




ELSEVIER
MASSON

Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
 www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

 www.em-consulte.com

Annales
 d'Endocrinologie
 Annals of Endocrinology

Annales d'Endocrinologie 70 (2009) e9–e22

Consensus

Consensus français sur la prise en charge de l'acromégalie

P. Chanson^{a,*}, J. Bertherat^b, A. Beckers^c, H. Bihan^d, T. Brue^e, P. Caron^f, O. Chabre^g,
 M. Cogne^h, C. Cortet-Rudelliⁱ, B. Delemer^j, H. Dufour^k, R. Gaillard^l,
 M. Gueydan^e, I. Morange^e, J.-C. Souberbielle^m, A. Tabarinⁿ,
 au nom du Club français de l'hypophyse et de la Société française d'endocrinologie

^a Service d'endocrinologie et des maladies de la reproduction, hôpital de Bicêtre, université Paris-Sud 11, 78, rue du Général-Leclerc, 94275 Le Kremlin-Bicêtre, France

^b Service des maladies endocriniennes et métaboliques, hôpital Cochin, université Paris Descartes, 27, rue du Faubourg-Saint-Jacques, 75014 Paris, France

^c Service d'endocrinologie, CHU de Liège, domaine universitaire du Sart-Tilman, 4000 Liège, Belgique

^d Service d'endocrinologie, diabétologie et maladies métaboliques, hôpital Avicenne, université Paris-13, 125, route de Stalingrad, 93009 Bobigny, France

^e Service d'endocrinologie, diabète et maladies métaboliques, hôpital de la Timone, 264, rue Saint-Pierre, 13385 Marseille cedex 05, France

^f Service d'endocrinologie, maladies métaboliques et nutrition, pôle cardiovasculaire et maladies métaboliques, hôpital Larrey, 24, chemin de Pouvoirville, TSA 30030, 31059 Toulouse cedex 9, France

^g Service d'endocrinologie, pavillon des Écrins, hôpital Nord, CHU de Grenoble, BP 217 X, 38043 Grenoble cedex 09, France

^h Service d'endocrinologie, CHR de la Réunion, site de Saint-Pierre, BP 350, 97448 Saint-Pierre cedex, France

ⁱ Service de diabétologie et pathologies hypothalamo-hypophysaire, clinique Marc-Linquette, CHRU de Lille, 6, rue du Pr-Laguesse, 59037 Lille cedex, France

^j Service d'endocrinologie, CHU de Reims, 51092 Reims cedex, France

^k Service de neurochirurgie, CHU Timone-Adultes, université de la Méditerranée, 264, rue Saint-Pierre, 13385 Marseille cedex 5, France

^l Service d'endocrinologie, diabétologie et métabolisme, centre hospitalier universitaire Vaudois (CHUV), CH-1011 Lausanne, Suisse

^m Service d'explorations fonctionnelles, hôpital Necker-Enfants-Malades, 149, rue de Sèvres, 75015 Paris, France

ⁿ Service d'endocrinologie, diabétologie et maladies métaboliques, hôpital Haut-Lévêque, CHU de Bordeaux, avenue de Magellan, 33600 Pessac, France

Disponible sur Internet le 24 mars 2009

1. Avant-propos

Ce texte est un résumé des propositions issues d'une réunion de préparation à laquelle participaient un certain nombre d'experts proposés par le Club français de l'hypophyse, à la demande de la Société française d'endocrinologie. Ces propositions ont ensuite été discutées en séance plénière du Club

français de l'hypophyse le 22 juin 2007 et corrigées en fonction des remarques faites ce jour là. Une version de synthèse a ensuite été soumise aux différents membres du groupe de travail dont les corrections ont été prises en compte dans cette version définitive. Enfin, le texte a été mis en ligne sur le site de la Société française d'endocrinologie en septembre 2007, ce qui a permis encore un certain nombre d'amendements.

Les recommandations sont parfois très générales et ne peuvent pas nécessairement s'appliquer à tous les patients, pour lesquels une discussion multidisciplinaire du dossier est indispensable. Certains traitements n'ayant pas d'autorisation de mise sur le marché dans certaines indications sont évoqués dans le contexte d'une logique physiopathologique ou de prise en charge pratique et cela afin de proposer un document correspondant à l'état de l'art. Leur prescription n'engage que la responsabilité du prescripteur et n'engage ni le Club de l'hypophyse, ni la Société française d'endocrinologie.

* Auteur correspondant.

Adresses e-mail : philippe.chanson@bct.ap-hop-paris.fr (P. Chanson), jerome.bertherat@cch.aphp.fr (J. Bertherat), albert.beckers@chu.ulg.ac.be (A. Beckers), helene.bihan@avc.aphp.fr (H. Bihan), thierry.brue@mail.ap-hm.fr (T. Brue), caron.p@chu-toulouse.fr (P. Caron), OlivierChabre@chu-grenoble.fr (O. Chabre), emuriel.cogne@chr-reunion.fr (M. Cogne), c-cortet@chru-lille.fr (C. Cortet-Rudelli), bdelemer@chu-reims.fr (B. Delemer), hdufour@ap-hm.fr (H. Dufour), rolf.gaillard@chuv.ch (R. Gaillard), isabelle.morange@ap-hm.fr (I. Morange), jean-claude.souberbielle@nck.aphp.fr (J.-C. Souberbielle), antoine.tabarin@chu-bordeaux.fr (A. Tabarin).

2. GH-IGF-1 : quels dosages ?

2.1. Dosage de l'hormone de croissance (growth hormone [GH])

Trois standards internationaux étaient utilisés pour calibrer les techniques de mesure de la GH. C'est le standard 98/574 (GH recombinante) qui a été recommandé par la Société française de biologie clinique, en 2004 [1] et par les experts européens en 2006 [2]. Les industriels commercialisant les kits de dosage de GH doivent maintenant utiliser ce standard. Un contrôle est fait par l'Afssaps. Les industriels sont également invités à utiliser, comme étalon de travail, la GH recombinante 22K et, du fait d'un effet « matrice » bien identifié, du sérum humain dépourvu de GH pour diluer le standard international lors de la recalibration. À la date de rédaction de ce texte, cette recommandation n'est, hélas, pas appliquée par tous. Les experts biologistes français ont demandé, avant que ces recommandations soient appliquées par tous, que les résultats soient rendus en UI avec l'équivalence $1 \text{ ng} = 3 \mu\text{UI}$, si le standard 98/574 est utilisé (tout autre facteur d'équivalence est à bannir !). La GH doit être mesurée sur le sérum (prélèvement sur tube sec) et non sur le plasma.

Cependant, malgré ces recommandations, même si l'on constate une amélioration, le dosage de GH est loin de donner, selon la méthode utilisée, des résultats univoques. Selon les kits utilisés, quand des pools de sérum à concentration connue de GH sont dosés, les résultats peuvent varier de 1 à 1,5 [3]. Une étude de suivi des recommandations, menée par l'Afssaps en 2007, trouve également des divergences majeures quand est dosé un même prélèvement, non seulement d'un kit à l'autre, mais également, d'un laboratoire à l'autre quand le même kit est utilisé [4,5] ! Pour plus de détails sur cette enquête française, contacter <http://afssaps.sante.fr/htm/10/dm/inddm.htm>.

La plupart des trousseaux actuellement utilisés en France permettent des dosages très sensibles (IRMA, ICMA, IFMA...). Leur limite de détection est de 0,1 à 0,2 $\mu\text{g/l}$ (0,3–0,6 mUI/l). Les valeurs de GH qui seront indiquées ultérieurement dans ce texte, en particulier pour les seuils diagnostiques ou thérapeutiques, le seront en se basant sur ces méthodes de dosages très sensibles. La liste des principaux kits de dosage de GH proposés en France avec leur limite de détection est donnée en annexe (Annexe A).

2.2. Dosage de l'insulin-like growth factor-1 (IGF-1)

La mesure de l'IGF-1 comporte encore plus de difficultés [6] :

- la première difficulté tient à la séparation d'IGF-1 des IGFBP :
 - la filtration sur gel est la méthode de référence mais elle est longue et compliquée à appliquer en routine et doit être réservée à des cas (très) particuliers dans des laboratoires (très) spécialisés,
 - la technique d'extraction acide-éthanol est plus simple mais n'élimine pas toujours toutes les IGFBP,
 - la technique de déplacement de l'IGF-1 par un excès d'IGF-2 est simple, rapide mais de qualité inégale. C'est la plus intéressante pour l'automatisation ;

- il faut exiger du laboratoire un rendu des résultats en fonction des normes de tranches d'âge de dix ans. Souvent, les laboratoires n'établissent pas eux-mêmes leurs propres normes. Attention, beaucoup de laboratoires utilisent les normes établies par Brabant et al. [7] qui ont utilisé un kit Nichols, malheureusement retiré du commerce. Il ne faut donc plus les utiliser. La problématique de la variabilité interméthode de dosage dans l'évaluation de l'acromégalie est importante : ainsi, dans une étude, il a été bien montré que malgré une excellente corrélation entre les quatre méthodes testées, un certain nombre de discordances étaient observées dans la classification normale/pathologique des échantillons sanguins [8,9] ;
- enfin, dans chaque tranche d'âge, la répartition des valeurs d'IGF-1 n'est pas gaussienne, ce qui rend difficile l'expression des résultats sous forme d'un Z-score même si des formules de correction sont proposées. Enfin, il ne faut pas perdre de vue que la variance intra-individuelle de l'IGF-1 est beaucoup plus faible que la variance de la population normale du même âge. Chaque individu est « clampé » à une valeur individuelle normale, autour de laquelle il va très peu varier dans le temps. La définition de la norme d'un individu ne correspond donc pas toujours à celle de la population du même âge [10,11].

Une initiative, utile à tous, pourrait donc être :

- d'aider à la standardisation des dosages de GH en vérifiant auprès des laboratoires auxquels nous envoyons les prélèvements qu'ils utilisent des kits dont la qualité est reconnue ;
- d'établir au niveau national, des normes d'IGF-1 en fonction de l'âge, établies sur des échantillons provenant de sujets normaux de tous âges, dosés avec les différentes techniques.

3. Diagnostic de l'acromégalie

3.1. Il est adapté à situation clinique

Deux situations cliniques différentes doivent être envisagées.

3.1.1. Suspicion clinique modérée (par exemple, le patient vu pour une autre raison et dont l'aspect clinique fait évoquer le diagnostic au clinicien)

La démarche diagnostique vise surtout, dans ce cas, à éliminer l'acromégalie.

Un dosage d'IGF-1 et une seule mesure de GH sont conseillés.

