



# SOMMAIRE

<b>SOMMAIRE</b> .....	<b>1</b>
<b>LISTE DES ABREVIATIONS</b> .....	<b>4</b>
<b>LISTE DES FIGURES</b> .....	<b>6</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX</b> .....	<b>8</b>
<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>9</b>
<b>PARTIE THEORIQUE</b> .....	<b>12</b>
I. Epidémiologie .....	13
II. Rappel physiologique .....	14
A. L'hormone de croissance .....	14
B. L'IGF1 .....	19
C. La somatostatine .....	20
III. Etiopathogénie .....	23
A. Acromégalie d'origine hypophysaire +++ .....	23
B. Acromégalie extrahypophysaire .....	24
IV. Manifestations cliniques .....	25
A. Syndrome dysmorphique acrofacial .....	25
B. Signes fonctionnels et généraux .....	27
C. Viscéralomégalie .....	28
D. Complications .....	29
V. Etude paraclinique .....	33
A. Bilan biologique .....	33
B. Bilan radiologique .....	36
VI. Traitement .....	45
A. Objectifs thérapeutiques .....	45
B. Moyens et indications .....	46
1. Traitement chirurgical .....	46
2. La radiothérapie .....	51

3. Traitement médical .....	52
a. Analogues de la somatostatine .....	52
b. L'antagoniste de la GH .....	58
c. Les agonistes dopaminergiques .....	59
<b>MATERIELS ET METHODES .....</b>	<b>60</b>
I. Objectifs de notre travail .....	61
II. Patients et méthodes .....	61
A. Description de la méthode .....	61
B. Critères d'inclusion et d'exclusion .....	61
<b>RESULTATS.....</b>	<b>63</b>
<b>DISCUSSION .....</b>	<b>79</b>
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>91</b>
<b>RESUMES .....</b>	<b>93</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>100</b>

## LISTE DES ABREVIATIONS

<b>ACTH</b>	: Adréno Cortico Trophic Hormone
<b>AMPc</b>	: Adénosine monophosphate cyclique
<b>AS</b>	: Analogues de la somatostatine
<b>CMD</b>	: Cardiomyopathie dilatée
<b>CV</b>	: Champ visuel
<b>FE</b>	: Fraction d'éjection
<b>FO</b>	: Fond d'oeil
<b>GAJ</b>	: Glycémie à jeun
<b>GH</b>	: Growth Hormone
<b>GHRH</b>	: Growth Hormone – Releasing hormone
<b>HbA1c</b>	: Hémoglobine glyquée
<b>HGPO</b>	: Hyperglycémie provoquée par voie orale
<b>HTA</b>	: Hypertension artérielle
<b>HVG</b>	: Hypertrophie ventriculaire gauche
<b>IGF1</b>	: Insulin-like Growth Factor 1
<b>IGFBP3</b>	: IGF Binding Protein 3
<b>IRM</b>	: Imagerie par résonance magnétique
<b>NEM</b>	: Néoplasie endocrinienne multiple type 1
<b>NPY</b>	: Neuropeptide Y
<b>SAS</b>	: Syndrome d'apnées du sommeil
<b>SST</b>	: Somatostatine
<b>SST-R</b>	: Récepteur de la somatostatine
<b>TRH</b>	: Thyrotropin-releasing hormone

**TSH** : Thyroid-stimulating hormone

**VN** : Valeurs Normales

**VG** : Ventricule gauche

## LISTE DES FIGURES

**Figure 1 :** Représentation de l'hormone de croissance.

**Figure 2 :** Profils pulsatiles de sécrétion de GH selon le sexe.

**Figure 3 :** Profils sécrétoires selon l'âge.

**Figure 4 :** Représentation schématique des systèmes régulateurs de la sécrétion de GH.

**Figure 5 :** Principales voies de rétrocontrôle de la GH.

**Figure 6 :** Séquence d'acides aminés de la somatostatine SST-28.

**Figure 7 :** Séquence d'acides aminés de la somatostatine SST-14.

**Figure 8 :** Diminution de l'AMPcyclique après fixation de la somatostatine sur son récepteur.

**Figure 9 :** Augmentation de l'activité de la tyrosine phosphatase après fixation de la somatostatine sur son récepteur.

**Figure 10 :** Principaux facteurs de la Régulation de l'axe somatotrope.

**Figure 11 :** Aspect facial d'une patiente atteinte d'acromégalie.

**Figure 12 :** Mains d'une patiente atteinte d'acromégalie plus larges qu'une normale.

**Figure 13 :** Mains acromégales : Hypertrophie osseuse et des parties molles, élargissement des interlignes articulaires, hypertrophie des houppes phalangiennes « aspect en ancre de marine ».

**Figure 14 :** pieds acromégales : épaissement du coussinet plantaire.

**Figure 15 :** Imagerie par résonance magnétique : Macroadénome.

**Figure 16 :** Image représentant la Voie trans-crânienne.

**Figure 17 :** Voie transsphénoïdale sub-labiale.

**Figure 18 :** Utilisation du microscope opératoire et de la fluoroscopie peropératoire.

**Figure 19** : Voie transsphénoïdale endoscopique.

**Figure 20** : Liaison des analogues de la somatostatine et de la somatostatine aux 5 types de récepteurs de la somatostatine.

**Figure 21** : Séquence d'acides aminés du Lanréotide.

**Figure 22** : Séquence d'acides aminés de l'Octréotide.

**Figure 23** : Schéma simplifié du mécanisme de la signalisation cellulaire après liaison de l'Octréotide et activation de son récepteur SST-R.

**Figure 24** : Séquence d'acides aminés du Pasiréotide.

**Figure 25** : Représentation schématique des effets au niveau cellulaire du Pasiréotide dans les adénomes hypophysaires corticotropes et somatotropes .

**Figure 26** : Mécanisme d'action du Pegvisomant.

**Figure 27** : Stratégie de prise en charge des patients acromégales.

**Figure 28** : IRM en coupes coronales montrant la stabilisation du processus tumoral chez cette patiente.

**Figure 29** : IRM en coupes coronales objectivant la réduction tumorale après traitement par AS chez ce patient.

**Figure 30** : IRM en coupes sagittales objectivant la réduction tumorale après traitement par AS chez ce patient.

## **LISTE DES TABLEAUX**

**Tableau 1** : Caractéristiques cliniques de l'acromégalie.

**Tableau 2** : Tableau récapitulatif des paramètres cliniques et paracliniques.

**Tableau 3** : Tableau récapitulatif : Modalités thérapeutiques et évolution sous analogues de la somatostatine.

**Tableau 4** : Rémission biologique après la résection chirurgicale dans notre série et selon les données de la littérature.

# **INTRODUCTION**

L'acromégalie est une pathologie rare, décrite pour la première fois par Pierre-Marie en 1886 [1], elle est liée à une hypersécrétion chronique d'hormone de croissance (Growth Hormone – GH –) [2].

La prévalence de la maladie difficile à estimer, serait de 40 à 60 cas par million d'habitants avec un sex-ratio proche de 1 [3]. Son évolution est insidieuse, ceci est responsable d'un retard diagnostic, généralement l'âge moyen de diagnostic est de 40 ans [4].

Plus de 95% des cas d'acromégalie sont de cause hypophysaire, il s'agit le plus souvent d'un adénome hypophysaire somatotrope pur (60% des cas) ou d'adénomes mixtes (principalement co-sécrétion de prolactine, rarement de TSH, voire d'ACTH) [4].

Cliniquement, elle est responsable d'un syndrome dysmorphique acquis, d'évolution progressive, prédominant à la face et aux extrémités. Cette maladie a aussi de nombreuses répercussions cardiovasculaires, métaboliques, respiratoires, endocrâniennes et rhumatologiques, qui conditionnent le pronostic: elles sont d'autant plus sévères que l'excès de GH a été prolongé et important [4,5]. Le diagnostic repose sur la constatation d'une concentration sérique élevée d'IGF1 (Insulin-like Growth Factor 1) et de GH non freinée par une charge en glucose (hyperglycémie provoquée orale – HGPO –). Une fois l'hypersécrétion de GH affirmée, l'imagerie par résonance magnétique (IRM) est l'examen de référence qui permet de mettre en évidence l'adénome hypophysaire et de préciser son volume et ses expansions [6].

La stratégie thérapeutique repose sur plusieurs étapes, la chirurgie transphénoïdale est souvent le traitement de première intention. En cas de contre-indication de la chirurgie, un traitement médical par les analogues de la somatostatine (AS) et/ou une radiothérapie peuvent être proposés [4].

Le but de notre travail est d'étudier l'efficacité et la tolérance des analogues de la somatostatine dans le traitement de l'acromégalie après ou en cas de contre-indication à la chirurgie, à partir d'une série de 06 cas colligés au service d'endocrinologie de l'Hôpital Militaire Moulay Ismail de Meknès et une revue de la littérature.

# PARTIE THEORIQUE

## **I. Epidémiologie :**

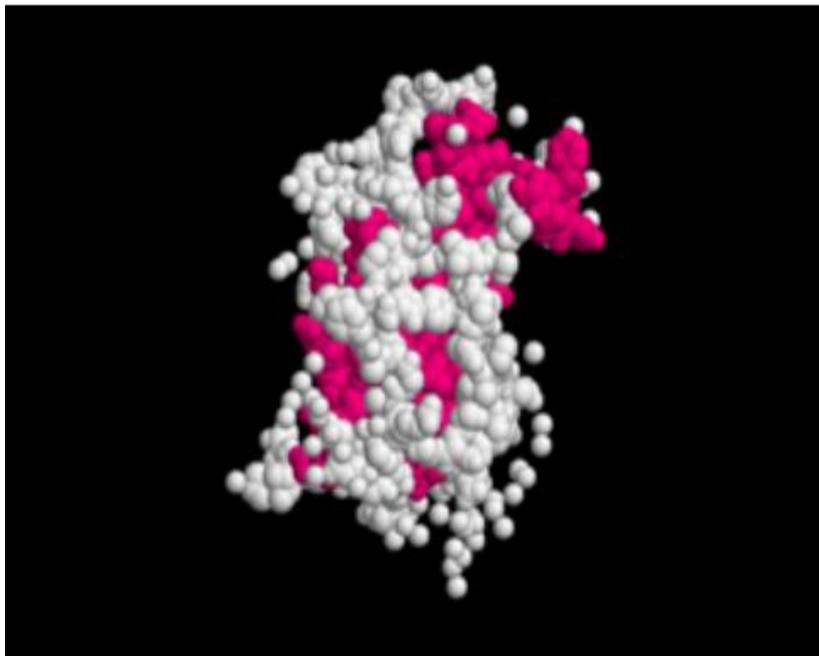
L'acromégalie est une affection rare qui touche aussi bien les hommes que les femmes (sex-ratio = 1). Sa prévalence varie entre 40 et 60 cas par million d'habitants. Son incidence annuelle est de 3 à 4 nouveaux cas par million d'habitants [3].

L'âge de début de la symptomatologie se situe généralement entre l'âge de 25 ans et 40 ans [3]. L'évolution est insidieuse, responsable d'un retard diagnostic de plusieurs années [3] (4 à 10 ans après le début supposé de la pathologie), porté en moyenne vers l'âge de 40 ans [4].

## **II. Rappel physiologique :**

### **A. L'hormone de croissance (GH) :**

La GH ou somatotropine est un polypeptide de 191 acides aminés codé par un gène situé sur le chromosome 17 (Figure1). Il s'agit d'une hormone synthétisée par les cellules somatotropes, représentant 40% des cellules antéhypophysaires, situées dans les ailerons latéraux de l'adénohypophyse [7].

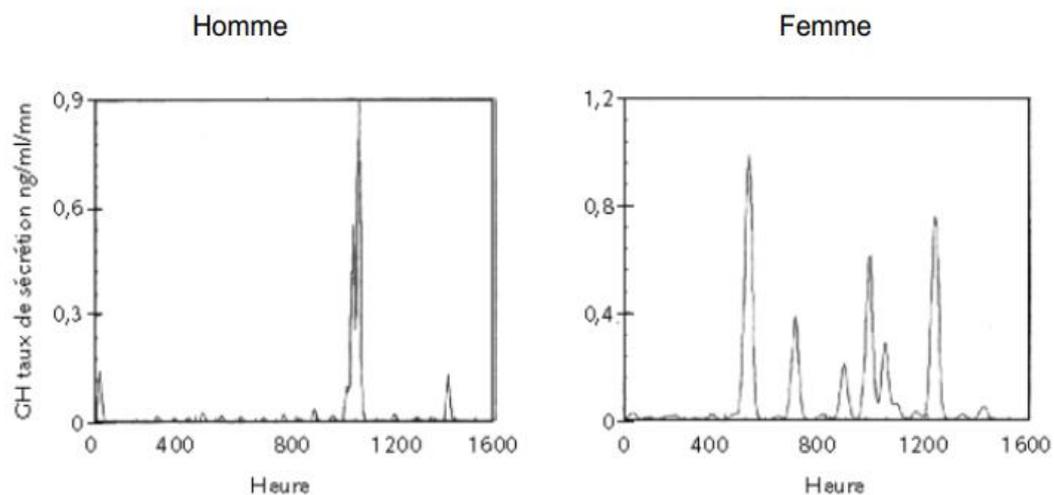


**Figure 1: Représentation de l'hormone de croissance.**

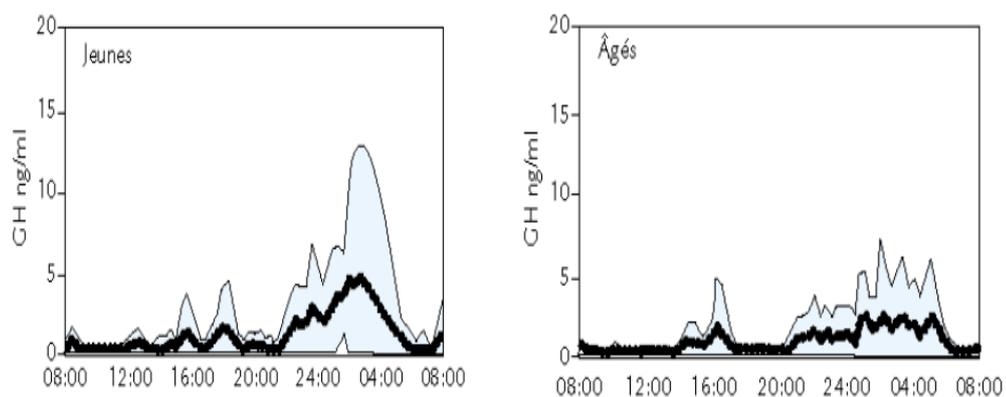
## 1. Sécrétion de la GH :

La sécrétion de GH est pulsatile et évolue selon un rythme circadien, l'amplitude des pics sécrétoires varie selon l'âge, le sexe et les besoins métaboliques (Figures 2 et 3) [8].

Le taux circulant de GH est élevé en période néonatale, diminue ensuite et remonte en période pubertaire. Chez l'adulte, il diminue avec l'âge.



**Figure 2: Profils pulsatiles de sécrétion de GH selon le sexe [8].**

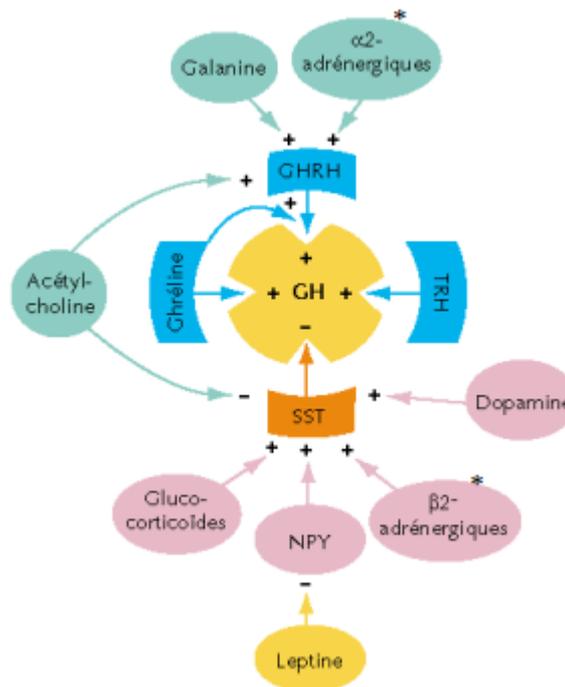


**Figure 3: Profils sécrétoires selon l'âge (l'amplitude des pics diminue plus l'âge avance) (la courbe représente la concentration moyenne de GH, la zone colorée l'étendue des concentrations de GH) [8].**

## 2. Régulation de la sécrétion de GH :

La sécrétion de GH est régulée par différents facteurs :

- Les neurohormones : L'hypothalamus sécrète deux neurohormones qui modulent la sécrétion de GH par leur action antagoniste (Figure 4) [7,8]:
  - La GHRH (growth hormone releasing hormone) ou somatolibérine : stimulatrice, synthétisée au niveau des noyaux arqué et ventromédian de l'hypothalamus.
  - La somatostatine : inhibitrice, synthétisée au niveau du noyau arqué et du noyau paraventriculaire de l'hypothalamus.

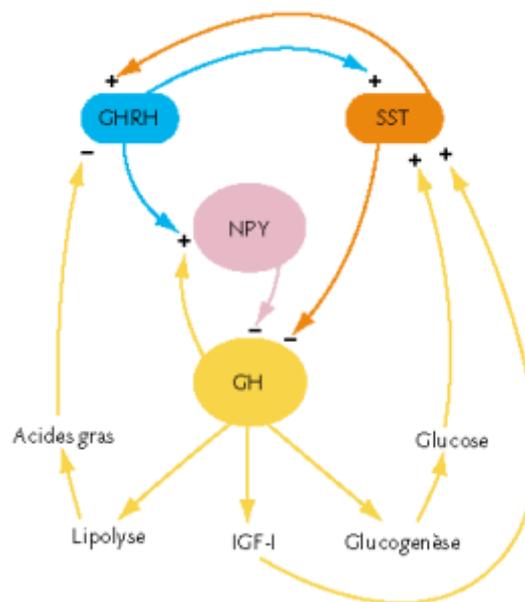


**Figure 4 : Représentation schématique des systèmes régulateurs de la sécrétion de GH (\* catécholamines) [7].**

- D'autres protéines jouent aussi un rôle dans la régulation de la sécrétion de GH [7, 8,9] :
  - La ghréline : protéine d'origine gastrique, joue un rôle de stimulation de la GHRH et d'inhibition de la somatostatine. Elle a des effets additifs avec la GHRH et la TRH. Cette protéine a également été retrouvée dans le noyau arqué de l'hypothalamus.
  - La galanine : peptide isolé dans l'intestin, elle stimule la sécrétion de GHRH et donc de GH.
  - L'acétylcholine : active la sécrétion de GH en inhibant la somatostatine.
  - Le neuropeptide Y (NPY), catécholamines : inhibent la sécrétion de GH et stimulent celle de la somatostatine.
  - La leptine : stimule la sécrétion de GH en inhibant la NPY.
  - Enfin il existe d'autres régulateurs de la sécrétion de GH : tels que les hormones thyroïdiennes, les hormones sexuelles, les glucocorticoïdes, l'insuline et le glucagon.

