l'adénome autrement dit selon les taux de GH et d'IGF-I initiaux et selon son extension notamment suprasellaire, on s'orientera vers une radiothérapie ou vers les antagonistes du GH. Lorsque la fonction sécrétoire initiale est importante et lorsqu'il existe une invasion du chiasma optique, on préférera l'option de la radiothérapie conventionnelle et/ou de l'utilisation des antagonistes du GH. A l'opposé, la radiochirurgie type Gamma Knife donne de meilleurs résultats en terme de rémission lorsqu'il s'agit d'un microadénome (*figure 9*) (18, 20, 32, 53).

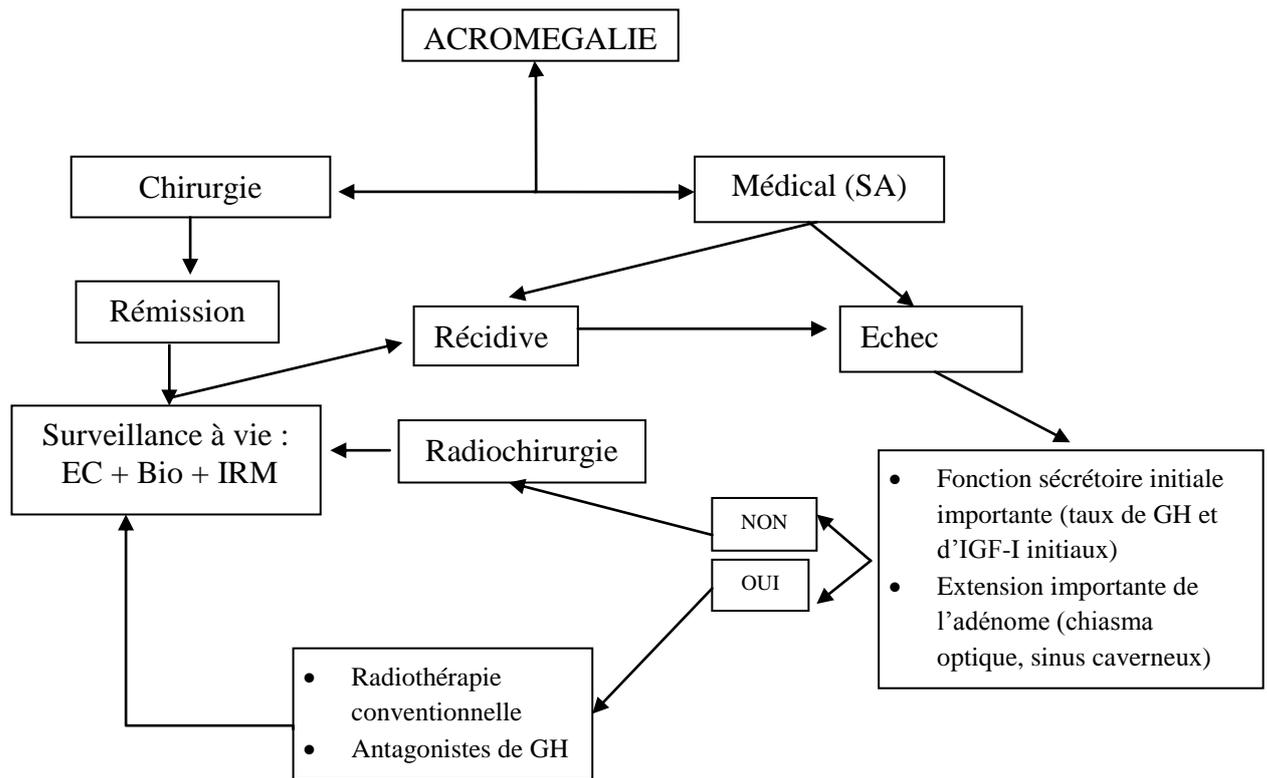
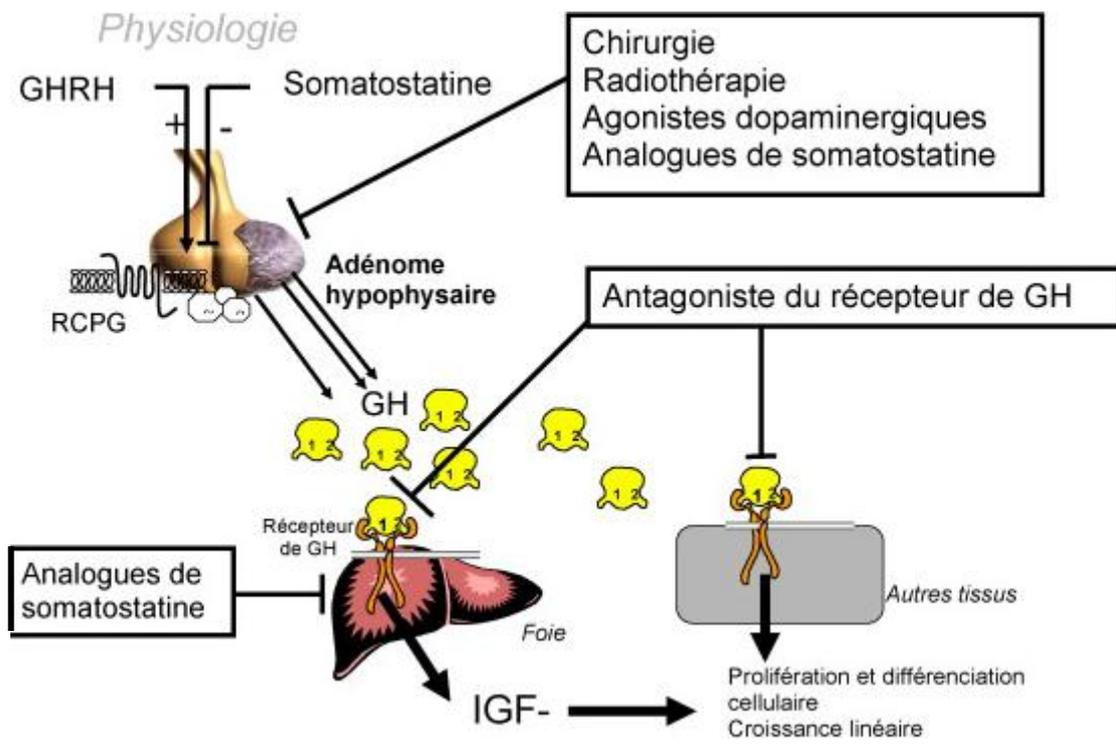


Figure 9 : Arbre décisionnel thérapeutique

Enfin, selon la fonction sécrétoire de la tumeur, des manifestations systémiques et de l'extension locale, les différentes armes thérapeutiques s'expliquent par deux mécanismes d'action différents : l'un central et l'autre périphérique (22, 51). La chirurgie, la radiothérapie, les analogues de somatostatine et les agonistes dopaminergiques agissent au niveau de l'adénome hypophysaire alors que les antagonistes du récepteur de GH, agissent en périphérie en bloquant le récepteur de GH et en empêchant que la GH exerce ses effets sur les divers tissus-cibles (figure 10) (19).



*D'après Chanson, Acromégaly, 2009*

Figure 10 : Sites d'action des différents outils thérapeutiques utilisables dans l'acromégalie

		Indications	Avantages	Inconvénients
	Chirurgie	En 1 <sup>e</sup> intention	Bons résultats	<ul style="list-style-type: none"> <li>• refus du patient</li> <li>• contre-indication opératoires</li> </ul>
Médical	AD	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ adénome mixte à GH et PRL</li> <li>➤ adénome peu sécrétant</li> <li>➤ En 2<sup>e</sup> intention, patients insensibles aux SA</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Faible coût</li> <li>• Facilité (par voie orale)</li> </ul>	Peu utilisé
	SA	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ En 1<sup>e</sup> intention, acromégales non opérables</li> <li>➤ Adjuvant à la chirurgie</li> <li>➤ +/- néoadjuvant</li> </ul>	Bons résultats	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Onéreux</li> <li>➤ Effets secondaires : digestifs</li> </ul>
	Anti-GH	En 3 <sup>e</sup> intention : Echec des traitements médical (SA), chirurgical ou par radiothérapie	Réponse rapide et constante des symptômes	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Onéreux</li> <li>➤ Effets secondaires : lipodystrophie et hépatite médicamenteuse</li> </ul>
	Radiothérapie	en 2 <sup>e</sup> intention après chirurgie	Moins onéreux	Effets secondaires à long terme

Figure 11 : Indications thérapeutiques, avantages et inconvénients

### III. DIPLEGIE LARYNGEE ET ACROMEGALIE

#### 1. Le larynx

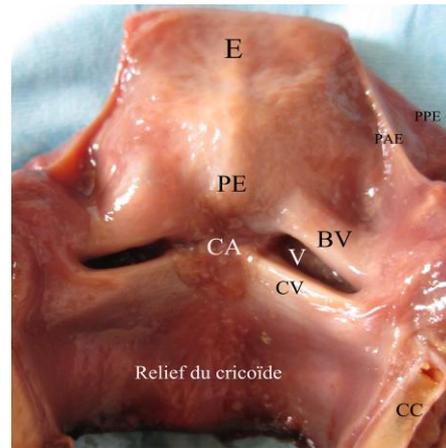
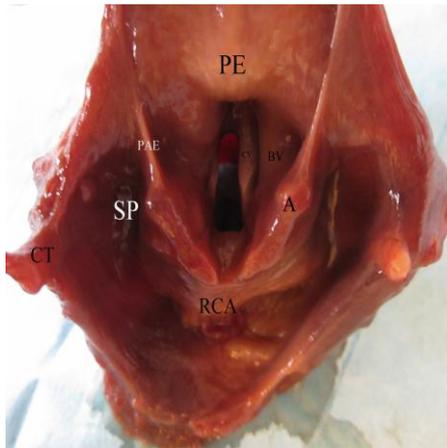
##### a) Anatomie descriptive et fonctionnelle du larynx (10, 28, 44)

Le larynx est un conduit musculo-cartilagino-membraneux. Il fait partie de l'axe viscéral médian du cou et appartient à la région infrahyoïdienne. Il représente le segment initial des voies aériennes inférieures (VAI). Il s'ouvre en haut dans la partie supérieure de l'hypopharynx, se poursuit en bas par la trachée cervicale et s'entoure de chaque côté des axes vasculaires du cou. Il est situé en avant des vertèbres cervicales C4, C5 et C6.

Le larynx présente trois principales fonctions : la respiration, la phonation et la déglutition.

Le mouvement des cordes vocales est assuré par les cartilages aryténoïdes, les articulations crico-aryténoïdiennes, la musculature intrinsèque du larynx et les nerfs moteurs de ces muscles. Une anatomie fonctionnelle du larynx sera décrite afin de comprendre l'étiopathogénie de la diplégie laryngée dans l'acromégalie.

Le larynx est constitué par une membrane élastique recouverte en dehors par des muscles fixés sur une armature cartilagino-ligamentaire et en dedans par une muqueuse de type respiratoire.



Laboratoire d'anatomie, CHU de Caen

A	B
---	---

Figure 12 : Pièce anatomique du larynx

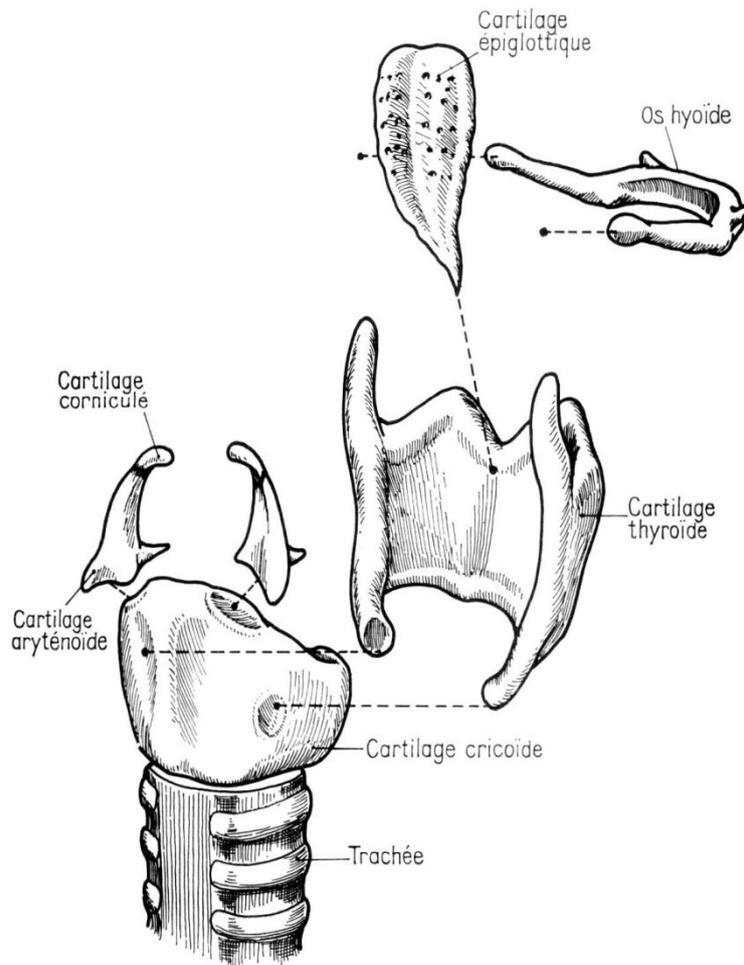
A : Vue supérieure du larynx

B : Vue postérieure après ouverture du châton cricoïdien sur la ligne médiane

Légende : A : cartilages Aryténoïdes ; BV : Bandes Ventriculaires ; CA : Commissure Antérieure ; CC : Cartilage Cricoïde ; CT : Cartilage Thyroïde ; CV : Cordes Vocales ; E : Épiglotte ; PAE : Pli Ary-Épiglottique ; PE : Pied de l'Épiglotte ; PPE : Pli Pharyngo-Épiglottique ; SP : Sinus Piriforme ; RCA : Région Crico-Aryténoïdienne ; V : Ventricule laryngé

i. Armature cartilagino-ligamentaire

Elle est classiquement répartie en cartilage de soutien du larynx (les cartilages cricoïde, thyroïde et épiglottique) et cartilages mobiles (les cartilages aryténoïdes).