Devant une concentration sérique d'IGF-1 normale et une concentration de GH inférieure à 0,4 $\mu\text{g/l}$ (< 1,2 mUI/l), le diagnostic est éliminé [12].

Si ce n'est pas le cas, un dosage de GH au cours d'une hyperglycémie provoquée orale (HGPO) est recommandé (voir plus loin).

3.1.2. Forte présomption clinique

L'objectif est différent et vise à affirmer l'acromégalie [13].

Une concentration d'IGF-1 très élevée pose, à elle seule, le diagnostic d'acromégalie. L'HGPO est inutile mais reste néanmoins intéressante pour indiquer, avant traitement, le niveau de GH et celui du nadir (sauf chez le diabétique).

Dans ce cas :

- concentrations d'IGF-1 augmentée et de GH/HGPO non freinée : acromégalie certaine ;
- concentrations d'IGF-1 augmentée et de GH/HGPO freinée : acromégalie modérée probable (en fonction du contexte clinique, discuter d'une imagerie hypophysaire, ne pas traiter et refaire l'exploration quelques mois plus tard, au besoin en réalisant également un cycle de GH) ;
- concentrations d'IGF-1 normale et de GH/HGPO non freinée : acromégalie modérée probable (en fonction du contexte clinique, discuter d'une imagerie hypophysaire, ne pas traiter et refaire l'exploration quelques mois plus tard, au besoin en réalisant également un cycle de GH) ;
- concentrations d'IGF-1 normale et de GH/HGPO freinée : pas d'acromégalie (diagnostic éliminé).

3.2. En pratique

3.2.1. La réalisation d'un dosage de GH sous HGPO

La réalisation d'un dosage de GH sous HGPO, si la concentration d'IGF-1 est normale, est donc dépendante du niveau de présomption de la maladie.

Le seuil de GH au moment du nadir au cours de l'HGPO (75 g) est fixé à 0,3 µg/l (0,9 mUI/l) en cas de dosage de GH ultrasensible (les dosages ultrasensibles sont ceux utilisés en pratique en France actuellement : leur seuil de détection est autour de 0,05 µg/l, soit 0,15 mUI/l). Ce seuil de 0,3 µg/l (0,9 mUI/l) correspondait autrefois, avec les dosages moins sensibles (RIA), à un seuil d'environ 1 µg/l [14,15] : c'est ce qui explique que les seuils diagnostiques de l'acromégalie aient changé, passant de 1 à 0,3 µg/l (3 mUI/l à 0,9 mUI/l).

Gardons néanmoins présent à l'esprit que, dans l'immense majorité des cas, le seuil diagnostique de l'acromégalie n'est pas un problème : ainsi, dans la série rapportée dans le Registre français de l'acromégalie, seuls deux patients sur 192 avaient un nadir de GH inférieur à 1 µg/l (3 mUI/l) [5] !

Enfin l'HGPO présente, en plus, l'intérêt de dépister un trouble de la tolérance au glucose.

3.2.2. Examens non conseillés pour le diagnostic

- GH sous TRH ;
- profil de GH sur 24 heures
- GH urinaire.

Ces examens sont déconseillés dans le diagnostic de l'acromégalie du fait de l'absence de normes définies de manière précise et des recouvrements fréquents entre les sujets normaux et les patients acromégales.

3.2.3. Question non résolue

Faut-il que la glycémie augmente jusqu'à une certaine valeur pour que le dosage de GH/HGPO soit interprétable ? Il n'y a pas de réponse à cette question, car c'est non seulement la glycémie qui est mise en jeu mais aussi peut-être d'autres signaux (ghréline, peptides gastro-entéro-pancréatiques... ?) lors de l'HGPO. En pratique, aucun seuil glycémique à atteindre n'est donc exigé pour interpréter le test et c'est donc le nadir de GH, quel que soit le moment au cours du test, qui est pris en compte. Certains auteurs vont même plus loin en disant que le nadir de GH observé au cours d'une HGPO est le même que si c'était du sérum salé qui était administré [16], laissant penser que c'est plus la standardisation des prélèvements que la prise de glucose qui est importante pour le diagnostic... .

3.2.4. L'interprétation de l'IGF-1 est délicate dans diverses situations [17]

Insuffisance hépatique, rénale, diabète non contrôlé, malnutrition, anorexie, traitement par estrogènes, grossesse, puberté... (Annexe B).

3.2.5. Cas du sujet diabétique

La démarche diagnostique chez un patient diabétique, notamment déséquilibré, est peu documentée.

Le diabète déséquilibré est associé à un état de relative résistance à la GH, tendant donc à surestimer la GH (qui est supérieure à ce qu'elle serait en l'absence de diabète) et à sous-estimer l'IGF-1 (qui serait donc supérieure en absence de diabète). Ainsi, peut-on imaginer la situation d'un authentique acromégale diabétique déséquilibré avec dosages de GH élevés et dosage d'IGF-1 normal et qui, après rééquilibration du diabète, voit s'abaisser sa GH et s'élever son IGF-1 [18]. Il est donc toujours utile, dans un premier temps, en cas de déséquilibre du diabète, de commencer par le rééquilibrer avant d'essayer de faire le diagnostic d'acromégalie !

En dehors d'un déséquilibre patent, chez un diabétique faiblement hyperglycémique, on évitera l'HGPO et on se contentera donc souvent de prélèvements répétés (cycle de GH) sans test de freinage... même si une étude a montré que les seuils de normalité sous HGPO étaient les mêmes chez les sujets à tolérance au glucose normale, intolérants au glucose ou diabétiques [19]. Il faudra aussi vérifier l'absence d'hypoglycémie (susceptible de stimuler la sécrétion de GH) induite par le traitement hypoglycémiant lors de l'exploration. Quant au nombre, à la fréquence ou encore à la durée des prélèvements nécessaires pour établir ce cycle de GH, on ne dispose d'aucune donnée actuellement. Un nombre minimal de prélèvements est souhaité : six prélèvements, réalisés toutes les 15 à 20 minutes. En l'absence de valeurs indétectables (<0,3 µg/l soit <0,9 mUI/l), le diagnostic d'acromégalie est probable.

3.3. À part

3.3.1. Dosage de GHRH

Il doit être demandé, à la recherche d'une sécrétion ectopique de GHRH en cas d'acromégalie authentique mais dont l'IRM montre une hypophyse d'aspect normal ou

hyperplasique, sans réelle lésion intrasellaire évocatrice d'un adénome hypophysaire.

3.3.2. Études génétiques

En cas d'antécédents familiaux d'acromégalie et/ou chez un sujet jeune porteur d'un acromégalogigantisme, on recherchera l'existence d'une mutation du gène AIP [20,21].

En cas d'hyperparathyroïdie ou de tumeur endocrine gastropancréatique, on recherchera une néoplasie endocrinienne multiple de type 1 [22] et on fera analyser le gène de la ménine.

L'acromégalie peut aussi entrer dans le cadre d'un syndrome de McCune-Albright [23] ou d'un complexe de Carney [24].

4. Bilan des complications au moment du diagnostic

Lors du diagnostic de l'acromégalie, afin de dépister les complications de l'acromégalie [25,26], les examens suivants sont conseillés [27] :

4.1. Évaluation du retentissement de l'acromégalie

4.1.1. Sur le plan métabolique

- recherche d'un diabète ou d'une intolérance au glucose : glycémie à jeun, HGPO et HbA1C ;
- dyslipidémie : évaluation d'une anomalie lipidique (EAL).

4.1.2. Sur le plan cardiopulmonaire

- mesures tensionnelles répétées (au moyen d'un Dynamap par exemple) ;
- ECG ;
- échographie cardiaque, en demandant une mesure précise de la fonction diastolique (rapport E/A), de la FEVG, des épaisseurs du septum interventriculaire et de la paroi postérieure et une évaluation de l'état des valves ;
- Holter ECG et Holter tensionnel sont prescrits en cas d'interrogatoire évocateur, de point d'appel clinique ou ECG (bien que recommandés par certains articles internationaux, ils ne sont pas systématiques en France) ;
- dépistage systématique d'un syndrome d'apnées du sommeil (SAS). La polysomnographie est l'examen de référence. Un SAS sévère, c'est-à-dire nécessitant l'appareillage du patient, est trouvé chez 65 % des patients (Cortet-Rudelli C, données non publiées). La mise en place d'une ventilation à pression positive nocturne est recommandée en cas d'index apnées-hypopnées supérieur à 30 ou de multiples microéveils. Il faut se méfier de l'examen faussement rassurant chez un patient qui n'a pas dormi lors de l'enregistrement. À défaut, une polygraphie de ventilation sera prescrite. Ni l'oxymétrie ni l'évaluation du score d'Epworth ne sont suffisamment spécifiques.

4.1.3. Sur le plan digestif

Colonoscopie préconisée lors du diagnostic chez l'adulte, y compris chez le sujet jeune, dès l'âge de 20 à 30 ans, car des

polypes peuvent être trouvés même avant 40 ans (20 % des cas) [28,29].

4.1.4. Sur le plan thyroïdien

- TSH, T3L, T4L, à la recherche d'une hyperthyroïdie associée ;
- échographie cervicale en cas de goitre. Cet examen doit être de prescription facile vu le risque augmenté de goitre, de nodule et de cancer thyroïdien [30,31].

4.1.5. Autres examens recommandés

- échographie abdominale et rénale : recherche de lithiases vésiculaires en cas de traitement par analogues de la somatostatine ou de calculs rénaux ;
- radiographies osseuses orientées en cas de problème rhumatologiques ;
- bilan phosphocalcique sanguin et urinaire (et dosage de la PTH en cas d'hypercalcémie) ;
- ostéodensitométrie pour mesurer la densité minérale osseuse en cas d'hypogonadisme ;
- recherche d'un syndrome du canal carpien (clinique, documenté par un EMG si présent cliniquement) ;
- évaluation stomatologique.

4.2. Évaluation du retentissement hypophysaire de la lésion tumorale et recherche d'une hypersécrétion associée

- recherche d'un déficit hypophysaire : cortisolémie plasmaticque et éventuel test de stimulation, T4L, T3L et TSH, Testostérone ou E2, FSH, LH ;
- dosages de prolactine, sous-unité alpha libre des gonadotrophines.

4.3. Évaluation du retentissement psychologique

Un questionnaire de qualité de vie (AcroQoI) existe et peut être proposé au patient. Le clinicien est laissé juge de son utilisation et des réponses à apporter aux problèmes alors soulevés (problèmes psychologiques, sexuels, nécessitant une écoute ou une orientation spécifique : psychologue, psychiatre). Ce n'est pas un critère d'évolutivité de la maladie.

