

NEWSLETTER ACROMÉGALIE

Septembre 2023



L'OPTIMISATION DE LA PRISE EN CHARGE DE L'ACROMÉGALIE



Pr Gerald RAVEROT

CHU Louis Pradel, HCL, Lyon

À quelque jours du congrès de la SFE qui aura lieu à Marseille du 4 au 7 Octobre 2023, nous vous proposons une newsletter thématique axée sur l'optimisation du traitement de l'Acromégalie.

Dans le 1^{er} article, Luigi MAIONE présentera des données originales non publiées issues du Registre Français de l'Acromégalie. Ces données encourageantes confirment que l'arsenal thérapeutique actuel permet le contrôle d'une majorité de patient. Malheureusement les délais nécessaires au bon contrôle restent long et des efforts sont nécessaires pour réduire ces délais.

Dans le 2^e article, Thomas CUNY illustre justement l'intérêt potentiel des nouveaux dosages du pegvisomant dans l'optimisation du traitement de l'acromégalie à partir des données publiées dans les études ACROSTUDY.

Bonne lecture et à très bientôt à Marseille!

Acromégalie non contrôlée, une question de temps : analyse de nouvelles données du Registre Français

Dr Luigi MAIONE

Au nom du Club de l'Hypophyse

Hôpital de Bicêtre, Univ Paris Saclay, INSERM, U1185, AP-HP

luigi.maione@aphp.fr



L'acromégalie est une maladie chronique rare, caractérisée par l'apparition, au cours de son histoire naturelle, d'un vaste nombre de comorbidités qui jouent un rôle sur la qualité de vie et sur la mortalité des patients atteints^{1,2}. Il est universellement reconnu que l'exposition chronique à des taux supranormaux de GH et IGF-I corrèle avec l'apparition non seulement des dysmorphies faciales et squelettiques, mais aussi de ces comorbidités³. Un objectif thérapeutique primaire demeure, par conséquent, un contrôle satisfaisant de ces marqueurs biologiques.

Nous avons mené une analyse détaillée des données du Registre français de l'acromégalie, un dispositif mis en place par le Club Français de l'Hypophyse, un groupe de travail de la Société Française d'Endocrinologie⁴. Le registre a démarré en 1999 et a intéressé les patients dont le diagnostic de l'acromégalie a été fait à partir de 1993 et a recueilli les données clinico-biologiques de 1034 patients acromégales français jusqu'au 2012. Toutes les régions de France y sont représentées⁴.

Une sous-analyse portant sur 881 patients (483 femmes, 54.8%) concernant les caractéristiques du contrôle de la maladie est réalisée. A la dernière visite, la majorité des patients (n=616, 69.9%) avaient des valeurs d'IGF-I contrôlés (avec une limite supérieure de la normale (ULN) inférieure à 100%). Le restant des patients avait un excès d'IGF-I de sévérité variable, avec la plupart des patients ayant des niveaux d'IGF-I compris entre 100 et 150% (**Figure 1**).

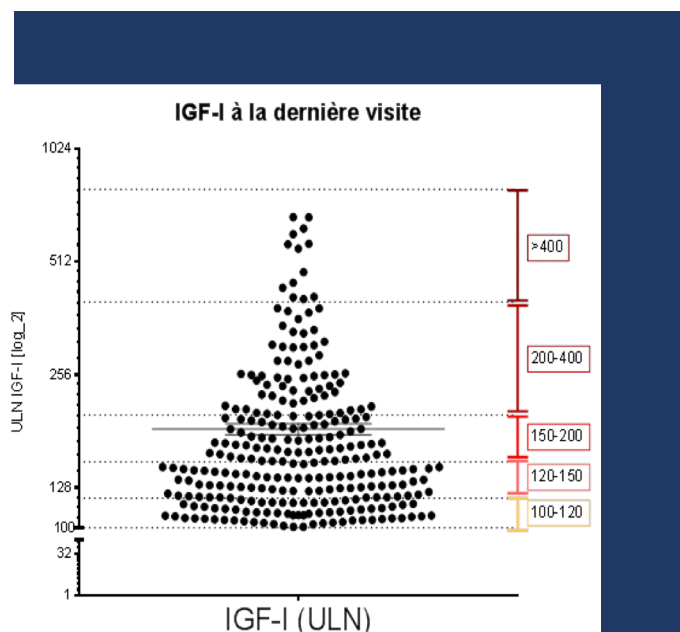


Figure 1 : Niveaux d'IGF-I non contrôlés à la dernière visite.