*D'après Legent (44)*

*Figure 13 : Les cartilages laryngés*

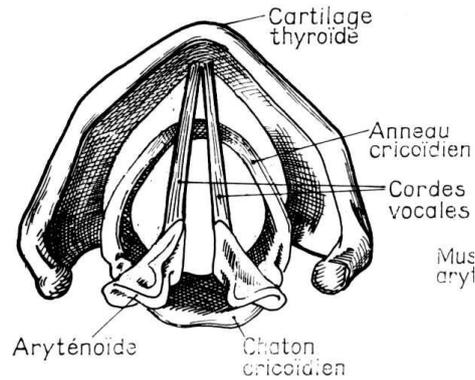
Le cartilage *cricoïde* permet de maintenir ouverte la filière laryngée, rôle essentiel dans la physiologie respiratoire. Il est le plus bas situé, en regard de C6. Il a la forme d'une bague chevalière constituée d'un arc antérieur moins élevé que sa lame postérieure. Il porte deux surfaces articulaires de chaque côté, l'une avec les cornes inférieures du cartilage thyroïde, formant les articulations crico-thyroïdiennes et l'autre avec les cartilages aryténoïdes, constituant les articulations crico-aryténoïdiennes.

Le cartilage *thyroïde* a la forme d'un bouclier plié sur son axe vertical. Il est formé de 2 lames latérales qui se réunissent en avant pour former la proéminence laryngée. Elle se prolonge en haut par les cornes supérieures et en bas par les cornes inférieures.

L'*épiglotte* ou le cartilage épiglottique est une lamelle de cartilage souple et mince. Elle a la forme d'une feuille avec sa pétiole qui est amarrée par le ligament thyro-épiglottique à l'angle rentrant du cartilage thyroïde à la jonction tiers supérieur - tiers moyen du dièdre thyroïdien. Il présente deux faces distinctes, l'une postérieure tapissée d'une muqueuse laryngée et l'autre antérieure. Celle-ci se divise en deux parties : le tiers supérieur oropharyngé et supra-hyoïdien répond à la vallécule et les deux tiers inférieurs infrahyoïdiens est en rapport avec la loge hyo-thyro-épiglottique (HTE).

Les cartilages *aryténoïdes* ont la forme de pyramides à sommet supérieur. Ils reposent sur le bord postérieur du cartilage cricoïde. Ils se prolongent par deux processus : le processus antérieur, vocal et le processus postéro-latéral, musculaire. Ils sont parfois surmontés par de minuscules cartilages inconstants, les cartilages *corniculés*.

Les articulations crico-aryténoïdiennes sont des articulations trochoïdes : des articulations synoviales dont les surfaces articulaires ont une forme de cylindre. La capsule articulaire est mince et lâche, renforcée en arrière et en dedans par le ligament crico-aryténoïdien. Elle est mobile et permet une certaine plasticité. Elle autorise donc des mouvements complexes de bascule et de glissement, permettant les mouvements de cordes vocales (*figure 14*).



*D'après Legent (44)*

*Figure 14 : Articulations crico-aryténoïdiennes*

Ces cartilages vont s'articuler entre eux par l'intermédiaire d'un système musculo-ligamentaire pour former des articulations importantes à la mobilité du larynx. Celles-ci seraient impliquées dans l'étiopathogénie de la diplégie laryngée de l'acromégalie (53, 64).

## ii. Musculature intrinsèque et extrinsèque

La charpente cartilagineuse est maintenue par des jeux de muscles extrinsèques et intrinsèques. Ces derniers jouent un rôle essentiel dans la mobilité des cordes vocales.

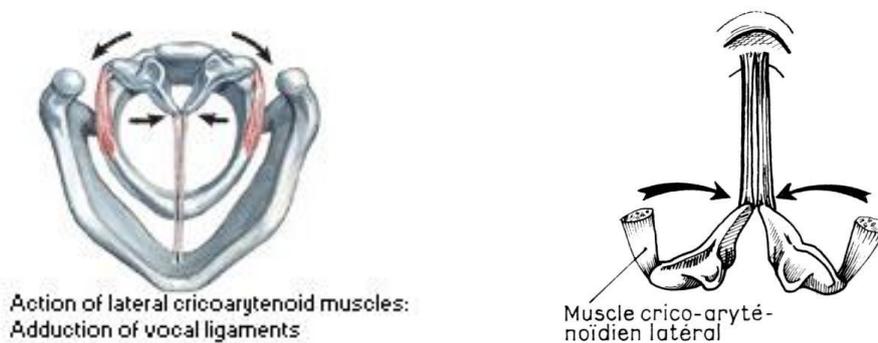
Les muscles extrinsèques ont une faible implication dans le fonctionnement de la phonation et de la respiration. Pour mémoire, on distingue les muscles élévateurs (stylo-hyoïdiens, digastriques, mylo-hyoïdiens, génio-hyoïdiens, thyro-hyoïdiens) et les muscles abaisseurs (sterno-cléido-mastoïdien, sterno-thyroïdiens, omo-hyoïdiens).

La musculature intrinsèque comprend selon la fonction prédominante de ces muscles trois groupes de muscles adducteurs (crico-aryténoïdien latéral, thyro-aryténoïdiens moyen et supérieur et interaryténoïdiens transverse et obliques), abducteurs (crico-aryténoïdien

postérieur) et tenseurs des plis vocaux (crico-thyroïdiens et thyro-aryténoïdien inférieur ou muscle vocal).

▪ *Muscles adducteurs*

- *Crico-aryténoïdien latéral* : Il s'agit d'un muscle pair, né du bord supérieur de la lame cricoïdienne et se termine sur le processus musculaire du cartilage aryténoïde. Sa contraction attire en avant et latéralement le processus musculaire : le pli se rapproche de la ligne médiane. Il rétrécit la glotte.



*D'après Legent (44)*

*Figure 15* : Mouvement d'adduction des muscles crico-aryténoïdiens latéraux

- *Thyro-aryténoïdien moyen et supérieur* : Ces muscles pairs naissent au niveau de l'angle rentrant du cartilage thyroïde et se termine en arrière sur le cartilage aryténoïde. Ils sont adducteurs des plis vocaux.



*Figure 16* : Mouvement d'adduction des muscles thyro-aryténoïdiens moyens et supérieurs

- *Interaryténoïdiens transverse et obliques* : Impairs et médians, ils naissent du processus musculaire d'un cartilage aryténoïde au sommet de l'autre. En fonction de leur trajet, ils sont transverses ou obliques. Ces muscles rapprochent les cartilages aryténoïdes et sont constricteurs de la glotte.



Figure 17 : Mouvement d'adduction des muscles interaryténoïdiens transverse et obliques

▪ *Muscles abducteurs*

- *Crico-aryténoïdien postérieur* : Pairs, ils naissent de la face postérieure de la lame cricoïdienne pour se terminer sur le processus musculaire du cartilage aryténoïde. Leur contraction attire en bas, en arrière et médialement le processus musculaire du cartilage aryténoïde : le pli s'éloigne de la ligne médiane et s'élève. Ils dilatent la glotte.

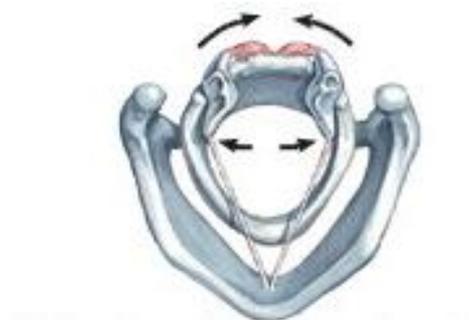
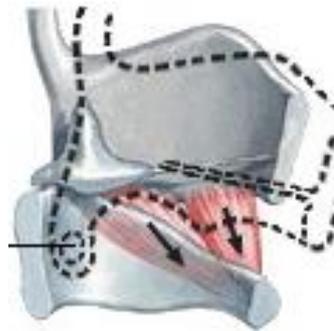


Figure 18 : Mouvement d'abduction des muscles crico-aryténoïdiens postérieurs

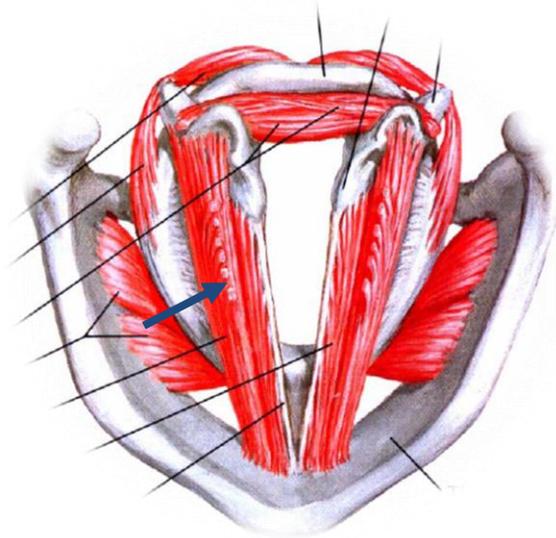
- *Muscles tenseurs*

- *Crico-thyroïdien* : Pair et inconstant, il est le seul muscle qui ne prend pas son insertion sur le cartilage aryténoïde. Il naît de la face latérale de l'arc cricoïdien et se termine sur le bord inférieur du cartilage thyroïde. Sa contraction abaisse le cartilage thyroïde par un mouvement de rotation autour de l'axe des articulations crico-thyroïdiennes : il tend les plis vocaux. C'est le seul muscle qui est innervé par le nerf laryngé supérieur.



*Figure 19* : Mouvement de tenseur des muscle crico-thyroïdiens

- *Thyro-aryténoïdien inférieur ou muscle vocal* : Il s'agit du muscle du pli vocal. Né en avant sur le tiers inférieur de l'angle rentrant du cartilage thyroïde, il se termine en arrière sur le processus vocal du cartilage aryténoïde. Sa contraction met en tension les plis vocaux. Il est situé en dedans du ligament vocal, épaissement supérieur du cône élastique.



*Figure 20* : Thyro-aryténoïdien inférieur ou muscle vocal, tenseurs des plis vocaux

### iii. Configuration interne

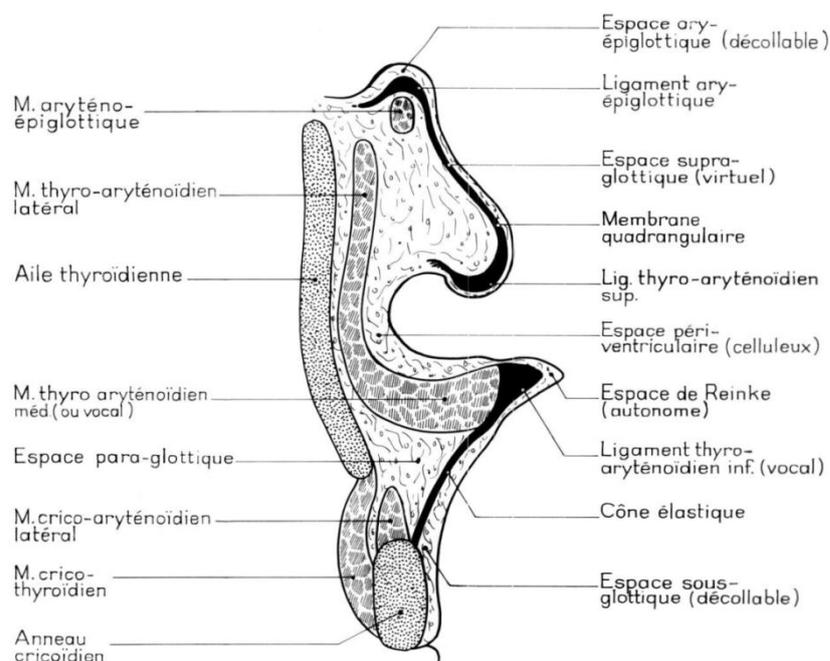
Le larynx est composé de 3 étages : supraglottique (margelle laryngée, vestibule laryngé et ventricule laryngé), glottique (plan des cordes vocales) et sous-glottique.

