

Intérêt de l'évaluation du signal T2 en IRM des macroadénomes hypophysaires sécrétant de l'hormone de croissance, chez les patients acromégales naïfs de traitement recevant un traitement initial avec 120 mg de lanréotide Autogel

Philippe Caron,¹ Louis-David Rivière,² Aude Houchard,³ Caroline Sert,³ Fabrice Bonneville,² pour le compte du groupe de l'étude PRIMARYS

¹Département d'Endocrinologie et de Maladies métaboliques, CHU Larrey, Toulouse, France. ²Département de Neuroradiologie, CHU Purpan, Toulouse, France. ³Ipsen, Boulogne-Billancourt, France.

Introduction et objectifs

- Le signal T2 hypo-intense des adénomes hypophysaires somatotropes sur l'imagerie par résonance magnétique (IRM), semble être un facteur prédictif de la réponse hormonale au traitement de première intention par les analogues de la somatostatine (SSA).¹
 - Cependant, la définition de l'hypo-intensité du signal T2 des adénomes à GH varie d'une étude à l'autre. Nous émettons l'hypothèse que les différentes définitions de l'hypo-intensité, l'iso-intensité et l'hyper-intensité du signal T2 entraînent des variations dans la répartition des adénomes sécrétant de l'hormone de croissance, et par conséquent, des différences dans les résultats rapportés après traitement par SSA.
- Nous étudions trois méthodes d'évaluation de l'intensité du signal T2 des macroadénomes somatotropes, leur prédiction de la réponse au traitement par SSA, en utilisant une analyse de données post-hoc de l'étude PRIMARYS (EudraCT2007-000155-34 ; NCT00690898).

Patients et méthodes

- 90 patients atteints d'acromégalie ont reçu un traitement médical initial ou primaire avec le lanréotide Autogel, à une dose fixe de 120 mg toutes les 4 semaines pendant 1 an. L'étude évaluait la réduction du volume tumoral chez les patients avec des macroadénomes (diamètre ≥ 10 mm). Les patients étaient éligibles pour l'inclusion s'ils étaient naïfs de traitement et s'ils n'avaient pas d'anomalie du champ visuel.
- Chaque IRM était lue par un seul neuro-radiologue afin de déterminer l'intensité du signal T2, en utilisant une méthode qualitative basée sur l'évaluation visuelle (en fonction des pratiques de routine quotidiennes) et deux méthodes quantitatives, la méthode de Heck¹ et une méthode utilisant un rapport d'intensité du signal de l'adénome par rapport à la matière grise (Figure 1).
 - Pour chaque méthode, les intensités étaient classées hypo-intenses, iso-intenses ou hyper-intenses (Figure 1).
 - Le neuro-radiologue ne connaissait pas l'identité du patient ni le statut du contrôle hormonal ni celui de la réponse tumorale.
- Pour chacune des trois méthodes, les intensités du signal à l'inclusion étaient calculées dans la population globale, selon le contrôle hormonal et la réponse tumorale.
 - Le contrôle hormonal était défini comme des taux de GH $\leq 2,5$ ng/ml et un IGF-1 normalisé.
 - La réponse tumorale était définie comme une réduction du volume tumoral ≥ 20 % entre l'inclusion et la dernière visite du patient pendant l'étude.
- Des analyses multivariées ont été menées afin d'évaluer si l'intensité du signal T2 à l'inclusion était associée à la variation des concentrations de GH et de l'IGF-1, au contrôle hormonal ou à la réponse tumorale.

Figure 1. Méthodes utilisées pour évaluer l'intensité du signal T2 des macroadénomes chez les patients atteints d'acromégalie

Méthode d'évaluation visuelle	Méthode de rapport de l'intensité du signal	Méthode de Heck
Comparer le signal T2 de l'adénome/la matière grise cérébrale	Rapport du signal T2 de l'adénome/substance grise	Comparer le signal T2 de l'adénome/matière grise ET substance blanche du signal
Hyper-intense Signal T2 de l'adénome > matière grise	Hyper-intense RS $\geq 1,2$	Hyper-intense Signal T2 de l'adénome > matière grise
Iso-intense Signal T2 adénome = matière grise	Iso-intense 0,8 < RS < 1,2	Iso-intense Signal T2 de l'adénome entre la matière grise et la substance blanche
Hypo-intense Signal T2 adénome < matière grise	Hypo-intense RS $\leq 0,8$	Hypo-intense Signal T2 de l'adénome < substance blanche

