

Année 2022

N° : MS186/22

Mémoire de fin d'études

Diplôme National de Spécialité Médicale

En : ENDOCRINOLOGIE DIABETOLOGIE ET MALADIES METABOLIQUES

Intitulé



***EVALUATION DU TRAITEMENT
MEDICAL DE L'ACROMEGALIE
(A PROPOS DE 15 CAS)***



Présenté par :

Docteur Mohamedou ABDOULY ABDELLAHI

Sous la direction du :

Professeur Hinde IRAQI



REMERCIEMENTS



***Que nos maitres trouvent dans ce modeste
travail, le témoignage de notre reconnaissance et
de notre grande estime***



SOMMAIRE



INTRODUCTION	1
PATIENTS ET METHODES	3
RESULTATS	5
I. Aspects épidémiologiques	6
II. Caractéristiques cliniques	6
III. Données paracliniques	7
IV. Aspects thérapeutiques et évolutifs	9
DISCUSSION	12
CONCLUSION	17
RESUMES	19
BIBLIOGRAPHIE	23



INTRODUCTION



Décrite pour la première fois en ces termes par Pierre Marie, en 1886, l'acromégalie est liée à une hypersécrétion d'hormone de croissance (*growth hormone* [GH]) par un adénome hypophysaire somatotrope, responsable d'un syndrome dysmorphique acquis, d'évolution progressive prédominant à la face et aux extrémités. L'acromégalie est rare [1], la prévalence est estimée d'après des études récentes à 80-130 cas par million, voir plus ; l'incidence serait de 3 à 4 cas par million et par an [2, 3]. La forme hypophysaire de l'acromégalie est la plus fréquente et représente plus de 95% des cas [4, 5] avec une nette prédominance des adénomes somatotropes purs (60%) suivi d'adénomes mixtes principalement à prolactine, beaucoup plus rarement à TSH, voire ACTH, les carcinomes à GH sont exceptionnels. L'acromégalie extrahypophysaire est très rare, peut être en rapport avec une sécrétion eutopique de GH-RH hypothalamique ou plus souvent ectopique par une tumeur endocrine pancréatique ou bronchique de type carcinoïde. Le diagnostic de l'acromégalie est souvent tardif et se fait généralement vers l'âge de 40 ans [6]. Sur le plan clinique, l'acromégalie se manifeste par un syndrome dysmorphique acrofacial associé à des degrés divers à un syndrome tumoral hypophysaire. Les conséquences de l'acromégalie font toute sa gravité, notamment les complications cardiovasculaires, rhumatologiques, respiratoires et métaboliques. Le diagnostic repose sur la mise en évidence d'une concentration plasmatique élevée de GH et surtout non freinable par une hyperglycémie provoquée par voie orale, l'élévation des insulin growth factor (IGF 1) confirme le diagnostic. La prise en charge de l'acromégalie est aujourd'hui assez consensuelle [1, 7] et repose en première intention sur la chirurgie transphénoïdale, en cas de contre indications ou d'échec, un traitement médical avec analogues de la somatostatine (AS) ou une radiothérapie peuvent être proposés. L'objectif de notre travail est d'évaluer l'efficacité et la tolérance du traitement médical par Lanréotide LP 120mg chez des patients atteints d'acromégalie.



PATIENTS ET METHODES



Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive s'étalant sur une période de 24 mois, entre janvier 2017 et décembre 2018 et qui est menée chez 15 patients atteints d'acromégalie traités par analogues de la somatostatine (Lanréotide LP 120 mg) suivis au service d'endocrinologie au CHU Ibn Sina de Rabat. Ont été inclus dans l'étude les patients ayant eu un traitement par analogues de la somatostatine avant et/ou après chirurgie hypophysaire, les patients suivis pour acromégalie et qui n'ont pas eu de traitement médical ont été exclus de notre étude. Le recueil des données a porté sur les caractéristiques épidémiologiques (sexe, âge au début du traitement), cliniques (motif de consultation), éléments du diagnostic positif (taux d'IGF 1 et IRM hypothalamohypophysaire), le retentissement de l'acromégalie (endocrânien, endocrinien, métabolique, cardiovasculaire, ostéoarticulaire, respiratoire et le bilan d'organomégalie), les aspects thérapeutiques et évolutifs, la qualité de vie des patients par un questionnaire validé (AcroQoL). Les données ont été analysées et traitées avec le logiciel statistique JAMOVI 1.6, les variables quantitatives ont été exprimées en moyenne \pm écart-type ou en médiane \pm quartiles, et les variables qualitatives exprimées en effectif et pourcentage.