La margelle laryngée représente l'entrée du larynx et comprend le bord libre de l'épiglotte, le bord supérieur des cartilages aryténoïdes, le pli ary-épiglottique et la zone des 3 replis (ary, pharyngo et glosso-épiglottique).

La phonation, la respiration et la déglutition mettent en jeu les cordes vocales ou les plis vocaux. Il s'agit des cordons blancs nacrés (28) qui sont situés sous les plis vestibulaires et leurs bords libres sont plus médiaux. Ils sont dirigés d'avant en arrière de l'angle rentrant du cartilage thyroïde, ou commissure antérieure, à l'apophyse vocale du cartilage aryténoïde. Broyles décrit la commissure antérieure constituée d'une bande de tissus fibreux. Son insertion tendineuse est située à la partie supérieure de l'angle rentrant du cartilage thyroïde, qui est dépourvu à cet endroit de périchondre interne. Cette zone de passage constitue une zone de faiblesse laryngée. Elle contient des vaisseaux sanguins et lymphatiques, et des

glandes séromuqueuses (28). La commissure postérieure est la région située entre les deux processus vocaux et correspond au bord supérieur du muscle aryténoïdien transverse.

Sur une coupe frontale, la corde vocale a une forme prismatique triangulaire avec trois faces. La face supérieure, horizontale, se prolonge latéralement et extérieurement par le plancher du ventricule. La face latérale répond à l'espace paraglottique et la face inférieure, oblique en bas et latéralement, est en continuité avec la sous glotte. Sa dimension varie selon le sexe : la longueur est voisine de 20 à 22 mm chez l'homme et de 18 à 20 mm chez la femme (28).



*D'après Legent (44)*

*Figure 21 : Coupe frontale d'un squelette conjonctif endolaryngé*

Les éléments constitutifs de la corde vocale sont représentés par l'apophyse vocale, le ligament vocal, les muscles et la muqueuse. La muqueuse est constituée d'un épithélium de taille variable. Elle repose sur le cône élastique. Elle est séparée du ligament vocal par l'espace de Reinke. Cet espace virtuel, avasculaire, permet vibrations et glissement de la muqueuse cordale. Il est aussi le lieu de développement de nombreuses pathologies. Le

ligament thyroaryténoïdien inférieur (ligament vocal) adhère au muscle thyroaryténoïdien inférieur (ou muscle vocal) sur sa face externe. Situé dans l'épaisseur de la corde vocale, ce muscle vocal donne du volume à cette structure anatomique.

#### iv. Les espaces graisseux du larynx

L'espace paraglottique est en dehors du pli vocal. C'est un espace compris entre le cône élastique en bas, la face postérieure du cartilage thyroïde en dehors et le muscle vocal en dedans. C'est un espace qui peut être le siège d'une infiltration de cellules carcinomateuses ou de tissu conjonctif comme dans l'acromégalie (64).

L'espace hyo-thyro-épiglottique ou loge HTE est un espace graisseux situé en avant du cartilage épiglottique. Il est limité en arrière par la face antérieure du cartilage épiglottique, en avant par la face postérieure du cartilage thyroïde en bas et en haut la membrane thyro-hyoïdienne, en haut par la membrane hyo-épiglottique qui sépare l'espace HTE des vallécules épiglottiques. La membrane hyo-épiglottique est une membrane épaisse et résistante. Elle forme le plancher de la vallécule épiglottique et le toit de l'espace HTE (10).

#### v. Vascularisation laryngée

Elle provient de 3 pédicules : un pédicule supérieur et deux pédicules inférieurs, tous trois dépendant du système artériel thyroïdien.

Le pédicule supérieur est formé par l'artère et la veine laryngée supérieure. L'artère laryngée supérieure est l'artère principale du larynx. Elle naît de l'artère thyroïdienne supérieure, branche de l'artère carotide externe. Après un court trajet, elle pénètre dans le larynx en traversant la membrane thyro-hyoïdienne.

Le pédicule laryngé antéro-inférieur est formé par l'artère et la veine laryngée antéro-inférieure, branche terminale de l'artère thyroïdienne supérieure. Elle entre dans le larynx en perforant le cône élastique.

Le pédicule laryngé postéro-inférieur provient de l'artère thyroïdienne inférieure et suit le nerf laryngé inférieur.

Les veines laryngées supérieures se drainent essentiellement dans la veine jugulaire interne via le tronc thyro-linguo-faciale et la veine thyroïdienne supérieure.

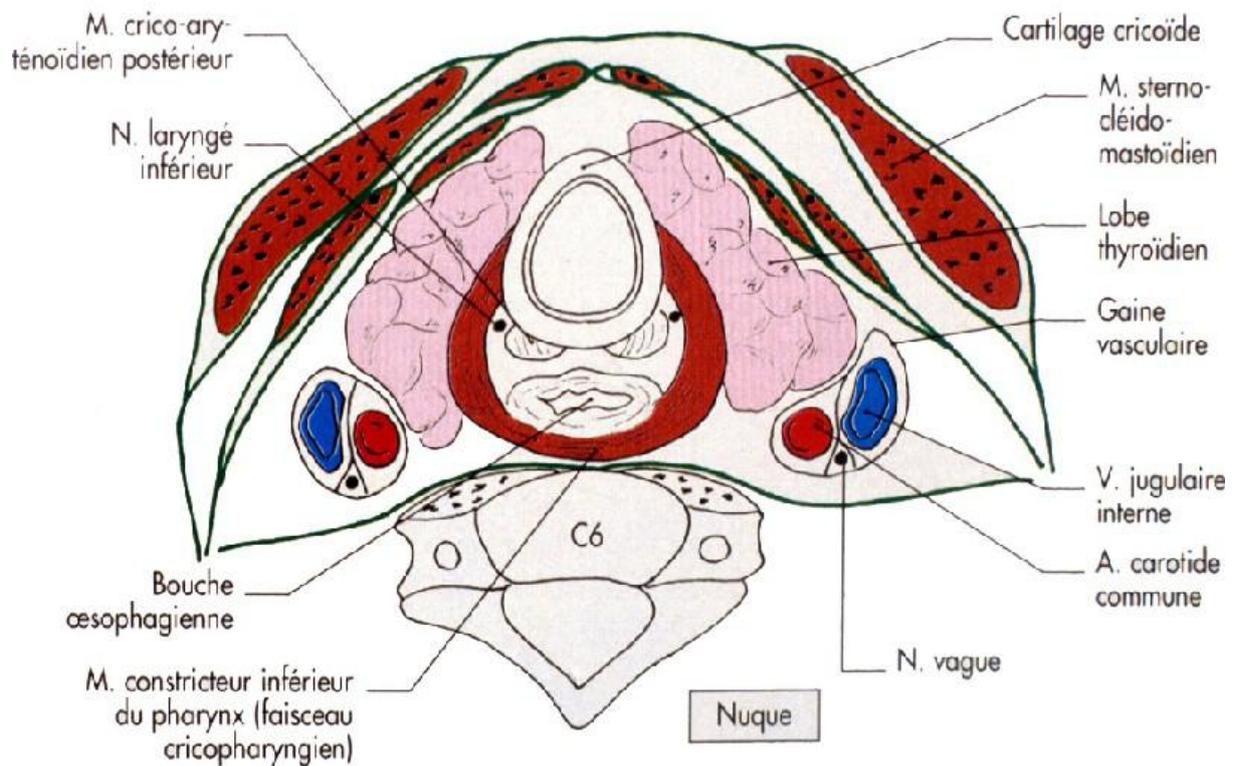
Le drainage lymphatique du larynx est riche sauf au niveau du bord libre des plis vocaux.

#### vi. Innervation laryngée

Elle est assurée par 2 nerfs, 2 branches de la Xe paire crânienne ou nerf vague: le nerf laryngé supérieur (NLS) et le nerf laryngé inférieur ou nerf récurrent (NR). L'innervation cordale est mixte: sensitive avec le nerf laryngé supérieur et motrice avec les nerfs récurrents.

#### vii. Rapports anatomiques

Le larynx est un carrefour aérodigestif. Il est en rapport en bas avec la trachée, en haut avec la base de langue et la vallécule, en avant avec la peau, en dehors avec l'axe jugulo-carotidien et la glande thyroïde et en arrière avec l'hypopharynx et l'œsophage cervical.



*D'après Bonfils (10)*

Figure 22 : Coupe transversale du cou passant par C6 (cartilage cricoïde)

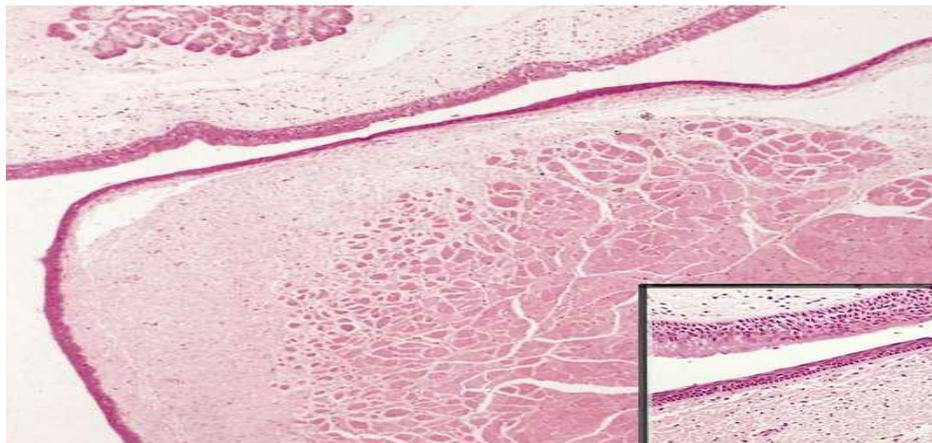
### b) Histologie du larynx

Le larynx est un conduit aérique composé d'une muqueuse, de couches musculo-ligamentaires et de cartilages laryngés. La muqueuse comprend un épithélium, une membrane basale et un tissu conjonctif lâche, le chorion (*figure 24*). Le larynx, carrefour aérodigestif, présente deux types d'épithélium.

En effet, le revêtement épithélial respiratoire est présent sur l'ensemble du larynx excepté sur les cordes vocales. Il est composé en superficie d'une ou plusieurs assises de cellules hautes ciliées (cellules prismatiques ciliées, intermédiaires cylindriques), caliciformes, basales et endocrines. Celles-ci produisent des hormones polypeptidiques sous

l'influence d'une stimulation hormonale. Le revêtement respiratoire prédomine à la partie inférieure du larynx.

Cependant, le larynx est également revêtu d'un épithélium digestif. Il s'agit d'un épithélium malpighien non kératinisant formé d'une assise de cellules cubiques orientées perpendiculairement à la surface une couche de malpighie constituée de 4 à 20 assises de cellules polyédriques et en profondeur par une couche basale ou germinale. En superficie, les cellules subissent une maturation : elles deviennent plus allongées et aplaties, les cytoplasmes sont pâles et éosinophiles, les noyaux effilés (28). Le revêtement malpighien tapisse l'épiglotte postérieure et la partie supérieure du larynx notamment la face supérieure et les bords libres des cordes vocales (28).



*Figure 23* : coupe histologique : bande ventriculaire (en haut) tapissée d'une muqueuse respiratoire et la corde vocale (en bas) d'une muqueuse malpighienne non kératinisante

Ces deux types d'épithélium sont séparés du tissu conjonctif par la lame basale. Ils reposent sur ce chorion comportant des cellules endocrines, des veinules et du tissu lymphoïde (MALT) de répartition variable en fonction des régions. Elles sont nombreuses dans les bandes ventriculaires et au-dessous de la commissure antérieure. Lorsque la

mucosécrétion est abondante, elles prennent une configuration de cellules dites en gobelet (28). La jonction entre les deux types de muqueuses se fait le plus souvent de façon progressive par un épithélium de transition, désorganisé et composé majoritairement de cellules basales. Elles sont capables de remplacer les autres cellules de l'épithélium.