### 3. Rétrocontrôle de la sécrétion de GH :

- IGF1 exerce un rétrocontrôle négatif sur la sécrétion de GH au niveau de l'hypophyse et de l'hypothalamus.
- Le glucose stimule la somatostatine et les acides gras inhibent la GHRH (Figure 5) [7].



**Figure 5 : Principales voies de rétrocontrôle de la GH [7].**

### 4. Actions de la GH :

La GH a plusieurs propriétés métaboliques : elle stimule l'anabolisme protéique, la lipolyse et la néoglucogenèse. Sa demi-vie est de 20 min.

Elle permet également au niveau hépatique la synthèse de son effecteur l'IGF1, en réponse à la liaison à son récepteur spécifique [9].

## **B. L'IGF1 :**

L'IGF1 est un peptide de 70 acides aminés, synthétisé à 80% au niveau hépatique et à un moindre niveau par les adipocytes, les muscles et le tissu osseux. Il permet la différenciation et la prolifération cellulaires. Il agit comme un facteur de croissance squelettique [10].

Comme la GH, il possède un rôle anabolisant sur le métabolisme protéique et une action lipolytique et hypoglycémiant [10].

Grâce à sa liaison à sa protéine porteuse l'IGFBP3 (IGF Binding Protein 3) principalement, et à un autre peptide l'ALS (Acid Labile Subunit), l'IGF1 a une demi-vie plus allongée de 12 à 15 heures au lieu de 5 à 10 minutes pour l'IGF1 libre. Cette propriété est intéressante en pratique clinique : le dosage de l'IGF1 contrairement à celui de la GH, fournit des résultats stables à différents temps de prélèvements [10,11].

Le taux d'IGF1 circulant dépend de l'apport nutritionnel calorique et/ou protéique (le jeûne et la nutrition en particulier protéique entraînent une diminution rapide de l'IGF1 circulant). Il est aussi lié à l'âge (augmentation d'IGF1 à la puberté) [11].

### C. La somatostatine :

La somatostatine est un peptide qui circule sous deux formes actives (Figure 6 et 7) :

- Une de 28 acides aminés, centrale, produite au niveau de certains noyaux hypothalamiques.
- Une autre de 14 acides aminés, périphérique, produite au niveau du tractus digestif (cellules gastriques, duodénales et pancréatiques) [12].



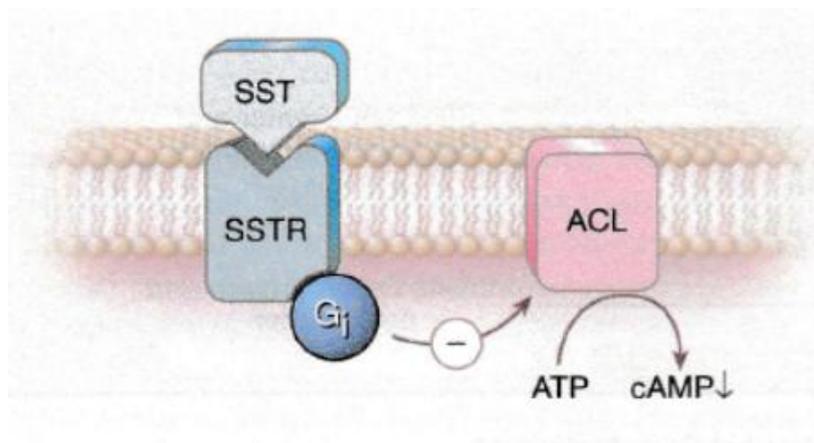
**Figure 6 : Séquence d'acides aminés de la somatostatine SST-28 [13].**



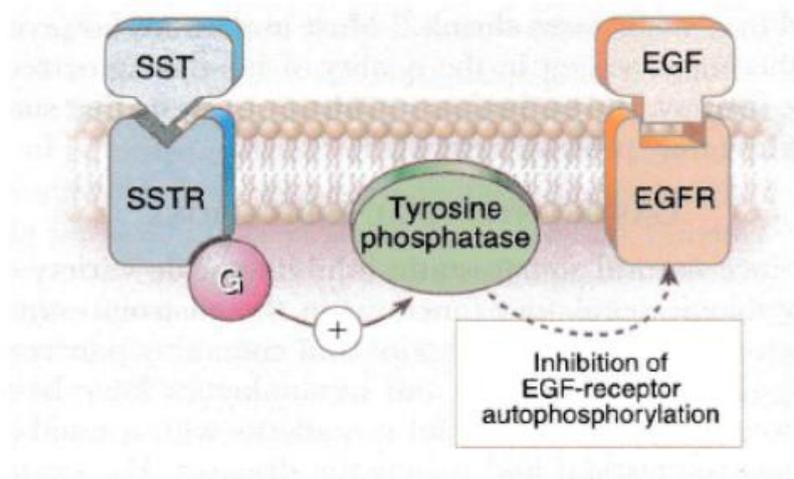
**Figure 7 : Séquence d'acides aminés de la somatostatine SST-14 [13].**

C'est une neurohormone qui agit via des récepteurs transmembranaires couplés à une protéine G, dont on connaît cinq sous-types et des variants: de SST-R1 à SST-R5 [12,15].

La fixation de la somatostatine sur son récepteur active plusieurs voies de signalisation intracellulaire permettant son action physiologique (Figure 8 et 9) [15,16,17].

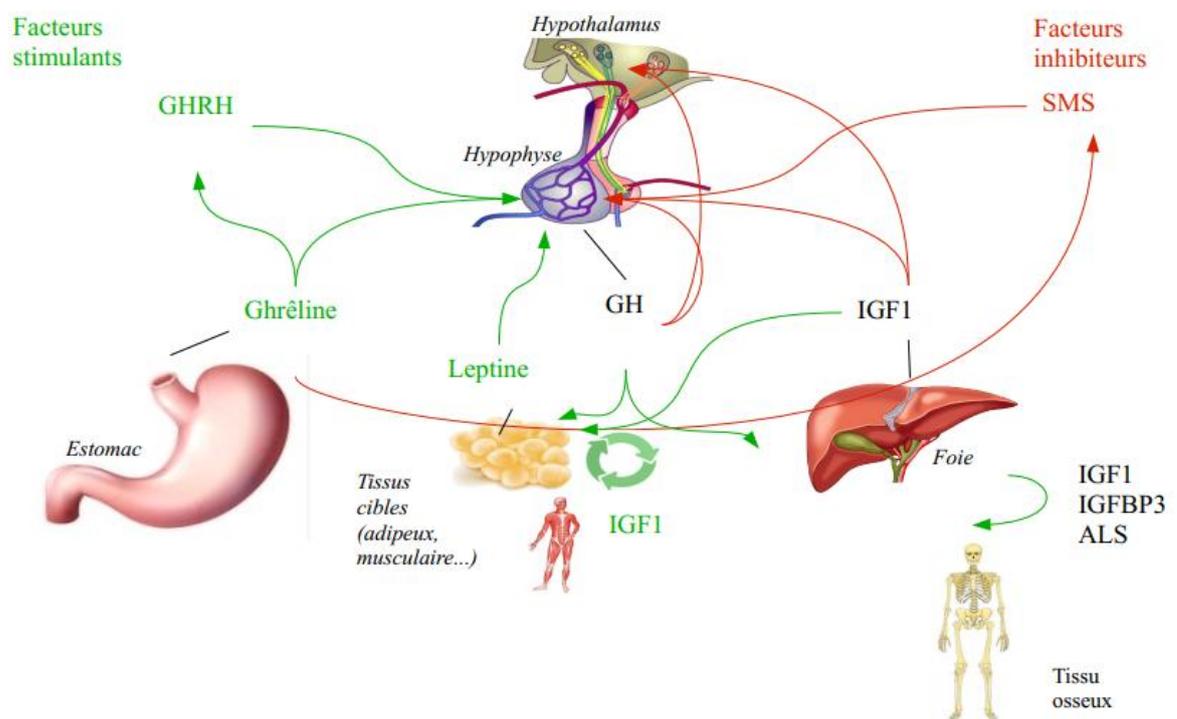


**Figure 8 : Diminution de l'adénosine monophosphate cyclique (cAMP) après fixation de la somatostatine sur son récepteur [17].**



**Figure 9 : Augmentation de l'activité de la tyrosine phosphatase après fixation de la somatostatine sur son récepteur [17].**

Le schéma suivant représente les principaux facteurs de la régulation de l'axe somatotrope :



**Figure 10 : Principaux facteurs de la Régulation de l'axe somatotrope [11]**

### III. Etiopathogénie :

#### A. Acromégalie d'origine hypophysaire +++ :

L'acromégalie est liée à une hypersécrétion d'hormone de croissance GH dans la majorité des cas due à un adénome hypophysaire (plus de 95 % des cas). Celui-ci peut être uniquement somatotrope (60%), parfois mixte associant hypersécrétion de GH et prolactine le plus souvent, ou GH et TSH plus rarement. Une sécrétion mixte de GH et de gonadotrophines ou d'ACTH est exceptionnelle [5,6,18].

L'adénome somatotrope peut s'inscrire dans une forme syndromique telle que :

- Le syndrome de McCune–Albright qui est en rapport avec une mutation somatique activatrice de la sous unité alpha de la protéine Gs et qui associe une dysplasie fibreuse osseuse multiple, une puberté précoce, des taches café–au–lait et un adénome somatotrope [19].
- La néoplasie endocrinienne multiple de type 1 (NEM1) liée à une mutation germinale du gène de la ménine associant une hyperparathyroïdie primaire, une tumeur endocrine digestive, un adénome hypophysaire et un adénome surrenalien [20].
- Le complexe de Carney lié à une mutation germinale de la sous–unité régulatrice 1– alpha de la protéine kinase A comprenant une hyperplasie micronodulaire pigmentée bilatérale des surrénales (à l'origine d'un hypercorticisme ACTH–indépendant), des myxomes cutanés et/ou cardiaques, une tumeur thyroïdienne et/ou mammaire et/ou gonadique et un adénome hypophysaire [21].

Enfin, certaines mutations ont été décrites comme responsables de formes familiales d'adénome somatotrope, par exemple le syndrome FIPA(familial isolated

pituitary adenomas) lié à une mutation du gène AIP (Aryl Hydrocarbon Receptor Interacting Protein) à rechercher de façon systématique devant un patient jeune atteint d'une lésion hypophysaire agressive (macroadénome hypophysaire) [5].

## **B. Acromégalie extrahypophysaire :**

L'acromégalie peut exceptionnellement être secondaire à une hypersécrétion de somatolibérine GHRH eutopique, d'origine hypothalamique (gangliocytome, hamartome, choristome, gliome. . .) ou plus souvent ectopique, périphérique (tumeur endocrine pancréatique ou bronchique, de type carcinoïde) stimulant l'hypophyse normale, conduisant à une hypersécrétion secondaire de GH [22,23].

Une hypersécrétion de GH a également été observée à partir d'un adénome hypophysaire ectopique (sinus sphénoïdal, os temporal pétreux, cavité nasopharyngée), ou à partir d'une tumeur périphérique (tumeur pancréatique de type insulaire ou lymphome) [22,23].

#### **IV. Manifestations cliniques :**

Le tableau clinique et les complications bien qu'ils sont connus depuis longtemps ont fait l'objet de plusieurs revues récentes [4,18,24,25]:

##### **A. Syndrome dysmorphique acrofacial :**

Le syndrome dysmorphique de l'acromégalie se développe insidieusement et progressivement s'étalant sur plusieurs années, le malade et son entourage peuvent ne pas s'en apercevoir. La comparaison à des photographies antérieures met en évidence les transformations dysmorphiques [18].

L'aspect du visage est caractéristique et les patients atteints d'acromégalie sont généralement semblables: le nez est épaté, les pommettes sont saillantes et évidentes, le front est bombé, les lèvres sont épaissies et éversées, et les rides du visage sont marquées (Figure 11) [18].



**Figure 11 : Aspect facial d'une patiente atteinte d'acromégalie.**

Les extrémités (mains et pieds) sont élargies en battoir, les doigts épaissis, boudinés, la peau de la paume des mains et de la plante des pieds est épaissie (Figure 12). Le patient a peut-être dû au cours des dernières années, faire agrandir bague ou alliance, ou changer de pointure [18].



**Figure 12: Mains d'une patiente atteinte d'acromégalie plus larges qu'une normale.**

On note des modifications au niveau de la bouche et de la mâchoire: prognathisme avec protrusion de la mandibule, macroglossie avec élargissement des sillons et empreintes dentaires sur les bords latéraux de la langue, écartement et malocclusion des dents, épaissement du palais mou et de la luette et hypertrophie gingivale diffuse [24].

Les déformations peuvent également affecter le reste du squelette. Dans les formes chroniques sévères, une cyphose dorsale haute avec hyperlordose lombaire compensatrice et déformation de la cage thoracique peuvent être observées réalisant au maximum l'aspect en "polichinelle" [4].

**B. Signes fonctionnels et généraux :**

L'acromégalie peut causer divers symptômes :

Le patient se plaint d'asthénie et de sueurs surtout nocturnes, malodorantes, de paresthésies des mains (syndrome du canal carpien), et souvent de douleurs articulaires. Une raucité de la voix est également observée. Près de 70% des patients ont une hyperhydrose et une peau suintante et grasse. Un syndrome de Raynaud est présent chez un tiers des cas [4,18].

### C. Viscéralomégalie :

Elle touche différents organes : le foie, les reins, la thyroïde (goitre), les glandes salivaires, la rate, le côlon (polypose, constipation), les organes génitaux externes, la langue (macroglossie) et le cœur (cardiomégalie) [25].

Le tableau 1 résume les principales caractéristiques cliniques de l'acromégalie :

**Tableau1 : Caractéristiques cliniques de l'acromégalie [25].**

Local tumor effects	Visceromegaly
Pituitary enlargement	Tongue
Visual-field defects	Thyroid gland
Cranial-nerve palsy	Salivary glands
Headache	Liver
Somatic systems	Spleen
Acral enlargement, including thickness of soft tissue of hands and feet	Kidney
Musculoskeletal system	Prostate
Gigantism	Endocrine and metabolic systems
Prognathism	Reproduction
Jaw malocclusion	Menstrual abnormalities
Arthralgias and arthritis	Galactorrhea
Carpal tunnel syndrome	Decreased libido, impotence, low levels of sex hormone-binding globulin
Acroparesthesia	Multiple endocrine neoplasia type 1
Proximal myopathy	Hyperparathyroidism
Hypertrophy of frontal bones	Pancreatic islet-cell tumors
Skin and gastrointestinal system	Carbohydrate
Hyperhidrosis	Impaired glucose tolerance
Oily texture	Insulin resistance and hyperinsulinemia
Skin tags	Diabetes mellitus
Colon polyps	Lipid
Cardiovascular system	Hypertriglyceridemia
Left ventricular hypertrophy	Mineral
Asymmetric septal hypertrophy	Hypercalciuria, increased levels of 25-hydroxyvitamin D <sub>3</sub>
Cardiomyopathy	Urinary hydroxyproline
Hypertension	Electrolyte
Congestive heart failure	Low renin levels
Pulmonary system	Increased aldosterone levels
Sleep disturbances	Thyroid
Sleep apnea (central and obstructive)	Low thyroxine-binding-globulin levels
Narcolepsy	Goiter

## **D. Complications :**

### **1. Complications cardiovasculaires :**

#### **a. Hypertension artérielle :**

L'hypertension artérielle (HTA) est présente chez 20 à 50 % des patients, elle est plutôt diastolique et se caractérise par l'absence de la chute nocturne des valeurs tensionnelles.

L'HTA est proportionnelle au taux de GH, à l'âge du patient et à l'ancienneté de la maladie.

Elle est d'une part en rapport avec une hypervolémie chronique par augmentation de la réabsorption de sodium au niveau du tube contourné distal, elle est d'autre part la résultante d'un dysfonctionnement endothélial [26,27,28].

#### **b. Cardiomyopathie spécifique de l'acromégalie :**

On décrit une cardiomyopathie spécifique de l'acromégalie qui est constante mais d'expression variable. Au début elle est asymptomatique, marquée par une hypertrophie myocardique. Elle peut être observée en l'absence d'HTA ou de diabète même chez les sujets jeunes (< 30 ans), témoignant bien du rôle propre de la GH. A un stade précoce, des troubles du rythme et/ou de la conduction peuvent être observés. Si l'atteinte cardiaque évolue (si l'hypersécrétion de GH persiste et probablement, si d'autres facteurs tels que le diabète, l'HTA, le syndrome d'apnées du sommeil (SAS) . . . , s'ajoutent), peut se constituer un tableau d'insuffisance cardiaque congestive, responsable de signes fonctionnels, d'abord à l'effort, puis devenant permanents [28,29].

#### **c. Anomalies valvulaires :**

Une prévalence accrue d'anomalies valvulaires a aussi été constituée chez les patients acromégales dont la plus fréquente est l'insuffisance aortique [30].

## **2. Complications métaboliques :**

### **a. Intolérance aux hydrates de carbone voire diabète :**

L'excès de GH produit une insulino-résistance. Tant que l'augmentation compensatrice de l'insulinosécrétion par les cellules  $\beta$  pancréatiques contrebalance la réduction de la sensibilité à l'insuline, les patients gardent une tolérance glucidique normale. Une fois l'insulinosécrétion s'altère, il apparaît alors une intolérance au glucose puis un diabète [18,29].

### **b. Lithiases rénales :**

Favorisées par l'hypercalciurie, par augmentation de l'absorption intestinale du calcium et de la réabsorption rénale du phosphore entraînant l'hyperphosphorémie et l'hypercalciurie.