Les valeurs individuelles des patients non contrôlés issues du registre français de l'acromégalie sont présentées dans ce graphique. Les niveaux d'IGF-I sont exprimés comme taux rapportés à la limite supérieure de la normale ou « upper limit of normal » (ULN, par âge, sexe et méthode de dosage). A noter, axe des ordonnées en échelle logarithmique (log₂).

La distribution des traitements à la dernière visite était la suivante : chirurgie seule 24.5%, traitement médical seul 15.7%, traitement chirurgical associé à traitement médical 41.2%, traitement chirurgical + radiothérapie 1.3%, radiothérapie + traitement médical 2.1%, radiothérapie seule 0.1% et trithérapie (chirurgie + radiothérapie + traitement médical) 15.2%. Le traitement médical à la dernière visite comportait des analogues de la somatostatine de 1^{ère} génération (61.5%), du pegvisomant (10.8%), des agonistes dopaminergiques (8.3%) ou plusieurs médicaments en combinaison multiple (19.5%).

Des analyses ont été réalisées pour identifier les facteurs prédictifs de contrôle de maladie dans cette cohorte. Il n'y avait pas de différence d'âge ni de sexe entre les patients contrôlés et ceux non contrôlés. En revanche, la durée de maladie (exprimée comme temps entre le diagnostic et la dernière observation) était un facteur déterminant sur le contrôle de la maladie. En effet, la durée de maladie était supérieure chez les patients ayant une maladie normalisée (7.9 ± 4.8 ans) par rapport à ceux ayant des taux d'IGF-I dans les tranches 150-200% (4.98 ± 4.8 ans, $p < 0.0001$), 200-400% 3.4 ± 4.2 ans, $p < 0.0001$), >400% (0.3 ± 0.4 ans, $p < 0.0001$). Une corrélation négative est donc retrouvée entre durée de maladie et concentrations d'IGF-I à la dernière visite ($r = -0.3$, $p < 0.0001$).

De plus, aucun patient n'avait des concentrations d'IGF-I >400% parmi ceux qui avaient un suivi supérieur à un an (**Figure 2**). Les diverses approches thérapeutiques et les différentes classes de médicaments n'avaient pas d'impact sur la prévalence du contrôle de la maladie à la dernière visite⁴.