RESULTATS



I. Aspects épidémiologiques

Notre étude a porté sur 15 patients suivis pour acromégalie, il s'agissait de 5 hommes et 10 femmes, la prédominance était nettement féminine (66,60%) avec un sex-ratio (F/H) de 2. L'âge moyen de nos patients au début du traitement était de $49,1 \pm 13,6$ ans, avec des extrêmes allant de 23 à 70 ans.

II. Caractéristiques cliniques

Le syndrome dysmorphique acrofacial prédominait les manifestations cliniques et a été noté chez 12 patients (80%), le syndrome tumoral hypophysaire était présent chez 6 patients (40%), une aménorrhée secondaire a été constatée chez 5 patientes et la galactorrhée dans un seul cas. Deux patients avaient développé un diabète secondaire à l'acromégalie. Les circonstances de découverte sont représentées dans la figure 1.

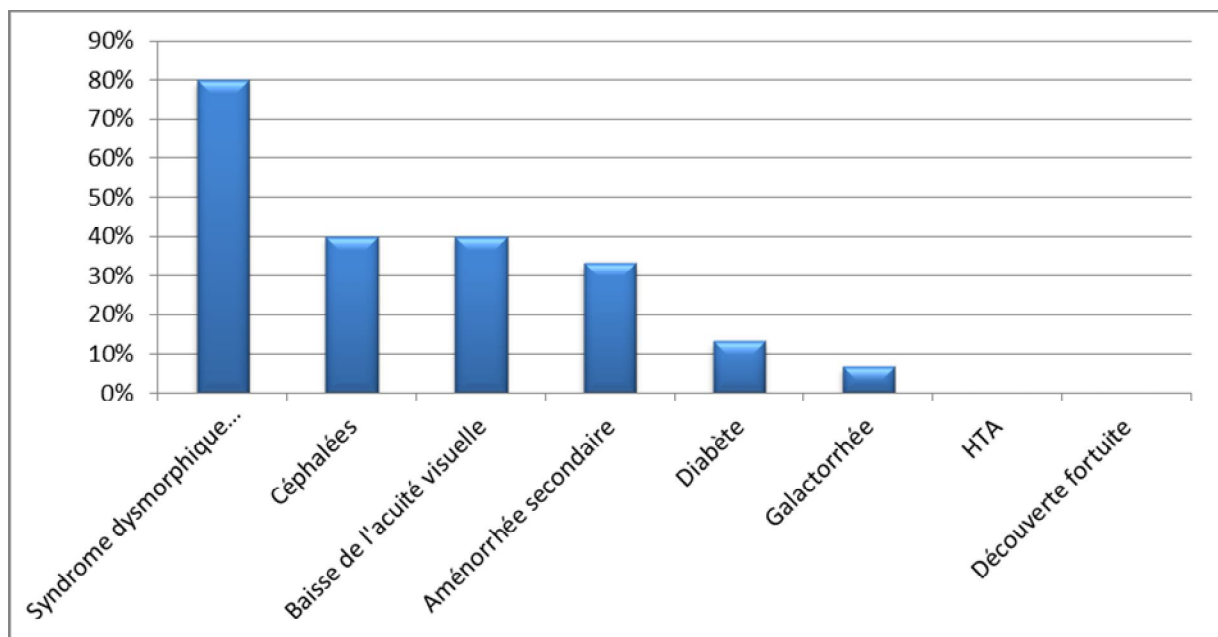


Figure 1 : Diagramme montrant les pourcentages des différents motifs de consultation de nos patients