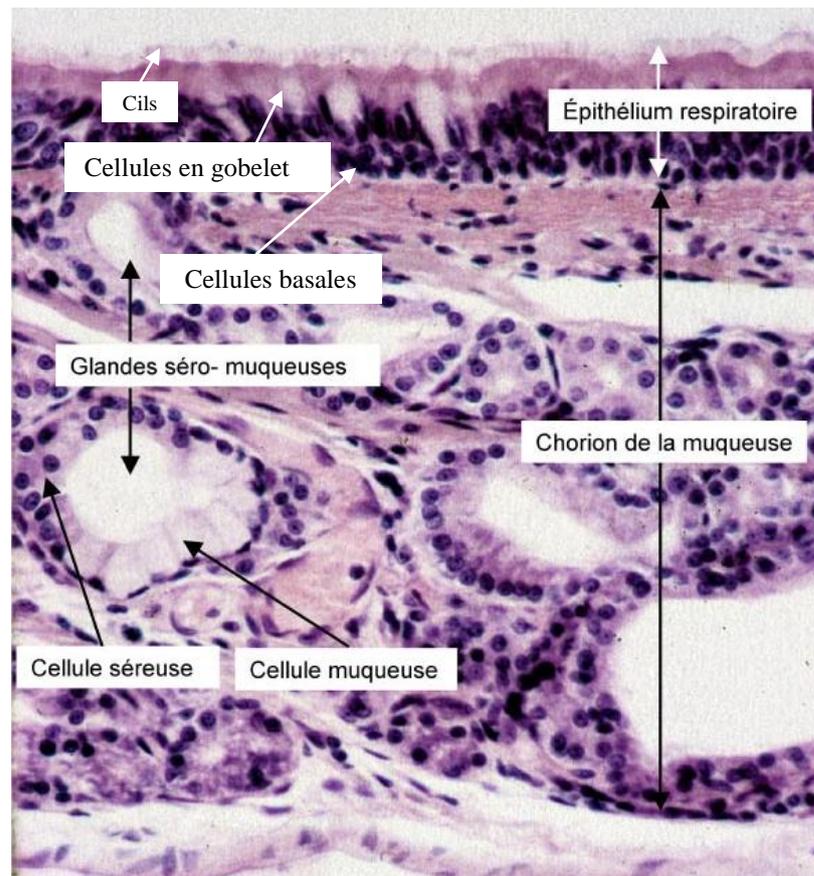


Figure 24 : Epithélium respiratoire

Rees et al. ont biopsié les cordes vocales en raison de leur aspect atypique. Les résultats histologiques répondent à « une inflammation chronique sans signe de malignité » (61).

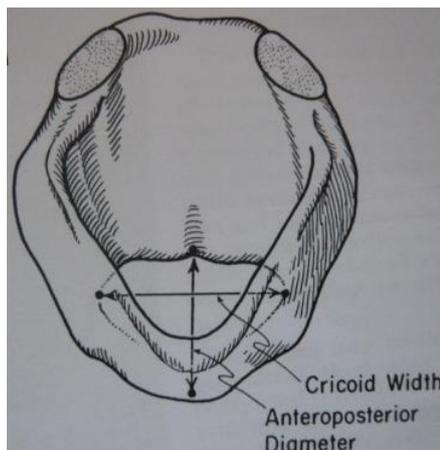
## 2. Localisation laryngée de l'acromégalie

Il n'existe pas de localisation de prédilection laryngée de l'acromégalie. Toutes les structures peuvent être atteintes : les cartilages, les articulations, les muscles intrinsèques du larynx, tout comme les espaces paraglottiques (6, 13, 42, 58). Cassar et al. est le premier à proposer un traitement étiologique afin de traiter l'hypertrophie muqueuse laryngée (17). Morewood et al. ont documenté l'obstruction des VAS due à l'épaississement des cordes vocales et des bandes ventriculaires chez 23% des patients (54). L'élargissement et l'épaississement des cartilages laryngés (aryténoïdes et épiglote), des cornets nasaux, du palais mou et de l'uvule, l'éventuelle compression des nerfs laryngés, les sinus maxillaires très pneumatés expliquent la modification de voix de l'acromégale. Elle devient grave, profonde et rauque (30). En effet, la fréquence fondamentale vocale est inversement corrélée à la taille du larynx : plus le larynx est large, plus la fréquence fondamentale est basse et donc la voix plus grave (71). Les patients peuvent espérer récupérer de façon rapide et complète leur fréquence fondamentale deux semaines après hypophysectomie (71). L'hypersécrétion de GH et d'IGF-I entraîne un œdème et une laxité importante de la muqueuse du larynx. Des laryngocèles peuvent alors se développer à partir des ventricules de Morgagni (*figure 25*). Un seul cas d'association DL et laryngocèle a été décrit dans la littérature (55).



*Figure 25: Laryngocèles bilatéraux traversant la membrane thyro-hyoïdienne (55)*

Hassan et al. ont démontré chez l'acromégale une largeur du cricoïde plus faible mais un diamètre antéro-postérieur identique par rapport à la population normale (*figure 26*)(39). Cependant, dans leur série de 7 patients présentant une atteinte laryngée, aucune diplégie laryngée n'a été rapportée (39).



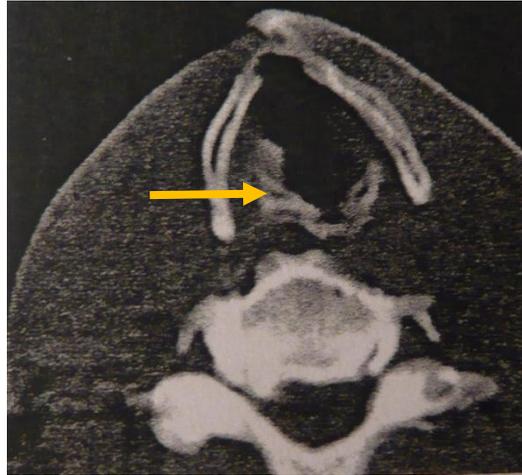
*Figure 26 : Comparaison entre le diamètre antéro-postérieur et la largeur du cricoïde (39)*

### 3. Hypothèses étiopathogéniques de la DL dans l'acromégalie

Plusieurs hypothèses physiopathologiques ont été émises concernant l'atteinte laryngée de l'acromégalie. Toutes les structures anatomiques participant à la mobilité vocale décrites précédemment peuvent être impliquées dans les mécanismes de la DL. Il s'agit souvent d'une association de plusieurs processus étiopathogéniques.

L'atteinte nerveuse peut être expliquée par la compression et l'étirement du NR par les cartilages élargis (35), par les goitres multihétéronodulaires présents chez 65% des patients (26) et par les trachées hypertrophiques. Cependant, selon les travaux de Moorewood, il n'existe pas de différence significative entre les diamètres trachéaux des acromégales et ceux de la population générale (6, 54). Chez ceux qui ont bénéficié d'une thyroïdectomie, la diplégie laryngée peut être secondaire à une complication postopératoire (6). Il existerait une démyélinisation axonale du NR (31).

L'immobilité cordale due au blocage des articulations crico-aryténoïdiennes peut être expliquée par la présence d'une arthrite inflammatoire (35). La chondrocalcification des cartilages laryngés, notamment du processus vocal du cartilage aryténoïde, induit une ankylose de l'articulation cricoaryténoïdienne (*figure 27*) (29, 55). Ce dépôt calcique fut constaté par l'équipe de Motta et al. lors de la chirurgie des laryngocèles et de l'aryténoïdectomie (55).



*Figure 27* : Mise en évidence d'une chondrocalcification des cartilages laryngés, notamment au niveau des processus vocaux du cartilage aryénoïdien (55)

La myopathie des muscles laryngés a été décrite pour expliquer la DL (1, 60). D'autres suggèrent comme hypothèse physiopathologique l'hypertrophie des tissus mous du pharyngolarynx (myxœdème laryngé) pouvant interférer avec les mouvements des aryénoïdes par effet de masse (*figure 28*) (35, 64).



*Figure 28* : Infiltration du tissu mou du pharyngolarynx par effet de masse (64).

## IV. CAS CLINIQUE

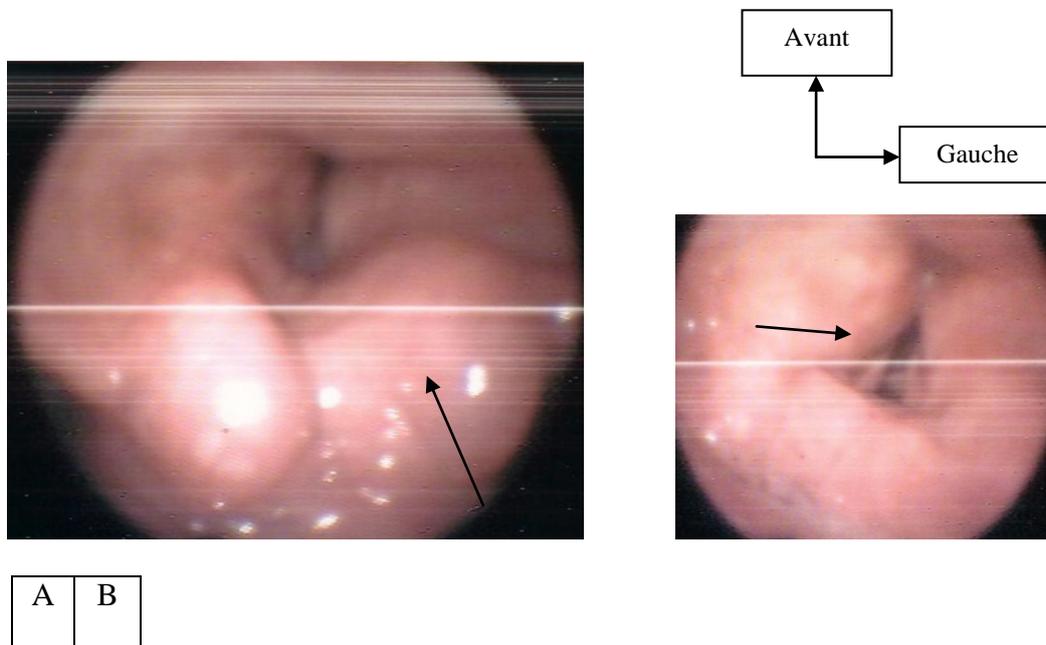
Monsieur Hubert L., 63 ans, jeune retraité des travaux publics, consulte aux Urgences pour une dyspnée aigue en Avril 2006.

Ses antécédents sont marqués par une bronchopathie chronique obstructive post tabagique, une hypertension artérielle traitée par monothérapie, une gastrectomie pour ulcère du duodénum. Il est appareillé pour le syndrome d'apnée du sommeil. En effet, il était hospitalisé en Octobre et Novembre 2005 dans le service de pneumologie pour dyspnée d'effort et pour la prise en charge d'un syndrome obstructif d'apnée du sommeil. Les explorations fonctionnelles respiratoires montrait un trouble ventilatoire de type obstructif : VEMS= 2L, soit 60% du volume théorique associé à une augmentation du volume résiduel. La polygraphie ventilatoire confirmait le syndrome obstructif d'apnée du sommeil avec un index d'apnées-hypopnées à 74/h, une désaturation nocturne à 89% en moyenne, 58% de son temps de sommeil avec une saturation inférieure à 90%.

Il ne présente pas d'antécédents familiaux particuliers. On note également un tabagisme à 5 paquet-années non sevré ainsi qu'une consommation occasionnelle d'alcool.

L'histoire de la maladie rapporte l'apparition progressive d'une dysphonie traînante sur plusieurs années entrecoupée d'épisodes de dyspnée aigue résolutifs ponctuellement par corticothérapie orale. A chaque hospitalisation, l'examen laryngé mettait en évidence une parésie des deux cordes vocales.

Le patient tolérant de plus en plus difficilement sa dyspnée se présente donc aux Urgences. A l'arrivée, il présente une dyspnée laryngée typique. Les constantes hémodynamiques et respiratoires sont correctes. Il ne présente pas de signe de lutte respiratoire. Il ne mentionne ni dysphagie ni otalgie. L'examen nasofibroscopique montre alors une diminution de la mobilité laryngée bilatérale associée à un œdème des deux bandes ventriculaires et des deux aryténoïdes (*figure 29*). Le reste de l'examen ORL est sans particularité. Les aires ganglionnaires sont indemnes d'adénopathie.



*Figure 29* : Vue nasofibrosopique du larynx

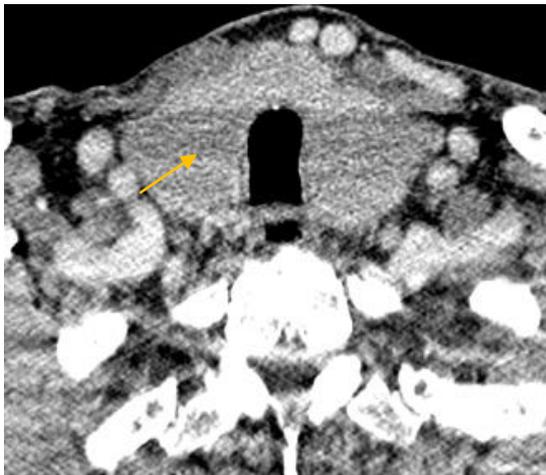
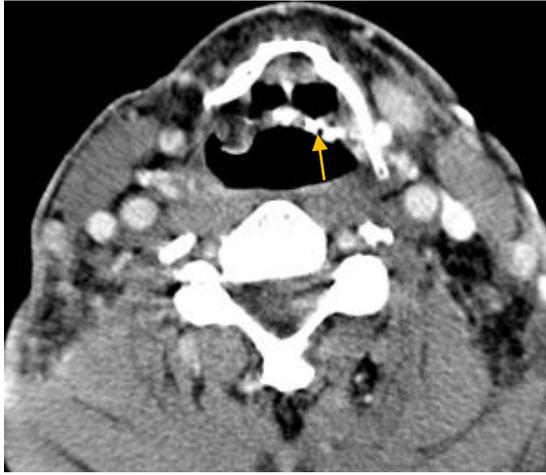
A : Œdème des deux aryténoïdes

B : Œdème des deux bandes ventriculaires

Le patient est hospitalisé pour la mise en place d'une corticothérapie par voie intraveineuse et une aérosolthérapie de corticoïde. Il a été réalisé un bilan étiologique complet de la DL avec notamment enquête virale, toxicologique (saturnisme)...