RS : Rapport du Signal

Résultats

- Les données IRM à l'inclusion étaient disponibles pour 85 patients. Trente d'entre eux avaient atteint un contrôle hormonal et 53 une réponse tumorale lors de la dernière visite.
- La Figure 2 montre une IRM d'un patient classé hypo-intense avec à la fois l'évaluation visuelle et la méthode du rapport du signal, et comme iso-intense en utilisant la méthode de Heck.
- Un plus grand nombre d'adénomes était classé hypo-intense en utilisant la méthode d'évaluation visuelle (59 %) plutôt qu'en utilisant les méthodes quantitatives (méthode du rapport du signal, 36 % ; méthode de Heck, 20 %) (Tableau 1).
- Les patients atteignant un contrôle hormonal ou une réponse tumorale étaient plus souvent classés en tant qu'hypo-intenses selon la méthode d'évaluation visuelle plutôt qu'avec les méthodes quantitatives (Figure 3 et Figure 4).
- Le tableau 2 indique les volumes des adénomes selon l'intensité du signal T2. Ceux-ci étaient plus faibles dans le groupe hypo-intense que dans les groupes hyper et iso-intense.
- Il existait une diminution supplémentaire de 4 μ g/L des taux de GH entre les valeurs d'inclusion et celles de la dernière visite de l'étude disponible pour les patients avec des tumeurs hypo-intenses versus ceux avec des tumeurs iso-intenses ($p < 0,0001$, test F).
- De la même façon, il y avait une réduction supplémentaire des taux d'IGF-1 (de 65 ng/ml) entre les valeurs à l'inclusion et celles de la dernière visite de l'étude pour les patients avec des adénomes hypo-intenses versus ceux avec des adénomes iso-intenses ($p = 0,0026$, test F).
- Aucune association significative entre l'intensité du signal T2 et le contrôle hormonal n'a été retrouvée. Cependant, les chances d'obtenir une réponse tumorale étaient 6,2 fois plus élevées pour les adénomes hypo-intenses que pour les iso-intenses ($p = 0,0185$, test de Wald) et hyperintenses.

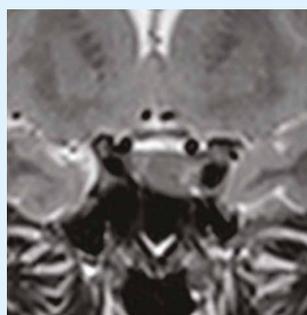
Tableau 1. Proportion d'adénomes somatotropes classés hypo-intenses, iso-intenses et hyper-intenses selon l'intensité du signal T2 par les 3 méthodes

	Évaluation visuelle	Méthode de rapport du signal	Méthode de Heck
Hypo-intense, n (%)	50 (59)	31 (36)	17 (20)
Iso-intense, n (%)	31 (36)	44 (52)	40 (47)
Hyper-intense, n (%)	4 (5)	10 (12)	28 (33)

Tableau 2. Volumes adénomateux médians dans les groupes hypo, hyper et iso-intenses.

	Groupe hypo-intense	Groupe iso-intense	Groupe hyper-intense
Volumes médians (mm ³) (IC à 95 %)	1 158 (959 ; 1 810)	2 017 (1 387 ; 4 066)	4 767 (1 872 ; 22 725)

Figure 2. Exemple d'un macroadénome somatotrope à l'inclusion sur une IRM (séquence coronale pondérée en T2) (a) Analyse qualitative (visuelle)



(b) Analyse quantitative

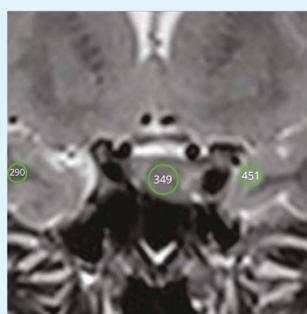


Figure 3. Pourcentage des patients ayant un contrôle hormonal selon l'intensité du signal T2 sur l'IRM à l'inclusion en utilisant une évaluation visuelle, le rapport du signal et la méthode de Heck