III. Données paracliniques

Le taux d'IGF 1(en ng/ ml) était élevé chez tous nos patients avec une moyenne de 735 ± 304 . Un diabète déséquilibré était noté chez 5 patients, six patients avaient une dyslipidémie, une hypercalcémie modérée avait été retrouvée dans 4 cas. Concernant le bilan hormonal hypophysaire, la cortisolémie était basse dans 9 cas, une hyperprolactinémie était retrouvée chez 5 patients, trois patients avaient une FT4 basse et une insuffisance gonadotrope a été retrouvée chez 7 patients. Sur le plan morphologique, tous nos patients ont bénéficié d'une imagerie par résonance magnétique de la région hypothalamohypophysaire (IRM HH), un adénome hypophysaire a été retrouvé chez 13 patients soit 86,7%, un cas présentait une formation kystique et un autre présentait une arachnoïdocele. Treize de nos patients ont eu une évaluation ophtalmologique dont les résultats sont détaillés dans le tableau 1. Dans le cadre du bilan de retentissement, une colonoscopie a été réalisée chez 6 patients et a été anormale chez 4 parmi eux, l'échocardiographie transthoracique retrouvait des anomalies dans 5 cas, un syndrome d'apnée de sommeil a été retrouvé chez 8 patients, un goitre a été objectivé par échographie cervicale chez 14 patients, l'échographie abdominale réalisée dans le cadre du bilan de l'organomégalie retrouvait une hépatomégalie dans 8 cas, une splénomégalie dans 3 cas et une lithiase vésiculaire dans 8 cas.

Tableau 1 : Résultats des fonds d'œil et champs visuels réalisés.

	N	Résultats
Champs visuel (CV)	13	<ul style="list-style-type: none">- Normal chez 7 patients- 2 cas de quadri anopsie temporale- 2 cas de scotomes- 1 cas de cécité bilatérale- 1 cas de BAV avec séquelles de glaucome
Fond d'œil (FO)	13	<ul style="list-style-type: none">- Normal chez 8 patients- 2 cas de macula de mauvais reflet

IV. Aspects thérapeutiques et évolutifs

Dans notre série, tous nos patients ont reçu un traitement médical à base de Lanréotide LP 120mg avec une durée moyenne de traitement de 21,6 mois \pm 9,66, quatorze patients ont bénéficié d'une adénomectomie transphénoïdale et 4 patients ont reçu des séances de radio chirurgie GammaKnife en post opératoire. Sur le plan évolutif, nous avons noté une amélioration du syndrome dysmorphique acrofacial chez 10 patients (66,7%), le taux d'IGF1 a baissé avec une moyenne de 382 \pm 371 ng/ml et cette baisse était statistiquement significative ($p = 0,015$), l'IRM HH de contrôle était normale chez 4 patients (26,7%) et un résidu tumoral avait été objectivé chez 11 patients (73,3%). La moyenne du nombre des cures ayant permis une amélioration clinique était de 23,2 \pm 9,03 et une amélioration radiologique était observée pour un nombre moyen de cures de 19,3 \pm 9,22.

Dans notre série nous avons noté un certain nombre d'effets secondaires, liés au traitement par Lanréotide 120mg, il s'agissait de lithiases vésiculaires dans 40% des cas, de troubles gastro-intestinaux dans 33% des cas et une péritonite appendiculaire dans 6% des cas.