5. Imagerie : bilan initial et suivi

5.1. Examens initiaux d'imagerie

5.1.1. IRM initiale

5.1.1.1. Méthode. IRM hypophysaire avec coupes de 2 à 3 mm, en écho de spin (supérieur à l'écho de gradient), avec des coupes coronales T1 et T2 (parfois l'adénome est hypo-intense en T2), avec injection de gadolinium.

Il s'agit dans 72 à 86 % des cas de macroadénomes [13,32,33]. Les dimensions de la lésion seront mesurées au niveau du plan sous-calleux et perpendiculairement au plan sous-calleux.

Certains adénomes peuvent apparaître nécrotiques (intérêt des séquences T2).

5.1.1.2. Intérêt pronostique de cette première IRM. Elle permet le repérage de l'hypophyse saine et l'évaluation de l'envahissement tumoral, notamment au niveau du sinus caverneux [34].

Certaines informations seront importantes et décisives pour le choix thérapeutique : chirurgie versus traitement médical : taille supérieure à 15 mm, invasion, expansion suprasellaire majeure, nécessité d'opérer en cas de compression chiasmatique [35].

L'IRM 3T permettrait une meilleure approche anatomique du sinus caverneux.

5.1.2. Autres examens initiaux

- le scanner cérébral n'a plus d'indication à l'heure actuelle ;
- l'Octréoscan[®] hypophysaire, permettant théoriquement de prédire la réponse hormonale et tumorale à l'octréotide, a donné des résultats décevants (corrélation globale de l'intensité de fixation et de la réponse dans deux des trois études, mais valeur prédictive positive mauvaise) et n'a donc pas d'indication dans l'acromégalie [36–38].
- en cas d'orientation vers une sécrétion ectopique de GHRH, un scanner thoracique et un Octréoscan[®] sont nécessaires [13].

5.2. IRM dans le suivi

L'IRM de contrôle postopératoire doit être réalisée entre trois et six mois après l'opération (aucun intérêt avant trois mois) ;

Le suivi ultérieur dépend du statut du patient :

- pas d'indication de refaire l'IRM chez un patient guéri biologiquement ;
- IRM dans les trois à six mois de la mise sous analogues de la somatostatine (SA) d'un patient non guéri par la chirurgie (la réduction de volume tumoral est précoce : 80 % des patients répondent dès le sixième mois [39,40]) ;
- IRM tous les ans chez des patients non contrôlés sous SA ;
- espacer à deux ans (voire plus, car le risque d'augmentation de volume tumoral sous SA est extrêmement faible) si le contrôle est bon. Chez des patients bien contrôlés avec une réduction du volume tumoral sur la première IRM, cet examen ne mérite pas d'être répété annuellement ;
- d'une façon générale, la surveillance de l'IRM n'est justifiée que si l'on craint une expansion tumorale qui justifierait une réintervention ou une type radiothérapie.

Cas particulier des patients sous pegvisomant. L'IRM est actuellement recommandée assez largement dans le suivi des patients conservant un reliquat tumoral et traités par pegvisomant. Une augmentation de taille du volume tumoral a été observée chez 3 à 5 % des patients [41,42], mais il faut rappeler que les patients mis sous pegvisomant sont souvent des patients résistants aux SA, c'est-à-dire souvent porteurs de tumeurs potentiellement plus agressives, qui auraient probablement

évolué de la même manière spontanément [43]. Dans certains cas, l'augmentation de volume de la tumeur est liée à l'arrêt des SA contemporain de la mise au pegvisomant [44].

5.3. Calcul des volumes

Diverses méthodes sont utilisées pour calculer le volume d'un adénome, la meilleure semblant être l'index volumique. Elle est surtout utilisée à des fins de recherche clinique pour juger de l'efficacité antitumorale des traitements.

Mais, en pratique, l'évaluation des volumes étant difficile, c'est plus la comparaison individuelle des mesures des différents diamètres qui est faite. Il est donc recommandé, afin que les protocoles d'imagerie et les machines utilisées soient les mêmes, de faire pratiquer les examens, dans la mesure du possible, au même endroit et par le même neuroradiologue pour un patient donné.

En pratique, surtout si les examens ne sont pas faits dans le même plan, avec le même protocole, il est souvent plus pertinent de juger de l'évolution du volume tumoral en fonction des rapports avec les structures avoisinantes plutôt qu'en se fiant aux chiffres des mesures. C'est encore souligner le caractère indispensable des réunions de concertation pluridisciplinaires (neuroradiologues, neurochirurgiens, endocrinologues).

5.4. Imagerie peropératoire (IRM en salle d'opération)

Elle permet d'évaluer, au cours de l'opération, la qualité de l'exérèse et semble augmenter le taux de succès mais n'est disponible que dans de très rares centres.

6. Critères de bon contrôle et de guérison

6.1. Données épidémiologiques

L'acromégalie reste associée à une surmortalité, qui cependant tend probablement à diminuer dans les études les plus récentes, traduisant le meilleur traitement des comorbidités et des objectifs thérapeutiques vraisemblablement plus exigeants [45]. Les études épidémiologiques récentes mettant en relation la mortalité des patients et le contrôle de l'acromégalie sont essentiellement basées sur les concentrations de GH [46–51] et, moins souvent, d'IGF-1 [48], probablement du fait de la fiabilité de la mesure, du caractère souvent très hétérogène des méthodes de dosages, et des effectifs réduits dans les études). Elles ont permis de donner une idée des concentrations souhaitables qu'il est souhaitable d'obtenir pour permettre de réduire la surmortalité des acromégales.

6.2. L'objectif du traitement de l'acromégalie

L'objectif idéal du traitement (permettant de parler de « guérison ») 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-1. Aucun traitement actuel, en dehors de la chirurgie, ne le permet.

Par ailleurs, il faut rappeler que le simple fait de baisser les concentrations de GH améliore déjà nettement les patients.

6.3. Des critères de guérison ou de contrôle variables en fonction du type de traitement

Plusieurs situations peuvent se rencontrer, pour lesquelles les critères de guérison (ou de bon contrôle) seront différents.

6.3.1. Après chirurgie

Le prélèvement pour dosage de l'IGF-1 doit être réalisé trois mois au moins après la chirurgie.

Les critères de « guérison » (si l'on considère qu'un sujet n'est guéri que s'il retrouve les mêmes caractéristiques de sécrétion qu'un sujet normal) sont :

- une concentration GH moyenne inférieure à 2,5 µg/l (7,5 mUI/l) ;
- un nadir de la concentration de GH sous HGPO inférieur à 0,4 µg/l (1,2 mUI/l) (nouveaux dosages ultrasensibles) ;
- une concentration d'IGF-1 normale pour l'âge.

Lorsque ces objectifs ne sont pas atteints, le patient n'est pas considéré comme guéri. Pour autant, si la concentration d'IGF-1 reste normale et si celle de GH sous HGPO reste inférieure à 1 µg/l (3 mUI/l), il est vraisemblable que sa maladie ne sera pas évolutive. En effet, d'après une étude récente, les patients dont le nadir de GH était entre 0,4 et 1 µg/l (entre 1,2 et 3 mUI/l) n'ont pas développé de complications majeures de leur maladie, ni de récurrence évidente à plus long terme (6,5 ans) [52]. Une surveillance est néanmoins nécessaire.

Si la concentration d'IGF-1 est élevée, si celle de GH ne s'abaisse pas au-dessous de 1 µg/l (3 mUI/l), le patient est considéré comme non contrôlé et un traitement complémentaire est nécessaire.

6.3.2. Sous analogues de somatostatine injectés de manière mensuelle

Il faut réaliser la première mesure de la concentration de GH et d'IGF-1 après que l'état d'équilibre de la concentration de l'analogue ait été obtenu, c'est-à-dire au plus tôt après quatre injections, et faire le bilan en fin d'action de la SA (c'est-à-dire juste avant l'injection) ;

Faut-il ou non mesurer la GH sous HGPO pour évaluer la qualité du contrôle des patients sous SA ? En fait, on observe généralement très peu de différences entre la concentration de GH moyenne et celle obtenue sous HGPO et il n'y a pas de consensus sur l'intérêt d'utiliser l'HGPO :

- l'HGPO a l'avantage, pour certains, d'être une épreuve standardisée, utilisée dans la plupart des études publiées pour établir les critères de bon contrôle [53], mais, pour d'autres, elle n'apporte pas grand chose puisque sous analogue la freination est déjà maximale. . .
- Si l'on fait une HGPO, quel seuil choisir pour le nadir ? Jusqu'en 2004, le seuil, pour parler de bon contrôle, était

fixé à 1 µg/l (3 mUI/l) [12]. En 2005, à l'occasion de la publication des recommandations d'un groupe d'experts, c'est la valeur-seuil de 0,4 µg/l (1,2 mUI/l) qui a été proposée, tenant compte de la généralisation des dosages très sensibles de GH [54]. Actuellement, selon les études, le nadir-cible varie (0,14 à 0,4 µg/l, soit 0,42 à 1,2 mUI/l). Mais l'on peut s'interroger sur l'intérêt réel de descendre ainsi le seuil de définition du bon contrôle. . . En effet, d'après une étude récente, les patients dont le nadir de GH était entre 0,4 et 1 µg/l (entre 1,2 et 3 mUI/l) n'ont pas de complications majeures de leur maladie, ni de récurrence évidente à plus long terme (6,5 ans) [52]. Le seuil de 1 µg/l (3 mUI/l) reste donc peut-être pertinent. . .

- Si le choix se porte sur le simple dosage de GH sans HGPO, des mesures répétées sont conseillées pour juger le contrôle sous SA.

Attitude pratique recommandée sous SA :

- si la concentration d'IGF-1 est élevée, avec une concentration moyenne de GH anormale (supérieure à 2,5 µg/l – 7,5 mUI/l) ou non freinable par HGPO, le patient est non contrôlé ;
- si la concentration d'IGF-1 est normale et la concentration moyenne de GH inférieure à 2,5 µg/l (7,5 mUI/l), le patient est considéré comme bien contrôlé ;
- ailleurs, et de façon non exceptionnelle [55] :
 - concentrations d'IGF-1 normale mais de GH élevée ou non freinée (soit par exemple entre 0,4 et 1 µg/l – entre 1,2 à 3 mUI/l – avec un dosage ultrasensible) : il peut s'agir d'un effet de fin de dose du médicament, le patient sera alors considéré comme bien contrôlé,
 - concentrations d'IGF-1 modérément élevée (entre +2 et +3DS) et de GH moyenne inférieure à 2,5 µg/l (7,5 mUI/l) et freinable : aucun changement de thérapeutique n'est jugé nécessaire si l'état du patient n'évoque pas d'évolutivité de la maladie, mais cela est discuté.