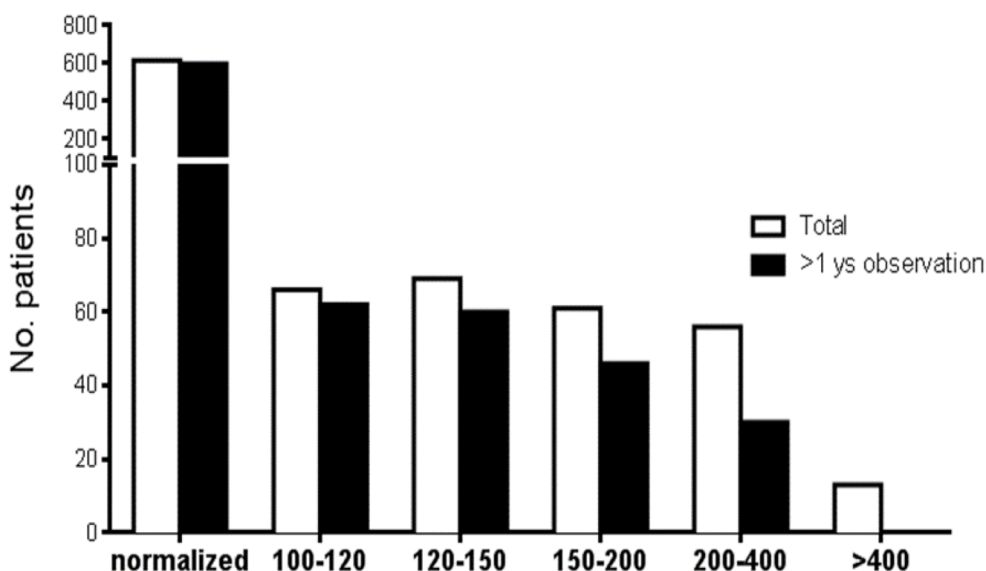


Figure 2 : Niveaux d'IGF-I des patients acromégales à la dernière visite, stratifiés par durée de suivi.

Les histogrammes blancs montrent la totalité des patients du registre français de l'acromégalie à la dernière visite ; les histogrammes noirs représentent les patients ayant eu un suivi (défini en tant que temps entre le diagnostic et la dernière visite) supérieur à un an.

Cependant, nous n'avons pas retrouvé de différence dans le taux de comorbidités entre les patients normalisés et ceux non normalisés. En effet, l'incidence de toute nouvelle comorbidité cardiaque était non supérieure entre les patients avec maladie non normalisée et ceux avec maladie contrôlée (risque relatif 1.092, avec un intervalle de confiance à 95% entre 0.71 et 1.68). Des résultats similaires ont été obtenus à propos de l'incidence de cancer au cours du suivi (RR 1.004, 95% CI 0.38-2.64).

Cette nouvelle analyse des données issues du registre national français de l'acromégalie indique que le déterminant principal du contrôle de la maladie demeure le temps de suivi. Des concentrations d'IGF-I encore très élevées à la dernière visite (>4 fois la limite supérieure de la normale) sont retrouvées dans une petite proportion de patients (1.5%), et incluent essentiellement ceux ayant un temps de suivi limité. L'absence de différence dans l'apparition de comorbidités peut aussi être liée au plus court suivi des patients ayant une maladie non contrôlée.

La disponibilité de nombreuses approches thérapeutiques, telles que la neurochirurgie, la présence de plusieurs classes de médicaments efficaces pour contrer GH et IGF-I, seules ou en combinaison, la radiothérapie, permet de contrôler ou d'obtenir des valeurs satisfaisantes des marqueurs biologiques, au cours du suivi, désormais chez la grande majorité des patients atteints d'acromégalie.

Bibliographie

1. Brue T, Rahabi H, Barry A, et al. Position statement on the diagnosis and management of acromegaly: the French National Diagnosis and Treatment Protocol (NDTP). *Ann Endocrinol (Paris)* 2023.
2. Colao A, Grasso LFS, Di Cera M, et al. Association between biochemical control and comorbidities in patients with acromegaly: an Italian longitudinal retrospective chart review study. *J Endocrinol Invest* 2020; **43**(4): 529-38.
3. Slagboom TNA, van Bunderen CC, De Vries R, Bisschop PH, Drent ML. Prevalence of clinical signs, symptoms and comorbidities at diagnosis of acromegaly: a systematic review in accordance with PRISMA guidelines. *Pituitary* 2023; **26**(4): 319-32.
4. Maione L, Brue T, Beckers A, et al. Changes in the management and comorbidities of acromegaly over three decades: the French Acromegaly Registry. *Eur J Endocrinol* 2017; **176**(5): 645-55.



Nouveaux dosages du Pegvisomant : l'éventail posologique au service du patient

Pr Thomas CUNY

Hôpital de la Conception

Centre de référence des maladies rares de l'Hypophyse HYPO

Hôpitaux Universitaires de Marseille

Le pegvisomant constitue un traitement médical de deuxième ligne de l'acromégalie et s'adresse, en France, aux patients présentant une hypersécrétion persistante de GH/IGF-1 en dépit d'un traitement chirurgical et/ou d'une radiothérapie, et, chez qui le traitement par des ligands des récepteurs de la somatostatine (SRL) de première génération n'a pas permis de normaliser suffisamment l'IGF-1 et/ou n'est pas toléré par le patient (1). L'efficacité du PEG, telle que rapportée dans les études princeps, suggérait une normalisation de l'IGF-1 dans plus de 90 % des cas (2) avec chez certains patients, des doses quotidiennes allant jusqu'à 40 mg par jour.