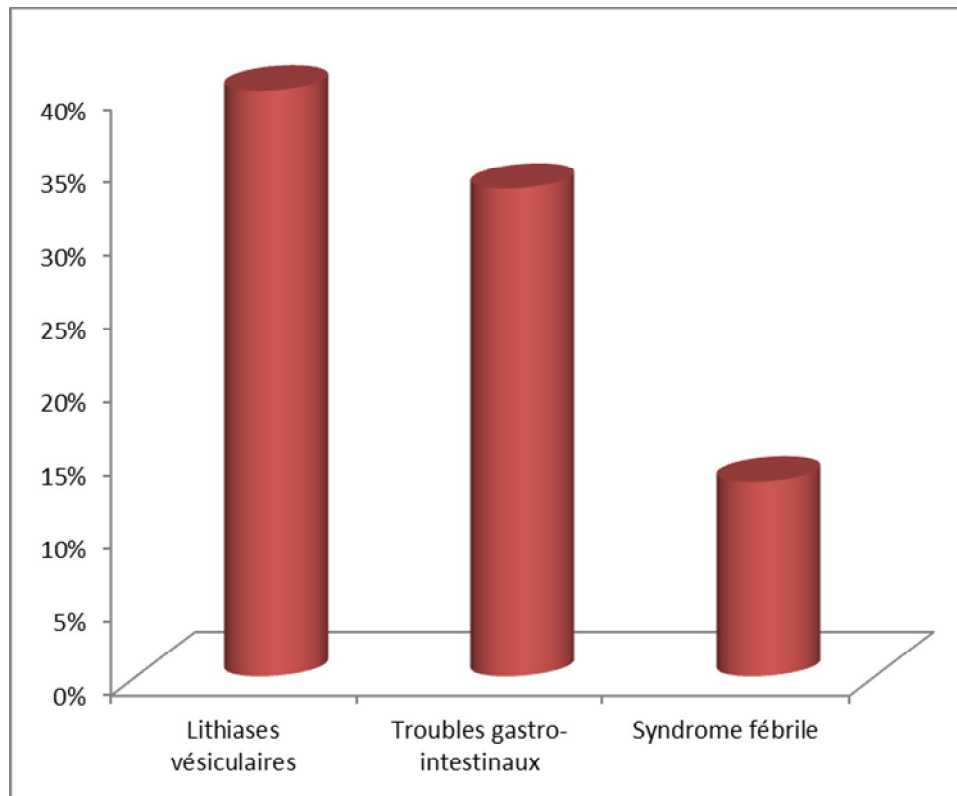


Figure 2 : Diagramme montrant la prévalence des différents effets secondaires liés au traitement par Lanréotide LP 120mg

Concernant le questionnaire AcroQol, 12 patients ont été questionnés (2 patients perdus de vue et 1 patient décédé) les résultats sont détaillés dans le tableau 2.

Tableau 2 : Moyennes des scores ACROQOL de notre série.

	N	Résultats
Globale	12	Le score des réponses était de 9.09% à 54.5% avec une moyenne de 33.8%
Physique	12	Le score des réponses était de 15.6% à 84.4% avec une moyenne de 41.1%
Psychologique / Globale	12	Le score des réponses était de 17.9% à 89.3% avec une moyenne de 56.9%
Psychologique / Aspect	12	Le score des réponses était de 14.3% à 82.1% avec une moyenne de 48.2%
Psychologiques / Relations personnelles	12	Le score des réponses était de 21.4% à 100% avec une moyenne de 65.5%



DISCUSSION



L'acromégalie est une maladie rare, d'après les données les plus récentes de la littérature, la prévalence est estimée à 5,9 cas/100000 personnes, tandis que le taux d'incidence est de 0,38 cas/100000 personnes-années [8]. Il n'existe pas de prédominance en fonction du sexe d'après les données de la littérature [6], une prédominance féminine a été observée dans notre série (66,7 %), cela s'explique par la taille de l'échantillon et le biais de sélection (notre étude avait concerné uniquement les patients ayant bénéficiés d'un traitement médical). L'âge moyen de nos patients (49 ans) était comparable aux revues internationales [9, 10].

L'évolution insidieuse de l'acromégalie est source du retard diagnostique qui se fait avec un délai de 5 à 10 ans par rapport aux premiers symptômes [11, 12]. Dans notre série, le principal motif de consultation était le syndrome dysmorphique acrofacial retrouvé chez 80% de nos patients, des résultats similaires ont été retrouvés par Anajjar et al et Beckers et al [13, 14], le syndrome tumoral hypophysaire était retrouvé chez 40% de nos patients témoignant du retard de diagnostic et de prise en charge, dans la série de Beckers et al, le syndrome tumoral n'était présent que chez 20% des patients. Le diabète sucré est une complication fréquente de l'acromégalie, selon les données de la littérature, il peut être révélateur de l'acromégalie dans 20 à 56 %, dans notre série l'acromégalie était révélée par un diabète déséquilibré dans 13% des cas.