6.3.3. Contrôle de l'acromégalie traitée par pegvisomant

La concentration de GH s'élève et n'est donc plus le reflet du contrôle de l'acromégalie, de même la GH sous HGPO. L'adaptation du traitement se fera donc uniquement sur l'IGF-1.

Attention, lorsqu'on passe du traitement par SA au pegvisomant, la concentration d'IGF-1 peut être normalisée de manière transitoire du fait de l'action du pegvisomant combinée à l'effet rémanent de la SA. Après l'élimination progressive de l'analogue, il arrive que la concentration d'IGF-1 s'élève alors, obligeant à augmenter secondairement la dose de pegvisomant.

6.3.4. Guérison de l'acromégalie

D'une façon générale, le terme guérison de l'acromégalie est employé avec précaution car il signifie que le patient a récupéré un axe somatotrope strictement normal et de façon prolongée dans le temps. Cette situation n'est rencontrée qu'après chirurgie permettant l'exérèse totale et sélective du microadénome ou après traitement étiologique d'une sécrétion ectopique de GHRH. Tout patient considéré comme guéri devra être suivi à vie.

7. Traitement préchirurgical par les analogues de la somatostatine

7.1. Buts de ce prétraitement

Le but de ce traitement préchirurgical est multiple :

- améliorer les conditions anesthésiques, c'est-à-dire faciliter l'intubation et diminuer le risque de complications via l'amélioration des comorbidités (hypertension artérielle, diabète) [56] ;
- rendre les tissus tumoraux plus « souples », ce qui rendrait l'exérèse de l'adénome hypophysaire plus simple, en particulier en cas d'adénome enclos, non invasif [57]. . . Mais cela reste controversé [58] ;
- améliorer l'efficacité de la chirurgie, en termes de rémission de la maladie, mais, là aussi, les avis sont contradictoires (voir plus bas).

7.2. Les résultats

7.2.1. Effets sur les résultats de la chirurgie

Certaines études concluent à l'intérêt de ce traitement préchirurgical, en montrant des taux de guérison qui s'améliorent chez les patients prétraités, sauf pour les macroadénomes invasifs. Parmi ces études, Stevenaert et al. rapportent des taux de guérison augmentant de 74 à 94 % en cas de traitement préchirurgical pour un microadénome, et de 61 à 89 % pour un macroadénome enclos [57]. De tels résultats sont trouvés aussi par Barkan et al. [59], Abe et Ludecke [60] (sans que cela soit significatif dans cette étude) et Colao et al. [56], avec même, dans cette étude, une amélioration de la guérison des macroadénomes invasifs (29 à 54 %).

À l'inverse, deux études contredisent cet effet du traitement préchirurgical sur les taux de guérison [58,61].

Ainsi, le prétraitement n'ayant pas fait la preuve d'une amélioration du taux de guérison par la chirurgie et, vu son coût, il ne semble pas devoir être recommandé de manière systématique dans l'espoir d'améliorer l'efficacité du traitement chirurgical.

7.2.2. Le prétraitement peut être indiqué dans les circonstances suivantes

- patients fragiles, présentant des comorbidités (apnées du sommeil, HTA sévère, insuffisance cardiaque. . .), afin d'améliorer le confort pré- et périopératoire (cela peut être discuté avec l'anesthésiste, en sachant que certains anesthésistes habitués aux conditions d'intubation des acromégales jugent inutile une préparation spécifique) ;
- en cas de complications évolutives de l'acromégalie (syndrome d'apnées du sommeil, problèmes cardiaques, diabète) ; il paraît judicieux de contrôler l'hypersécrétion au moins trois mois avant l'opération par un traitement médical ;
- en cas d'adénome non invasif, dans l'espoir d'une régression du volume tumoral, afin de faciliter l'exérèse, tout en rappelant qu'il n'y a pas de preuve formelle d'une amélioration de l'efficacité de la chirurgie.

8. Place de la chirurgie

L'exérèse, par voie trans-sphénoïdale le plus souvent, constitue le moyen le plus rapide de réduire les concentrations de GH et d'IGF-1 chez les acromégales. La voie d'abord nasale plutôt que sus-labiale s'est maintenant généralisée. Néanmoins, une normalisation n'est obtenue que dans 40 à 70 % des cas environ [62-65], les résultats dépendant de la taille de la tumeur (les microadénomes ont beaucoup plus de chances d'être guéris), des concentrations de GH préopératoires (le taux de succès est d'autant meilleur que les concentrations de GH sont basses, inférieures à 10 µg/l – 30 mUI/l) et de l'expérience du chirurgien. Les techniques endoscopiques sont maintenant utilisées dans la plupart des centres experts [66,67]. Elles semblent permettre d'obtenir les mêmes résultats avec, probablement, moins d'effets secondaires.

L'importance de centres experts au sein desquels un ou deux neurochirurgiens expérimentés dans cette chirurgie hypophysaire opèrent un volume important de ce type de tumeurs est soulignée par tous [68,69]. Le taux de complications de la chirurgie (diabète insipide, rhinorrhée par fuite de LCR, insuffisance anté-hypophysaire. . .), même s'il est le plus souvent bas, est lié de manière claire à l'expérience des chirurgiens et à leur volume opératoire.

Le résultat chirurgical est évalué au troisième mois post-opératoire. En l'absence de guérison après chirurgie ou si la chirurgie est impossible ou contre-indiquée, on a recours à un traitement complémentaire par radiothérapie et/ou traitement médical.

9. Place des agonistes dopaminergiques

Traitement historique utilisé depuis plus de 30 ans, les agonistes dopaminergiques sont actuellement peu prescrits en France. Les études publiées permettraient d'obtenir une normalisation de l'IGF-1 chez 20 % des patients [70-73]. Parfois, la concentration de GH est significativement diminuée, mais sans obtenir de normalisation de celle d'IGF-1. Aucun critère prédictif d'efficacité ne ressort de la littérature.

Les adénomes mixtes à prolactine et à GH répondent néanmoins mieux aux agonistes dopaminergiques.

On ne sait pas si, dans l'avenir, les cas de valvulopathie rapportés chez des patients parkinsoniens traités par agonistes dopaminergiques à fortes doses [74] amèneront à limiter l'utilisation de ces médicaments dans cette indication, au moins à forte dose.

Vu le faible coût et la facilité de traitement (prise orale), ce traitement peut être essayé dans deux circonstances :

- adénome mixte à GH et PRL et adénome peu sécrétant ;
- persistance d'une élévation modérée des concentrations d'IGF-1 (inférieure à 1,3 fois la limite supérieure de la normale pour l'âge) sous SA (c'est-à-dire en traitement de seconde intention chez des patients insuffisamment sensibles aux SA, en les associant alors aux SA).

10. Place des analogues de la somatostatine

Les SA de première génération (octréotide et lanréotide) lient plus particulièrement les sous-types sst2 et (mais à un moindre degré) sst5 des récepteurs de la somatostatine [13,75]. Les nouveaux analogues en développement, dont le SOM230, ont une affinité identique pour le sst2 et le sst5.

Les SA ont de multiples intérêts : efficacité, rapide, bonne tolérance, respect des fonctions antéhypophysaires, pas de tachyphylaxie mais un inconvénient majeur : leur coût.

10.1. Résultats des traitements par analogues de la somatostatine

L'efficacité des SA sur le contrôle hormonal est de 64 à 74 % au cours des premiers mois [76]. Un effet temps est suggéré par plusieurs études récentes [33,77], ainsi, lors du suivi (qui a duré 84 mois au total dans l'étude de Cozzi et al. et 18 ans dans l'étude de Maiza et al.) la concentration d'IGF-1 continuerait à baisser alors que la même dose de SA est poursuivie.

L'effet antitumoral des SA est observé chez 50 à 70 % des patients [40,78]. En moyenne, lorsque les patients sont traités « de novo », la réduction du volume tumoral atteindrait 40 %.

Soulignons que l'efficacité est variable selon les études, probablement du fait de différences dans la durée de traitement, dans la sélection des patients, l'existence ou non d'antécédents chirurgicaux ou de radiothérapie. Enfin, l'expression des sous-types de récepteurs par la tumeur joue probablement aussi un rôle.

10.2. Effets secondaires

Les SA peuvent entraîner des troubles digestifs (le plus souvent transitoires), des anomalies vésiculaires (lithiase, boue...) qui se compliquent exceptionnellement, une élévation de la glycémie (mais compensée par la baisse de l'insulinorésistance liée elle-même à l'hypersécrétion de GH), une alopécie, rarement une hypothyroïdie et bradycardie.

Les effets secondaires digestifs sont parfois importants pendant les trois à six premiers mois, exceptionnels après trois ans de traitement [79]. Certaines complications biliaires symptomatiques (cholécystite, migration d'une lithiase, en particulier) peuvent être observées après l'interruption du traitement et seraient même plus fréquentes après l'arrêt que sous traitement [80].

10.3. Indications

Les SA peuvent être donnés :

- en première intention chez un patient acromégale non opéré car présentant un macroadénome invasif, sans atteinte chiasmatique, en cas de refus de la chirurgie ou de contre-indication ;
- en seconde intention, chez un patient non guéri par la chirurgie (Fig. 1).

L'indication des SA comme traitement préopératoire est discutée dans un sous-chapitre spécifique.

10.4. Adaptation du traitement

Le premier contrôle de GH/IGF-1 doit être fait au quatrième mois, en fin de dose, soit juste avant (\leq trois jours) ou plutôt, si possible, le jour de la quatrième injection et, bien sûr, avant celle-ci. Les contrôles ultérieurs seront effectués dans les mêmes conditions en cas d'augmentation des doses de SA.

Si le contrôle est bon, il est possible d'espacer les injections et/ou de diminuer les doses [81–83].

Si le contrôle est insuffisant malgré le traitement maximal, une des questions soulevée est de savoir jusqu'à quand le traitement doit être poursuivi dans l'espoir d'une efficacité « temps-dépendante ». On peut aussi raccourcir l'intervalle entre deux injections. Parfois, en particulier lorsque la concentration d'IGF-1 s'est bien abaissée mais reste encore juste au-dessus de la limite supérieure de la normale, il peut être intéressant d'associer au SA un agoniste dopaminergique (plutôt de la cabergoline) (voir plus haut). Dans certaines conditions (risque tumoral par exemple), on peut aussi associer les SA à un antagoniste du récepteur de GH [84–88] (voir plus loin). Enfin, en cas d'efficacité insuffisante, il peut être intéressant de proposer une réduction chirurgicale de la tumeur ou du reliquat (si cela est possible) afin de récupérer une sensibilité satisfaisante aux SA, du fait de niveaux plus bas de GH/IGF-1 obtenus en postopératoire [32,89].