## **3. Syndrome d'apnées du sommeil :**

Le syndrome d'apnées du sommeil (SAS) surtout obstructif, est lié aux modifications anatomiques entraînées par la croissance mandibulaire et maxillaire, l'épaississement des tissus mous, en particulier au niveau du palais et de la luette ainsi qu'aux modifications dans l'angulation des différents segments osseux. L'hypertrophie de la langue et des glandes sous-maxillaires joue également un rôle. Le SAS contribue à l'augmentation de la morbidité cardiovasculaire [25].

#### **4. Complications articulaires :**

##### **a. Arthropathie périphérique :**

C'est une complication très fréquente qui touche l'ensemble des articulations. Les arthralgies sont plutôt de rythme mécanique mais prennent parfois une allure inflammatoire. A un stade évolué, la mobilité articulaire peut être limitée (épaules, hanches). Au plan radiologique, on note un élargissement des interlignes articulaires (visible aussi en échographie), la présence d'ostéophytes exubérants, des ossifications des insertions tendineuses et des exostoses. L'évolution se fait vers la diminution ultérieure de l'interligne articulaire puis vers une arthropathie destructrice [18,26].

##### **b. Atteinte rachidienne :**

L'atteinte rachidienne touche la moitié des patients. Les rachialgies (surtout lombaires) ont un caractère essentiellement mécanique. Parfois, une claudication intermittente bilatérale et pluriétagée révèle un canal lombaire rétréci. La radiologie montre la classique spondylose d'Erdheim: coulée ostéophytique antérieure et latérale des corps vertébraux qui viennent ainsi augmenter le diamètre antéropostérieur des corps vertébraux, fausse platispondylie et aspect biconcave des vertèbres, scalloping postérieur [18].

##### **c. Syndrome du canal carpien :**

Le syndrome du canal carpien est fréquemment symptomatique, mais la très grande majorité des patients a des anomalies infracliniques. Le mécanisme serait plus un « oedème » du médian qu'une compression extrinsèque [18].

## **5. Complications endocrâniennes :**

Elles sont secondaires au retentissement local de la masse tumorale sur les structures avoisinantes. Elles peuvent être responsables de :

- a. Compression des voies optiques et du chiasma optique avec troubles visuels pouvant donner une cécité.
- b. Obstruction du trou de Monro si extension vers le haut entraînant une hydrocéphalie et une hypertension intracrânienne.
- c. Envahissement du sinus caverneux, compression des nerfs oculomoteurs et du trijumeau si extension latérale.
- d. Envahissement du sinus sphénoïdal en cas d'extension vers le bas, pouvant provoquer des rhinorrhées et un risque de méningite [5,18,26].

## **6. Acromégalie et risque néoplasique :**

### **a. Tumeurs digestives :**

Les différentes études rapportent une augmentation de la prévalence des polypes et cancers colo–rectaux. Près de la moitié des patients acromégales auraient des polypes. Le risque relatif de cancer colique serait autour de 2 à 3 [18,25].

### **b. Nodules thyroïdiens :**

Le risque de développer des nodules augmente avec l'ancienneté de la maladie, le goitre multinodulaire est rarement hyperfonctionnel et à l'origine d'une hyperthyroïdie patente. Les nodules thyroïdiens sont généralement bénins et le risque de cancer thyroïdien ne semble pas supérieur par rapport à la population générale [18,25].

### **c. Autres types de cancer :**

La prévalence d'autres cancers tels (bronchique, sein, prostate) n'est pas élevée chez les patients acromégales [27].

## **V. Etude paraclinique :**

### **A. Bilan biologique :**

#### **1. Dosage de la GH :**

La concentration plasmatique de GH basale est élevée au cours de l'acromégalie. Cependant, des concentrations élevées de GH peuvent aussi s'observer chez un sujet normal du fait du caractère fluctuant de la sécrétion de GH [31,32].

La GH est sécrétée dans le plasma de manière pulsatile à raison de nombreux pics (6 à 10) par 24 heures. Ces pics sont liés aux repas, à l'effort musculaire et au stress et peuvent atteindre 30 µg/L (90 mUI/L), entre les pics les concentrations sont faibles voire indécélables vu que la demi-vie de la GH est très courte (10 à 15 minutes) [33].

C'est le caractère permanent de ces concentrations élevées de GH qui définit l'acromégalie [31,32].

#### **2. Dosage de l'IGF1 :**

La concentration d'IGF1 augmente de façon parallèle au logarithme de la concentration de GH, cependant son augmentation est plus spécifique que celle du GH car il existe peu de fluctuation dans la journée. Elle doit être appréciée selon des normes établies en fonction de l'âge, du sexe et de l'état nutritionnel [31,32,34].

La concentration d'IGFBP3 est habituellement augmentée chez les acromégales, mais ce dosage apporte peu d'éléments diagnostiques complémentaires.

L'interprétation de l'IGF1 est délicate dans certaines situations : Insuffisance hépatique, rénale, diabète non contrôlé, malnutrition, anorexie, traitement par estrogènes, grossesse, puberté. . . [35].

### **3. Test de freinage: l'hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO) :**

L'HGPO (75g) entraîne une hyperglycémie initiale suivie d'une cataglycémie voire une hypoglycémie tardive. Cette évolution biphasique de la glycémie entraîne classiquement une évolution également biphasique, en miroir, des concentrations plasmatiques des hormones de la contre-régulation.

En effet, les taux de base de glucagon, d'hormone de croissance et de cortisol diminuent normalement durant la phase d'hyperglycémie initiale pour augmenter dans la phase hypoglycémie tardive [36].

Chez les sujets normaux, le taux de GH baisse en dessous de 1 µg/l, 60 minutes après charge en glucose. En cas d'acromégalie, l'épreuve est négative dans plus de 95% des cas.

Enfin, l'HGPO présente en plus l'intérêt de dépister un trouble de la tolérance en glucose [34].

### **4. Dosage de GHRH :**

Il ne se fait pas en pratique clinique. Il doit être demandé seulement si on suspecte 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 [34].

## 5. 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 [37,38].
- En cas d'hyperparathyroïdie primaire ou de tumeur endocrine gastropancréatique, à la recherche d'une néoplasie endocrinienne multiple de type 1 et par analyse du gène de la ménine situé sur le chromosome 11 [20].
- L'acromégalie peut aussi entrer dans un cadre syndromique tel le syndrome de McCune–Albright [19] ou le complexe de Carney [21].

## **B. Bilan radiologique :**

### **1. Radiographie standard :**

#### **a. Radiographie de la selle turcique**

Les radiographies de face et de profil de la selle turcique, de moins au moins utilisées, peuvent montrer une augmentation de la taille de la selle, une déminéralisation de ses parois et parfois des érosions localisées. Dans les très volumineuses tumeurs, on peut constater une disparition totale des contours de la selle turcique. De profil une image de double fond, et de face une obliquité du plancher sellaire, témoignent d'une lésion à développement asymétrique [18,31].

**b. Radiographie des mains :**

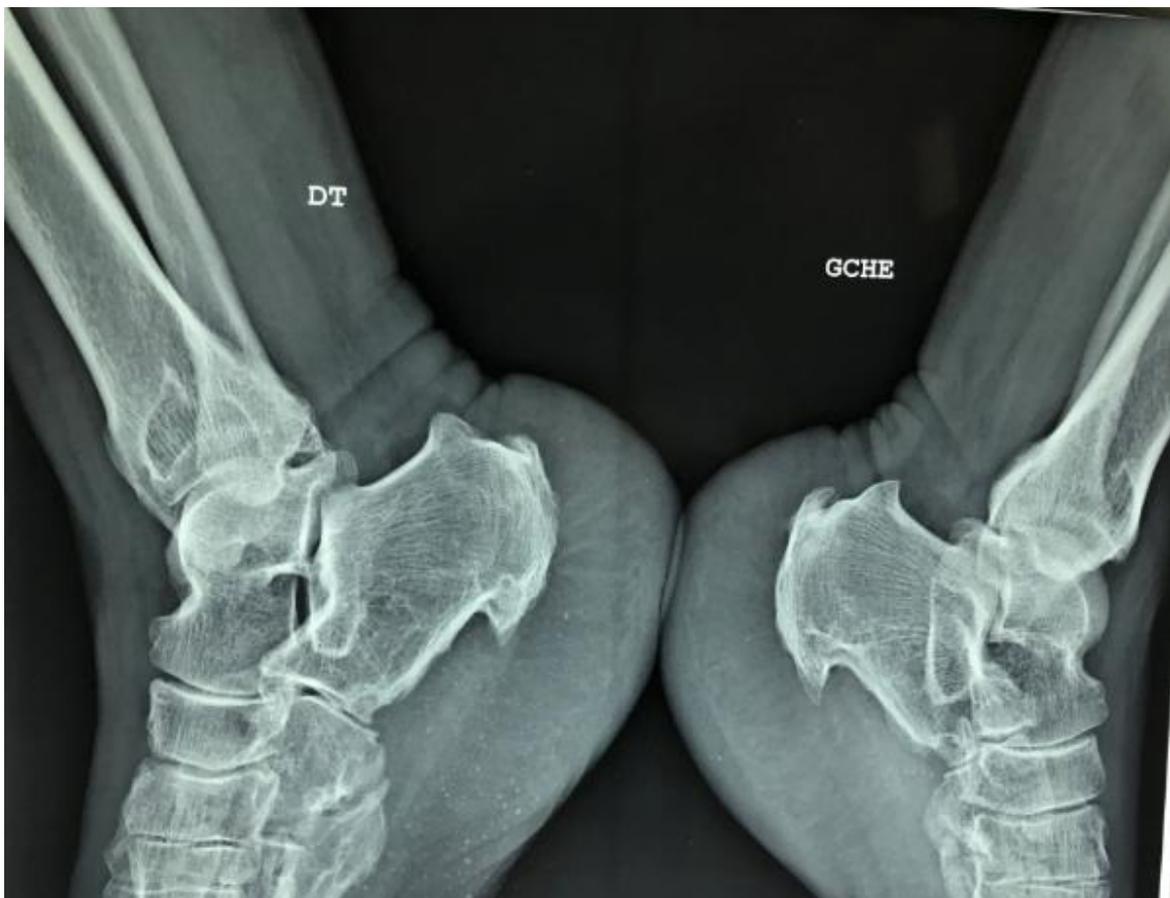
La houppe des phalangettes est hypertrophiée, la base des phalanges est élargie comportant des ostéophytes réalisant l'aspect en ancre de marine des houppes phalangiennes. Les corticales diaphysaires sont épaissies. Il existe une mise au carré des têtes métacarpo-phalangiennes avec un élargissement de l'interligne articulaire des métacarpo-phalangiennes, inter-phalangiennes proximales et des inter-phalangiennes distales (Figure 13) [39].



**Figure 13 : Mains acromégales : Hypertrophie osseuse et des parties molles, élargissement des interlignes articulaires, hypertrophie des houppes phalangiennes « aspect en ancre de marine ».**

**c. Radiographie des pieds :**

Les déformations au niveau des pieds sont fréquentes: pieds creux, pieds triangulaires, orteils en marteau. Les enthésophytes calcanéennes sont classiques, il existe un épaissement du coussinet plantaire qui lorsqu'il est supérieur à 25 mm chez l'homme et 23 mm chez la femme est évocateur de l'acromégalie (Figure 14) [39].



**Figure 14 : pieds acromégales : épaissement du coussinet plantaire.**

**d. Radiographie du rachis :**

On note un épaissement en largeur des vertèbres et une Cyphoscoliose [39].

## 2. IRM hypophysaire :

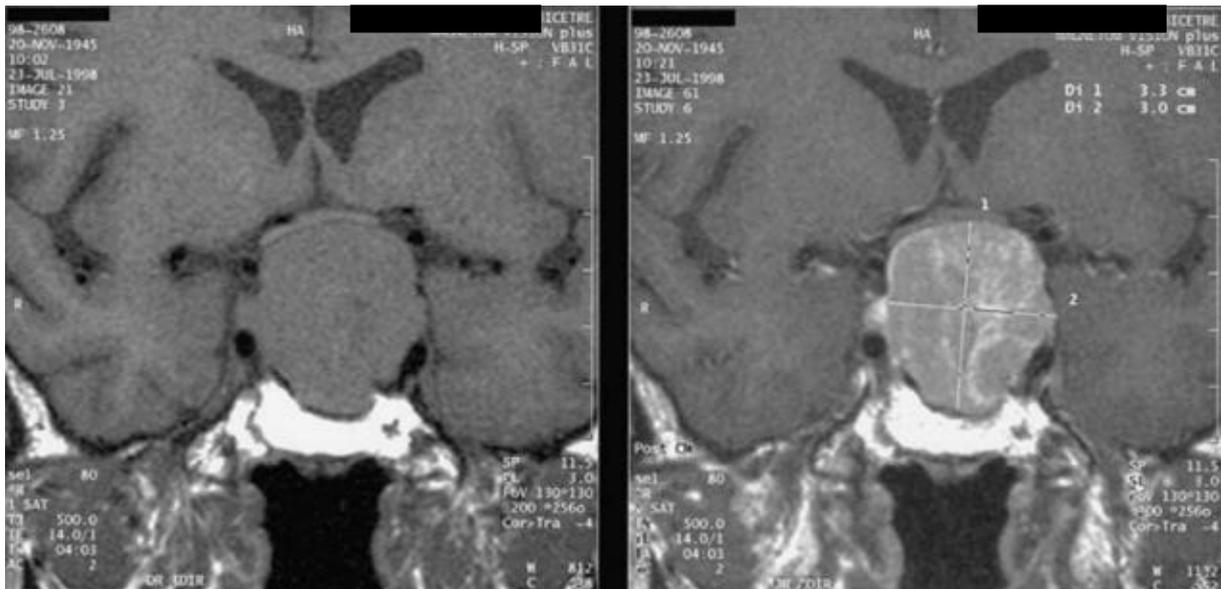
L'IRM est actuellement l'examen neuroradiologique de prédilection pour tous les adénomes hypophysaires.

Les microadénomes (moins de 10 mm de diamètre) apparaissent sous la forme d'une image arrondie, bien circonscrite, homogène, discrètement hypo-intense en T1 par rapport à l'hypophyse saine ou à la substance blanche du tronc cérébral, parfois iso-intense en T1. En T2, elle peut être hypo-, iso- ou hyperintense. Après injection de gadolinium, le microadénome apparaît hypo-intense par rapport au reste du parenchyme cérébral, en particulier au reste de l'hypophyse qui prend le contraste de façon homogène. Des signes indirects peuvent aider : asymétrie ou bombement d'une hémihypophyse, bombement global et soulèvement du diaphragme sellaire, déviation latérale, le plus souvent dans le sens opposé à la lésion, de la tige pituitaire.

Les macroadénomes (de plus de 10 mm de diamètre) sont généralement iso-intenses au reste du parenchyme cérébral en T1 avant injection. L'administration de gadolinium entraîne une prise de contraste intense de la lésion qui apparaît hyperintense par rapport au reste du parenchyme cérébral (Figure 15) [40].

L'IRM permet d'étudier l'éventuelle expansion suprasellaire, en haut vers la citerne optochiasmatique et le chiasma qui peut être comprimé, refoulé ou laminé. On analyse également l'extension inférieure vers le sinus sphénoïdal et latéral vers le sinus caverneux. L'envahissement du sinus caverneux est difficile à affirmer car l'adénome peut donner l'impression d'envahir le sinus caverneux alors qu'il ne fait que refouler sa paroi latérale. Le seul moyen d'affirmer un envahissement du sinus caverneux est de constater que l'adénome engaine complètement la carotide interne intracaverneuse [40].

Enfin l'absence d'image évidente d'adénome à l'IRM ou un aspect d'hypophyse bombée, hyperplasique doit faire évoquer une acromégalie secondaire à une sécrétion ectopique de GHRH.



**Figure15 : Imagerie par résonance magnétique : Macroadénome.**

**L'administration de gadolinium entraîne une prise de contraste intense de la lésion qui apparaît hyperintense par rapport au reste du parenchyme cérébral. A gauche, avant injection de gadolinium. A droite, après injection [31].**

### **3. Bilan campimétrique :**

#### **a. Acuité visuelle :**

L'acuité visuelle est le plus souvent normale du fait de l'absence d'atteinte du champ visuel central, parfois elle est diminuée en cas de lésions très volumineuses.

#### **b. Fond d'œil :**

L'examen du fond d'œil est normal le plus souvent.

#### **c. Champ visuel :**

L'étude du champ visuel à l'appareil de Goldman ou à la périmétrie automatisée, qui évoque le diagnostic devant une quadranopsie temporale supérieure ou à un stade plus tardif, devant une hémianopsie bitemporale. Cependant, les troubles du champ visuel peuvent être moins typiques : scotome, hémianopsie temporale supérieure périphérique et paracentrale, simple agrandissement de la tache de Mariotte [41].

### **4. Bilan de retentissement :**

Une fois le diagnostic est établi, d'autres investigations sont nécessaires pour évaluer le retentissement de la maladie [34]:

- Sur les autres axes endocriniens :
  - A la recherche d'insuffisance antéhypophysaire en particulier corticotrope.
- Sur le plan métabolique :
  - Glycémie à jeun, HbA1c : à la recherche d'un diabète ou d'une intolérance au glucose.
  - Bilan phosphocalcique sanguin et urinaire : à la recherche d'hypercalciurie. En cas d'hypercalcémie, rechercher systématiquement une hyperparathyroïdie primaire.
  - Bilan lipidique : à la recherche d'une dyslipidémie.

- Sur le plan cardiopulmonaire :
  - Mesures tensionnelles répétées (au moyen d'un Dynamap par exemple), Holter tensionnel : à la Recherche d'une HTA.
  - ECG : à la recherche de signes électriques, hypertrophie des cavités cardiaques.
  - Echographie cardiaque : calcule le volume des cavités cardiaques, à la recherche d'une cardiomyopathie dilatée (CMD).
  - Polysomnographie : examen de référence pour le dépistage systématique d'un syndrome d'apnées du sommeil (SAS) [34].
- 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) [27,42].
- Sur le plan thyroïdien :
  - Echographie cervicale : à la recherche d'un goitre nodulaire.
  - TSH, T3L, T4L : à la recherche d'une hyperthyroïdie associée [25,28].
- Autres examens :
  - Echographie abdominale et rénale : à la recherche de lithiases ou de calculs rénaux.
  - Radiographies osseuses orientées en cas de problèmes rhumatologiques.
  - Ostéodensitométrie pour mesurer la densité minérale osseuse en cas d'hypogonadisme.
  - EMG : à la recherche d'un syndrome du canal carpien.
  - Evaluation stomatologique.