Le diagnostic biologique de l'acromégalie repose en première intention sur le dosage de l'IGF 1 qui est un marqueur représentatif de la sécrétion pulsatile de la GH [15], selon le dernier consensus de l'Endocrine Society sur l'acromégalie, le dosage des IGF1 est recommandé chez les patients présentant

un syndrome dysmorphique acrofacial [16] et ce dosage doit être calibré vis-à-vis du standard international IS 02/254 [17]. Dans notre série, tous nos patients avaient un syndrome dysmorphique manifeste, un simple dosage des IGF1 était suffisant pour poser le diagnostic, la moyenne des taux d'IGF1 retrouvée dans notre étude était de 735 ± 304 ng/ml. Après confirmation biologique de l'acromégalie, une IRM HH est l'examen de référence pour confirmer le diagnostic d'adénome hypophysaire somatotrope, et pour évaluer son extension et apprécier son opérabilité. Dans notre série, un macro-adénome hypophysaire a été retrouvé dans 86,7% des cas, ce résultat est en parfaite concordance avec les données de la littérature [18]. L'IRM HH permet également d'évaluer les extensions de l'adénome somatotrope, l'étude menée par Moreau et al à propos de 102 patients acromégales a montré une prévalence de cet envahissement de 12,7% [19], des taux plus élevés (20%) ont été retrouvés dans notre série. L'atteinte visuelle est fréquente au cours de l'acromégalie [20], une hémianopsie temporale avait été notée chez 15,38% de nos patients. Sur le plan métabolique, le diabète était retrouvé dans 33% des cas, ce résultat semble être corroboré par les données de la littérature [21]. D'après les données d'études multicentriques, la prévalence de l'hypertension artérielle dans l'acromégalie serait de 29,4% [22], un résultat proche a été retrouvé dans notre étude (33%).

Le traitement de l'acromégalie repose en première intention sur la chirurgie transphénoïdale, le traitement médical est souvent utilisé en deuxième intention après la chirurgie [16]. Les analogues de la somatostatine peuvent être prescrits en première intention en cas d'adénome invasif non résécable ou en cas de refus de la chirurgie [23]. Les analogues de la somatostatine dits de première génération dont le Lanréotide, agissent en se liant aux sous-types 2 et 5 des

récepteurs de la somatostatine qui sont exprimés par les cellules adénomateuses. Dans notre série, une adénomectomie sélective a été pratiquée dans 93,3% des cas. La persistance d'une hypersécrétion de GH \pm un résidu tumoral à l'imagerie, a conduit à la prescription d'un traitement médical complémentaire à base de Lanréotide LP 120mg chez tous les patients opérés, un complément par Gamma Knife a été pratiqué dans 26,6% des cas. L'efficacité anti sécrétoire des analogues de la somatostatine est variable selon les études allant de 40 à 75% [24, 25], nous avons retrouvé un résultat similaire chez nos patients avec une cinétique de baisse des taux d'IGF 1 de 73%. Chez nos patients, une amélioration a été observée sur le plan clinique dans 66,6% des cas et sur le plan radiologique dans seulement 26,6% cas, une réduction du volume tumoral de plus de 20% a été retrouvée chez près de la moitié des patients dans l'étude de Caron et al [26].

Le traitement médical à base de Lanréotide peut être à l'origine d'effets indésirables principalement digestifs. Dans notre série, l'effet indésirable le plus fréquent était la lithiase vésiculaire retrouvée chez 40% de nos patients, un taux moins élevé (24%) a été rapporté par d'autres [27]. Selon les données de la littérature, le Lanréotide peut entraîner des lithiases vésiculaires dans 10 à 20% des cas [28], la survenue de lithiase vésiculaire nécessite une interruption transitoire du traitement en attendant la cholécystectomie [29].