Il n'y a pas de tachyphylaxie.

Prolonger le traitement au-delà de trois mois quand un patient présente une résistance aux SA (c'est-à-dire une absence de réponse définie par une diminution inférieure à 15–20 %) est inutile.

10.5. Intérêt du test aigu

Il consiste à suivre l'évolution de la GH toutes les 20 minutes à une heure après une injection de 100 μ g d'octréotide sous-cutané.

Certains utilisent le test aigu pour vérifier si certains patients ne sont pas totalement résistants. Ce test aurait plutôt sa place en préopératoire, notamment dans le choix entre l'institution d'un traitement par SA pour trois mois afin de faciliter la chirurgie (en cas de réponse) ou la décision d'une chirurgie en première intention (en l'absence de chute de 50 % de la GH après le test) [5].

Pour d'autres, la seule indication du test aigu est de vérifier la tolérance, en particulier digestive.

Cependant, en postopératoire, chez un patient non guéri, même s'il est non répondeur à l'octréotide en aigu, le traitement par SA sera toujours essayé quelques mois avant de passer à un traitement de troisième intention type (radiothérapie).

11. Place de l'antagoniste de la GH

11.1. L'efficacité de l'antagoniste de GH est démontrée

C'est le traitement médical dont les effets sur les symptômes sont les plus rapides et les plus constants. Dans les essais cliniques, à 12 semaines de traitement, le pourcentage de patients normalisés atteint 90 % [41,90]. Ce pourcentage est cependant

inférieur (plus proche de 70 %) dans la pratique clinique quotidienne [42,91].

À long terme, l'efficacité biologique persiste mais la présence d'anticorps anti-pegvisomant est notée chez quelques patients, sans que cela semble atténuer l'effet du traitement.

Concernant l'homéostasie glucidique, le pegvisomant n'a pas l'effet freinateur des SA sur l'insulinosécrétion, ce qui peut être un avantage chez les patients diabétiques. La glycémie peut s'améliorer avec même un risque d'hypoglycémie chez le diabétique traité obligeant à vérifier si les antidiabétiques restent indiqués [92–94].

11.2. Effets secondaires

Des cas d'augmentation du volume tumoral ont été observés alors que les patients étaient traités par pegvisomant [41]. Les patients n'avaient pas eu de radiothérapie. Il n'y a pas de démonstration d'un lien de causalité entre le traitement par pegvisomant et l'augmentation du volume de la tumeur. Il faut tenir compte de l'évolution naturelle de ces tumeurs [42,43], dont certaines lorsqu'elles nécessitent un traitement par pegvisomant, sont déjà connues comme résistantes aux SA et donc plus susceptibles d'être agressives. . . Il ne faut pas oublier non plus que, lorsque les SA ont été efficaces sur le volume tumoral, leur interruption (pour les remplacer par le pegvisomant) peut être à l'origine d'un effet rebond avec ré-expansion tumorale (cf. paragraphe IRM) mise alors, à tort, sur le compte du pegvisomant.

Quelques cas d'hépatites médicamenteuses ont été rapportés, parfois régressives sans nécessiter l'arrêt du traitement [95]. Un bilan hépatique est donc nécessaire avant la mise sous traitement puis précocement, 15 jours à un mois après le début du traitement, puis tous les six mois.

11.3. Indications

Un traitement de troisième ou quatrième intention est indiqué :

- en cas de réponse insuffisante à la chirurgie et ou à la radiothérapie ;
- en cas de résistance (absence de normalisation de l'IGF-1) et/ou d'intolérance aux analogues de la somatostatine [96,97] :
 - il est alors utilisé seul, en remplacement des SA,
 - l'association à un traitement somatostatinergique est réalisée en cas de syndrome tumoral (céphalées ou réaugmentation du reliquat adénomateux à l'arrêt de la SA), selon des modalités variables. Des études pilotes ont suggéré la possibilité d'administrer alors le pegvisomant de manière hebdomadaire (sans qu'aient été obtenues, pour l'instant, d'autorisation de mise sur le marché pour ces nouvelles modalités) [85,88].

11.4. Modalités pratiques et adaptation des doses

Le traitement est administré à une dose initiale de 10 mg par jour (certains recommandent une dose de charge de 80 mg le

premier jour). L'efficacité du traitement est jugée dès le premier mois par la mesure de l'IGF-1. Les doses sont ensuite augmentées de 5 mg en 5 mg jusqu'à normalisation de l'IGF-1.

11.5. Surveillance du traitement

Il n'y a pas lieu de surveiller la concentration de GH, ce d'autant que certains dosages de GH reconnaissent le pegvisomant [98]. La surveillance se fait par la mesure de l'IGF-1 toutes les quatre à six semaines, dans le but d'obtenir une concentration normale d'IGF-1, en évitant que l'IGF-1 baisse de manière trop importante.

La surveillance comporte un bilan hépatique régulier et une IRM hypophysaire au sixième mois puis tous les six mois ou annuelle.

La surveillance glycémique doit être renforcée chez les patients diabétiques traités par hypoglycémiant oraux ou insuline (risque d'hypoglycémies).

12. Place de la radiothérapie

La radiothérapie hypophysaire doit comporter une irradiation de 45 Gy pour être efficace.

Des effets secondaires graves ont été rapportés avec la radiothérapie « conventionnelle » fractionnée : excès d'accidents vasculaires cérébraux (AVC) [99], apparition de secondes tumeurs (méningiomes, tumeurs cérébrales) [100]. Le risque relatif de mortalité en rapport avec des AVC est augmenté (RR de 1,67, $p=0,02$) [46].

Les alternatives à la radiothérapie fractionnée conventionnelle disponibles en France sont la radiothérapie stéréotaxique fractionnée, l'accélérateur linéaire de particules (LINAC), la radiochirurgie (*gamma-knife*) où, cette fois, la dose est administrée en une seule séance.

L'efficacité sur le contrôle de la GH augmente avec le délai écoulé après le traitement :

- sur 884 patients traités par radiothérapie fractionnée conventionnelle, la concentration de GH est inférieure à 2,5 µg/l et celle d'IGF-1 est normalisée chez 22 % des patients à deux ans, 36 % à cinq ans, 53 % à dix ans [101]. Les résultats de Barrande et al. (128 patients) sont assez proches [102] et vont à l'encontre des affirmations de Barkan et al. [103] ;
- pour le *gamma-knife*, les résultats de bon contrôle sont de 21 % à deux ans, 28 % à cinq ans [104] ;
- pour la radiothérapie stéréotaxique fractionnée, le contrôle est obtenu chez 24 % des patients à cinq ans [105].

Quelle que soit la technique utilisée, la concentration initiale de GH est prédictive des résultats (et surtout du temps mis à les obtenir) : ainsi, aucun patient ne parvient à être normalisé en cas de concentration de GH supérieure à 30 ng/ml (90 mUI/l) alors que 100 % le sont quand elle est inférieure à 10 ng/ml (30 mUI/l).

Finalement, les résultats, en termes d'efficacité sur le contrôle de l'hypersécrétion de GH, sont assez similaires d'une étude et d'une technique à l'autre. On s'attendait à de meilleurs résultats des radiothérapies plus ciblées sur l'hypophyse. En théorie, la

radiothérapie conventionnelle qui englobe toute la tumeur devait avoir de meilleurs résultats que le *gamma-knife*, car les adénomes somatotropes peuvent envahir la dure-mère, mais aucune étude ne confirme cette hypothèse. À l'inverse, les résultats du *gamma-knife* pourraient être meilleurs compte tenu du fait que ce sont généralement des plus petites tumeurs, sécrétant moins de GH qui sont irradiées par cette technique. . .

Les déficits hypophysaires secondaires à la radiothérapie stéréotaxique ou au *gamma-knife* sont aussi assez fréquents (jusqu'à 30 % à dix ans), comme dans la radiothérapie conventionnelle. De plus, Castinetti et al. rapportent deux épisodes neurologiques transitoires après *gamma-knife* [104]. Aucun effet secondaire à type d'AVC, ni seconde tumeur, n'a été (pour l'instant ?) rapporté après *gamma-knife*.

Au total, une radiothérapie par *gamma-knife* est préconisée en cas de reliquat tumoral situé à distance du chiasma (plus de 5 mm) avec une résistance aux SA. Un petit reliquat adéno-mateux localisé dans le sinus caverneux est considéré par tous comme l'indication idéale de la radiothérapie stéréotaxique.

Le traitement médical (SA ou agoniste dopaminergique) est poursuivi dans un premier temps au décours de la radiothérapie, avec des arrêts itératifs pour la réévaluation. Les avis sont partagés sur l'intérêt d'arrêter de manière transitoire les SA au moment de la radiothérapie (pour améliorer les résultats de la radiothérapie).

Dans la pratique, de nombreux médecins inquiets par les effets secondaires de la radiothérapie conventionnelle restent peu enclins à proposer une radiothérapie en seconde intention et discutent plus facilement le pegvisomant maintenant qu'un médicament utilisable en cas d'échec ou d'intolérance aux SA est disponible.

13. Le suivi

Le suivi est guidé par la surveillance de trois paramètres :

- l'atteinte des structures cérébrales : l'évaluation par IRM sera annuelle en cas de reliquat (plutôt tous les six mois, en tout cas au moins au début, sous pegvisomant). Comme vu plus haut, elle sera moins fréquente (tous les deux ans, voire plus) en cas de bon contrôle par les SA ;
- l'atteinte des fonctions hypophysaires qui peut persister ou apparaître en postopératoire et qui doit être réévaluée annuellement chez les patients traités par radiothérapie ;
- les complications de la maladie : le rythme de la réévaluation régulière dépend bien sûr du contrôle de l'hypersécrétion de GH :
 - en cas de maladie non contrôlée, un bilan des complications identique à celui fait au moment du diagnostic (voir plus haut) est renouvelé chaque année (sauf pour le suivi digestif, voir plus bas),
 - si la maladie est contrôlée, les examens de dépistage (colonoscopie, PSA, mammographie..) sont préconisés au même rythme que dans la population générale. Sinon, les examens sont renouvelés annuellement,

- pour un patient guéri, une consultation paraît nécessaire tous les ans pendant cinq ans, puis tous les deux ans toute la vie durant avec un dosage d'IGF-1 à chaque consultation,
- que l'acromégalie soit ou non contrôlée, il ne faut pas oublier le suivi psychologique (modification du visage), les problèmes dentaires et les problèmes de fertilité.