Devant ses antécédents d'alcool-tabagisme, une polyendoscopie des voies aéro-digestives supérieures a été réalisée de principe. L'examen laryngé met en évidence un œdème des deux bandes ventriculaires et des deux aryténoïdes. Les biopsies ne sont pas contributives et concluent à une « hyperplasie diffuse ». Le reste de l'examen endoscopique est normal.

Après amélioration clinique, le patient est autorisé à sortir du service avec une prescription de TDM cervico-thoracique avec injection (*figure 30*) en externe car aucun diagnostic formel n'a été posé. Cet examen révèle un œdème des deux bandes ventriculaires et des deux aryténoïdes laissant la filière glottique étroite. On y constate par ailleurs un goitre légèrement compressif sur la trachée et des calcifications de l'épiglotte avec un aspect irrégulier des cordes vocales. Aucune masse médiastinale (adénopathie, tumeur de l'œsophage, de l'arbre trachéobronchique) ni d'hypertrophie de la crosse de l'aorte n'ont été mise en évidence. Le parenchyme pulmonaire est indemne de lésion tumorale suspecte.



A	B
C	D

*Figure 30* : TDM cervicothoracique avec injection en coupes axiales

A : Calcifications de l'épiglotte

B : Œdème des deux bandes ventriculaires et des deux aryénoïdes

C : Goitre légèrement compressif à la trachée

D : Parenchyme pulmonaire indemne de lésion tumorale

Le bilan thyroïdien est par ailleurs normal. A cette étape, le goitre diagnostiqué sur la TDM est supposé participer à ses épisodes de dyspnées paroxystiques. En Juin 2006, le patient a donc bénéficié d'une thyroïdectomie totale. A J3 postopératoire, la dyspnée se présente de nouveau. L'hématome cervical est écarté. L'examen laryngé reste inchangé : un œdème laryngé connu avec une diminution bilatérale de la mobilité cordale.

Par la suite, le patient est réhospitalisé de façon itérative pour dyspnée. Plusieurs investigations étiologiques réalisées sont revenues négatives. En octobre 2006, une nouvelle endoscopie a été réalisée et le patient est prévenu des risques de trachéotomie au décours de cet acte. Les signes endoscopiques initiaux se sont nettement modifiés : le larynx est globalement myxœdémateux, induré tandis que la muqueuse reste saine. Aucune lésion suspecte n'est décelée. Des biopsies profondes sont réalisées de façon systématique. Elles seront non contributives. Il est alors observé qu'à chacune des hospitalisations que les examens endoscopiques montrent une évolution progressive de la parésie laryngée vers une diplégie complète qui ne répond plus à la corticothérapie inhalée et générale.

Une IRM du larynx à la recherche d'un chondrosarcome par exemple a été prescrite devant la persistance de la dyspnée et de la négativité des investigations radiologiques et histologiques. Elle révèle une simple asymétrie des deux cordes vocales sans de syndrome tumoral réel.

Une hypercalcémie découverte fortuitement lors de bilans biologiques de routine nous pousse à orienter le patient vers les endocrinologues et à réaliser une TDM cérébrale centrée sur la selle turcique (*figure 32*). Il n'est pas porteur d'une hyperparathyroïdie primaire puisqu'il a bénéficié d'une thyroïdectomie totale six mois plus tôt.

Le bilan endocrinologique met en évidence un diabète favorisé par les corticothérapies itératives associé à une prise de poids récente ainsi qu'une hyperthyroïdie iatrogène. Par ailleurs, devant les troubles métaboliques (HTA et diabète cortico-induit) et la constatation d'un syndrome dysmorphique (*figure 31*), l'acromégalie est suspectée. En effet, il a une alliance depuis 40 ans et a dû l'ôter il y a 20 ans. Lui-même et sa famille ont constaté que les doigts ont augmenté de taille. Il est possible que les pieds aient également augmenté de pointure de chaussures à 43. Il décrit des céphalées connues depuis 15 ans. La voix est rauque. Au niveau cutané, la peau est épaisse et les traits du visage sont accentués. Il ne décrit pas de signe fonctionnel cardiaque.

Le bilan hormonal révèle une élévation de l'IGF-I à 1473 µg/l (N : 128- 400) et du GH non freinable par HGPO. Le bilan des axes gonadotrope, lactotrope, thyroïdienne et corticotrope est normal.



A	B
C	D

*Figure 31* : Le syndrome dysmorphique : visage marqué et élargissement des extrémités

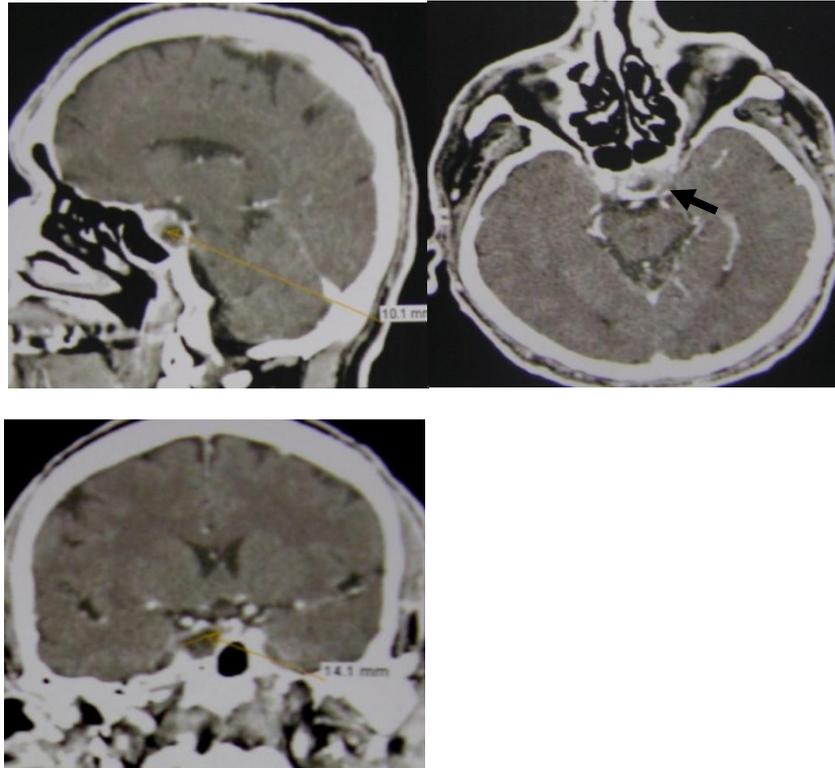
A : Doigts boudinés

B : Orteils boudinés

C : Prognathisme

D : Traits marquée, les lèvres épaisses, le nez épaté

La TDM cérébrale met en évidence un incidentalome de 14 mm responsable d'une érosion partielle de la partie gauche du dos de la selle turcique, en situation médiane et paramédiane gauche (*figure 32*).

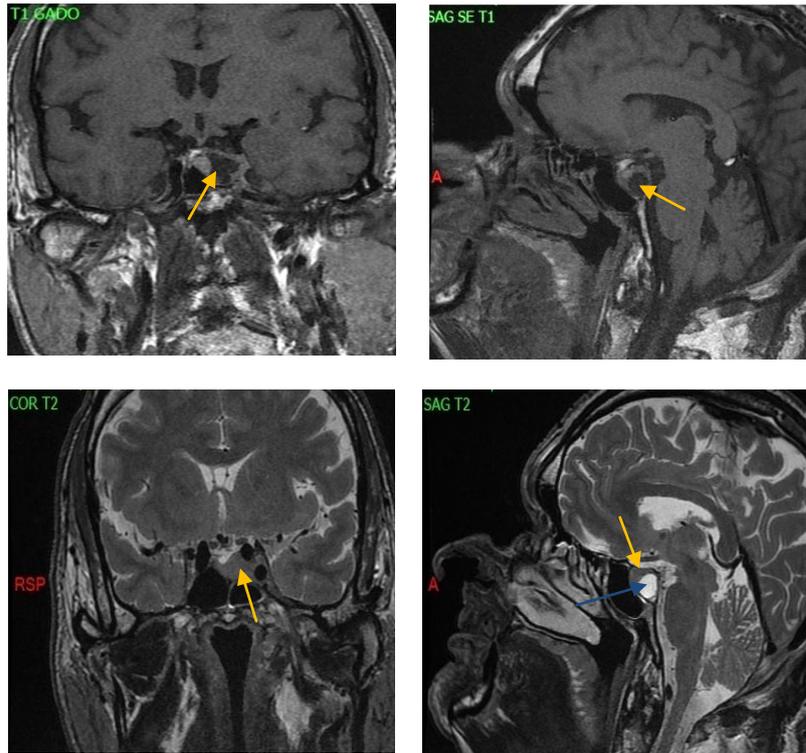


A	B
C	

Figure 32 : TDM cérébrale avec injection

- A : En coupe sagittale, hypodensité intrasellaire sans extension suprasellaire
- B : En coupe axiale, hypodensité intrasellaire semblant éroder partiellement la partie gauche du dos de la selle turcique, en situation médiane et paramédiane gauche (flèche noire pleine)
- C : En coupe coronale, hypodensité intrasellaire de 14 millimètres

Le bilan d'imagerie a été complété par une IRM hypophysaire en pondérations standards. Il s'agit d'une formation liquidienne sans aucune prise de contraste et associée à un enfoncement du plancher sellaire avec un prolongement dans le sinus caverneux gauche: elle est en hyposignal T1 et suit le signal du LCR en T2. Elle mesure 13 mm de hauteur sur 10 mm de diamètre antéo-postérieur (figure 35).



A	C
B	D

Figure 35 : IRM hypophysaire en pondérations standards

- A : En coupe coronale T1 avec injection de gadolinium, hyposignal intrasellaire avec un rehaussement périphérique de la capsule de l'adénome associé à un composant liquidien
- B : En coupe coronale T2, hyposignal envahissant le sinus caverneux gauche sans extension suprasellaire
- C : En coupe sagittale T1, hétérogénéité de l'adénome (isosignal): l'hyposignal représente un contenu liquidien intraadénomateux
- D : En coupe sagittale T2, hétérogénéité de l'adénome (isosignal)(flèche jaune): l'hyposignal représente un contenu liquidien intraadénomateux (flèche jaune); l'hyposignal représente une hémorragie intraadénomateuse (flèche bleue)

Le bilan cardiaque initial comprenant l'échographie cardiaque et l'ECG révèle une cardiopathie hypertensive. Le champ visuel de Goldman est normal. L'échographie abdominale ne montre pas de lithiase.

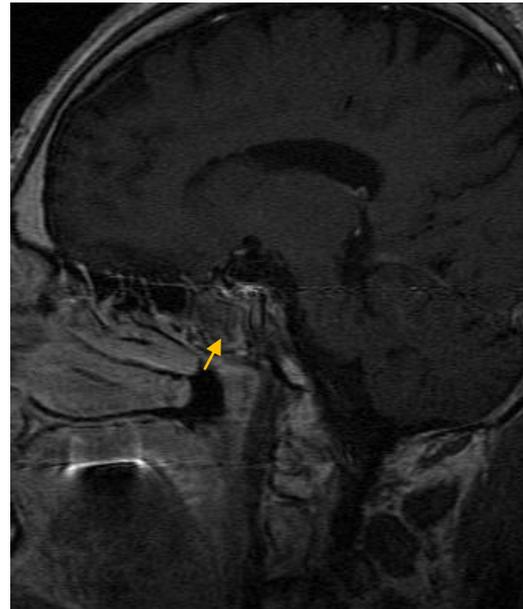
En Juin 2007, le patient est inclus dans le protocole SAPORO et dans le bras chirurgie d'emblée. Cet étude compare l'efficacité de la chirurgie hypophysaire d'emblée avec la chirurgie secondaire à une préparation par un agoniste de la sandostatine. La voie d'abord endoscopique trans-sphénoïdale est réalisée par l'otorhinolaryngologiste sous système de neuroavigation et l'exérèse tumorale par l'équipe neurochirurgicale. Celle-ci est incomplète du fait de l'extension au sinus caverneux gauche. L'immunohistochimie de l'adénome est positive pour la chromogranine, la protéine S 100, la pancytokératine KL1. L'indice de prolifération est faible. Il s'agit d'un adénome somatotrope pur.