- Evaluation du retentissement psychologique :

Chaque patient acromégale devrait bénéficier d'un suivi psychologique, vu le syndrome dysmorphique et son retentissement sur la qualité de vie : un questionnaire dans ce sens appelé (AcroQol) peut être utilisé [34].

**Consensus Français sur la prise en charge de l'acromégalie [34] :**

Le diagnostic de l'acromégalie doit être adapté selon deux situations cliniques:

a. Suspicion clinique modérée, la démarche diagnostique vise surtout, dans ce cas, à éliminer l'acromégalie :

Un dosage d'IGF1 et une seule mesure de GH sont conseillés :

- Devant une concentration sérique d'IGF1 normale et une concentration de GH inférieure à 0,4 µg/l (1,2 mUI/l), le diagnostic est éliminé.
- Si ce n'est pas le cas, un dosage de GH au cours d'une hyperglycémie provoquée orale (HGPO) est recommandé.

b. Devant une forte présomption clinique: L'objectif est différent et vise à affirmer l'acromégalie :

Une concentration d'IGF1 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:

- Concentrations d'IGF1 augmentée et de GH/HGPO non freinée: acromégalie certaine.
- Concentrations d'IGF1 normale et de GH/HGPO freinée : pas d'acromégalie (diagnostic éliminé).

Le seuil de GH au moment du nadir au cours de l'HGPO (75 g) est fixé à 0,3 µg/l en cas de dosage de GH ultrasensible. Ce seuil de 0,3 µg/l correspondait autrefois, avec les dosages moins sensibles, à un seuil d'environ 1 µg/l.

## **VI. Traitement :**

### **A. Objectifs thérapeutiques :**

- Sur le plan clinico-radiologique :
  - Soulager les symptômes.
  - Réduire le volume de la tumeur hypophysaire et éviter sa récurrence.
  - Améliorer la morbi-mortalité au long cours de l'acromégalie.
- Sur le plan biologique :
  - Un taux de GH basal  $< 2,5 \mu\text{g/l}$  (valeurs normales chez l'adulte varient entre 3 et 5  $\mu\text{g /l}$ ).
  - Une IGF1 normale pour l'âge et le sexe.

## **B. Moyens et indications :**

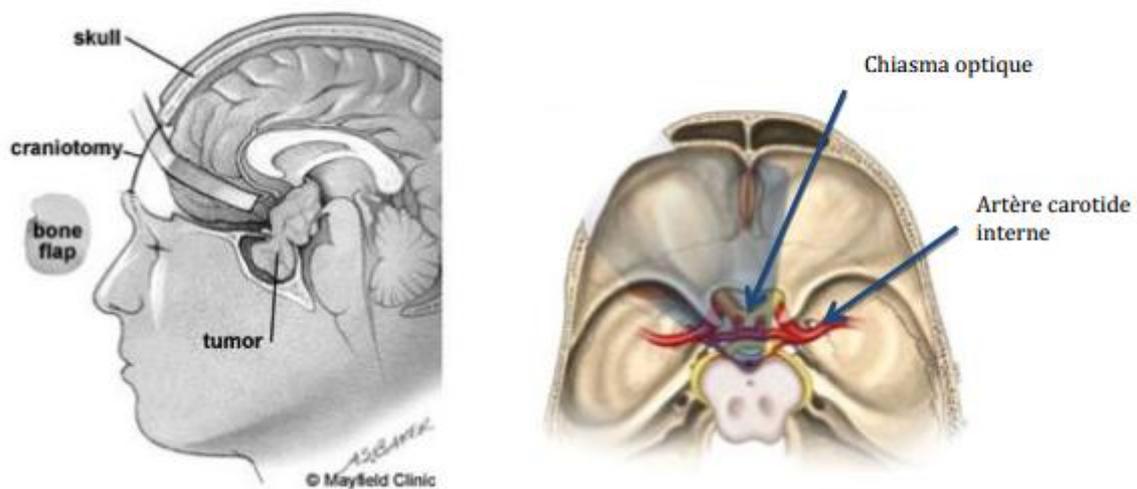
### **1. Traitement chirurgical :**

L'ablation chirurgicale des adénomes hypophysaires somatotropes est le traitement de première intention chez la plupart des patients.

Différentes voies dans les chirurgies des adénomes hypophysaires ont été développées au cours du XXème siècle [43–44] :

#### **a. Voie transcrânienne :**

La chirurgie transcrânienne fut la première voie d'abord utilisée historiquement pour le traitement chirurgical des tumeurs hypophysaires. Horsley décrivait, en 1906, plusieurs cas opérés avec succès par voie intracrânienne sous-frontale. Cushing standardisa cette technique par une approche directe médiane sous-frontale (Figure 16) [45].



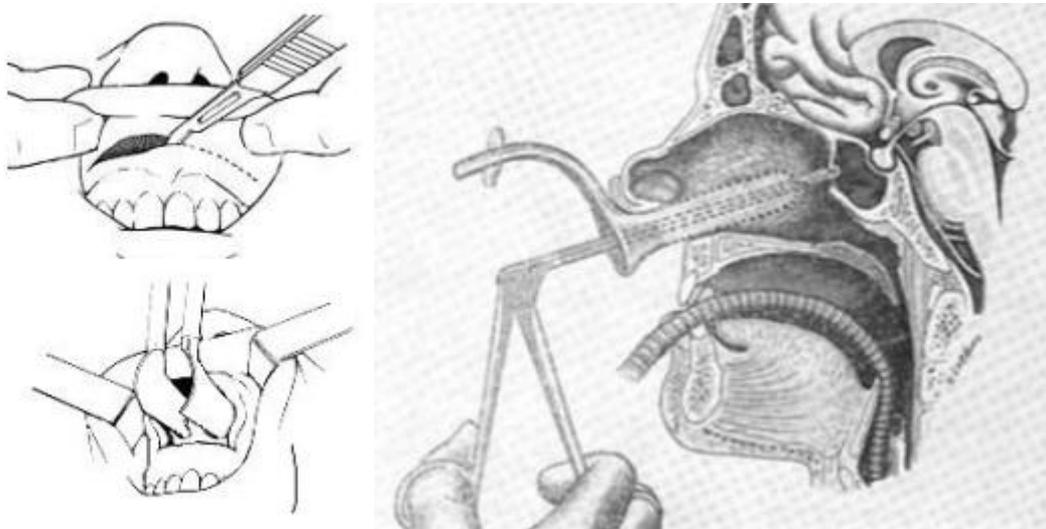
**Figure 16 : Image représentant la Voie transcrânienne (skull : crâne, craniotomy : craniotomie, boneflap : volet osseux, tumor : tumeur) [45]**

La voie d'abord fronto-ptériale était la plus utilisée. Elle permet de contrôler la ligne médiane et de travailler dans l'espace inter-optique. La dissection du tractus optique, des artères carotides et de ses collatérales est minutieuse, mais peut entraîner des complications postopératoires ainsi que des suites plus lourdes [45].

De nos jours, les indications de la voie transcrânienne sont devenues rares, notamment depuis l'utilisation des voies endoscopiques. Elle n'est plus utilisée que dans les cas où la voie basse est contre indiquée, et dans les macroadénomes avec expansions latérales et supérieures importantes [45].

**b. Voie transsphénoïdale :**

La technique la plus utilisée depuis le début du XXème siècle est la chirurgie par voie transsphénoïdale avec les méthodes endonasale de Hirsch et sous-labiale de Halstead (Figure 17) [45,46].



**Figure 17 : Voie transsphénoïdale sub-labiale [46].**

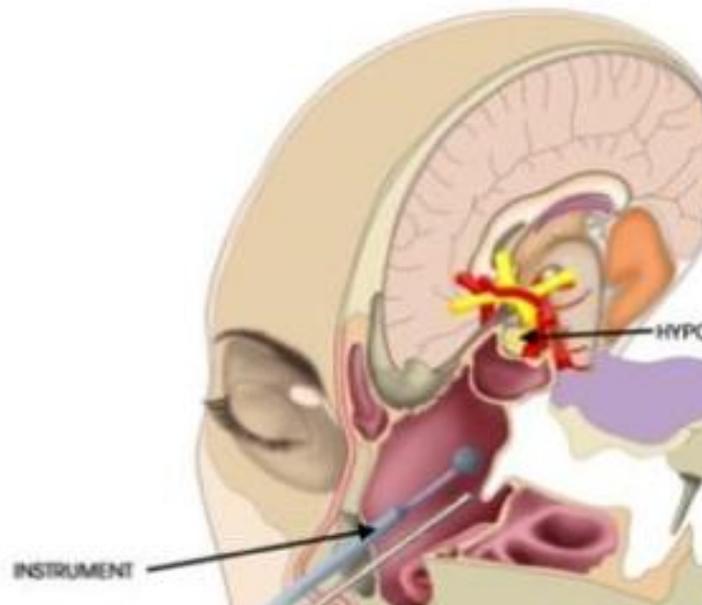
Cette technique a été remise en avant par Gérard Guiot dans les années 1950, et notamment en 1962 avec la 1ère intervention sous contrôle endoscopique [47,48].

Actuellement, l'abord endoscopique endonasal dans la chirurgie des adénomes hypophysaires a remplacé l'abord transsphénoïdal sous microscope dans la majorité des centres (Figure 18) [47].



**Figure 18 : Utilisation du microscope opératoire et de la fluoroscopie peropératoire.**

Par rapport à une approche microscopique traditionnelle, l'endoscope fournit une vue relativement large du site chirurgical et améliore la visualisation de l'aspect latéral du sinus caverneux et du compartiment suprasellaire des grosses tumeurs (Figure 19) [47,48].



**Figure 19 : Voie transsphénoïdale endoscopique [48].**

Les principaux facteurs prédictifs sont essentiellement :

- Le diamètre de l'adénome et le degré d'invasion (les microadénomes ont beaucoup plus de chances d'être guéris),
- L'expérience du neurochirurgien,
- Les taux hormonaux initiaux (le taux de succès est d'autant meilleur que les concentrations de GH sont basses),
- L'âge au diagnostic.

Les complications sont moins fréquentes, on note essentiellement la survenue d'un diabète insipide généralement transitoire. 10 % de patients présentant au moins un nouveau déficit hypophysaire après la chirurgie [45,49].

En cas de contre indication à la chirurgie ou en cas de résection incomplète de l'adénome, un complément thérapeutique est nécessaire par radiothérapie et/ou traitement médical, ce dernier repose essentiellement sur les analogues de la somatostatine. Les agonistes dopaminergiques sont surtout réservés pour les adénomes mixtes, par contre les antagonistes de GH sont utiles en cas d'échecs thérapeutiques par AS.

## **2. La radiothérapie :**

La radiothérapie hypophysaire constitue une alternative thérapeutique dans le traitement des adénomes hypophysaires récidivants après chirurgie.

Il existe 2 principales modalités [50] :

### **a. La radiothérapie conventionnelle :**

Fondée sur la sélectivité biologique, il s'agit généralement d'irradiations externes centrées sur la tumeur, apportant 50 Gy en moyenne, fractionnées en une vingtaine de séances quotidiennes.

Des effets secondaires ont été décrits avec la radiothérapie, à très long terme : tumeurs radio-induites (méningiomes, tumeurs cérébrales), radio-nécrose cérébrale, accidents vasculaires cérébraux... [51].

### **b. La radiochirurgie Gamma knife :**

Fondée sur la sélectivité anatomique, la radiochirurgie est une procédure neurochirurgicale où des faisceaux étroits de rayonnements ionisants, délivrée en une seule dose, (déterminée en fonction de l'effet anti-sécrétoire ou anti-tumoral recherché, du volume cible et de la nature de la lésion) sont utilisés pour détruire ou modifier l'activité biologique d'une cible prédéfinie, avec une précision stéréotaxique, sans craniotomie et avec un risque minimisé de dommage pour les structures nerveuses saines adjacentes à la cible. Elle est indiquée préférentiellement pour des tumeurs de faible volume, à distance suffisante du chiasma [50].

Le principal effet secondaire est la survenue d'un déficit hypophysaire (plus de 50 % des cas après radiothérapie, 20 % après radiochirurgie) [51].

La place de la radiochirurgie et de la radiothérapie est de plus en plus étroite, du fait de l'efficacité croissante des thérapeutiques médicamenteuses et des très bons scores chirurgicaux d'équipes expérimentées [50].

### 3. Traitement médical :

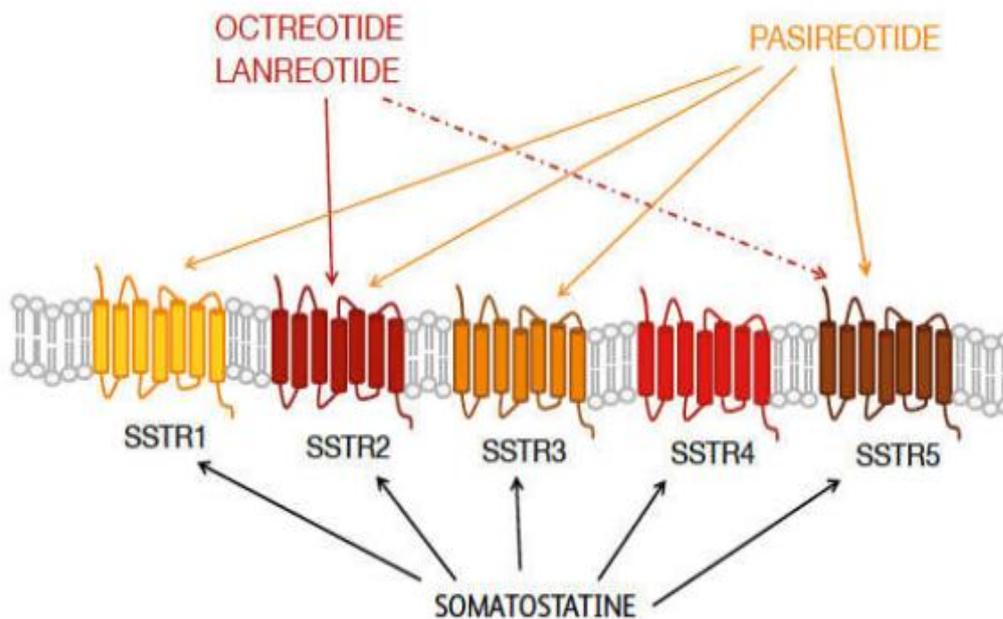
#### a. Analogues de la somatostatine :

Les analogues de la somatostatine ont été synthétisés pour la 1ère fois en 1982 par Bauer et al. sous forme d'acétate d'Octréotide [52].

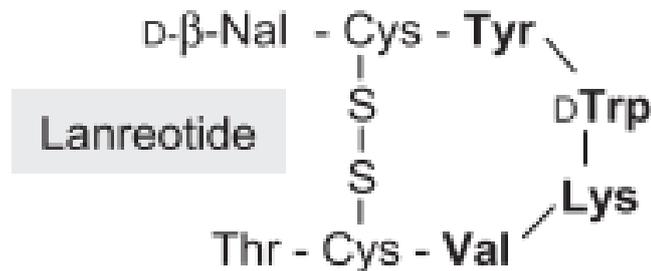
A l'heure actuelle, 3 molécules sont disponibles : l'acétate d'Octréotide, le Lanréotide et le Pasiréotide.

Les AS ont de multiples intérêts : efficacité, rapidité, bonne tolérance, respect des fonctions antéhypophysaires, pas de tachyphylaxie mais un inconvénient majeur: leur coût [34].

L'Octréotide et le Lanréotide sont des analogues de haute affinité des récepteurs SST-R2 [53]. Quant à lui, le Pasiréotide se fixe préférentiellement sur les isoformes 5, puis 2, 3 et 1 du SST-R (Figure 20) [54].



**Figure 20 : liaison des analogues de la somatostatine et de la somatostatine aux 5 types de récepteurs de la somatostatine [55].**

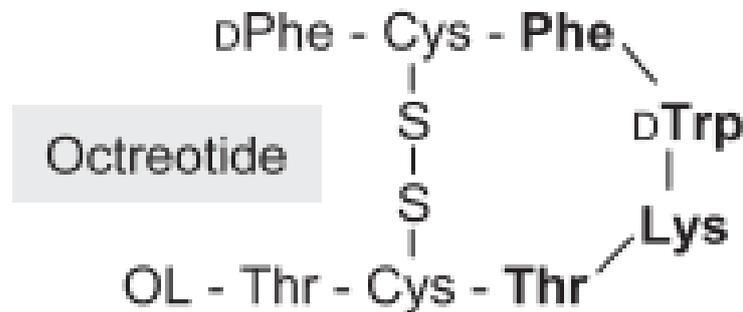
**a.1. Le Lanréotide (seul disponible au Maroc) :**

**Figure 21 : Séquence d'acides aminés du Lanréotide [13].**

Cet analogue est capable de se lier aux deux sous-types de récepteurs SST-R2 et SST-R5 (à moindre affinité). Il existe deux formes : intramusculaire et sous cutanée profonde [27].

- Le Lanréotide LP 30 mg (Somatuline® LP 30 mg) est la forme de longue durée d'action du Lanréotide, incorporé dans des microparticules d'un polymère biodégradable utilisé par voie intramusculaire tous les 7 à 14 jours à la posologie de 30 mg, ou tous les 21 à 28 jours à 60 mg.
- Le Lanréotide Autogel (Somatuline® LP 60, 90, 120 mg), administré par voie sous-cutanée profonde tous les 28 jours [56].

### a.2. L'Octréotide :



**Figure 22 : Séquence d'acides aminés de l'Octréotide [13].**

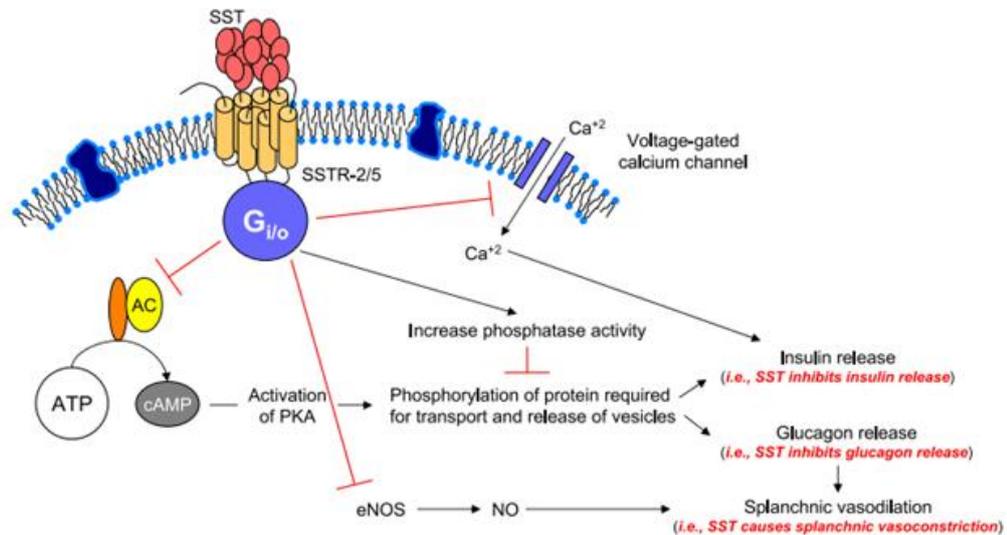
Il agit par le même mécanisme que le Lanréotide en se liant aux 2 sous-unités de récepteurs SST-R2 et SST-R5, en plus d'une affinité pour SST-R3.