Cas particulier du suivi digestif (polypes coliques). Sachant que 14 à 20 % des patients feront une récurrence de polypes, la colonoscopie sera réalisée dans le suivi avec quelques nuances [106] :

- à trois ans, en cas de polype et de concentration d'IGF-1 restant élevée ;
- à cinq ans, en l'absence de polype lors de l'examen initial mais si la concentration d'IGF-1 reste mal contrôlée ;
- en revanche, en cas de première colonoscopie normale et de concentration d'IGF-1 normalisée dès le début du traitement, un dépistage identique à celui de la population générale paraît suffisant (c'est-à-dire, soit reconstruire après 50 ans, l'examen chez un patient diagnostiqué jeune, soit surveillance par Hémocult®).

14. Algorithme thérapeutique

Tout algorithme, en se voulant schématique porte à discussion [26,107]. Dans les cas difficiles, il apparaît indispensable que la décision thérapeutique soit le fruit d'une concertation multidisciplinaire (endocrinologue, neurochirurgien, neuroradiologue, voire radiothérapeute).

Une suggestion d'algorithme décisionnel thérapeutique est proposée sur la Fig. 1.

Le traitement de première intention des microadénome est la chirurgie (Fig. 1A).

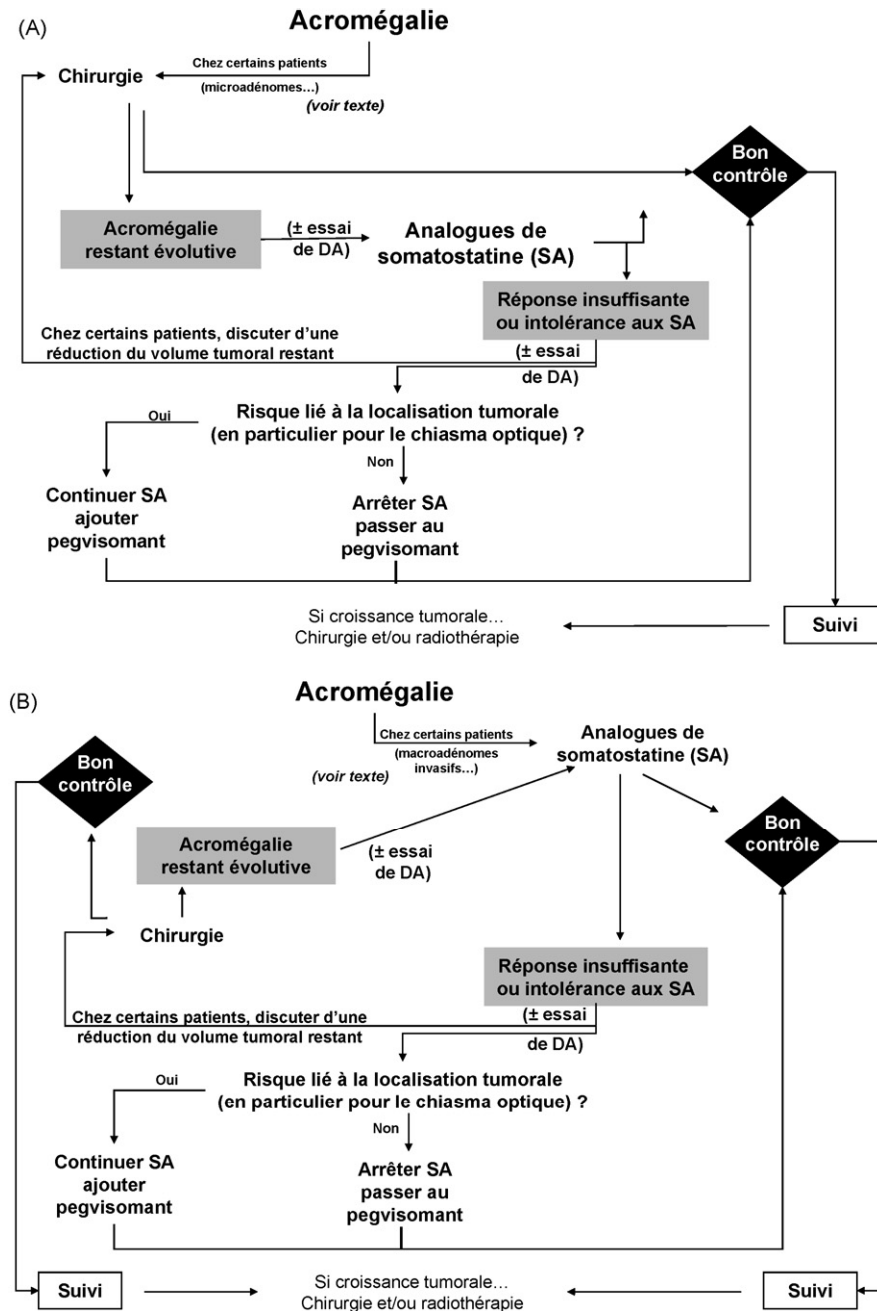
Une des questions importantes est celle de la place de la chirurgie dans le traitement des macroadénomes. Celle-ci sera proposée en première intention si les chances de guérison sont suffisantes (50 % ? . . . 70 % ? . . .). Certains éléments permettent, en effet, de penser que la chirurgie sera curatrice (taille de moins de 10 à 15 mm, adénome situé à distance du sinus caverneux, adénome peu sécrétant, sans oublier l'expérience du chirurgien). Cette discussion peut d'ailleurs être menée avec le patient.

Les macroadénomes non opérés sont traités médicalement (Fig. 1B). Un traitement chirurgical peut être secondairement proposé (chirurgie de réduction tumorale) si le traitement médical est inefficace.

Lorsque les SA sont efficaces, deux attitudes se discutent :

- soit la poursuite du traitement médical au long cours (Fig. 1A et B) ;
- soit la radiothérapie afin d'essayer de sevrer secondairement le patient de son traitement médical.

Lorsque le contrôle par les SA est partiel (IGF-1 modérément élevée et/ou discordance des chiffres de GH), on discutera diverses options (Fig. 1A et B) :



- rapprocher les injections ;
- associer SA et agoniste dopaminergique ;
- proposer une chirurgie non curative de réduction du volume tumoral afin de réduire les concentrations de GH/IGF-1 et espérer, lors d'un nouvel essai de SA, une meilleure efficacité.

En cas de résistance ou d'intolérance aux SA, le choix entre la radiothérapie et le pegvisomant est controversé (Fig. 1A et B). Mais pour beaucoup la radiothérapie n'est plutôt recommandée qu'en dernier recours. En revanche, en cas d'adénome très agressif, continuant à évoluer malgré la chirurgie et l'administration des SA, on aura recours plus rapidement à la radiothérapie.

Annexe A. Les différents kits de dosage de GH disponibles en France en 2008. La limite de détection en mU/l est donnée pour chaque trousses.

Beckman Coulter	Access Ultrasensitive hGH	QE	0,009 mU/l
Beckman Coulter	IRMA GH (Immunotech)	BO	0,1 mU/l
Brahms France	hGH-IRMA (Biosource)	AM	0,2 mU/l
Diasorin S.A.	HGH-CTK / IRMA	B9	0,12 mU/l
Diasorin S.A.	Liaison hGH	S8	0,15 mU/l
DPC France	Immulite & Immulite 2000	SA	0,03 mU/l
Perkin Elmer Instruments	DELFI A / AutoDELFI A hGH	KC	0,03 mU/l

Annexe A (Suite)

CIS bio international	RIA gnost (CT)	BN	0,03 mU/l
Tosoh Bioscience	AIA Pack / STAT AIA Pack HGH	DL	0,21 mU/l

Annexe B. Situations physiologiques et pathologiques rendant difficile l'interprétation de l'IGF-1

Situations physiologiques et pathologiques	Sens de variation de l'IGF-1
Grossesse	Augmente
Puberté	Augmente
Insuffisance hépatique	Diminue
Jeûne et dénutrition	Diminue
Maladies intercurrentes sévères	Diminue
Insuffisance rénale	Diminue
Hypothyroïdie	Diminue
Diabète déséquilibré	Diminue
Traitement par les œstrogènes per os	Diminue