Les suites sont simples. Au niveau laryngé, le patient ne décrit plus de dyspnée. Sa voix est moins rauque. L'examen nasofibroscopique est satisfaisant puisque l'œdème des aryténoïdes et des bandes ventriculaires ont disparu (*figure 34*). Le patient a également récupéré sa mobilité cordale ad intégrum.



*Figure 34* : Vue nasofibroscopique après l'exérèse de l'adénome hypophysaire

L'IRM de contrôle à 3 mois postopératoire montre la persistance d'une image liquidienne ou adénomateuse dans la partie gauche de la selle turcique, sans syndrome de masse et sans envahissement du sinus caverneux adjacent (*figure 35*).



*Figure 35* : IRM de contrôle à 3 mois de l'exérèse

A : En coupe coronale, lésion en hypersignal T2 occupant le bord gauche de la selle turcique

B : En coupe sagittale, lésion en isosignal T1 ne se réhaussant pas après injection de gadolinium

Le résidu tumoral postopératoire a été traité par sandostatine.

En Août 2008, dans le cadre du protocole de SAPORO, un bilan d'acromégalie a été effectué lors des premières semaines après la chirurgie hypophysaire. En Octobre 2008, il a été décidé de réaliser une radiothérapie conventionnelle adjuvante devant le reliquat tumoral à la dose de 50,4 grays en 28 séances pendant cinq semaines et demie dans le volume hypophysaire. La fin de la radiothérapie a eu lieu en décembre 2008. Elle a été bien supportée mis à part quelques céphalées modérées. Le patient est suivi de façon régulière en hospitalisation de jour pour le bilan de la fonction somatotrope. La surveillance est clinique, biologique et radiologique à la recherche d'une récurrence et d'éventuelles complications

systemiques de la maladie. L'acromégalie est contrôlée (IGF-I normale), mais les critères de guérison ne sont pas réunis (taux de GH jamais bas sur les prélèvements du cycle et le freinage de la GH sous HGPO insuffisant). Il existe une insuffisance antéhypophysaire légère sur la lignée gonadotrope à surveiller. Le diabète est bien équilibré sous antidiabétiques oraux. L'HTA est stabilisée par deux antihypertenseurs. Son SAS est bien contrôlé puisqu'il ne décrit plus de céphalée ni de somnolence ni de ronflement. Il tolère bien sa CPAP. Il l'utilise pendant 8 heures.

En conclusion, on réalise grâce à ce cas clinique combien le diagnostic est complexe conduisant à une errance diagnostique. Elle a duré six mois et a nécessité de nombreuses hospitalisations et interventions. La meilleure connaissance de la pathologie aurait sans doute permis de rechercher les signes cliniques à l'interrogatoire car le patient n'en fait pas part spontanément. Le dosage de la calcémie est un examen simple qui permet de faire suspecter l'acromégalie.

On voit bien que l'évolution vers la diplégie est insidieuse. En effet, au stade initial, l'efficacité de la corticothérapie permet une récupération ad intégrum des fonctions laryngées. Tandis qu'à un stade avancé, celle-ci devient inefficace avec installation d'une réelle DL définitive. Enfin, la multiplicité des intervenants dans la prise en charge de ce patient multihospitalisé explique en partie l'errance diagnostique.

## V. REVUE DE LA LITTERATURE

Les troubles respiratoires de l'acromégalie sont souvent mis sur le compte d'une origine obstructive au niveau de la cavité buccale et du pharynx. La perturbation du système nerveux central et le dysfonctionnement pulmonaire jouent un rôle moins important en terme de fréquence dans les dyspnées (56). L'atteinte laryngée de l'acromégalie est rare. Il est encore plus difficile de recenser les cas de DL. Cette rareté peut être expliquée par le manque de connaissance de cette identité de la part des ORL et des endocrinologues.

La diplégie laryngée dans l'acromégalie est méconnue. Sa connaissance éviterait aux praticiens d'errer dans un bilan étiologique et de réaliser des trachéotomies ou autres gestes thérapeutiques invasifs et inappropriés (56, 64).

Seize publications ont été écrites sur la localisation laryngée de l'acromégalie. On y compte trente et un cas (56, 64). Dix huit patients souffrant d'une atteinte laryngée, unilatérale ou bilatérale, ont bénéficié d'une trachéotomie en urgence (56).

Toutefois, le caractère bilatéral et complet de la paralysie laryngée demeure souvent imprécis. Chappell fut le premier auteur à la décrire à la fin du XIXe siècle (23). Murrant et al. ont recensé 28 cas de 1896 (23) à 1990 (56). Cependant, seulement dix présentent une DL confirmée. Motta et al. rapporte en 1997 un autre cas (55). En 2007, l'équipe belge de Saussez décrit un cas typique de dyspnée laryngée liée à une immobilité complète des deux cordes vocales (64). Notre cas rapporté sera le 13<sup>e</sup> cas de DL dans l'acromégalie.

Dans ces treize cas de DL, les patients sont majoritairement des hommes (2 femmes pour 11 hommes). L'âge s'étend de 31 à 71 ans avec une moyenne de 53 ans. Les signes fonctionnels respiratoires prédominent. En effet, douze patients présentent une dyspnée ou un

stridor, isolés ou associés à un trouble de la phonation. Deux patients décrivent une dysphonie. Trois cas de diplégie laryngée se présentent sous la forme de SAS (56).

Tous les patients présentent à l'examen laryngé une hypertrophie de la muqueuse du larynx (56). Six patients présentent un goitre dont seulement trois ont été traités chirurgicalement.

L'adénome hypophysaire a été traité pour 5 patients par chirurgie, pour 4 patients par radiothérapie et pour 2 patients par traitement médical seul ou associé. La chirurgie reste le traitement de référence de l'adénome hypophysaire. En effet, la première chirurgie hypophysaire de l'acromégalie fut réalisée par Hoehenegg et Cushing par voie transphénoïdale en 1908 (45). La première molécule d'analogue de la somatostatine est mise sur le marché en 1973 (38). En 1909, Gramagna fut le premier à traiter l'acromégalie par la radiothérapie conventionnelle (63). Cependant, la radiochirurgie connaît son essor réellement dans les années 1990 (63).

Le délai de décanulation chez les patients trachéotomisés est variable allant de 6 jours à 18 mois après la trachéotomie (56, 64). Deux patients ont bénéficié d'une chirurgie d'élargissement à type d'aryténoïdectomie. Un seul cas de dyspnée est résolu sans traitement particulier.

Dans notre observation, l'hypothèse étiopathogénique de la DL portait sur l'effet compressif du goitre soit sur les nerfs récurrents soit sur la filière laryngotrachéale. Ce postulat est infirmé puisque le patient représente de nouveau la dyspnée après thyroïdectomie totale. Bhatia et al. ont fait la même constatation (6). Au terme du dossier, nous concluons à un mécanisme local à type d'ankylose des articulations crico-aryténoïdiennes par

chondrocalcinose ou par arthrite inflammatoire ou par effet de masse de l'hypertrophie des tissus sur les cordes vocales.

Le patient est hospitalisé de façon itérative pour sa dyspnée chronique, résolutive à chaque fois par des cures de corticoïdes. La découverte de l'adénome hypophysaire a permis d'épargner au patient une trachéotomie.

Chez l'un des sept patients de la série de Grotting et Pemberton, la dyspnée s'est résolue sans traitement (35). Trois patients n'ont pas pu être sevrés de leur trachéotomie (35).

Dans l'observation de Motta et al., les laryngocèles ont été marsupialisés et une aryténoïdectomie gauche d'élargissement a été réalisée. L'adénome hypophysaire a été traité médicalement (55).

Jackson et al. ont recensé 4 cas d'atteinte laryngée dont une DL. Ce dernier est décédé dans les suites immédiates de sa dyspnée (39).

Auteurs (année)	Sexe Age (ans)	Clinique	Hypertrophie du larynx	DL	Goitre	Trachéotomie	Suites
Chappell (1896)	M?	Stridor	Oui	?	?	Oui	†
Jackson (1918)	M43	Dyspnée	Oui	Oui	?	Oui	†
Grotting et Pemberton (1950)	F38	Dyspnée Dysphonie	Oui	Oui	Ouit	Oui	TP

(7 cas)	M40	Stridor	Oui	Oui	Non	Oui	TP
	M31	Dyspnée	Oui	Oui	?	Non	+
	M56	Somnolence Dyspnée	Oui	Oui	Ouim	Oui	TP
	M63	Somnolence Dysphonie	?	Oui*	Non	Non	+
	M51	Dyspnée	Oui	Oui*	Non	Non	+
	F36	Dyspnée	Non	Oui*	Ouit	Non	+
Siegler (1952)	M35	Dyspnée	Oui	Oui*	Non	Oui	TP
Bhatia (1966) (3 cas)	M55	Stridor	Oui	Oui*	Ouit	Non++	Stridor
	M35	Dysphonie	Oui	?	Non	Non	Dysphonie
	F22	Stridor Dysphonie	Oui	Non	?	Non	?
Kitahata (1971) (3 cas)	F50	Dysphonie	Oui	?	?	Oui	décanul 4j
	F62	AS	Oui	?	?	Oui	décanul 4J
	F38	AS	Oui	?	?	Non	+
Burn (1972)	M52	Dysphonie	Oui	?	?	Oui	décanul 4J
Dujovny (1976)	M54	Dyspnée Stridor	Oui	Oui	Non	Oui	décanul 3M Irr +chir
Romanczuk (1977)	M44	SAS	Oui	Oui	?	Oui	décanul Arytén
Cassar (1979)	M49	Stridor Dysphonie	Oui	?	?	Oui	décanul chir 7j
	M60	Stridor	Oui	?	?	Oui	décanul 6M
Ovassappian (1981)	M54	AS	Oui	?	?	Non	INT
Goldhill (1982)	M67	Stridor	Non	?	?	Non	+

Rees (1982)	M71	Somnolence Dyspnée	Oui	<b>Oui</b>	?	Oui	Décanul ? Irr
Murrant (1990)	M63	Stridor	Oui	Non	Non	Oui	décanul 10j Irr
	M68	Stridor	Non	<b>Oui</b>	?	Oui	décanul 1M chir
	F66	Stridor	Oui	<b>Oui</b>	Ouit	Oui	décanul 6j* Irr + Med
	M61	AS	Oui	?	Ouit	Oui	décanul
Motta (1997)	M65	Dyspnée	Oui	<b>Oui</b>	Ouim	<b>Non</b>	Chir
Saussez (2007)	M57	Dyspnée	Oui	<b>Oui</b>	Ouim	Oui	décanul 18M Chir
Chhuor (2011)	M63	Dysphonie Dyspnée	Oui	<b>Oui</b>	Ouit	<b>Non</b>	Chir + Med + Irr

Figure 36 : revue de la littérature des atteintes laryngées et de la DL dans l'acromégalie

? : Donnée non précisée par l'auteur dans l'article

† : Décès immédiat

+ : Amélioration de la symptomatologie sans traitement

AS : Asymptomatique, hypertrophie de la muqueuse laryngée constatée en peropérateur

Chir : chirurgie hypophysaire

Décanul : décanulation

4j : 4 jours après la trachéotomie

6j\* : 6 jours après la trachéotomie, puis seconde trachéotomie à vie

7j : 7 jours après la trachéotomie

10j : 10 jours après la trachéotomie

1M : 1 mois après la trachéotomie

3M : 3 mois après la trachéotomie

6M : 6 mois après la trachéotomie

18M : 18 mois après la trachéotomie

Arytén : après aryténoïdectomie

INT : Intubation nasotrachéale

Irr : radiothérapie hypophysaire

Med : traitement médical

Oui\* : paralysie laryngée unilatérale

Ouim : présence de goitre traité médicalement

Ouit : présence de goitre traité par chirurgie

TP : trachéotomie permanente

## **VI. INTERET DU TRAVAIL : RELATION ETROITE ENTRE ORL ET ENDOCRINOLOGUE** *(figure 37)*

Ce travail permet d'exposer la DL de l'acromégalie de manière précise aux endocrinologues et aux médecins ORL. Il a un double objectif :

- dépister la diplégie laryngée dans le suivi du patient acromégale par l'endocrinologue dans un contexte de dyspnée ou dysphonie chronique,
- orienter les médecins ORL vers l'acromégalie devant l'association d'une DL inexplicquée, d'un aspect particulier du larynx, d'un syndrome dysmorphique et d'une atteinte multisystémique.

### 1. Dépistage d'une manifestation laryngée de l'acromégalie par l'endocrinologue

Le SAS, le goitre multihétéronodulaire et les manifestations rhinosinusiennes et pharyngées sont des localisations de la sphère ORL bien connues des endocrinologues. Cependant, la DL est plus rare et mérite d'être exposée. Sa méconnaissance risque une prise en charge tardive du patient et peut engager son pronostic vital.