Dans le cadre de notre étude, nous avons également évalué la qualité de vie de nos patients par un questionnaire validé (acroqol) , les scores que nous avons obtenus sont proches des scores de Webb et al et Caron et al [30, 31]. Malgré que le traitement améliore la qualité de vie des patients acromégales, celle-ci reste moins satisfaisante par rapport à celle de la population générale.

Force est de constater que la qualité de vie des patients acromégales demeure altérée et ne s'améliore que partiellement après un traitement efficace [32]. Dans notre série, 93% des patients ont bénéficié d'un traitement chirurgical avant de commencer le traitement par analogues de la somatostatine, avec des scores plus bas que la moyenne. Ce score bas peut être expliqué par le retard diagnostique et de prise en charge.



CONCLUSION



Le traitement médical de l'acromégalie est souvent indiqué en deuxième intention après la chirurgie pour restaurer une dynamique normale de l'axe somatotrope vu son efficacité et la rapidité d'action. Par notre travail, nous avons pu démontrer que le Lanréotide représente une option intéressante dans la prise en charge médicale de l'acromégalie, cela s'explique par son efficacité et la facilité par laquelle il est administré. Par ailleurs, ce traitement est pourvoyeur d'effets indésirables notamment la lithiase vésiculaire, d'autres travaux prospectifs sont nécessaires au sein de notre formation pour mettre toute la lumière sur l'efficacité et la tolérance de ce traitement.



RESUMES



Résumé

Titre : Evaluation du traitement médical de l'acromégalie (à propos de 15 cas)

Auteur : Dr. Mohamedou ABDELLAHI ABDOULY

Mots clés : acromégalie, Lanréotide, qualité de vie.

L'acromégalie est liée à une hypersécrétion d'hormone de croissance par un adénome hypophysaire somatotrope, responsable d'un syndrome dysmorphique acquis. Il s'agit d'une pathologie rare, la prévalence est estimée d'après des études récentes à 80-130 cas par million. L'objectif de notre travail est d'évaluer l'effet du traitement médical par Lanréotide LP 120 mg chez 15 patients présentant une acromégalie et suivis au service d'endocrinologie à l'hôpital Ibn Sina de Rabat entre 2017 et 2018. Les données épidémiologiques, cliniques et paracliniques ont été recueillies pour tous nos patients. La qualité de vie des patients après traitement par Lanréotide a été évaluée par le questionnaire AcroQol. Durant la période d'étude, 15 cas d'acromégalies ont été recensés dans notre série, le tableau clinique est dominé par le syndrome dysmorphique acrofacial retrouvé chez 80% de nos patients. Le diagnostic positif était retenu sur les données cliniques, biologiques et radiologiques. L'imagerie par résonance magnétique a permis d'objectiver un macroadénome hypophysaire dans 86,7% des cas. Un traitement médical à base de Lanréotide LP 120mg a été administré à tous nos patients. Quatorze de nos patients ont eu une adénomectomie dont 4 ont bénéficié d'une radiothérapie GammaKnife. Sur le plan évolutif, des complications liées au traitement ont été constatées chez 80% des patients dont la moitié était en rapport avec des lithiases vésiculaires. Les scores AcroQol obtenus dans notre série restent moins satisfaisants que prévu témoignant d'une qualité de vie altérée par rapport à la population générale.

Abstract

Title: Evaluation of the medical treatment of acromegaly (about 15 cases)

Author: Dr. Mohamedou ABDOULY ABDELLAHI

Key words: acromegaly, lanreotide, quality of life.