Au début des années 1990, la première forme galénique utilisable était l'Octréotide sous-cutanée [17,57], avec des injections sous-cutanées tri-quotidiennes [54].

Actuellement, il existe sous forme d'un octapeptide cyclique encapsulé dans des microsphères d'un polymère biodégradable poly (DL-lactide-co-glycolide glucose) administré par voie intramusculaire tous les 28 jours (Sandostatine LAR® (10, 20 et 30 mg)).

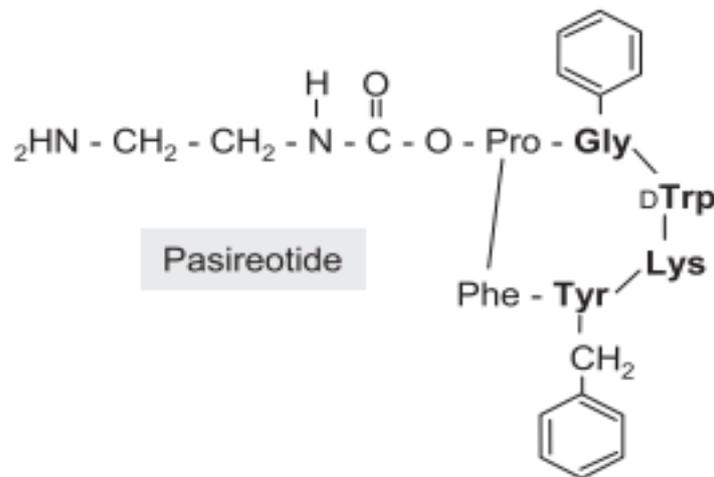
La posologie courante est de 10 à 40 mg par injection (adaptée à la réponse clinique et biologique) [58].

Le schéma suivant représente le mécanisme de la signalisation cellulaire de l'Octréotide :



**Figure 23 : Schéma simplifié du mécanisme de la signalisation cellulaire après liaison de l'Octréotide et activation de son récepteur SST-R. (AC: adénylyl cyclase, ATP: adénosine triphosphate, Ca<sup>2+</sup>: calcium, cAMP: AMP cyclique, eNos: synthèse endothéliale de l'oxyde nitrique, Gi/o: inhibiteur de la protéine G, NO: l'oxyde nitrique, PKA : protéine kinaseA, SSTR : récepteur de la somatostatine) [13].**

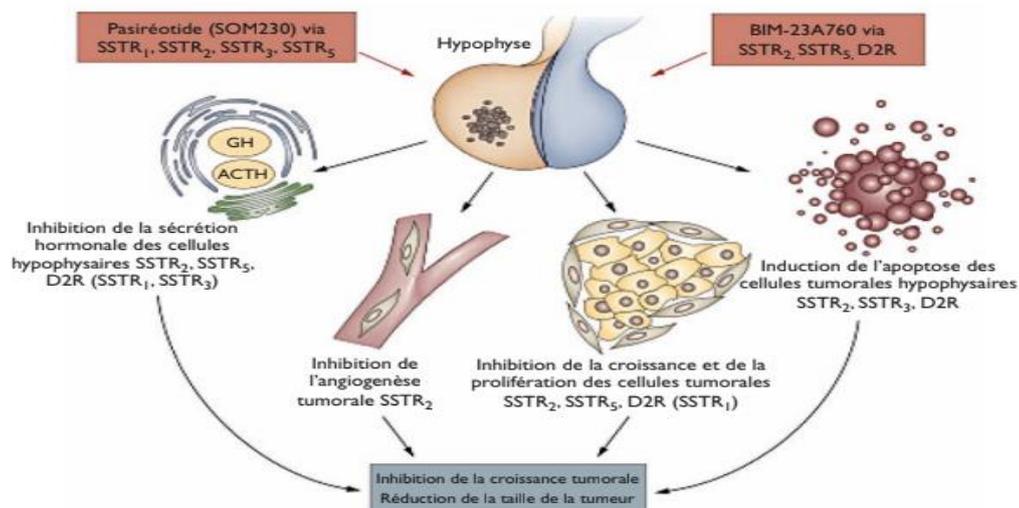
### a.3. Le Pasiréotide :



**Figure 24 : Séquence d'acides aminés du Pasiréotide [13].**

A la différence du Lanréotide et Octréotide, cet analogue agit en se liant sur les isoformes SST-R1, SST-R2, SST-R3 et SST-R5 [54]. Il correspond à l'analogue SOM230 de la somatostatine. Son administration dans la prise en charge de l'acromégalie se fait sous la forme LP en intramusculaire.

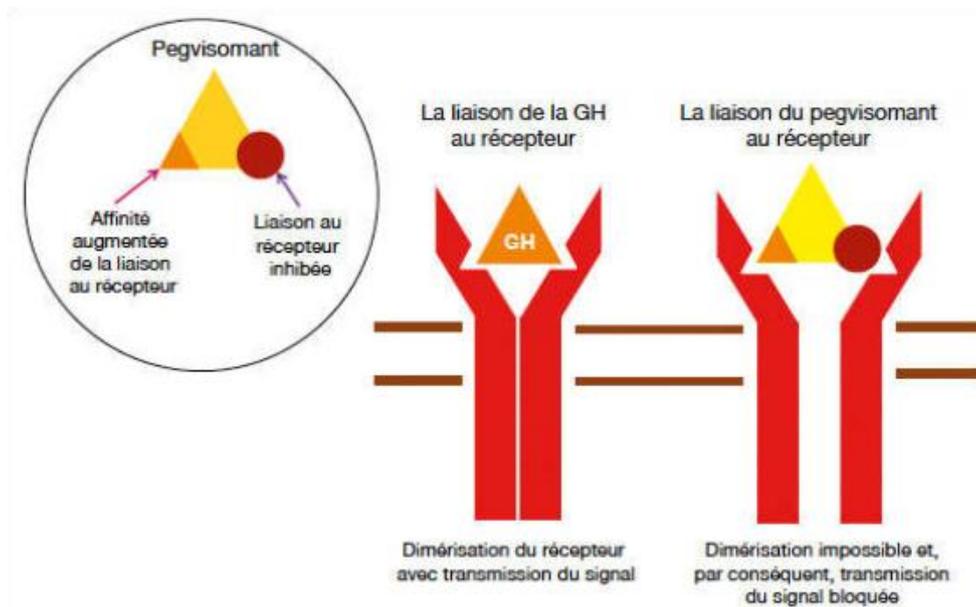
La posologie initiale recommandée est de 40 mg toutes les 4 semaines, elle peut être augmentée après 3 mois de traitement selon la réponse biologique [59].



**Figure 25 : Représentation schématique des effets au niveau cellulaire du Pasiréotide dans les adénomes hypophysaires corticotropes et somatotropes [60].**

**a.4. Effets secondaires :**

- Le traitement par analogues de la somatostatine peut-être responsable de lithiases vésiculaires et d'effets secondaires bénins, généralement transitoires, digestifs le plus souvent (ballonnements abdominaux, crampes, nausées, diarrhées) [61]. Les complications de ces lithiases sont exceptionnelles et les recommandations de surveillance concernant les lithiases biliaires se sont donc beaucoup assouplies ces dernières années [34].
- Des modifications de la glycorégulation peuvent être observées, notamment une intolérance au glucose, voire un diabète chez les patients présentant une surcharge pondérale.
- Le Pasiréotide peut entraîner des troubles de la conduction cardiaque et d'insuffisance surrénalienne par inhibition de l'axe corticotrope [59].

**b. L'antagoniste de la GH :**

**Figure 26 : Mécanisme d'action du pegvisomant [55].**

L'antagoniste de GH, Pegvisomant agit en bloquant les effets de la GH sur ses organes cibles, par liaison aux récepteurs de la GH dont il empêche la dimérisation, ce qui bloque la transduction du signal GH et inhibe donc l'activité de la GH, en particulier la production d'IGF1 [62].

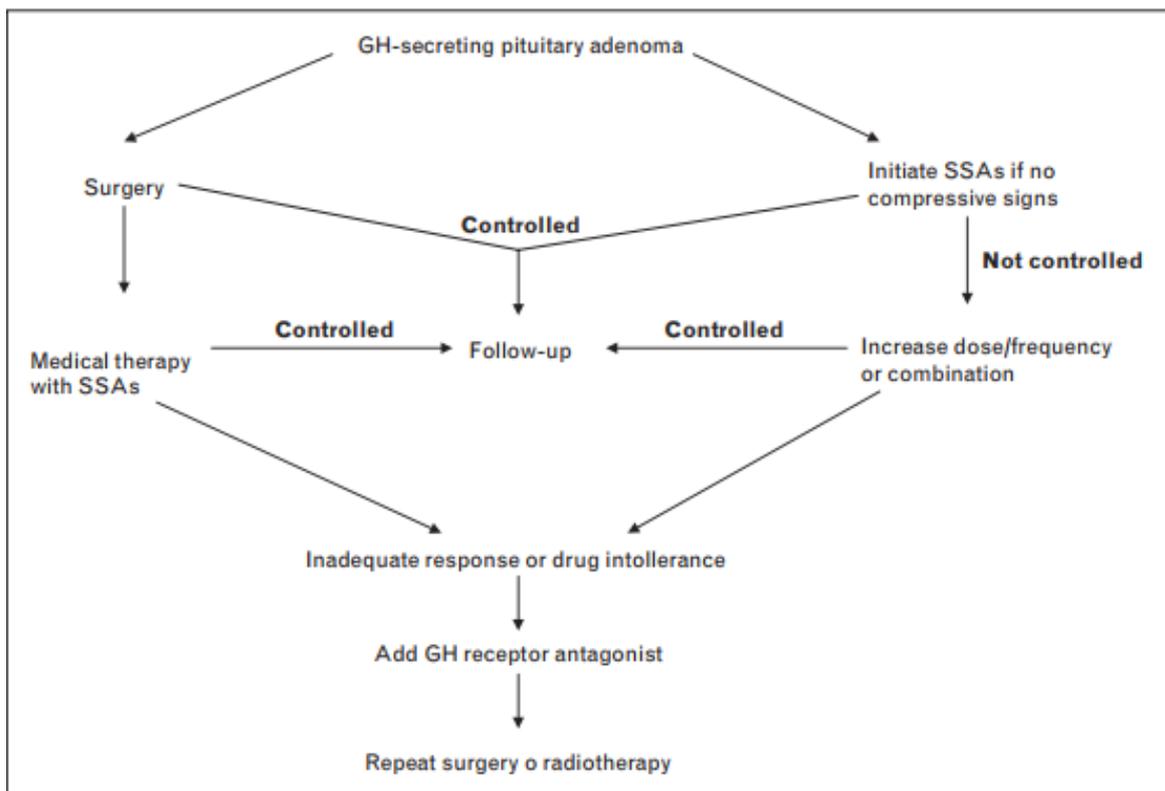
Il est administré de manière quotidienne, par voie sous-cutanée, à la dose de 10, 15 ou 20mg, voire plus. La dose est adaptée à la réponse hormonale (normalisation de l'IGF1).

Une augmentation de volume de l'adénome non significative a été observée chez quelques rares patients, justifiant donc une surveillance par IRM. Les effets secondaires sont limités à quelques rares cas d'hépatite [63].

### c. Les agonistes dopaminergiques :

Les agonistes dopaminergiques tels que la Cabergoline, la Bromocriptine et le Quinagolide peuvent être utilisés dans la prise en charge de l'acromégalie après la chirurgie, et/ou en cas d'intolérance ou d'inefficacité thérapeutique des analogues de la somatostatine seuls.

L'efficacité des agents dopaminergiques est meilleure lorsque l'adénome est mixte: somato-lactotrope [64]. Outre leur action anti-sécrétoire, ces molécules possèdent également des propriétés anti-tumorales [64,65].



**Figure 27 : Stratégie de prise en charge des patients acromégales.**

**(GH: hormone de croissance, SSA: analogues de la somatostatine) [25].**

# **MATERIELS ET METHODES**

## **I. Objectifs de notre travail :**

Le but de notre étude est :

D'étudier l'efficacité et la tolérance des analogues de la somatostatine dans le traitement de l'acromégalie après la chirurgie ou en cas de contre-indication de celle-ci.

## **II. Patients et méthodes :**

### **A. Description de la méthode :**

C'est une étude rétrospective étalée sur une période de 05 ans, entre l'an 2013 et l'an 2018, ayant colligée 06 cas d'acromégalie traités par analogues de la somatostatine au service d'endocrinologie à l'Hôpital Militaire Moulay Ismail de Meknès, durant la période entre Janvier 2013 et Janvier 2018.

### **B. Critères d'inclusion et d'exclusion :**

#### **1. Critères d'inclusion :**

- Les patients inclus sont ceux avec un dossier médical complet, et qui ont reçu un traitement par analogues de la somatostatine d'une durée minimale d'une année.

#### **2. Critères d'exclusion :**

- Patients avec un dossier médical incomplet.
- Patients acromégales qui n'ont pas reçu un traitement par analogues de la somatostatine.
- Patients acromégales ayant reçu un traitement par analogues de la somatostatine pendant une durée moins d'une année.

### 3. Recueil des données :

Cette étude a été basée sur l'analyse des dossiers cliniques en recueillant les données suivantes:

- Les données épidémiologiques : Age, sexe, habitat.
- Les données cliniques : Mode de révélation (syndrome dysmorphique acrofacial, complications).
- Bilan biologique
- Imagerie
- Bilan de retentissement
- La prise en charge
- Profil évolutif.

Nous allons présenter les 06 observations détaillées puis nous allons établir des tableaux récapitulatifs des données cliniques, biologiques, radiologiques et thérapeutiques.

# RESULTATS

## Observation 1 :

Patient âgé de 61 ans, habitant Meknès, marié et père de 4 enfants. Adressé par son médecin en 2016 pour un syndrome dysmorphique acrofacial évoquant une acromégalie.

- Le diagnostic a été confirmé par :
  - Le dosage d'IGF1 élevée à 587 ng/ml (VN: 55–212 ng/ml) avec lors du cycle de GH : un nadir  $>$  130mUI/l.
  - l'IRM a objectivé un microadénome hypophysaire de 6 mm.
- Bilan de retentissement :
  - Pas d'insuffisance antéhypophysaire associée.
  - Bilan cardio-vasculaire : HTA évoluant depuis 4 ans. L'échographie cardiaque montre une fonction diastolique normale, structures valvulaires normales, avec absence d'hypertrophie cavitaire ou septale avec une fraction d'éjection à 69%.
  - Bilan métabolique: révèle un diabète de type 2 méconnu avec une HbA1c à 9% et une GAJ à 2,52 g/l.
  - Bilan campimétrique : FO et CV normaux.
  - Colonoscopie : pas de polyposes.
  - Polysomnographie : pas de SAS.

Le patient a été opéré par voie transsphénoïdale, puis mis sous AS : Somatuline LP à la dose de 120mg/mois.

- L'évolution sous traitement :
  - Sur le plan clinique : amélioration de la symptomatologie.
  - Sur le plan sécrétoire : diminution du taux d'IGF1 (358 ng/ml).
  - Sur le plan topographique : diminution de la taille de l'adénome à

L'IRM (3mm) au lieu de (6mm).

- Sur le plan cardiovasculaire : l'HTA est équilibrée sous monothérapie (ARA II).
- Sur le plan métabolique: le diabète est équilibré sous bithérapie.
- Le contrôle échographique annuel hépatobiliaire à la recherche de lithiase vésiculaire est normal.

## Observation 2 :

Patiente âgée de 39 ans, habitante à Meknès, mariée et mère de 3 enfants. Ayant consulté en 2014 devant un syndrome dysmorphique acrofacial évoquant une acromégalie.

- Le diagnostic a été confirmé par :
  - Le dosage d'IGF1 élevée à 568 ng/ml (VN: 109–358 ng/ml).
  - l'IRM a objectivé un adénome hypophysaire de 9.7 x 7 mm latéralisé à gauche.
- Bilan de retentissement :
  - Absence d'insuffisance hypophysaire associée.
  - Echographie cardiaque: VG de taille normale avec FE à 63%.
  - Bilan métabolique : la GAJ et l'HbA1c sont normales.
  - Evaluation ophtalmologique :
    - FO : normal.
    - CV: discrète hémianopsie bitemporale.
  - Colonoscopie : normale.
  - Polysomnographie: objective un SAS.

La patiente a été opérée par voie transsphénoïdale. L'évolution après 3 mois a montré une amélioration de la symptomatologie clinique avec diminution d'IGF1 (387.65 ng/ml) et diminution de la taille tumorale (6.6 × 2.7 mm) à l'IRM.

La patiente a reçu une radiothérapie stéréotaxique par Gamma Knife en 2015. En attendant l'efficacité de la radiothérapie, elle a été mise sous AS à la dose de 120mg/mois.

- L'évolution sous traitement :
  - Sur le plan clinique : amélioration de la symptomatologie.

- Sur le plan sécrétoire : diminution du taux d'IGF1 (264 ng/ml).
- Sur le plan topographique : stabilisation de la masse tumorale à L'IRM.
- Le contrôle échographique annuel sous AS n'a pas été effectué vu que la patiente est cholécystectomisée.
- Au cours de l'évolution, la patiente a présenté des coliques néphritiques.
- L'échographie rénale a révélé des lithiases rénales bilatérales.
- Le bilan étiologique a objectivé une hyperparathyroïdie primaire avec une PTH élevée à 228 ng/l (VN : 25-65 ng/l) et une calcémie élevée à 108 mg/l (VN : 85-100 mg/l). Le couple échographie cervicale-scintigraphie a localisé un adénome parathyroïdien, son ablation a permis la correction de la PTH et du calcium.
- La recherche d'une autre atteinte dans le cadre d'une NEM1 est négative. Une surveillance des autres composantes de la NEM1 est préconisée chez cette patiente.