Références

- [1] Bayle M, Chevenne D, Dousset B, Lahlou N, Le Bouc Y, Massart C, et al. Recommandations pour la standardisation des dosages d'hormone de croissance. *Ann Biol Clin (Paris)* 2004;62:155–63.
- [2] Trainer PJ, Barth J, Sturgeon C, Wieringa G. Consensus statement on the standardisation of GH assays. *Eur J Endocrinol* 2006;155:1–2.
- [3] Pokrajac A, Wark G, Ellis AR, Wear J, Wieringa GE, Trainer PJ. Variation in GH and IGF-I assays limits the applicability of international consensus criteria to local practice. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007;67:65–70.
- [4] Souberbielle JC, Noel M. Les dosages d'hormone de croissance et d'IGF-1. *Med Clin Endocrinol Diabete* 2007;Hors-série.
- [5] Cazabat L, Souberbielle JC, Chanson P. Dynamic tests for the diagnosis and assesment of treatment efficacy in acromegaly. *Pituitary* 2008;11:129–39.
- [6] Clemmons DR. IGF-I assays: current assay methodologies and their limitations. *Pituitary* 2007;10:121–8.
- [7] Brabant G, von zur Muhlen A, Wuster C, Ranke MB, Kratzsch J, Kiess W, et al. Serum insulin-like growth factor-I reference values for an automated chemiluminescence immunoassay system: results from a multicenter study. *Horm Res* 2003;60:53–60.
- [8] Massart C, Poirier JY. Serum insulin-like growth factor-I measurement in the follow-up of treated acromegaly: comparison of four immunoassays. *Clin Chim Acta* 2006;373:176–9.
- [9] Massart C, Poirier JY, Jard C, Pouchard M, Vigier MP. Determination of serum insulin-like growth factor-I reference values for the immunometric Cisbio method on a large number of healthy subjects: clinical utility in the follow-up of patients with treated acromegaly. *Clin Chim Acta* 2007;381:176–8.
- [10] Borofsky ND, Vogelmann JH, Krajcik RA, Orentreich N. Utility of insulin-like growth factor-I as a biomarker in epidemiologic studies. *Clin Chem* 2002;48:2248–51.
- [11] Mukherjee A, Monson JP, Jonsson PJ, Trainer PJ, Shalet SM. Seeing the optimal target range for insulin-like growth factor-I during the treatment of adult growth hormone disorders. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:5865–70.
- [12] Giustina A, Barkan A, Casanueva FF, Cavagnini F, Frohman L, Ho K, et al. Criteria for cure of acromegaly: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:526–9.
- [13] Melmed S. Medical progress: acromegaly. *N Engl J Med* 2006;355:2558–73.
- [14] Freda PU, Reyes CM, Nuruzzaman AT, Sundeen RE, Bruce JN. Basal and glucose-suppressed GH levels less than 1 µg/l in newly diagnosed acromegaly. *Pituitary* 2003;6:175–80.
- [15] Dimaraki EV, Jaffe CA, DeMott-Friberg R, Chandler WF, Barkan AL. Acromegaly with apparently normal GH secretion: implications for diagnosis and follow-up. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:3537–42.
- [16] Grottoli S, Razzore P, Gaia D, Gasperi M, Giusti M, Colao A, et al. Three-hour spontaneous GH secretion profile is as reliable as oral glucose tolerance test for the diagnosis of acromegaly. *J Endocrinol Invest* 2003;26:123–7.
- [17] Brooke AM, Drake WM. Serum IGF-I levels in the diagnosis and monitoring of acromegaly. *Pituitary* 2007;10:173–9.
- [18] Lim DJ, Kwon HS, Cho JH, Kim SH, Choi YH, Yoon KH, et al. Acromegaly associated with type 2 diabetes showing normal IGF-I levels under poorly controlled glycemia. *Endocr J* 2007;54:537–41.
- [19] Hattori N, Shimatsu A, Kato Y, Koshiyama H, Ishikawa Y, Assadian H, et al. Growth hormone responses to oral glucose loading measured by highly sensitive enzyme immunoassay in normal subjects and patients with glucose intolerance and acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;70:771–6.
- [20] Barlier A, Vanbellinghen JF, Daly AF, Silvy M, Jaffrain-Rea ML, Trouillas J, et al. Mutations in the aryl hydrocarbon receptor interacting protein gene are not highly prevalent among subjects with sporadic pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:1952–5.
- [21] Cazabat L, Libe R, Perlempo K, Rene-Corail F, Burnichon N, Gimenez-Roqueplo AP, et al. Germline inactivating mutations of the aryl hydrocarbon receptor-interacting protein gene in a large cohort of sporadic acromegaly: mutations are found in a subset of young patients with macroadenomas. *Eur J Endocrinol* 2007;157:1–8.
- [22] Chanson P, Murat A, Cadiot G, Calender A. Néoplasie endocrinienne multiple de type 1. In: Chanson P, Young J, editors. *Traité d'endocrinologie*. Paris: Flammarion Médecine Sciences; 2007. p. 1114–24.
- [23] Chanson P, Salenave S, Orcel P. McCune-Albright syndrome in adulthood. *Pediatr Endocr Rev* 2007;4:453–63.
- [24] Bertherat J. Carney complex (CNC). *Orphanet J Rare Dis* 2006;1:21.
- [25] Colao A, Ferone D, Marzullo P, Lombardi G. Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management. *Endocr Rev* 2004;25:102–52.
- [26] Chanson P. Acromégalie. *Encyclopédie médicochirurgicale* 2006 [10-018-A-10].
- [27] Giustina A, Casanueva FF, Cavagnini F, Chanson P, Clemmons D, Frohman LA, et al. Diagnosis and treatment of acromegaly complications. *J Endocrinol Invest* 2003;26:1242–7.
- [28] Jenkins PJ, Fairclough PD, Richards T, Lowe DG, Monson J, Grossman A, et al. Acromegaly, colonic polyps and carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997;47:17–22.
- [29] Terzolo M, Reimondo G, Gasperi M, Cozzi R, Pivonello R, Vitale G, et al. Colonoscopic screening and follow-up in patients with acromegaly: a multicenter study in Italy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:84–90.
- [30] Tita P, Ambrosio MR, Scollo C, Carta A, Gangemi P, Bondanelli M, et al. High prevalence of differentiated thyroid carcinoma in acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005;63:161–7.
- [31] Herrmann BL, Baumann H, Janssen OE, Gorges R, Schmid KW, Mann K. Impact of disease activity on thyroid diseases in patients with acromegaly: basal evaluation and follow-up. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2004;112:225–30.
- [32] Colao A, Attanasio R, Pivonello R, Cappabianca P, Cavallo LM, Lasio G, et al. Partial surgical removal of growth hormone-secreting pituitary tumors enhances the response to somatostatin analogs in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:85–92.
- [33] Cozzi R, Montini M, Attanasio R, Albizzi M, Lasio G, Lodrini S, et al. Primary treatment of acromegaly with octreotide LAR: a long-term (up to 9 years) prospective study of its efficacy in the control of disease activity and tumor shrinkage. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:1397–403.
- [34] Scotti G, Yu CY, Dillon WP, Norman D, Colombo N, Newton TH, et al. MR imaging of cavernous sinus involvement by pituitary adenomas. *AJR Am J Roentgenol* 1988;151:799–806.

- [35] Bourdelot A, Coste J, Hazebroucq V, Gaillard S, Cazabat L, Bertagna X, et al. Clinical, hormonal and magnetic resonance imaging (MRI) predictors of transsphenoidal surgery outcome in acromegaly. *Eur J Endocrinol* 2004;150:763–71.
- [36] Colao A, Ferone D, Lastoria S, Marzullo P, Cerbone G, Di Sarno A, et al. Prediction of efficacy of octreotide therapy in patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:2356–62.
- [37] Plockinger U, Bader M, Hopfenmuller W, Saeger W, Quabbe HJ. Results of somatostatin receptor scintigraphy do not predict pituitary tumor volume – and hormone – response to octreotide therapy and do not correlate with tumor histology. *Eur J Endocrinol* 1997;136:369–76.
- [38] Borson-Chazot F, Houzard C, Ajzenberg C, Nocauid M, Duet M, Mundler O, et al. Somatostatin receptor imaging in somatotroph and nonfunctioning pituitary adenomas: correlation with hormonal and visual responses to octreotide. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997;47:589–98.
- [39] Bevan JS, Atkin SL, Atkinson AB, Bouloux PM, Hanna F, Harris PE, et al. Primary medical therapy for acromegaly: an open, prospective, multicenter study of the effects of subcutaneous and intramuscular slow-release octreotide on growth hormone, insulin-like growth factor-I, and tumor size. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:4554–63.
- [40] Bevan JS. Clinical review: the antitumoral effects of somatostatin analog therapy in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:1856–63.
- [41] van der Lely AJ, Hutson RK, Trainer PJ, Besser GM, Barkan AL, Katznelson L, et al. Long-term treatment of acromegaly with pegvisomant, a growth hormone receptor antagonist. *Lancet* 2001;358:1754–9.
- [42] Schreiber I, Buchfelder M, Droste M, Forssmann K, Mann K, Saller B, et 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;156:75–82.
- [43] Besser GM, Burman P, Daly AF. Predictors and rates of treatment-resistant tumor growth in acromegaly. *Eur J Endocrinol* 2005;153:187–93.
- [44] van der Lely AJ, Muller A, Janssen JA, Davis RJ, Zib KA, Scarlett JA, et al. Control of tumor size and disease activity during cotreatment with octreotide and the growth hormone receptor antagonist pegvisomant in an acromegalic patient. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:478–81.
- [45] Dekkers OM, Biermasz NR, Pereira AM, Romijn JA, Vandenbroucke JP. Mortality in acromegaly: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:61–7.
- [46] Ayuk J, Clayton RN, Holder G, Sheppard MC, Stewart PM, Bates AS. Growth hormone and pituitary radiotherapy, but not serum insulin-like growth factor-I concentrations, predict excess mortality in patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:1613–7.
- [47] Kauppinen-Makelin R, Sane T, Reunanen A, Valimaki MJ, Niskanen L, Markkanen H, et al. A nationwide survey of mortality in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:4081–6.
- [48] Holdaway IM, Rajasooriya RC, Gamble GD. Factors influencing mortality in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:667–74.
- [49] Mestron A, Webb SM, Astorga R, Benito P, Catala M, Gaztambide S, et al. Epidemiology, clinical characteristics, outcome, morbidity and mortality in acromegaly based on the Spanish Acromegaly Registry (Registro Espanol de Acromegalia, REA). *Eur J Endocrinol* 2004;151:439–46.
- [50] Biermasz NR, Dekker FW, Pereira AM, van Thiel SW, Schutte PJ, van Dulken H, et al. Determinants of survival in treated acromegaly in a single center: predictive value of serial insulin-like growth factor-I measurements. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2789–96.
- [51] Holdaway IM, Bolland MJ, Gamble GD. A meta-analysis of the effect of lowering serum levels of GH and IGF-I on mortality in acromegaly. *Eur J Endocrinol* 2008;159:89–95.
- [52] Ronchi CL, Arosio M, Rizzo E, Lania AG, Beck-Peccoz P, Spada A. Adequacy of current postglucose GH nadir limit (<1 µg/l) to define long-lasting remission of acromegalic disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007;66:538–42.
- [53] Freda PU, Nuruzzaman AT, Reyes CM, Sundeen RE, Post KD. Significance of “abnormal” nadir growth hormone levels after oral glucose in postoperative patients with acromegaly in remission with normal insulin-like growth factor-I levels. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:495–500.
- [54] Melmed S, Casanueva F, Cavagnini F, Chanson P, Frohman LA, Gaillard R, et al. Consensus statement: medical management of acromegaly. *Eur J Endocrinol* 2005;153:737–40.
- [55] Alexopoulou O, Bex M, Abs R, T'Sjoen G, Velkeniers B, Maiter D. Divergence between growth hormone and insulin-like growth factor-I concentrations in the follow-up of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:1324–30.
- [56] Colao A, Ferone D, Cappabianca P, del Basso De Caro ML, Marzullo P, Monticelli A, et al. Effect of octreotide pretreatment on surgical outcome in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:3308–14.
- [57] Stevenaert A, Harris AG, Kovacs K, Beckers A. Presurgical octreotide treatment in acromegaly. *Metabolism* 1992;41:51–8.
- [58] Biermasz NR, van Dulken H, Roelfsema F. Direct postoperative and follow-up results of transsphenoidal surgery in 19 acromegalic patients pretreated with octreotide compared to those in untreated matched controls. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:3551–5.
- [59] Barkan AL, Lloyd RV, Chandler WF, Hatfield MK, Gebarski SS, Kelch RP, et al. Preoperative treatment of acromegaly with long-acting somatostatin analog SMS 201-995: shrinkage of invasive pituitary macroadenomas and improved surgical remission rate. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;67:1040–8.
- [60] Abe T, Ludecke DK. Effects of preoperative octreotide treatment on different subtypes of 90 GH-secreting pituitary adenomas and outcome in one surgical centre. *Eur J Endocrinol* 2001;145:137–45.
- [61] Kristof RA, Stoffet-Wagner B, Klingmüller D, Schramm J. Does octreotide treatment improve the surgical results of macroadenomas in acromegaly? A randomised study. *Acta Neurochir (Wien)* 1999;141:399–405.
- [62] Fahlbusch R, Honegger J, Buchfelder M. Surgical management of acromegaly. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1992;21:669–92.
- [63] Swearingen B, Barker FGn, Katznelson L, Biller BM, Grinspoon S, Klibanski A, et al. Long-term mortality after transsphenoidal surgery and adjunctive therapy for acromegaly [in process citation]. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3419–26.
- [64] Biermasz NR, van Dulken H, Roelfsema F. Ten-year follow-up results of transsphenoidal microsurgery in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:4596–602.
- [65] 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;152:379–87.
- [66] Cappabianca P, Cavallo LM, de Divitiis E. Endoscopic endonasal transsphenoidal surgery. *Neurosurgery* 2004;55:933–40 [discussion 940–1].
- [67] Cappabianca P, Alfieri A, Colao A, Ferone D, Lombardi G, de Divitiis E. Endoscopic endonasal transsphenoidal approach: an additional reason in support of surgery in the management of pituitary lesions. *Skull Base Surg* 1999;9:109–17.
- [68] Clayton RN. How many surgeons to operate on acromegalic patients? *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999;50:557–9.
- [69] Barker FG, 2nd, Klibanski A, Swearingen B. Transsphenoidal surgery for pituitary tumors in the United States, 1996–2000: mortality, morbidity, and the effects of hospital and surgeon volume. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:4709–19.
- [70] Jaffe CA, Barkan AL. Treatment of acromegaly with dopamine agonists. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1992;21:713–35.
- [71] Abs R, Verhelst J, Maiter D, Van Acker K, Nobels F, Coolens JL, et al. Cabergoline in the treatment of acromegaly: a study in 64 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:374–8.
- [72] Colao A, Ferone D, Marzullo P, Di Sarno A, Cerbone G, Sarnacchiaro F, et al. Effect of different dopaminergic agents in the treatment of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:518–23.
- [73] Jackson SN, Fowler J, Howlett TA. Cabergoline treatment of acromegaly: a preliminary dose finding study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997;46:745–9.
- [74] Zanettini R, Antonini A, Gatto G, Gentile R, Tesi S, Pezzoli G. Valvular heart disease and the use of dopamine agonists for Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2007;356:39–46.
- [75] Bruns C, Lewis I, Briner U, Meno-Tetang G, Weckbecker G. SOM230: a novel somatostatin peptidomimetic with broad somatotropin release