Acromegaly is related to a hypersecretion of growth hormone by a somatotrophic pituitary adenoma, responsible for an acquired dysmorphic syndrome. It is a rare pathology, the prevalence is estimated according to recent studies to 80-130 cases per million. The objective of our work is to evaluate the effect of medical treatment with Lanreotide LP 120 mg in 15 patients with acromegaly followed at the endocrinology department at Ibn Sina Hospital in Rabat between 2017 and 2018. Epidemiological, clinical and paraclinical data were collected for all our patients. Patients' quality of life after Lanreotide treatment was assessed by the AcroQol questionnaire. During the study period, 15 cases of acromegaly were recorded in our series, the clinical picture being dominated by the acrofacial dysmorphic syndrome found in 80% of our patients. The positive diagnosis was based on clinical, biological and radiological data. Magnetic resonance imaging revealed a pituitary macroadenoma in 86.7% of cases. A medical treatment based on Lanreotide LP 120mg was administered to all our patients. Fourteen of our patients underwent adenectomy, 4 of whom underwent GammaKnife radiotherapy. On the evolutionary level, treatment-related complications were observed in 80% of the patients, half of which were related to vesicular lithiasis. The AcroQol scores obtained in our series remain less satisfactory than expected, showing an altered quality of life compared to the general population.

ملخص

العنوان: تأثير العلاج الطبي لدى مرضى ضخامة النهايات (15 حالة).

من طرف: محمّد عبد الله عبدولي

الكلمات الأساسية: ضخامة النهايات، اللورنيوتيد، جودة الحياة.

الفائدة: تقييم تأثير العلاج الطبي باستعمال اللورنيوتيد في علاج ضخامة النهايات على مجموعة تتكون من 15 مريضاً وكذلك تقييم جودة حياة هؤلاء المرضى.

المرضى وطرق الدراسة: دراسة وصفية بأثر رجعي وتحليلية شملت 15 مريضاً يعاني من ضخامة النهايات بدأوا في تلقي علاجهم الطبي في قسم أمراض الغدد والسكري في المستشفى الجامعي ابن سينا بالرباط في الفترة ما بين 2017 و2018.

تم جرد جميع البيانات الشخصية، السريرية والمخبرية لجميع مرضى المجموعة، موازاة لتقييم مؤشرات جودة حياة هؤلاء المرضى باستخدام استبيان "AcroQoL".

النتائج: في مجموعتنا تبين أن متلازمة التثوّه هي الأعراض الأكثر شيوعاً بنسبة 80% ، و قد استند التشخيص على بيانات سريرية، ونتائج بيولوجية وإشعاعية.

لقد سمح التصوير بالرنين المغناطيسي من تشخيص ورم على مستوى الغدة النخامية في 86.7% من الحالات. فيما يخص المرحلة العلاجية، تلقى جميع مرضانا علاجاً طبياً باللورنيوتيد، و كان قد استفاد 14 منهم من استئصال الورم عن طريق الجراحة، تلاها العلاج الإشعاعي لدى 4 منهم.

أما فيما يتعلق بالتطورات الصحية لمرضى المجموعة ، فإن 80% منهم يعانون من مضاعفات اللورنيوتيد أهمها حصى المرارة الذي شُخص لدى 50% من هؤلاء.

بالنسبة لتقييم مؤشرات جودة الحياة لمجموعتنا ، فإن نتائج استبيان AcroQoL التي تم الحصول عليها كانت أدنى من المتوقع.

الخلاصة: حسب المعطيات يبقى اللورنيوتيد علاجاً فعالاً للتحكم في الحالة المرضية والرفع من جودة حياة المرضى. لدى يبقى من الضروري القيام بدراسة تحليلية لعدد أكبر من المرضى مع تقييم مؤشرات جودة الحياة باستخدام استبيان AcroQoL قبل وبعد العلاج باللورنيوتيد للحصول على نتائج أكثر دقة بالنسبة لوضعيتنا.