### Observation 3 :

Patient âgé de 39 ans, habitant Meknès, marié sans enfants. Ayant consulté en 2015 devant un syndrome dysmorphique acrofacial et céphalées.

- Le diagnostic d'acromégalie est évoqué puis confirmé par :
  - Le dosage d'IGF1 élevée à 1358 ng/ml (VN: 109–358 ng/ml).
  - l'IRM a objectivé un macroadénome hypophysaire de 2.8 x 2 cm avec expansion supra-sellaire.
- Bilan de retentissement :
  - une insuffisance antéhypophysaire avec une hyperprolactinémie modérée de déconnexion.
  - Echographie cardiaque: hypertrophie ventriculaire gauche avec conservation de la FE.
  - Bilan métabolique : sans particularités.
  - Evaluation ophtalmologique :
    - FO : normal
    - CV : altération du champ visuel à type de quadransie bitemporale.
  - Colonoscopie : non réalisée.
  - Polysomnographie : non réalisée.

Le patient a été opéré par voie transsphénoïdale, l'évolution a montré une amélioration de la symptomatologie clinique avec diminution de l'IGF1 (640 ng/ml) et diminution du processus tumorale à l'IRM (1.6 × 1.4cm).

Le patient a reçu une radiothérapie stéréotaxique par Gamma Knife, puis mis sous traitement médical initialement par agoniste dopaminergique pendant quelques mois puis sous AS.

- L'évolution sous traitement :

- Sur le plan clinique : amélioration de la symptomatologie.
- Sur le plan sécrétoire : diminution du taux d'IGF1 (364 ng/ml).
- Sur le plan topographique : stabilisation du processus tumoral à L'IRM.
- Le contrôle échographique annuel sous AS n'objective pas de lithiase vésiculaire.
- La recherche des autres composantes de la NEM1 est négative.

### Observation 4 :

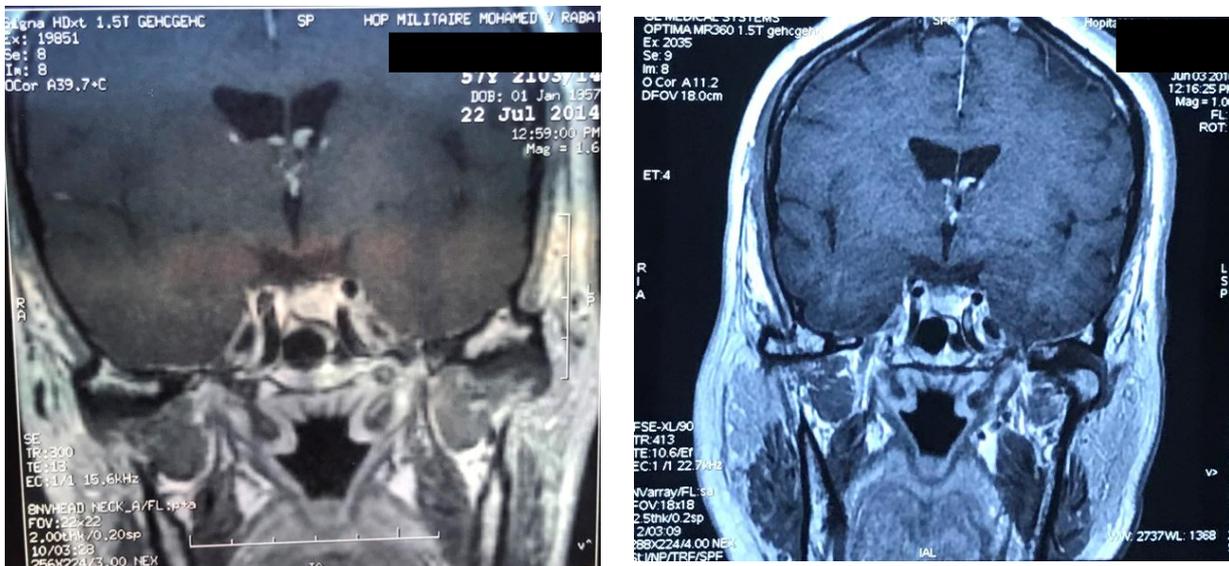
Patiente âgée de 55 ans, habitante Casablanca, mariée et mère de 4 enfants. Connue hypertendue et diabétique depuis 3 ans. Adressée en 2014 par son cardiologue pour prise en charge de son diabète. L'examen clinique objective un syndrome dysmorphique évocateur d'une acromégalie.

- Le diagnostic a été confirmé par :
  - Le dosage d'IGF1 qui est revenue normal : 145 ng/ml (VN: 109–358ng/ml).
  - Le cycle de GH élevé : 15.3 ng/ml.
  - L'HGPO n'a pas été faite vu le déséquilibre du diabète.
  - l'IRM a objectivé un microadénome hypophysaire de 3 mm.
- Bilan de retentissement :
  - Absence d'insuffisance hypophysaire associée.
  - Bilan cardio-vasculaire : HTA sous trithérapie. A l'échographie cardiaque: absence d'hypertrophie cavitaire ou septale (FE à 58%).
  - Bilan métabolique:
    - Diabète : HbA1c à 11.58 % sous insulinothérapie (schéma triple injection) + Metformine 2g/J.
    - Dyslipidémie.
  - Bilan campimétrique : FO et CV normaux.
  - Colonoscopie non faite.
  - Polysomnographie : objective un SAS.

La chirurgie n'a pas été réalisée vu la localisation de l'adénome. Elle a été mise alors sous analogue de la somatostatine à la dose de 120mg/mois.

## ➤ L'évolution sous traitement :

- Sur le plan clinique : amélioration de la symptomatologie clinique.
- Sur le plan sécrétoire : IGF1 à 140 ng/ml et le taux de GH à 35 mUI/l.
- Sur le plan topographique : stabilisation du processus tumoral à L'IRM (3.5 mm) (Figure 28).
- Sur le plan métabolique: le diabète est toujours déséquilibré (HbA1c à 9.5 %) malgré une insulinothérapie intensive (schéma basal-bolus).
- L'échographie hépatobiliaire à la recherche de lithiase vésiculaire réalisée annuellement est normale.



**Figure 28 : IRM en coupes coronales montrant la stabilisation du processus tumoral après AS chez cette patiente.**

### Observation 5 :

Patient âgé de 35 ans, habitant Guercif, marié et père d'un enfant. Suivi pour leishmaniose cutanée au service de dermatologie, adressé en 2016 pour syndrome dysmorphique évoquant une acromégalie.

Le patient rapporte par ailleurs des céphalées rebelles au traitement antalgique.

➤ Le diagnostic a été confirmé par :

- Le dosage d'IGF1 élevée à 857 ng/ml (VN: 109–358 ng/ml).
- l'IRM a objectivé un macroadénome hypophysaire de 2 x 1.5 cm.
- Bilan de retentissement :
  - Une insuffisance gonadotrope avec une hyperprolactinémie modérée de déconnexion.
  - Echographie cardiaque: hypertrophie ventriculaire gauche (FE à 75%).
  - Bilan métabolique : sans particularités.
  - Evaluation ophtalmologique :
    - FO : normal.
    - CV : quadransie temporelle droite.
  - Colonoscopie objective des polyposes coliques.
  - Polysomnographie ne montre pas de SAS.

Le patient a été opéré par voie transsphénoïdale (lors du contrôle on a noté une diminution du processus tumoral : 1.2 x 0.5 cm), puis mis sous AS à la dose de 120 mg/mois.

➤ L'évolution sous traitement :

- Sur le plan clinique : amélioration de la symptomatologie.
- Sur le plan sécrétoire : diminution du taux d'IGF1 (462 ng/ml).

- Sur le plan topographique : stabilisation du processus tumoral à L'IRM.
- La surveillance échographique hépatobiliaire ne montre pas de lithiase vésiculaire.
- La recherche des autres composantes de NEM1 est négative.

### Observation 6 :

Patient âgé de 78 ans, habitant Meknès, marié et père de 8 enfants. Ayant comme antécédents :

- Thyroïdectomie totale pour goitre hétérogène multinodulaire.
- Hypertrophie bénigne de la prostate sous traitement médical.
- Tabagisme chronique : 40 paquets/année.
- Suivi pour HTA et diabète depuis 7 ans.

Adressé au service d'endocrinologie en 2013 pour équilibre de son diabète avant cure cataracte.

L'examen clinique note un syndrome dysmorphique acromégaloïde non aperçu par le patient et sa famille.

- Le diagnostic d'acromégalie est évoqué puis confirmé par :
  - Le dosage d'IGF1 élevée à 411 ng/ml (VN: 54.6–185.7 ng/ml).
  - l'IRM a objectivé un macroadénome hypophysaire bilobé de 24×14×18mm. Le lobe gauche est responsable d'un affaissement du plancher sellaïre sans extension en suprasellaïre. Le lobe droit s'étend en suprasellaïre et engaine la carotide.
- Bilan de retentissement :
  - Absence d'insuffisance antéhypophysaire associée.
  - Bilan cardio-vasculaire : HTA depuis 7 ans mal équilibrée sous trithérapie (ARA II + inhibiteur calcique + diurétique). L'échographie cardiaque a objectivé une hypertrophie dilatée du VG (FE à 60%).
  - Bilan métabolique :
    - Diabète avec HbA1c à 12 % et GAJ à 2.58g/l sous insulinothérapie (triple injections).

- Dyslipidémie.
- Bilan campimétrique: FO et CV normaux.
- Colonoscopie : montre des polyposes coliques.
- Polysomnographie: objective un SAS.

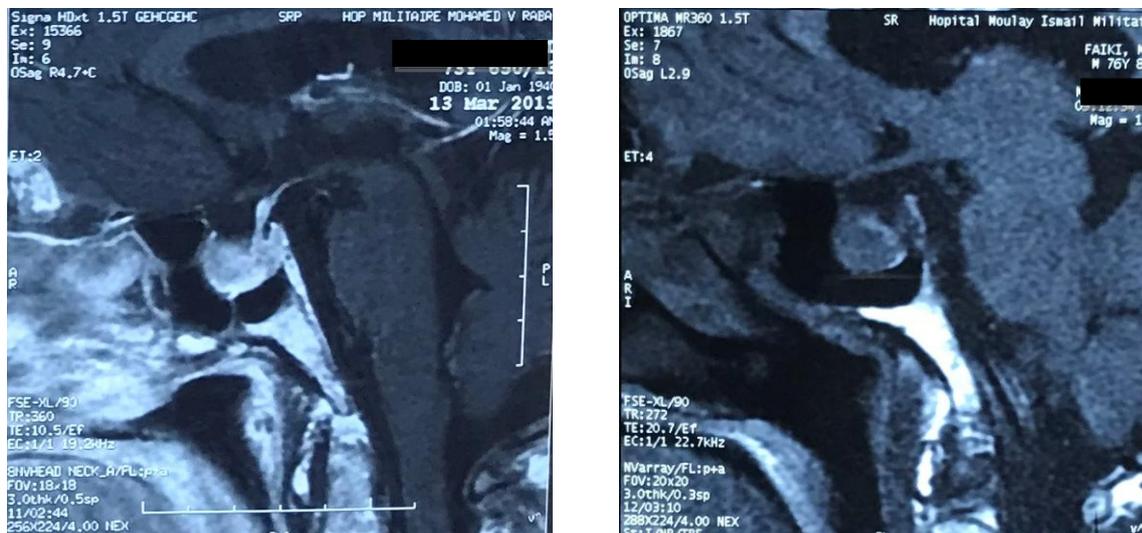
Le traitement chirurgical n'a pas pu être réalisé chez ce patient vu les rapports anatomiques de l'adénome. Le patient est alors mis sous traitement médical par AS.

➤ L'évolution sous traitement :

- Sur le plan clinique : amélioration nette de la symptomatologie.
- Sur le plan sécrétoire : diminution du taux d'IGF1 à 204 ng/ml (VN: 54.6–185.7 ng/ml).
- Sur le plan topographique : réduction du volume tumoral à l'IRM (6×4 mm) (Figure 29 et 30).
- Sur le plan cardiovasculaire : l'HTA est équilibrée sous bithérapie au lieu d'une trithérapie.
- Sur le plan métabolique: le diabète est équilibré (HbA1c à 7.8 %) sous traitement : double injections d'insuline + Metformine 2g/l.
- Le contrôle échographique annuel sous AS n'a pas été effectué vu que le patient est cholécystectomisé.



**Figure 29 : IRM en coupes coronales objectivant la réduction tumorale après traitement par AS chez ce patient.**



**Figure 30 : IRM en coupes sagittales objectivant la réduction tumorale après traitement par AS chez ce patient.**

**Tableau 2 : Tableau récapitulatif des paramètres cliniques et paracliniques**

	Observation 1	Observation 2	Observation 3	Observation 4	Observation 5	Observation 6	
<b>Sexe</b>	Homme	Femme	Homme	Femme	Homme	Homme	
<b>Age</b>	61	39	39	55	35	78	
<b>Motif de consultation</b>	Syndrome dysmorphique	Syndrome dysmorphique	Syndrome dysmorphique + céphalées	HTA + diabète	Syndrome dysmorphique + céphalées	HTA + diabète	
<b>Diagnostic</b>	<b>Taux d'IGF1 initiale (ng/ml)</b>	587 (VN : 55-212)	568 (VN : 109-358)	1358 (VN : 109-358)	145 (VN : 109-358)	857 (VN : 109-358)	411 (VN : 54-185)
	<b>HGPO</b>	> 130mUI/l	--	--	--	--	--
	<b>Cycle de GH</b>	--	--	--	15.3ng/ml	--	--
	<b>IRM</b>	Microadénome hypophysaire de 6 mm	Adénome hypophysaire de 9.7 x 7 mm	Macroadénome hypophysaire de 2.8 x 2 cm	Microadénome hypophysaire de 3 mm	Macroadénome hypophysaire de 2 x 1.5 cm	Macroadénome de 24x14x18mm
<b>Retentissement</b>	<b>Retentissement endocrinien</b>	--	--	Insuffisance antéhypophysaire Hyperprolactinémie modérée	--	Insuffisance gonadotrope Hyperprolactinémie modérée	--
	<b>Cardio-vasculaires</b>	HTA	--	--	HTA	--	HTA
	<b>Echo-cœur</b>	--	--	HVG / CMD	--	CMD	HVG / CMD
	<b>Métabolique :</b>	Diabète	--	--	Diabète Dyslipidémie	--	diabète Dyslipidémie
	<b>Campimétrie</b>	--	discrète hémianopsie bitemporale	Quadranopsie bitemporale	--	Quadranopsie temporale droite	--
	<b>Colonoscopie</b>	--	--	--	--	Polyposes coliques	Polyposes coliques
<b>Polysomnographie</b>	--	SAS	--	SAS	--	SAS	

**Tableau 3 : Tableau récapitulatif : Modalités thérapeutiques et évolution sous AS**

		Observation 1	Observation 2	Observation 3	Observation 4	Observation 5	Observation 6
Traitement	Chirurgie transsphénoïdale	Oui	Oui	Oui	Non	Oui	Non
	Radiothérapie Gamma knife	Non	Oui	Oui	Non	Non	Non
	Durée du traitement médical par AS	2 ans	4 ans	3 ans	4 ans	2 ans	5 ans
Evolution sous AS	Amélioration clinique de la symptomatologie	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
	IGF1	358	264	364	140	462	204
	IRM	Diminution du processus tumoral	Pas de modification	Persistance du processus tumoral	Stabilisation du processus tumoral	Diminution du processus tumoral	Diminution du processus tumoral
	HTA	Equilibrée	--	--	Non contrôlée	--	Equilibrée
	Diabète	Equilibré	--	--	Déséquilibré	--	Equilibré
Surveillance échographique annuelle à la recherche de Lithiase vésiculaire		Négative	Cholécystectomisée	Négative	Négative	Négative	Cholécystectomisé

# DISCUSSION

L'acromégalie est une affection rare qui résulte d'une hypersécrétion chronique de GH et d'IGF-1 [2]. Elle est due dans la majorité des cas, à un adénome hypophysaire somatotrope [4].

Cliniquement, elle se caractérise essentiellement par un syndrome dysmorphique acrofacial. Elle est aussi responsable de nombreuses morbidités cardiovasculaires, métaboliques, respiratoires, endocrâniennes et rhumatologiques qui impactent la qualité de vie et qui peuvent mettre en jeu le pronostic vital [4,5].

Le diagnostic repose sur la mise en évidence d'une concentration plasmatique élevée d'IGF1 et de GH surtout non freinable par une HGPO [6].

Une fois l'hypersécrétion de GH affirmée, il convient d'en rechercher l'étiologie qui repose essentiellement sur l'imagerie. L'IRM est l'examen morphologique de référence pour mettre en évidence l'adénome somatotrope [42].

Dans le traitement de l'acromégalie, l'arsenal thérapeutique est varié et l'utilisation des différents moyens thérapeutiques doit être combinée afin d'obtenir le maximum de bénéfices avec un minimum d'effets secondaires. Le traitement de première intention peut être médical ou chirurgical. L'important est d'adapter la prise en charge en fonction du patient et des caractéristiques de l'adénome [55].

Lorsque Le traitement chirurgical est indiqué en première intention, il permet d'obtenir si la résection est complète un résultat immédiat. La voie d'abord la plus utilisée dans la chirurgie des adénomes hypophysaires est la voie transsphénoïdale. Cette technique est mini-invasive et entraîne un nombre limité d'effets secondaires et de complications postopératoires [55].

Plusieurs facteurs influencent l'efficacité du traitement chirurgical [66]:

- La taille de la tumeur : plus la taille de l'adénome est grande, moins le traitement chirurgical est efficace, par contre les adénomes bien limités non invasifs ont un très bon pronostic.
- Le taux de GH et d'IGF1 préopératoires : moins ils sont élevés, meilleure est la rémission post-opératoire.
- L'âge du patient, l'extension supra-sellaire et le degré d'invasion intracaverneuse peuvent aussi influencer les résultats du traitement chirurgical.
- Enfin, l'autre facteur essentiel à prendre en compte est l'expérience du neurochirurgien. La chirurgie hypophysaire étant une chirurgie très spécialisée, les taux de rémission sont meilleurs dans les équipes qui ont l'habitude d'opérer fréquemment des adénomes hypophysaires [67].