Depuis, un registre international (ACROSTUDY), ayant colligé à ce jour plus de 2000 patients traités par PEG (373 centres de 15 pays) résume fidèlement les besoins et résultats du traitement, avec toutefois quelques disparités, en fonction des pays considérés. En France, le suivi d'au moins 5 ans de 312 patients acromégales traité par PEG, a permis de préciser qu'une majorité d'entre eux (76,2%) avait eu recours à une chirurgie d'exérèse hypophysaire avec l'initiation du PEG avec pour 82% d'entre eux, et sans que cela soit très surprenant, la persistance d'un reliquat hypophysaire à l'initiation du traitement. Les craintes initiales d'une possible majoration du volume d'un reliquat hypophysaire induite par le PEG se sont finalement dissipées à la lumière des données cliniques (3) et expérimentales (4). Dans la série française, ce sont, au total, 64,4% des patients qui maintenaient leur IGF-1 normale à 5 ans de traitement, et 76,6% qui contenaient leur IGF-1 à moins de 1,2 fois la limite supérieure de la normale (LSN) (5). Il est intéressant de noter, en Europe, que les prescripteurs français sont plus nombreux à adopter le régime du PEG en monothérapie (59%) que leurs alter-ego italiens (45%) ou encore hollandais (27%) (6), la combinaison alternative préférentielle étant celle du PEG avec un SRL (20 à 30% des cas).

- L'Acrostudy « française » nous apprend qu'une dose de charge de 80 mg avait été utilisée chez 42 patients (13,5%) et que la fréquence d'administration du PEG se distribuait en : une injection quotidienne chez 275 patients (88,1%), entre 2 et 6 injections hebdomadaires chez 11 patients (3,5%), et une injection hebdomadaire chez 23 patients (7,4%, pas de données chez 3 patients). La dose médiane utilisée était de 10 mg par jour la première année d'initiation, puis de 20 mg par jour à partir de la 4^{ème} et de la 5^{ème} année. Au suivi à 5 ans, près d'un patient sur 5 (21,8%) était traité avec une dose quotidienne équivalente à plus de 30 mg par jour. Sur le registre global de l'ACROSTUDY, une proportion croissante de patients avec une dose quotidienne de PEG \geq 30 mg/jour s'observait, passant de 7,1% à 1 an de suivi contre 22,4% à 14 ans de suivi (3). Parmi les explications plausibles à cette tendance, 1) des critères de rémission biochimiques (en particulier sur l'IGF-1) de plus en plus stringents ces dernières années et 2) la préférence pour un régime thérapeutique de monothérapie (avec par conséquent des doses de PEG plus importantes) en cas d'acromégalie contrôlée sur le long terme.
- La mise à disposition récente des nouveaux dosages de PEG (respectivement, 25 et 30 mg) permet, ainsi, de répondre aux besoins d'un patient acromégale sur 5 traité quotidiennement par de fortes doses. Des résultats suggèrent le maintien d'une IGF-1 normalisée chez 73% de patients traités (et contrôlés) par une combinaison SRL/PEG d'au moins 6 mois, lorsque ceux-ci étaient placés sous PEG par dose hebdomadaire* uniquement (7). Dans ce dernier cas, les doses médianes hebdomadaires de PEG étaient de 80 (50 – 120) mg par semaine, propices, donc, à l'emploi des nouveaux dosages du PEG. La posologie quotidienne d'un patient acromégale sous PEG se situant entre 15 et 20 mg par jour (8), les dosages de 25 et 30 mg rendent désormais possibles la diminution du nombre d'injection par semaine sans que cela ne semble avoir d'impact sur la survenue additionnelle d'effets secondaires et facilitera le traitement des patients nécessitant de fortes doses quotidiennes de pegvisomant
- *Utilisation en dehors de l'Autorisation de Mise sur le Marché en France