Le suivi endocrinologique d'un acromégale est bien consensuel (20). Le dépistage de la DL commence par un examen clinique rigoureux. L'interrogatoire policier recherche des signes fonctionnels pharyngolaryngés : une dysphonie, une dyspnée, rarement une dysphagie et une otalgie. Par ailleurs, selon la revue de la littérature, l'apparition des signes de SAS, notamment l'association de la somnolence et de la dyspnée, doit alerter l'endocrinologue et

lui faire demander une consultation auprès d'un médecin ORL. L'examen nasofibroscopique centré sur le larynx est prudent en raison du risque de décompensation laryngée.

L'apparition d'une DL dans le suivi d'un acromégale peut suggérer une récurrence de l'adénome hypophysaire. Les résultats biologiques et radiologiques vont alors dans le sens de cette hypothèse.

## 2. Conduite à tenir du médecin ORL devant une diplégie laryngée : les signes d'appel devant faire évoquer l'acromégalie

Selon la revue de la littérature, la DL de l'acromégalie peut s'exprimer sous deux tableaux différents : la forme aiguë ou chronique. En effet, le patient peut se présenter aux Urgences de façon itérative pour une dyspnée aiguë. A l'opposé, le patient peut décrire un SAS ou une dysphonie chronique. En fonction de la tolérance respiratoire, le patient doit être prévenu d'une éventuelle trachéotomie. L'hospitalisation est indispensable pour un bilan étiologique de cette DL.

Dans cette situation, le médecin ORL doit réaliser un bilan complet d'une DL. Celui-ci est consensuel : les investigations clinique et paraclinique (notamment la TDM cervicothoracique avec injection) doivent rechercher une étiologie traumatique non chirurgicale et chirurgicale, néoplasique et neuromusculaire (66). Au terme de ce bilan, dans 13% des cas, aucune cause n'est retrouvée (4). Les causes inflammatoires représentent l'apanage de troubles de la mobilité d'origine mécanique. Leur taux s'estime environ à 3%(4). On peut citer les maladies rhumatologiques, en particulier la polyarthrite rhumatoïde et la goutte, la radiothérapie et le reflux gastro-oesophagien.

Devant la DL inexpliquée, l'aspect particulier du larynx (hypertrophie de la muqueuse et son induration), les antécédents de SAS, de goitre, d'hypertension artérielle, de diabète, d'arthralgies doivent orienter le médecin ORL à rechercher les signes en faveur d'une acromégalie. En effet, il doit examiner le visage et les extrémités (doigts et pieds) du patient à la recherche d'un syndrome dysmorphique. La biologie peut retrouver des anomalies des métabolismes glucidiques, lipidiques et protidiques. L'hypercalcémie doit faire éliminer l'adénome parathyroïdien dans le cadre d'un NEM1. La TDM cervicothoracique (allant de la base de crâne jusqu'au médiastin) avec injection réalisée lors du premier bilan de DL peut parfois faire découvrir un incidentalome au niveau de la selle turcique et des calcifications des cartilages laryngés. Devant ces arguments cliniques et paracliniques, l'acromégalie est fortement suspectée et doit être prise en charge par l'endocrinologue.

La connaissance de la DL de l'acromégalie pourrait éviter une iatrogénie : une chirurgie d'élargissement du plan glottique (aryténoïdectomie) ou des biopsies inutiles au cours des explorations endoscopiques répétées sous anesthésie générale.

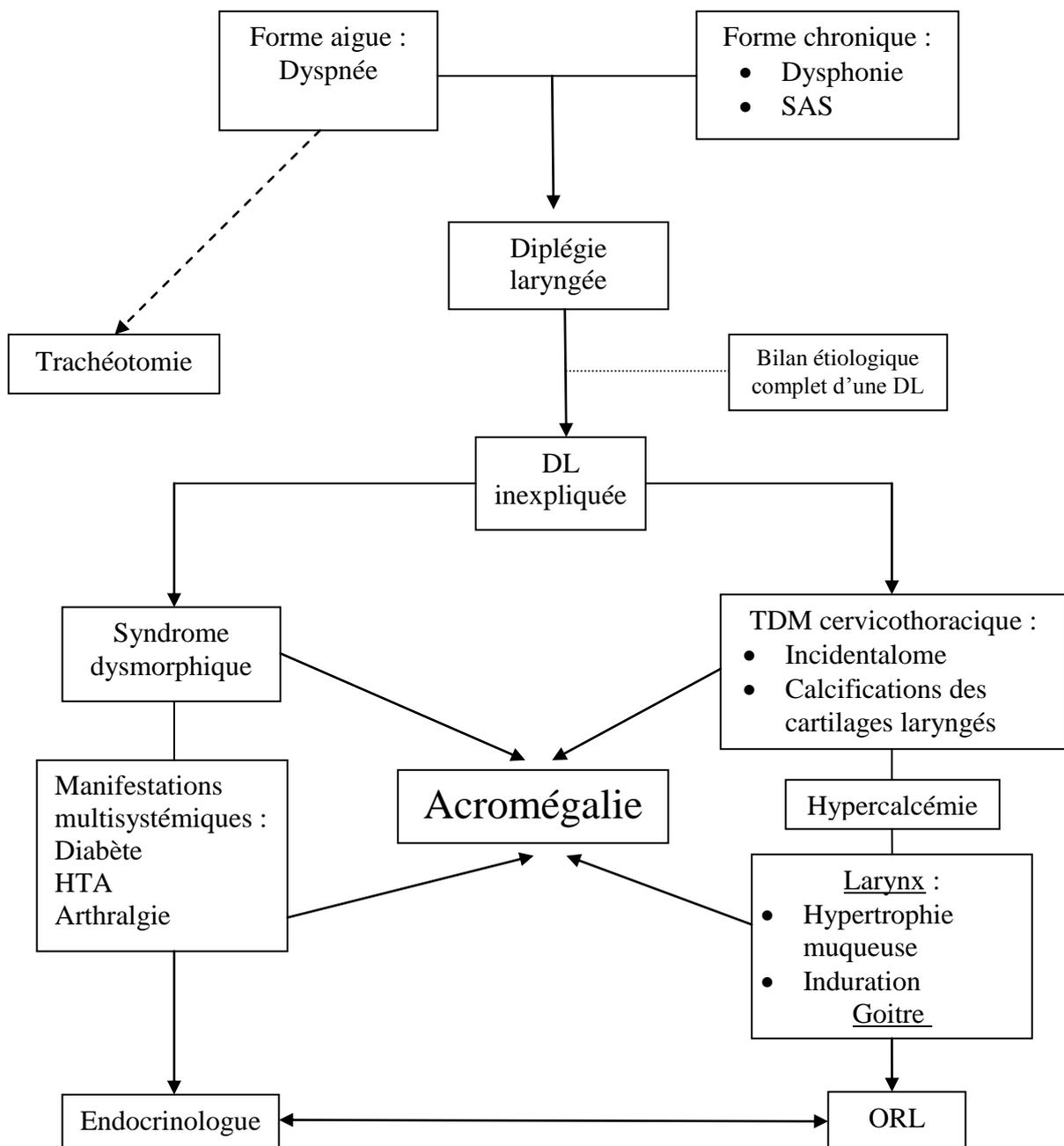


Figure 37 : Relation étroite entre endocrinologues et médecins ORL dans la prise en charge d'une diplégie laryngée faisant évoquer l'acromégalie

## VII. CONCLUSION

La diplégie laryngée dans l'acromégalie est une pathologie extrêmement rare et peut être source d'errance diagnostique. Sa connaissance permet d'éviter les investigations iatrogènes inutiles et de proposer au patient un traitement étiologique précoce. La chirurgie de l'adénome hypophysaire est le traitement de référence de l'acromégalie. Elle donne de bons résultats et permet de restaurer l'intégralité des fonctions laryngées.

En effet, un examen clinique rigoureux peut, à lui seul, orienter vers l'acromégalie. Les signes endoscopiques ne sont pas pathognomoniques. La muqueuse est saine tandis que le larynx myxœdémateux est induré à des degrés variables. L'hypercalcémie peut être un signe d'appel d'acromégalie. La tomodensitométrie cervicothoracique, réalisée dans le bilan d'une diplégie laryngée, peut montrer un incidentalome de la selle turcique et des calcifications des cartilages laryngés.

Aussi, l'étroite collaboration entre médecins ORL et endocrinologues est indispensable pour une prise en charge optimale du patient.

Enfin, l'étiopathogénie de la DL dans l'acromégalie reste encore hypothétique. Elle suscite encore beaucoup d'intérêt de la part de nombreux auteurs.

## VIII. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 1- Abe M., Tabuchi K., Fujii K., Oda K., Ishimoto S., et al.  
Myopathy in acromegaly. Report of two cases  
No To Shinkei 1990 ; 42 (10) : 923-927
- 2- Attal P., Chanson P.,  
Endocrine aspects of obstructive sleep apnea  
J Clin Endocrinol Metab 2010 ; 95(2) : 483-495
- 3- Ben-Shlomo A., and S. Melmed  
Acromegaly  
Endocrinol Metab Clin North Am 2008 ; 37(1) : 101-122, viii
- 4- Benninger, M. S., J. B. Gillen, Altman, J. S.  
Changing etiology of vocal fold immobility  
Laryngoscope 1998 ; 108(9) : 1346-1350
- 5- Bevan, J. S.  
Clinical review: The antitumoral effects of somatostatin analog therapy in acromegaly  
J Clin Endocrinol Metab 2005 ; 90(3) : 1856-1863
- 6- Bhatia, M. L., S. C. Misra, Prakash, J.  
Laryngeal manifestations in acromegaly. (Case report)  
J Laryngol Otol 1966 ; 80(4) : 412-417
- 7- Biering, H., B. Saller, Bauditz, J., Pirlich, M. Rudolph, B. Johne, A. Buchfelder, M.  
Elevated transaminases during medical treatment of acromegaly: a review of the  
German pegvisomant surveillance experience and a report of a patient with  
histologically proven chronic mild active hepatitis  
Eur J Endocrinol 2006 ; 154(2) : 213-220
- 8- Bonadonna, S., M. Doga, Gola, M., Mazziotti G., Giustina, A.  
Diagnosis and treatment of acromegaly and its complications: consensus guidelines  
J Endocrinol Invest 2005 ; 28 (11 Suppl International) : 43-47
- 9- Bonert, V.  
Diagnostic challenges in acromegaly: a case-based review  
Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2009 ; 23 Suppl 1 : S23-30

- 10- Bonfils P., C. J.  
Anatomie ORL  
Médecine-Sciences Flammarion 1998 3: 18-50
- 11- Bonneville, J. F., F. Cattin, Bonneville, F.  
Imaging of pituitary adenomas  
Presse Med 2009 ; 38(1): 84-91
- 12- Bourdelot A., Coste J., Hazebroucq V., Gaillard S., Cazabat L., Bertagna, X.  
Clinical, hormonal and magnetic resonance imaging (MRI) predictors of transsphenoidal surgery outcome in acromegaly  
Eur J Endocrinol 2004 ; 150(6) : 763-771.
- 13- Burn, J. M.  
Airway difficulties associated with anaesthesia in acromegaly  
Br J Anaesth 1972 ; 44(4) : 413-414.
- 14- Cadieux R. J., Kales A., Santen R., J.Bixler E., O.Gordon R.,  
Endoscopic findings in sleep apnea associated with acromegaly  
J Clin Endocrinol Metab 1982 ; 55(1) : 18-22.
- 15- Campbell P. G., Kenning E., Andrews D. W., Yadla S., Rosen M., Evans J. J.  
Outcomes after a purely endoscopic transsphenoidal resection of growth hormone-secreting pituitary adenomas  
Neurosurg Focus 2010 ; 29(4) : E5.
- 16- Caron P., Cogne M., Raingeard I., Bex-Bachellerie V., Kuhn J. M.  
Effectiveness and tolerability of 3-year lanreotide Autogel treatment in patients with acromegaly  
Clin Endocrinol (Oxf) 2006 ; 64(2) : 209-214
- 17- Cassar J., McKelvie P., Joplin G. F.  
Reversal of laryngeal obstruction following treatment of acromegaly  
J Laryngol Otol 1979 ; 93(4) : 403-404
- 18- Castinetti F., Morange I., Dufour H., Regis J., Brue T.  
Radiotherapy and radiosurgery in acromegaly  
Pituitary 2009 ; 12(1): 3-10
- 19- Chanson, P.  
Acromegaly  
Presse Med 2009 ; 38(1) : 92-102