- inhibiting factor (SRIF) receptor binding and a unique antiseecretory profile. *Eur J Endocrinol* 2002;146:707–16.
- [76] Freda PU, Katznelson L, van der Lely AJ, Reyes CM, Zhao S, Rabinowitz D. Long-acting somatostatin analog therapy of acromegaly: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:4465–73.
- [77] Maiza JC, Vezzosi D, Matta M, Donadille F, Loubes-Lacroix F, Cournot M, et al. Long-term (up to 18 years) effects on GH/IGF-I hypersecretion and tumour size of primary somatostatin analogue (SSTa) therapy in patients with GH-secreting pituitary adenoma responsive to SSTa. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007;67:282–9.
- [78] Melmed S, Sternberg R, Cook D, Klibanski A, Chanson P, Bonert V, et al. A critical analysis of pituitary tumor shrinkage during primary medical therapy in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:4405–10.
- [79] Caron P, Cogne M, Raingeard I, Bex-Bachelier V, Kuhn JM. Effectiveness and tolerability of 3-year lanreotide Autogel treatment in patients with acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006;64:209–14.
- [80] Paisley AN, Roberts ME, Trainer PJ. Withdrawal of somatostatin analogue therapy in patients with acromegaly is associated with an increased risk of acute biliary problems. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007;66:723–6.
- [81] Caron P, Tabarin A, Cogne M, Chanson P, Jaquet P. Variable growth hormone profiles following withdrawal of long-term 30 mg slow-release lanreotide treatment in acromegalic patients: clinical implications. *Eur J Endocrinol* 2000;142:565–71.
- [82] Jenkins PJ, Akker S, Chew SL, Besser GM, Monson JP, Grossman AB. Optimal dosage interval for depot somatostatin analogue therapy in acromegaly requires individual titration. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000;53:719–24.
- [83] Lorcy Y, Dejager S, Chanson P. Time course of GH and IGF-I levels following withdrawal of long-acting octreotide in acromegalic patients. *Pituitary* 2000;3:195–9.
- [84] Jehle S, Reyes CM, Sundeen RE, Freda PU. Alternate-day administration of pegvisomant maintains normal serum insulin-like growth factor-I levels in patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:1588–93.
- [85] Feenstra J, de Herder WW, ten Have SM, van den Beld AW, Feelders RA, Janssen JA, et al. Combined therapy with somatostatin analogues and weekly pegvisomant in active acromegaly. *Lancet* 2005;365:1644–6.
- [86] Herman-Bonert VS, Zib K, Scarlett JA, Melmed S. Growth hormone receptor antagonist therapy in acromegalic patients resistant to somatostatin analogs. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2958–61.
- [87] Jorgensen JO, Feldt-Rasmussen U, Frystyk J, Chen JW, Kristensen LO, Hagen C, et al. Cotreatment of acromegaly with a somatostatin analog and a growth hormone receptor antagonist. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:5627–31.
- [88] Neggers SJ, van Aken MO, Janssen JA, Feelders RA, de Herder WW, van der Lely AJ. Long-term efficacy and safety of combined treatment of somatostatin analogs and pegvisomant in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:4598–601.
- [89] Petrossians P, Borges-Martins L, Espinoza C, Daly A, Betea D, Valdes-Socin H, et al. Gross total resection or debulking of pituitary adenomas improves hormonal control of acromegaly by somatostatin analogs. *Eur J Endocrinol* 2005;152:61–6.
- [90] Trainer PJ, Drake WM, Katznelson L, Freda PU, Herman-Bonert V, van der Lely AJ, et al. Treatment of acromegaly with the growth hormone-receptor antagonist pegvisomant [see comments]. *N Engl J Med* 2000;342:1171–7.
- [91] Colao A, Pivonello R, Auriemma RS, De Martino MC, Bidlingmaier M, Briganti F, et al. Efficacy of 12-month treatment with the GH receptor antagonist pegvisomant in patients with acromegaly resistant to long-term, high-dose somatostatin analog treatment: effect on IGF-I levels, tumor mass, hypertension and glucose tolerance. *Eur J Endocrinol* 2006;154:467–77.
- [92] Drake WM, Rowles SV, Roberts ME, Fode FK, Besser GM, Monson JP, et al. Insulin sensitivity and glucose tolerance improve in patients with acromegaly converted from depot octreotide to pegvisomant. *Eur J Endocrinol* 2003;149:521–7.
- [93] Parkinson C, Drake WM, Roberts ME, Meeran K, Besser GM, Trainer PJ. A comparison of the effects of pegvisomant and octreotide on glucose, insulin, gastrin, cholecystokinin, and pancreatic polypeptide responses to oral glucose and a standard mixed meal. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1797–804.
- [94] Barkan AL, Burman P, Clemmons DR, Drake WM, Gagel RF, Harris PE, et al. Glucose homeostasis and safety in patients with acromegaly converted from long-acting octreotide to pegvisomant. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:5684–91.
- [95] Biering H, Saller B, Bauditz J, Pirlich M, Rudolph B, John A, et al. 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;154:213–20.
- [96] Melmed S, Casanueva FF, Cavagnini F, Chanson P, Frohman L, Grossman A, et al. Guidelines for acromegaly management. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:4054–8.
- [97] Clemmons DR, Chihara K, Freda PU, Ho KK, Klibanski A, Melmed S, et al. Optimizing control of acromegaly: integrating a growth hormone receptor antagonist into the treatment algorithm. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:4759–67.
- [98] Paisley AN, Hayden K, Ellis A, Anderson J, Wieringa G, Trainer PJ. Pegvisomant interference in GH assays results in underestimation of GH levels. *Eur J Endocrinol* 2007;156:315–9.
- [99] Brada M, Burchell L, Ashley S, Traish D. The incidence of cerebrovascular accidents in patients with pituitary adenoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;45:693–8.
- [100] Minniti G, Traish D, Ashley S, Gonsalves A, Brada M. Risk of second brain tumor after conservative surgery and radiotherapy for pituitary adenoma: update after an additional 10 years. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:800–4.
- [101] Jenkins PJ, Bates P, Carson MN, Stewart PM, Wass JA. Conventional pituitary irradiation is effective in lowering serum growth hormone and insulin-like growth factor-I in patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:1239–45.
- [102] Barrande G, Pittino-Lungo M, Coste J, Ponvert D, Bertagna X, Luton JP, et al. Hormonal and metabolic effects of radiotherapy in acromegaly: long-term results in 128 patients followed in a single center [in process citation]. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3779–85.
- [103] Barkan AL, Halasz I, Dornfeld KJ, Jaffe CA, Friberg RD, Chandler WF, et al. Pituitary irradiation is ineffective in normalizing plasma insulin-like growth factor-I in patients with acromegaly [see comments]. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:3187–91.
- [104] Castinetti F, Taieb D, Kuhn JM, Chanson P, Tamura M, Jaquet P, et al. Outcome of gamma knife radiosurgery in 82 patients with acromegaly: correlation with initial hypersecretion. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:4483–8.
- [105] Colin P, Jovenin N, Delemer B, Caron J, Grulet H, Hecart AC, et al. Treatment of pituitary adenomas by fractionated stereotactic radiotherapy: a prospective study of 110 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62:333–41.
- [106] Renehan AG, O'Connell J, O'Halloran D, Shanahan F, Potten CS, O'Dwyer ST, et al. Acromegaly and colorectal cancer: a comprehensive review of epidemiology, biological mechanisms, and clinical implications. *Horm Metab Res* 2003;35:712–25.
- [107] Chanson P, Salenave S. Acromegaly. *Orphanet J Rare Dis* 2008;3:17.