Dans notre série, le traitement chirurgical a été indiqué chez 4 patients soit 66.6 % des cas : 2 patients présentaient un microadénome et les 2 autres patients présentaient un macroadénome. La réduction du volume tumoral a permis une rémission biologique avec baisse du taux d'IGF1 chez tous nos patients. Ceci concorde avec les données de la littérature, différents équipes neurochirurgicales ont confirmé l'efficacité du traitement chirurgical avec des taux de rémission biologique globalement de l'ordre de 77 à 100% pour les microadénomes et de 55 à 72% pour les macroadénomes (Tableau 4) [68,69,70,71,72,73,74].

**Tableau 4 : Rémission biologique après la résection chirurgicale dans notre série et selon les données de la littérature (N : Nombre , micro : microadénome , macro : macroadénome).**

Références	N	N micro/macro	Microadénome	Macroadénome	Total
Strake et al., 2013 [68]	72	13/59	88	66	71
Wang et al., 2012 [69]	43	13/30	77	63	67
Wagenmarkers et al., 2011 [70]	40	0/40	--	56	56
Jane et al., 2011 [71]	60	14/46	100	61	70
Gondim et al., 2010 [72]	67	14/53	86	72	75
Campbell et al., 2010 [73]	26	4/22	75	55	58
Dehadashti et al., 2008 [74]	34	8/26	83	65	71
Notre série	4	2/2	100	100	100

Parmi les complications post-opératoires, on note essentiellement l'apparition de diabète insipide souvent transitoire [71]. Dans notre série 3 cas soit 75% des patients opérés ont présenté un diabète insipide transitoire.

D'autres complications peuvent survenir tels : l'insuffisance antéhypophysaire, les fuites de liquide céphalo-rachidien, les infections (méningites) et les hémorragies, mais leur incidence reste très rare dans les centres de référence [5]. Dans notre série aucun de nos patients n'a présenté ces complications.

En l'absence de guérison ou de bon contrôle après chirurgie ou si la chirurgie est impossible ou contre-indiquée, les autres moyens thérapeutiques notamment la radiothérapie et/ou le traitement médical trouvent tous leurs intérêts.

L'efficacité de la radiothérapie est retardée, elle nécessite un délai avant d'intervenir de 5 à 10 ans pour la radiothérapie conventionnelle et de 1 à 3 ans pour la radiochirurgie Gamma Knife. C'est la raison pour laquelle un traitement médical à base d'AS est souvent indiqué en association [67].

Jenkins et al. ont montré sur une série de 884 patients traités par radiothérapie fractionnée conventionnelle, que la concentration de GH est inférieure à 2,5 µg/l et celle d'IGF1 est normalisée chez 22% des patients à deux ans, 36% à cinq ans, 53% à dix ans [75]. Toutefois, elle peut être responsable d'une insuffisance des autres axes antéhypophysaires dans environ 50% des cas, d'accidents vasculaires cérébraux et des tumeurs cérébrales radio-induites [76].

Une méta-analyse de Yang et al. sur une série de 970 patients a montré que le traitement par radiochirurgie Gamma Knife a permis le contrôle de la maladie chez environ 48% à 53% des patients. La normalisation hormonale semble être améliorée à 60,3% en incluant les patients mis sous traitement médical après radiochirurgie [77]. La radiochirurgie induit bien moins de complications que la radiothérapie conventionnelle [78].

Dans notre série, seulement 2 patients ont reçu une radiothérapie stéréotaxique vu que le plateau technique n'est disponible que dans un seul centre dans notre région. Dans les 2 cas, la surveillance post-radiochirurgie après trois ans (observation 2) et après deux ans (observation 3) respectivement n'a pas montré d'insuffisance antéhypophysaire. Aucun de nos patients n'a été traité par radiothérapie conventionnelle.

Les AS sont généralement indiqués en seconde intention après traitement chirurgical. Toutefois, ils peuvent être prescrits en première intention chez les patients acromégales présentant un adénome invasif non résécable ou en cas de refus de la chirurgie [34,79].

Les formes à longue durée d'action du Lanréotide et d'Octréotide agissent par la liaison et l'activation des récepteurs de la somatostatine SST-R [79,80]. Elles améliorent le syndrome clinique de l'acromégalie et permettent dans certains cas de contrôler l'hypersécrétion de GH et d'IGF1, et de réduire le volume tumoral en agissant principalement sur les récepteurs de type 2 SST-R2 [79].

L'étude menée par Grasso et al. a noté que les AS à longue durée d'action sont efficaces pour améliorer le syndrome clinique d'acromégalie chez un pourcentage élevé de patients [80].

Dans notre série le traitement par AS a permis l'amélioration de la symptomatologie clinique chez tous nos patients soit 100% des cas. Aussi bien ceux ayant reçu les AS en première intention que ceux l'ayant reçu après traitement chirurgical et/ou radiochirurgie.

En termes d'efficacité biologique, une méta-analyse a montré que la normalisation d'IGF1 est obtenue dans 55 % des cas et le contrôle de GH chez 56 % des patients traités par AS pour une période d'au moins trois mois. Une durée plus longue de traitement conduit à un meilleur contrôle biologique, la normalisation d'IGF1 peut atteindre 87 % après quinze ans de traitement [55].

Kasuki et al. ont évalué l'effet anti-sécrétoire des AS : 30% des patients sont bien contrôlés, 45 à 50% des patients sont partiellement contrôlés (IGF1 en diminution mais sans normalisation) et 20 à 25% des patients restent non contrôlés et considérés comme résistants au traitement [79].

Dans notre série le traitement par AS a permis la normalisation d'IGF1 chez 2 patients soit 33.3 % des cas. Une patiente (16.6% des cas) avait déjà un taux d'IGF1 normal qui peut être expliqué par le déséquilibre important de son diabète, chez cette patiente le taux de GH a baissé sous AS mais il est resté supérieur à 9.5 ng/ml. Chez les 3 autres patients soit 50 % des cas, le taux d'IGF1 a partiellement baissé sous traitement par AS.

Concernant l'effet anti-tumoral des AS, une diminution supérieure à 20-25 % est observée chez 72 à 85 % des patients sous Lanréotide et chez 66 % des patients sous Octréotide [55]. Les tumeurs qui présentent une augmentation du volume sous traitement par AS sont considérées comme résistantes au traitement [81]. Rarement, cette augmentation était rapportée : moins de 3 % des patients [55].

Il est important de souligner cependant, que le volume tumoral peut être difficile à évaluer chez les patients qui ont déjà subi une intervention chirurgicale en raison de l'irrégularité du résidu tumoral et la présence de changements postopératoires tels que la fibrose [81, 82].

Dans notre série, chez les 4 patients soit 66.6 % des cas ayant reçu les AS après traitement chirurgical et/ou radiothérapie, on a constaté une stabilisation du volume tumoral.

Pour les 2 patients ayant reçu les AS en première intention, on note une réduction significative chez un de nos patients de 75% et une stabilisation chez le deuxième patient.

En outre le traitement par AS permet d'arrêter la progression des comorbidités liées à l'acromégalie, en particulier les complications cardiovasculaires. Dans notre série le traitement par AS a permis le contrôle de la tension artérielle chez les 2 patients hypertendus et de réduire ainsi le nombre d'antihypertenseurs.

Certains auteurs préconisent un traitement par AS avant la chirurgie pour améliorer la prise en charge et le pronostic [8,80,83], mais des études pour valider cette attitude sont nécessaires, surtout que cette approche reste très coûteuse [83].

Enfin, 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 et l'expression des sous-types des récepteurs par la tumeur [34].

Les effets secondaires liés aux AS sont essentiellement la survenue de lithiases vésiculaires dans 10 à 20 % des cas [84]. Dans notre série 2 patients étaient cholécystectomisés. La surveillance échographique annuelle chez les autres patients (4 patients) était normale.

D'autres effets secondaires gastro-intestinaux mineurs temporaires peuvent également survenir sous traitement par AS, surtout au début du traitement [84]. Un de nos patients a présenté une diarrhée lors des premiers mois du traitement qui s'est résolue spontanément.

Le Pasiréotide est un analogue de la somatostatine de nouvelle génération avec une affinité plus élevée que l'Octréotide et le Lanréotide pour les récepteurs de la somatostatine SST-R1, SST-R3 et SST-R5, bien qu'il puisse également se lier à SST-R2 [85,86]. Il a une efficacité supérieure à celle du Lanréotide et d'Octréotide, il est habituellement utilisé en monothérapie après non contrôle par les autres AS. Il permet le contrôle de la maladie chez 20% des patients qui ne sont pas contrôlés avec des doses maximales d'Octréotide ou de Lanréotide [87,88]. Néanmoins, Les effets secondaires digestifs sont comparables, mais les troubles du métabolisme glucidique sont plus fréquents et plus intenses sous Pasiréotide [87,89].

Le Pegvisomant est une nouvelle molécule dans le traitement de l'acromégalie. Il s'agit d'un antagoniste du récepteur de l'hormone de croissance. Son efficacité jugée remarquable, environ 63 à 97% des patients normalisent leur IGF1. Pour l'instant, ce traitement est réservé aux échecs thérapeutiques [90,91,92,93]. Il peut également être utilisé en monothérapie ou en association avec les AS [94,95].

Quant aux agonistes dopaminergiques, La Bromocriptine a été longtemps le seul traitement médical utilisée dans le traitement de l'acromégalie [64]. Son efficacité est très limitée. Elle diminue modestement les symptômes cliniques et la concentration de GH et ne normalise l'IGF1 que dans 10 % des cas. La Cabergoline serait plus efficace, elle permet d'atteindre dans 30% des cas un taux de GH < 2 µg/l [27], et dans 34 % des cas une normalisation de l'IGF1 [27,96]. Les agonistes dopaminergiques sont essentiellement utilisés dans les adénomes mixtes somato-lactotropes [27].

Dans notre série un seul patient a reçu la Cabergoline pendant quelque mois en attendant la disponibilité des AS. Son efficacité n'a pas été évaluée chez ce patient.

Le suivi est guidé par la surveillance des paramètres suivants [34]:

- L'atteinte des structures cérébrales : l'évaluation par IRM sera annuelle en cas de reliquat. Elle sera moins fréquente (tous les deux ans, voire plus) en cas de bon contrôle par les analogues de la somatostatine.
- 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 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 est renouvelé chaque année.
  - Si la maladie est contrôlée, les examens de dépistage (colonoscopie, polysomnographie...) 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 avec un dosage d'IGF1 à chaque consultation.
  - Le suivi psychologique est nécessaire tout au long court de la maladie.

L'acromégalie est associée à une mortalité 2 à 3 fois supérieure à celle d'une population comparable non acromégale. L'analyse des déterminants de cette mortalité indique qu'environ 60 % des patients décèdent de pathologies cardiovasculaires, 25 % de complications respiratoires et 15 % de cancer. La survie des patients acromégales non traités serait réduite de 10 ans environ [97,98,99]. Plusieurs études individualisent les causes cérébrovasculaires comme d'importantes causes de décès, en particulier chez les femmes. L'indice de mortalité standardisé (rapport de la mortalité observée dans la population acromégale à la mortalité attendue dans la population générale) va de 1,2 à 3,3 [100]. La concentration de GH obtenue après traitement est probablement le meilleur indice prédictif de survie, quelle que soit la cause du décès, et cela indépendamment du type de complications. Ainsi, la survie peut être stratifiée selon les concentrations de GH après traitement et si la sécrétion de GH est contrôlée (concentration de GH inférieure à 2 µg/l dans certaines études ou inférieure à 5 mUI/l dans d'autres, ou normalisation de l'IGF1 dans quelques études), les taux de mortalité redeviennent similaires à ceux de la population générale appariée [100,101]. Des concentrations élevées de GH/IGF1, mais aussi une HTA, ou une cardiomyopathie constituent des déterminants négatifs majeurs de la survie au cours de l'acromégalie alors que la durée des symptômes ainsi que d'autres facteurs dont le diabète, la dyslipidémie et le cancer comptent moins pour la mortalité [102]. La qualité de vie est également

altérée et ne s'améliore de façon partielle qu'après traitement efficace de l'acromégalie [103].

# CONCLUSION

L'acromégalie est une affection rare, liée à une hypersécrétion chronique de l'hormone de croissance par un adénome hypophysaire somatotrope dans plus de 95 % des cas.

L'attitude thérapeutique ayant comme objectifs d'une part diminuer les taux de GH et d'IGF1 et d'autre part réduire le volume tumoral afin d'améliorer la symptomatologie clinique.

Notre travail nous a permis de conclure que l'utilisation des AS dans le traitement de l'acromégalie améliore considérablement sa prise en charge.

Par ailleurs, nous précisons que ce traitement fort coûteux n'est pas accessible pour l'instant à tous les patients.

# **RESUMES**

## Résumé

### Place des analogues de la somatostatine dans le traitement de l'acromégalie

#### A propos de 06 cas et revue de la littérature

L'acromégalie est une pathologie rare due à la production excessive d'hormone de croissance (Growth Hormone-GH), par un adénome hypophysaire somatotrope dans plus de 95 % des cas. Sa prévalence est de 40 à 60 cas par millions d'habitants. Elle se traduit cliniquement par un syndrome dysmorphique acquis caractéristique d'évolution progressive, prédominant à la face et aux extrémités. Le diagnostic repose sur la mise en évidence d'une concentration élevée d'IGF1 (insulinlikegrowth factor 1) et de GH non freinable par une hyperglycémie provoquée orale (HGPO). Une fois l'hypersécrétion de GH affirmée, l'imagerie par résonance magnétique (IRM) est l'examen de référence qui permet de mettre en évidence l'adénome hypophysaire et de préciser son volume et ses expansions. La gravité de l'acromégalie est liée à ses complications cardiovasculaires mais aussi respiratoires, métaboliques, endocrâniennes et rhumatologiques.

L'exérèse chirurgicale, par voie transsphénoïdale, de l'adénome hypophysaire est souvent le traitement de première intention, mais son efficacité dépend de plusieurs facteurs notamment la taille de la tumeur, son degré d'invasion et de l'expérience des équipes neurochirurgicales. Le traitement médical basé essentiellement sur les analogues de la somatostatine (AS) représente donc une alternative particulièrement intéressante en cas de persistance d'une hypersécrétion somatotrope après la chirurgie et dans les cas inopérables. La radiothérapie peut éventuellement compléter le traitement médical et/ou chirurgical.

L'objectif de notre travail est d'étudier l'efficacité et la tolérance des

analogues de la somatostatine dans le traitement de l'acromégalie après la chirurgie ou en cas de contre-indication de celle-ci. IL s'agit d'une étude rétrospective étalée sur une période de 05 ans, ayant colligée 06 cas d'acromégalie traités par analogues de la somatostatine au service d'endocrinologie à l'Hôpital Militaire Moulay Ismail de Meknès; durant la période entre Janvier 2013 et Janvier 2018.

Dans notre série, le tableau clinique était dominé par un syndrome dysmorphique, retrouvé chez 100% de nos patients. Le diagnostic positif était basé sur des données cliniques et biologiques et fait au stade de complications chez certains patients. L'IRM a permis de mettre en évidence l'adénome hypophysaire chez tous nos patients.

Sur le plan thérapeutique, après traitement médical par AS l'amélioration clinique a été obtenue chez 100% de nos patients. Aussi, le traitement par AS a permis la normalisation d'IGF1 chez 33.3% des patients et la diminution d'IGF1 chez 50% des patients. Concernant l'effet anti tumoral on a constaté une stabilisation du volume du résidu de l'adénome chez 83.3% des patients et on a noté une réduction du volume tumoral chez un patient. Aucun échec thérapeutique n'a été constaté dans notre série.

L'utilisation des AS dans le traitement de l'acromégalie a amélioré considérablement sa prise en charge et a permis la réduction de la morbi-mortalité de cette affection.

**Mots clés** : Acromégalie – Traitement – Analogues de la somatostatine.

## **Abstract**

### **Place of somatostatin analogues in the treatment of acromegaly**

#### **About 06 cases and review of the literature**

Acromegaly is a rare pathology caused by excessive secretion of growth hormone (GH), from pituitary somatotroph adenoma in more than 95% of cases. Its prevalence is about 40 to 60 cases per million inhabitants. Clinically presented with an acquired dysmorphic syndrome that progressively evaluate, predominates on the face and extremities. The diagnosis is based on an increased concentration of IGF1 (insulinlikegrowth factor 1) and an increased serum GH concentration unsuppressed following an oral glucose load oral glucose tolerance test (OGTT). Once the hypersecretion of GH is confirmed, assessment of tumor volume and extension is based on magnetic resonance imaging (MRI). Acromegaly severity is determined by cardiovascular, respiratory, endocranial, metabolic and rheumatologic consequences.

The transsphenoidal excision of the pituitary adenoma is often the first-line treatment, but its efficiency depends on several factors including the size of the tumor, its degree of invasion and experience of neurosurgical teams. The medical treatment based essentially on somatostatin analogues (SA) is therefore a particularly interesting alternative in case of persistent somatotropichypersecretion after surgery and inoperable patients. Radiotherapy may eventually supplement medical and / or surgical treatment.

The purpose of our study is to investigate the efficiency and the tolerance of somatostatin analogues in the treatment of acromegaly. It is a retrospective study having collected 06 cases of acromegaly treated with somatostatin analogues in the service of endocrinology of the Military Hospital Moulay Ismail Meknes; during the

period between January 2013 and January 2018.

In our serie the clinical manifestations were dominated by dysmorphic syndrome, which was concerning 100% of our patients. The positive diagnosis was based on clinical and biological data, for some patients it has been done at the stage of complications. And for all patients MRI revealed the pituitary adenoma.

After SA medical treatment, clinical improvement was achieved in 100% of our patients. Also the biological control has showed normalization of IGF1 in 33.3% of patients and decreased IGF1 in 50% of patients. Regarding the anti-tumor effect, the volume of the adenoma residue was stabilized in 83.3% of the patients and a reduction in tumor volume was noted in one patient. No therapeutic failure was found in our series.

The use of SA in the treatment of acromegaly has significantly improved its management and has reduced the morbidity and mortality of this pathology.

**Keywords**: Acromegaly – Treatment – Somatostatin analogues.

## ملخص

### مكانة نظائر السوماتوستاتين في علاج ضخامة النهايات

#### حوالي ست حالات ومراجعة الادبيات

تعد ضخامة النهايات مرض نادر راجع الى الافراط في افراز هرمون النمو GH . هذا الافراط ناتج عن ورم في الغدة النخامية في 95% من الحالات . يتراوح معدل هذا المرض بين 40 و 60 حالة لكل مليون نسمة , وتتمثل اعراضه في متلازمة التشوه المكتسبة , التي تتمركز اساسا في الوجه و الاطراف .