BIBLIOGRAPHIE



1. Chanson P, et al. *Handb Clin Neurol*. 2014 ;12 :197-219
2. Daly AF, et al. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2009 ;23 :543-54
3. Raappana A, et al. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010 ;95 :4268-75.
4. Asa SL, et al. *Nat Rev Cancer*. 2002 ;2 :836-49.
5. Melmed S, *N Eng J Med*. 2006 ;355 :2558-73.
6. Chanson P, Salenave S. *Acromegaly*. *Orphanet J Rare Dis*. 2008 ;3 :17.
7. Katznelson L, et al. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 ;99 :3933-51.
8. Crisafulli S, et al. *Eur J Endocrinol*. 2021 ;185(2) :251-63
9. Bengtsson B, et al. *Acta Med Scand*. 2009 ;223(4) :327-35.
10. Day PF, et al. *Arch Endocrinol Metab*. 2016 ;60(6) :554-61.
11. Colao A, et al. *Acromegaly* *Nat Rev Dis*. 2019
12. Vilar L, et al. *Acromegaly : clinical features at diagnosis*. *Pituitary*. 2017 ;20(1) :22-32.
13. Annajjar I, et al. *Prise en charge de l'acromégalie en Franche Comté. A propos de 72 cas*. *Annales d'Endocrinologie*. Vol 76, 2015, page 407.
14. Beckers A, et al. *X-linked acrogigantism syndrome : clinical profile and therapeutic responses*. *Endoc Relat Cancer*. 2015 ; 22(3) :353-367.

15. Ketha H, et al. Clinical assays for quantitation of insulin-growth-factor 1(IGF 1). *Methods San Diego Calif.* 2015 ;81 :93-8.
16. Katznelson L, et al. Acromegaly : An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 ;99(11) :3933-3951.
17. Giustina A, et al. A consensus on criteria for cure of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 ;95 :3141-8.
18. Potorac I, et al. Pituitary MRI characteristics. *Endocr Relat Cancer.* 2015 ;22 :169-77.
19. Moreau, et al. Diagnostic en IRM de l'envahissement du sinus caverneux par les adenomes hypophysaires. *Journal de radiologie (Paris)* 79.3 1998 :241-246.
20. Raverot G, et al. Adénomes hypophysaire gonadotropes. *EMC-Endocrinol. Nutr* 11 (2014) :1-11.
21. Fieffe S, et al. Diabetes in acromegaly, prevalence, risk factors and evolution : data from the french acromegaly registry. *Eur J Endocrinol* 164(6) : 877-884.
22. Maione L, et al. French Acromegaly Registry Group. Changes in the management and comorbidities of acromegaly over three decades. *Eur J Endocrinol.* 2017 ;176(5) :645-655.
23. Kasuki L, et al. Personalized medicine in the traitement of acromegaly . *European Society of Endocrinologie* 2018.

24. Colao A, et al. Effects of initial Therapy for Five Years with Somatostatin Analogs for Acromegaly on Growth Hormone and Insulin like factor 1 levels, Tumor Shrinkage, and Cardiovascular Disease : A prospective Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 ;94(10) :3746-56.
25. Caron P, et al. Efficacy of the New Long-Acting Formulation of Lanreotide in the Management of Acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002 ;87(1) :99-104.
26. Caron P, et al. Tumor Shrinkage With Lanreotide Autogel 120mg as Primary Therapy in Acromegaly : Results of a Prospective Multicenter Clinical Trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 ;99(4) :1282-90.
27. Ipsen Biopharm, Royaume uni. MONOGRAPHIE DE PRODUIT : SOMATULINE AUTOGEL lanreotide injectable 60, 90, 120mg de lanreotide, Anti-Hormone de croissance ;code ATC : H01CB03 225592 (2019).
28. Chanson P, et al. Acromégalie. *EMC-Endocrinologie-Nutrition.* 2016 ;13(3) :11.
29. Rifai K, et al. La lithiase vésiculaire : une complication du traitement par lanreotide LP 120mg : à propos de 5 cas. *JMED* 2021 ;3(11) :301-3.
30. Webb, et al. Validity and clinical applicability of the acromegaly quality of life questionnaire, AcroQol : a 6 months prospective study. *Eur J of Endocrinol.* 2006 :269-277.

31. Caron P, et al. Amélioration de la qualité de vie des patients acromegales au cours du traitement primaire par lanreotide Autogel 120mg : resultats de l'etude PRIMARYS. Annales d'Endocrinologie. Vol 75. No 5-6. Elsevier Masson, 201.
32. Biermasz NR, et al. Decreased quality of life in patients with acromegaly despite long-term cure of growth hormone excess. J Clin Endocrino Metab. 2004 ;89 :5369-76.