Références bibliographiques

1. Brue T, Rahabi H, Barry A, Barlier A, Bertherat J, Borson-Chazot F, Castinetti F, Cazabat L, Chabre O, Chevalier N, Christin-Maitre S, Cortet C, Drui D, Kamenicky P, Lançon C, Lioté F, Pellegrini I, Reynaud R, Salenave S, Tauveron I, Touraine P, Vantyghem M-C, Vergès B, Vezzosi D, Villa C, Raverot G, Coutant R, Chanson P, Albarel F. Position statement on the diagnosis and management of acromegaly: the French National Diagnosis and Treatment Protocol (NDTP). *Ann. Endocrinol. (Paris)*. 2023. doi:10.1016/j.ando.2023.08.003.
2. Van Der Lely AJ, Hutson RK, Trainer PJ, Besser GM, Barkan AL, Katznelson L, Klibanski A, Herman-Bonert V, Melmed S, Vance ML, Freda PU, Stewart PM, Friend KE, Clemmons DR, Johannsson G, Stavrou S, Cook DM, Phillips LS, Strasburger CJ, Hacker S, Zib KA, Davis RJ, Scarlett JA, Thorner MO. Long-term treatment of acromegaly with pegvisomant, a growth hormone receptor antagonist. *Lancet* 2001. doi:10.1016/S0140-6736(01)06844-1.
3. Fleseriu M, Führer-Sakel D, van der Lely AJ, De Marinis L, Brue T, van der Lans-Bussemaaker J, Hey-Hadavi J, Camacho-Hubner C, Wajnrajch MP, Valluri SR, Palladino AA, Gomez R, Salvatori R. More than a decade of real-world experience of pegvisomant for acromegaly: ACROSTUDY. *Eur. J. Endocrinol.* 2021;185(4):525–538.
4. Cuny T, Zeiller C, Bidlingmaier M, Défilles C, Roche C, Blanchard M-P, Theodoropoulou M, Graillon T, Pertuit M, Figarella-Branger D, Enjalbert A, Brue T, Barlier A. In vitro impact of pegvisomant on growth hormone-secreting pituitary adenoma cells. *Endocr. Relat. Cancer* 2016;23(7):509–19.
5. Barraud S, Caron P, Raingeard I, Lefebvre H, Raverot G, Cortet-Rudelli C, Desaillood R, Henocque R, Brault Y, Brue T, Chanson P, Delemer B. Pegvisomant treatment in acromegaly in clinical practice: Final results of the French ACROSTUDY (312 patients). *Ann. Endocrinol. (Paris)*. 2021;82(6):582–589.
6. Strasburger CJ, Mattsson A, Wilton P, Aydin F, Hey-Hadavi J, Biller BMK. Increasing frequency of combination medical therapy in the treatment of acromegaly with the GH receptor antagonist pegvisomant. *Eur. J. Endocrinol.* 2018;178(4):321–329.
7. Muhammad A, van der Lely AJ, O'Connor RD, Delhanty PJ, Dal J, Dallenga AH, Feelders RA, Janssen JAMJL, Jorgensen JOL, Neggers SJMM. What is the efficacy of switching to weekly pegvisomant in acromegaly patients well controlled on combination therapy? *Eur. J. Endocrinol.* 2016;174(5):663–7.
8. Grottoli S, Bianchi A, Bogazzi F, Bona C, Carlsson MO, Colao A, Dassie F, Giampietro A, Gomez R, Granato S, Maffei P, Pivonello R, Prencipe N, Ragonese M, Urbani C, Cannavò S. Are there country-specific differences in the use of pegvisomant for acromegaly in clinical practice? An analysis from ACROSTUDY. *J. Endocrinol. Invest.* 2022;45(8):1535–1545.



Former, informer et soutenir