- 20- Chanson P., Bertherat J., Beckers A., Bihan H., Brue T., Caron P.  
French consensus on the management of acromegaly  
Ann Endocrinol (Paris) 2009 ; 70(2) : 92-106
- 21- Chanson, P. and S. Salenave  
Acromegaly  
Orphanet J Rare Dis 2008 ; 3 : 17
- 22- Chanson P., Salenave S., Kamenicky P., Cazabat L., Young J.  
Pituitary tumours: acromegaly  
Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2009 ; 23(5) : 555-574.
- 23- Chappel, W. F.  
A case of acromegaly with laryngeal and pharyngeal symptoms  
Journal of Laryngology, Rhinology and Otology 1896 ; 10 : 14
- 24- Cheung, C. C. and R. H. Lustig  
Pituitary development and physiology  
Pituitary 2007 ; 10(4) : 335-350
- 25- Colao A., Ferone D., Cappabianca P., del Basso De Caro M., L.Marzullo P.,  
Monticelli A.  
Effect of octreotide pretreatment on surgical outcome in acromegaly  
J Clin Endocrinol Metab 1997 ; 82(10) : 3308-3314
- 26- Colao A., Ferone D., Marzullo P., Lombardi G.  
Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management  
Endocr Rev 2004 ; 25(1) : 102-152
- 27- Dekkers O., M.Biermasz N. R., Pereira A. M., Romijn J. A., Vandenbroucke J. P.  
Mortality in acromegaly: a metaanalysis  
The Journal of clinical endocrinology and metabolism 2008 ; 93(1) : 61-67
- 28- E. Babin, V. Lemarchand, F. Comoz, E. Edy  
Laryngites chroniques de l'adulte  
EMC (Elsevier Masson SAS), Oto-rhino-laryngologie 2006 ; 20-645-C-10
- 29- Edge, W. G. and J. G. Whitwam  
Chondro-calcinosis and difficult intubation in acromegaly  
Anaesthesia 1981 ; 36(7) : 677-680
- 30- Fatti L. M., Scacchi M., Pincelli A. I., Lavezzi E., Cavagnini F.  
Prevalence and pathogenesis of sleep apnea and lung disease in acromegaly  
Pituitary 2001 ; 4(4) : 259-262

- 31- Frohman and L. A.  
In Cecil Textbook of Medicine, 17th Edition 1985 ; 1261-1262
- 32- Giustina A, Bronstein MD, Casanueva FF, Chanson P, Ghigo E, Ho KK,  
Current management practices for acromegaly: an international survey  
Pituitary 2010
- 33- Giustina A., Casanueva F. F., Cavagnini F., Chanson P., Clemmons D., Frohman L. A.  
Diagnosis and treatment of acromegaly complications  
J Endocrinol Invest 2003 ; 26(12) : 1242-1247
- 34- Gonzalez B., Vargas G., Espinosa-de-Los-Monteros A. L., Sosa E., Mercado M.  
Efficacy and safety of radiotherapy in acromegaly  
Arch Med Res 2011 ; 42(1) : 48-52
- 35- Grotting, J. K. and J. D. Pemberton  
Fixation of the vocal cords in acromegaly  
AMA Arch Otolaryngol 1950 ; 52(4) : 608-617
- 36- Grunstein R. R., Ho K. Y., Sullivan C. E.  
Sleep apnea in acromegaly  
Ann Intern Med 1991 ; 115(7) : 527-532
- 37- Gullu B. E., Celik O., Gazioglu N., Kadioglu P.  
Thyroid cancer is the most common cancer associated with acromegaly  
Pituitary 2010 ; 13(3) : 242-248
- 38- Hall R., Besser G. M., Schally A. V., Coy D. H., Evered D., Goldie D. J.  
Action of growth-hormone-release inhibitory hormone in healthy men and in  
acromegaly  
Lancet 1973 ; 2(7829) : 581-584
- 39- Hassan S. Z., Matz G. J., Lawrence A. M., Collins P. A.  
Laryngeal stenosis in acromegaly: a possible cause of airway difficulties associated  
with anesthesia  
Anesth Analg 1976 ; 55(1) : 57-60
- 40- Holdaway, I. M. and C. Rajasoorya  
Epidemiology of acromegaly  
Pituitary 1999 ; 2(1) : 29-41

- 41- Horvath, E. and K. Kovacs  
Pathology of acromegaly  
Neuroendocrinology 2006 ; 83(3-4) : 161-165
- 42- Kitahata, L. M.  
Airway difficulties associated with anaesthesia in acromegaly. Three case reports  
Br J Anaesth 1971 ; 43(12): 1187-1190
- 43- Kupec, J. T. and S. U. Goebel  
The missing ring sign  
Am J Med 2009 ; 122(12): e1
- 44- Legent F., P. L., Vandenbrouck C.  
Cahiers d'anatomie O.R.L  
Masson 1980 cahier 2(Larynx, A): A
- 45- Lindholm, J.  
Growth hormone: historical notes  
Pituitary 2006 ; 9(1) : 5-10
- 46- Lonser R. R., Kindzelski B. A., Mehta G. U., Jane J. A., Jr. Oldfield E. H. et al.  
Acromegaly without imaging evidence of pituitary adenoma  
The Journal of clinical endocrinology and metabolism 2010 ; 95(9) : 4192-4196
- 47- Lopes, M. B.  
Growth hormone-secreting adenomas: pathology and cell biology  
Neurosurg Focus 2010 ; 29(4) : E2
- 48- Losa M., Gioia L., Picozzi P., Franzin A., Valle M., Giovanelli M. et al  
The role of stereotactic radiotherapy in patients with growth hormone-secreting pituitary adenoma  
J Clin Endocrinol Metab 2008 ; 93(7) : 2546-2552
- 49- Mammis A., Eloy J. A., Liu J. K.  
Early descriptions of acromegaly and gigantism and their historical evolution as clinical entities  
Neurosurg Focus 2010 ; 29(4) : E1
- 50- Melmed, S.  
Medical progress: Acromegaly  
N Engl J Med 2006 ; 355(24) : 2558-2573

- 51- Melmed, S.  
Acromegaly pathogenesis and treatment  
J Clin Invest 2009 ; 119(11) : 3189-3202
- 52- Melmed S., Casanueva F., Cavagnini F., Chanson P., Frohman L. A., Gaillard R. and al.  
Consensus statement: medical management of acromegaly  
Eur J Endocrinol 2005 ; 153(6) : 737-740
- 53- Melmed S., Colao A., Barkan A., Molitch M., Grossman A. B., Kleinberg D. and al.  
Guidelines for acromegaly management: an update  
J Clin Endocrinol Metab 2009 ; 94(5) : 1509-1517
- 54- Morewood D. J., Belchetz P. E., Evans C. C., Whitehouse G. H. and al.  
The extrathoracic airway in acromegaly  
Clin Radiol 1986 ; 37(3) : 243-246.
- 55- Motta S., Ferone D., Colao A., Merola B., Motta G., Lombardi G.  
Fixity of vocal cords and laryngocele in acromegaly  
J Endocrinol Invest 1997 ; 20(11) : 672-674
- 56- Murrant, N. J. and D. J. Gatland  
Respiratory problems in acromegaly  
J Laryngol Otol 1990 ; 104(1) : 52-55
- 57- Nomikos P., Buchfelder M., Fahlbusch R.  
The outcome of surgery in 668 patients with acromegaly using current criteria of biochemical 'cure'  
Eur J Endocrinol 2005 ; 152(3) : 379-387
- 58- Ovassapian A., Doka J. C., Romsa D. E.  
Acromegaly--use of fiberoptic laryngoscopy to avoid tracheostomy  
Anesthesiology 1981 ; 54(5) : 429-430
- 59- Paisley A. N., Roberts M. E., Trainer P. J.  
Withdrawal of somatostatin analogue therapy in patients with acromegaly is associated with an increased risk of acute biliary problems  
Clin Endocrinol (Oxf) 2007 ; 66(5) : 723-726
- 60- Pickett J. B., Layzer R. B., Levin S. R., Scheider V., Campbell M. J., Sumner A. J.  
Neuromuscular complications of acromegaly  
Neurology 1975 ; 25(7) : 638-645

- 61- Rees P. J., Hay J. G., Webb J. R.  
Acute exacerbation of upper airway obstruction in acromegaly  
Postgraduate medical journal 1982 ; 58(681) : 429-430
- 62- Ross, D. A. and C. B. Wilson  
Results of transsphenoidal microsurgery for growth hormone-secreting pituitary adenoma in a series of 214 patients  
J Neurosurg 1988 ; 68(6) : 854-867
- 63- Rowland, N. C. and M. K. Aghi  
Radiation treatment strategies for acromegaly  
Neurosurg Focus 2010 ; 29(4) : E12
- 64- Saussez S., Mahillon V., Chantrain G., Thill M. P., Lequeux T.  
Acromegaly presented as a cause of laryngeal dyspnea  
Auris Nasus Larynx 2007 ; 34(4) : 541-543
- 65- Schreiber I., Buchfelder M., Droste M., Forssmann K., Mann K., Saller B. and al.  
Treatment of acromegaly with the GH receptor antagonist pegvisomant in clinical practice: safety and efficacy evaluation from the German Pegvisomant Observational Study  
Eur J Endocrinol 2007 ; 156(1) : 75-82
- 66- SFORL (2002)  
Paralysies récurrentielles de l'adulte  
Recommandation pour la pratique clinique
- 67- Shah R., Licata A., Oyesiku N.M., Ioachimescu A. G. and al.  
Acromegaly as a cause of 1,25-dihydroxyvitamin D-dependent hypercalcemia: case reports and review of the literature  
Pituitary 2010
- 68- Trotman-Dickenson B., Weetman A. P., Hughes J. M.  
Upper airflow obstruction and pulmonary function in acromegaly: relationship to disease activity  
Q J Med 1991 ; 79(290) : 527-538
- 69- Ueda M., Inaba M., Tahara H., Imanishi Y., Goto H., Nishizawa Y.  
Hypercalcemia in a patient with primary hyperparathyroidism and acromegaly: distinct roles of growth hormone and parathyroid hormone in the development of hypercalcemia  
Internal medicine 2005 ; 44(4) : 307-310

- 70- van der Lely AJ, Bernabeu I, Cap J, Caron P, Colao A, Marek J and al.  
Coadministration of lanreotide Autogel and pegvisomant normalizes IGF1 levels and is well tolerated in patients with acromegaly partially controlled by somatostatin analogs alone  
Eur J Endocrinol. 2011 ; 164(3) : 325-333
- 71- Williams R. G., Richards S. H., Mills R. G., Eccles R.  
Voice changes in acromegaly  
Laryngoscope 1994 ; 104(4) : 484-487
- 72- Zada G., Cavallo L. M., Esposito F., Fernandez-Jimenez J. C., Tasiou A., De Angelis M. and al.  
Transsphenoidal surgery in patients with acromegaly: operative strategies for overcoming technically challenging anatomical variations  
Neurosurg Focus 2010 ; 29(4) : E8

« Par délibération de son Conseil en date du 10 Novembre 1972, l'Université n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ou mémoires. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs ».

VU, le Président de Thèse

VU, le Doyen de la Faculté

VU et permis d'imprimer  
en référence à la délibération  
du Conseil d'Université  
en date du 14 Décembre 1973

Pour la Présidente  
de l'Université de CAEN et P.O

Le Doyen

## **TITRE DE LA THESE :**

**DIPLEGIE LARYNGEE DANS L'ACROMEGALIE :** Revue de la littérature à propos d'un cas clinique.

## **RESUME :**

L'acromégalie est une maladie rare. Elle se définit comme une production excessive d'hormones de croissance par l'adénome hypophysaire somatotrope. Elle génère une infiltration et un élargissement des organes. La diplégie laryngée dans l'acromégalie est une entité exceptionnelle et peut être source d'errance diagnostique. Sa connaissance doit permettre d'éviter les investigations iatrogènes et de proposer au patient un traitement étiologique précoce.

En effet, l'examen clinique est primordial. Le syndrome dysmorphique et les doléances laryngées chroniques doivent faire rechercher les antécédents de syndrome d'apnée du sommeil, de goitre, de diabète et d'hypertension artérielle et poser l'indication de la laryngoscopie de première intention. Celle-ci sera réalisée sous anesthésie générale sous contrôle microscopique. Les signes endoscopiques ne sont pas pathognomoniques. En effet, la muqueuse est saine tandis que le larynx myxoédémateux est induré à des degrés variables. L'hypercalcémie peut être un signe d'appel d'acromégalie. La tomodensitométrie cervicothoracique, réalisée dans le bilan d'une diplégie laryngée, peut montrer un incidentalome de la selle turcique et des calcifications des cartilages laryngés.

Le mécanisme de la diplégie laryngée dans l'acromégalie reste très discuté.

L'observation clinique originale nous permet de comprendre combien l'anamnèse est un élément fondamental de l'orientation diagnostique.

La revue de la littérature de cette entité permet de souligner l'importance de la collaboration entre les médecins ORL et les endocrinologues.

## **MOTS CLES :**

Diplégie laryngée, acromégalie, hormone de croissance, syndrome dysmorphique, adénome hypophysaire, syndrome d'apnée du sommeil, imagerie par résonance magnétique, hypercalcémie