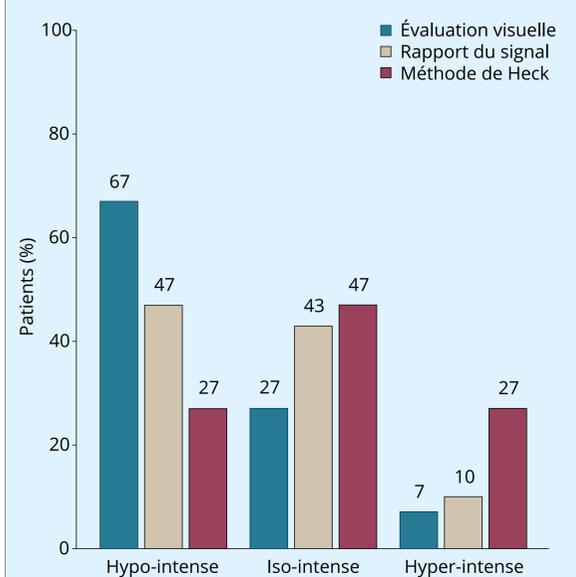
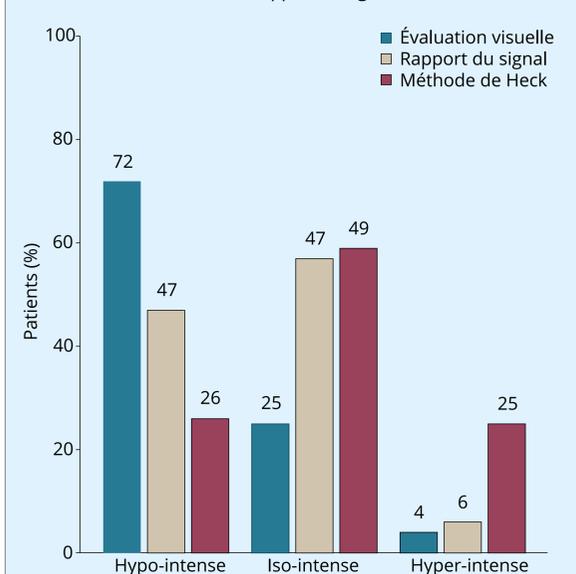


Figure 4. Pourcentage des patients avec une réponse tumorale selon l'intensité du signal T2 sur l'IRM à l'inclusion en utilisant une évaluation visuelle, le rapport du signal et la méthode de Heck



Conclusions

- Ces résultats suggèrent que l'évaluation IRM visuelle est préférable pour la caractérisation des macroadénomes sécrétant de l'hormone de croissance, notamment pour identifier des adénomes hypo-intenses chez les patients atteints d'acromégalie et naïfs de traitement.
- Les adénomes somatotropes hypoT2 ont tendance à être plus petits que les adénomes iso- ou hyper-intenses.
- Les patients avec des adénomes hypo-intenses ont une réduction plus importante des taux de GH et d'IGF-1 par rapport à ceux avec des adénomes iso-intenses après un traitement initial par un SSA. De plus, chez ces patients, les chances d'une réponse tumorale sont plus élevées au cours du traitement primaire par le lanréotide Autogel.

Déclaration d'intérêt

Philippe Caron est consultant et membre du board pour Ipsen.

Groupe de l'étude PRIMARYS²

Belgique : L. Van Gaal ; **République tchèque :** J. Marek ; **Finlande :** P. Nuutila, M. Välimäki ; **France :** C. Cortet Rudelli, B. Delemer, J-M. Kuhn, A. Tabarin ; **Allemagne :** K. Badenhop, C. Berg, S. Petersenn, C. Schöfl, J. Schopohl ; **Italie :** S. Cannavò, A. Colao, L. De Marinis ; **Pays-Bas :** A. Stades, A.J. van der Lely ; **Turkey :** P. Kadioglu ; **R-U :** J.S. Bevan, D. Flanagan, P. Trainer.

Références

- Heck A, et al. Clin Endocrinol 2012;77:72-8.
- Caron PJ, et al. J Clin Endocrinol Metab 2014; 99:1282-90.