يعتمد تشخيص المرض على ارتفاع نسبة IGF1 و نسبة هرمون النمو في الدم , الغير قابلة للضبط بعد القيام برفع نسبة السكر في الدم عن طريق الفم HGPO . يعتمد التشخيص ايضا على التصوير المغناطيسي الذي يسمح بمعاينة ورم الغدة النخامية و يحدد حجمه ومدى توسعه . تحدد خطورة المرض بالمضاعفات الناتجة عنه , على كل من مستوى القلب , الاوعية الدموية , الجهاز التنفسي , الاستقلاب , الدماغ و المفاصل . فيما يخص العلاج تعتبر ازالة الورم عن طريق الجراحة الخيار الاول , لكن نجعتها متعلقة بعدة عوامل من بينها حجم الورم , مستوى توسعه و التجربة المهنية للفريق الجراحي . لهذا يعد العلاج الكيميائي بنظائر السوماتوستاتين بديل علاجي مهم , خصوصا في حالة استمرار ارتفاع الافراز الهرموني بعد عملية ازالة الورم , وكذا في الحالات التي يستحيل اجراء العملية فيها . في بعض الحالات يتم اللجوء الى العلاج الاشعاعي كمكمل للعلاج الكيميائي و الجراحي .

هدف هذا العمل هو دراسة نجاعة و تحمل استعمال نظائر السوماتوستاتين في علاج ضخامة النهايات بعد الجراحة أو في حالة استحالة القيام بها . هذه دراسة استيعادية في ما يخص 06 حالات مرضية مصابة بمرض تضخم النهايات , الذين تمت معالجتهم بنظائر السوماتوستاتين , في مصلحة الغدد الصماء بالمستشفى العسكري مولاي اسماعيل بمكناس و ذلك خلال الفترة المتراوحة بين يناير 2013 و يناير 2018 .

وجدت في هذه السلسلة متلازمة التشوه عند 100% من مرضانا , وقد استند التشخيص الايجابي على معطيات سريرية وبيولوجية . في بعض الحالات تم تشخيص المرض في مرحلة المضاعفات . كشفت الاشعة بالرنين المغناطيسي ورم الغدة النخامية عند جميع المرضى . تحسنت الاعراض عند 100% من المرضى بعد العلاج بنظائر السوماتوستاتين , ايضا سمح هذا العلاج بتعديل نسبة IGF1 عند 33.3% من المرضى و انخفاض نسبة IGF1 عند 50% من المرضى . لوحظ استقرار الورم عند 83.3% من المرضى , فيما انخفض حجم الورم عند مريض واحد . لم يتم

تسجيل أي فشل علاجي في سلسلتنا .

استخدام نظائر السوماتوستاتين في علاج ضخامة النهايات أدى الى تحسن كبير في علاجه وقلل

من نسبة الوفيات .

**كلمات أساسية: ضخامة النهايات – علاج- نظائر السوماتوستاتين .**

# **BIBLIOGRAPHIE**

- [1]. Kaimal N, Trainer PJ. Acromegaly. *Endocrinology and Diabetes*. Springer, New York. 2014: 65–76.
- [2]. Mercieca C, Gruppeta M, Vassallo J. Epidemiology, treatment trends and outcomes of acromegaly. *European journal of internal medicine* 23. 2012: e206–e207.
- [3]. Hossain B, Drake WM. Acromegaly. *Medicine*. 2017.
- [4]. Chanson P, Salenave S. Acromegaly. *Orphanet J. Rare Dis*. 2008; 3:17.
- [5]. Castinetti F, Brue T. Adénomes hypophysaires. Elsevier Masson SAS, Paris, *Traité de Médecine Akos*, 3–0600. 2010.
- [6]. Capatina C, Wass JAH. 60 years of neuroendocrinology : Acromegaly. *J. Endocrinol.*2015;226(2):T141–160.
- [7]. Lahlou N, Roger M. Hormone somatotrope. Elsevier SAS, Paris, *Endocrinologie–Nutrition*, 10–017–K–10. 2006.
- [8]. Lahlou N, Roger M. Physiologie de la sécrétion de l'hormone de croissance. *Med. Thérapeutique Endocrinol.* 2002 : 4–14.
- [9]. Bluet–Pajot M. Physiologie de l'axe somatotrope. In *Traité d'endocrinologie, Médecine–Sciences*, Flammarion. 2007.
- [10]. Massart C, Souberbielle J C. Transport de l'IGF1 circulant. *Médecine Clin. Endocrinol. Diabète*. 2011.
- [11]. Le Bouc Y. Système IGF1, carrefour de diverses pathologies. *Med. Thérapeutique Endocrinol.* vol 21. 2005.
- [12]. Guibourdenche J. Somatostatine. Elsevier Masson SAS, *Biologie médicale*, 90–10–0860–A. 2015.
- [13]. Mallory M, Michael M et al. Octreotide A Drug Often Used in the Critical Care Setting but Not Well Understood. *American College of Chest Physicians*. 2013: 1937–45.

- [14]. Bevan J S. The antitumoral effects of somatostatin analog therapy in acromegaly. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2005: 1856–63.
- [15]. Jacquet P, Saveanu A, Barlier A. New somatostatin analogs : therapeutical perspectives. *Métabolismes Hormones Diabètes et Nutrition (X)*. 2006 : 141–147.
- [16]. Hofland LJ, Lamberts SW. Somatostatin receptor subtype expression in human tumors. *Ann Oncol*. 2001;12 (2):S31–6.
- [17]. Lamberts SWJ, Van Der Lely AJ, De Herderwn, Hefland LJ. Octreotide. *N Engl J Med* 1996 ; 334 : 244–54.
- [18]. Chanson P. Acromégalie. La presse médicale Edition Elsevier Masson. 2009 ; 38(1), 92–102.
- [19]. Chanson P, Salenave S, Orcel P. McCune Albright syndrome in adulthood. *Pediatr Endocr Rev*. 2007;4(Suppl4):453–63.
- [20]. Chanson P, Murat A, Cardiot G, Calender A. Néoplasie endocrinienne multiple de type 1. *Traité d'Endocrinologie*. Paris: Flammarion Médecine Sciences. 2007: 1114–24.
- [21]. Bertherat J. Carney complex(CNC). *Orphanet J Rare dis*. 2006 ;1 :21.
- [22]. Melmed S. Acromegaly. in Melmed S, editor. *The Pituitary*. Malden, Mas. USA: Blackwell Science Inc. 2002: 419–54.
- [23]. Borson–Chazot F, Garby L, Raverot G et al. Acromegaly induced by ectopic secretion of GHRH: a review 30 years after GHRH discovery. *Ann. Endocrinol*. 2012;73(6):497–502.
- [24]. Cortet–Rudelli C. La bouche de l'acromégale. *Presse Med*. 2017.
- [25]. Melmed S. Medical progress: acromegaly. *N Engl J Med* 2006; 355:2558–2573.

- [26]. Colao A, Ferone D, Marzullo P, Lombardi G. Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management. *Endocr Rev* 2004;25(1):102–52.
- [27]. Ben Shlomo A, Melmed S. Acromegaly. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* vol. 3,no 1. 2008.
- [28]. Guo X et al. Risk of left ventricular hypertrophy and diastolic and systolic dysfunction in Acromegaly: A meta-analysis. *J Clin Neurosci.* 2017.
- [29]. Colao A, Baldelli R, Marzullo P et al. Systemic hypertension and impaired glucose tolerance are independently correlated to the severity of the acromegalic cardiomyopathy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000, 85:193–9.
- [30]. Pereira A M, Van Thiel S J, Lindner J R et al. Increased prevalence of regurgitant valvular heart disease in acromegaly. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004: 71–75.
- [31]. Chanson P. Acromégalie. EMC Elsevier SAS, Paris, Endocrinologie–Nutrition. 2006 ; 10-018–A10.
- [32]. Cazabat L, Souberbielle JC, Chanson P. Dynamic tests for the diagnosis and assesment of treatment efficacy in acromegaly. *Pituitary.* 2008;11:129–39.
- [33]. Hormone de croissance. Précis de biopathologie analyses médicales spécialisées. Biomnis. 2012.
- [34]. Chanson P, Bertherat J, Beckers A, Bihan H et al. Consensus français sur la prise en charge de l'acromégalie. *Annales d'Endocrinologie* 70. 2009: e9–e22.
- [35]. Brooke AM, Drake WM. Serum IGF–I levels in the diagnosis and monitoring of acromegaly. *Pituitary.* 2007;10:173–9.

- [36]. Luyck F H, Scheen A J. L'hyperglycémie provoquée par voie orale. Étude de la sécrétion, de la clairance et de l'action de l'insuline, et du rétrocontrôle par les hormones de la contre-régulation. *Immuno-analyse et Biologie spécialisée* 18. 2003:185-190.
- [37]. Barlier A, Vanbellinhen JF, Daly AF, Silvy M, 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.
- [38]. Cazabat L, Libe R, Perlemoine K, Rene-Corail F, 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.
- [39]. Mengat M, Rostom S, Bahiri R, Hajjaj-Hassouni N. Les manifestations rhumatologiques de l'acromégalie. *Rev Mar Rhum* 2013; 26: 8-12.
- [40]. Mestron A, Webb S M, Astorga R, Benito P 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.*, vol.151, no 4. 2004: 439-446.
- [41]. Adénome hypophysaire. Société Française d'Endocrinologie 2010-2018. Article 391. Item 220.
- [42]. Bonneville JF, Cattin F, Bonneville F. Imagerie des adénomes hypophysaires. Elsevier Masson SAS.2009; 38: 84-91.
- [43]. Kreutzer J, Vance M L, Lopes M B, Laws E R. Surgical management of GH secreting pituitary adenomas: an outcome study using modern remission criteria. *J Clin Endocrinol Metab* vol 86, no 9. 2001: 4072-77.

- [44]. Giustina A, Chanson P, Bronstein M D et al. A consensus on criteria for cure of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* vol 95, no 7. 2010 : 3141–3148.
- [45]. Hardy J. History of pituitary surgery. *Neurochirurgie.* 2010 : 358– 362.
- [46]. Kim JH, Hur KY, Lee JH et al. Outcome of Endoscopic Transsphenoidal Surgery for Acromegaly. *World Neurosurgery.* 2017.
- [47]. Gaillard S. Histoire de la chirurgie hypophysaire. *Med Clin Endocrinol Diabète.* Vol 73. 2014.
- [48]. Gaillard S, Dupuy M, Bennis S et al. La chirurgie endoscopique des adénomes hypophysaires. *Correspondances en Métabolismes Hormones Diabètes et Nutrition – Vol. XVI – n°8 2012* : 231–235.
- [49]. Castinetti F, Morange I, Dubois N et al. Does first–line surgery still have its place in the treatment of acromegaly?. *Annales d'Endocrinologie* 70. 2009: 107–112.
- [50]. Castinetti F, Brue T. Radiothérapie et radiochirurgie des adénomes hypophysaires. *Presse Med.* 2009; 38: 133–139.
- [51]. 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(2):800–4.
- [52]. Stevenaert A, Harris A G, Kovacs K, Beckers A. Presurgical octreotide treatment in acromegaly. *Metabolism.* vol 41, no 9, Supplement 2.1992 : 51–58.
- [53]. Beckers A. Effets Antitumoraux des agonistes dopaminergiques et des analogues de la somatostatine. *Med. Thérapeutique Endocrinol.* vol 1, no 2, 1999.

- [54]. Farrall A J. Long-term treatment of acromegaly with pasireotide -- SOM230: results from a phase II extension study / Communication orale de C. Cortet SFE. 2010.
- [55]. Potorac I, Beckers A. Passé et présent de la prise en charge de l'acromégalie et ses complications. Médecine clinique endocrinologie et diabète. 2017 ; N° 90.
- [56]. Lorcy Y. Traitement médical de l'acromégalie. Ann. Endocrinol. 2005; 66, 1: 55-58.
- [57]. Sassolas G, Harris AG, James-Dedier A ant the French SMS 201-995 Acromegaly Study Group. Long Term effects of incremental doses of somatostatin analog SMS 201-995 in 53 acromégalic patients. J Clin Endocrinol Metab 1990; 71: 391-7.
- [58]. Sheppard M C. Primary medical therapy for acromegaly. Clin. Endocrinol. vol 58, no 4. 2003 :387-399.
- [59]. Commission de la transparence de l'HAS. 15-avr-2015.
- [60]. Missana A, Meyer P. Endocrinologie. Rev Med Suisse 2012; 8: 18-22.
- [61]. Attanasio R, Mainolfi A, Grimaldi F, Cozzi R et al. Somatostatin analogs and gallstones: a retrospective survey on a large series of acromégalic patients. J Endocrinol Invest. 2008; 31(8):704-10.
- [62]. Kopchick JJ, Parkinson C, Stevens EC et Trainer PJ. Growth hormone receptor antagonists: discovery, development, and use in patients with acromegaly. Endocr Rev 2002, 23: 623-646.
- [63]. Franck SE, Muhammad A, van der Lely AJ et Neggers SJ. Combined treatment of somatostatin analogues with pegvisomant in acromegaly. Endocrine. 2015.

- [64]. Kasuki L, Vieira Neto L et Gadelha MR. Cabergoline treatment in acromegaly: cons. *Endocrine*. 2014, 46: 220–225.
- [65]. Sandret L, Maison P et Chanson P. Place of cabergoline in acromegaly: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011, 96 : 1327–1335.
- [66]. Sun H, Brzana J, Yedinak C G et al. Factors Associated with Biochemical Remission after Microscopic Transsphenoidal Surgery for Acromegaly. *J Neurol Surg B* 2014;75:47–52.
- [67]. Rados L, Jenni S, et phil EC. Acromégalie: diagnostic et traitement en 2016. *Forum médical suisse* 2016;16(30–31):605–612.
- [68]. Starke RM, Raper DMS, Payne SC et al. Endoscopic vs Microsurgical Transsphenoidal Surgery for Acromegaly: Outcomes in a Concurrent Series of patients Using Modern Criteria For Remission. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98(8):3190–3198.
- [69]. Wang YY, Higham C, Kearney T et al. Acromegaly surgery in Manchester revisited—the impact of reducing surgeon numbers and the 2010 consensus guidelines for disease remission. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012;76:399–406.
- [70]. Wagenmakers M, Netea-Maier RT, van Lindert EJ et al. Results of endoscopic transsphenoidal pituitary surgery in 40 patients with a growth hormone-secreting macroadenoma. *Acta Neurochir*. 2011;153:1391–1399.
- [71]. Jane JA Jr, Starke RM, Elzoghby MA, et al. Endoscopic transsphenoidal surgery for acromegaly: remission using modern criteria, complications, and predictors of outcome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011; 96: 2732–40.

- [72]. Gondim JA, Almeida JP, de Albuquerque LAF, Games E, Schops M, Ferraz T. Pure endoscopic transsphenoidal surgery for treatment of acromegaly: 408 results of 67 cases treated in a pituitary center. *Neurosurg Focus*. 2010;29:E7.
- [73]. Campbell PG, Kenning E, Andrews DW, Yadla S, Rosen M, Evans JJ. Outcomes after a purely endoscopic transsphenoidal resection of growth hormone-secreting pituitary adenomas. *Neurosurg Focus*. 2010;29:E5.
- [74]. Dehdashti AR, Ganna A, Karabatsou K, Gentili F. Pure endoscopic endonasal approach for pituitary adenomas: early surgical results in 200 patients and comparison with previous microsurgical series. *Neurosurgery*. 2008;62:1006–1015; discussion 1015–1017.
- [75]. 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.
- [76]. Barrande G, Pittino-Lungo M, Coste J, et al. Hormonal and metabolic effects of radiotherapy in acromegaly: longterm results in 128 patients followed in a single center. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000; 85:3779–85.
- [77]. Yang I, Kim W, De Salles A, Bergsneider M. A systematic analysis of disease control in acromegaly treated with radiosurgery. *Neurosurg Focus* 2010;29:E13.
- [78]. 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.

- [79]. Kasuki L, Wildemberg LE, Gadelha MR. Personalized medicine in the treatment of acromegaly. *European Society of Endocrinology* 2018.
- [80]. Grasso LS, Pivonello R, Colao A. Somatostatin analogs as a first-line treatment in acromegaly: when is it appropriate?. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2012. 19:288-294.
- [81]. Colao A, Auriemma RS, Lombardi G et Pivonello R. Resistance to somatostatin analogs in acromegaly. *Endocr Rev* 2011, 32: 247-271.
- [82]. Colao A, Pivonello R, Auriemma RS et al. Predictors of tumor shrinkage after primary therapy with somatostatin analogs in acromegaly: a prospective study in 99 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2006, 91: 2112-2118.
- [83]. Debono M and Newell-Price J. New formulations and approaches in the medical treatment of acromegaly. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes et Obesity* 2010. 17:350-355.
- [84]. Attanasio R, Mainolfi A, Grimaldi Fet al. Somatostatin analogs and gallstones: a retrospective survey on a large series of acromegalic patients. *J Endocrinol Invest* 2008; 31(8):704-10.
- [85]. Wildemberg LE et Gadelha MR. Pasireotide for the treatment of acromegaly. *Expert Opin Pharmacother* 2016. 17: 579-588.
- [86]. Gatto F, Feelders RA, Franck SE et al. In Vitro Head-to-Head Comparison Between Octreotide and Pasireotide in GH-Secreting Pituitary Adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2017; 102: 2009-2018.
- [87]. Gadelha MR, Bronstein MD, Brue T et al. Pasireotide versus continued treatment with octreotide or lanreotide in patients with inadequately controlled acromegaly (PAOLA): a randomised, phase 3 trial. *The Lancet Diabetes & Endocrinology* 2014, 2: 875-884.

- [88]. Colao A, Bronstein MD, Freda P et al. Pasireotide versus octreotide in acromegaly: a head-to-head superiority study. *J Clin Endocrinol Metab* 2014, 99: 791–799.
- [89]. Henry RR, Ciaraldi TP, Armstrong D et al. Hyperglycemia associated with pasireotide: results from a mechanistic study in healthy volunteers. *J Clin Endocrinol Metab* 2013, 98: 3446–3453.
- [90]. Katznelson L, Laws ER, Melmed S et al. Acromegaly: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2014, 99: 3933–3951.
- [91]. Giustina A, Chanson P, Kleinberg D et al. Expert consensus document: A consensus on the medical treatment of acromegaly. *Nat Rev Endocrinol* 2014, 10: 243–248.
- [92]. Neggers SJ, Franck SE, de Rooij FW et al. Long-term efficacy and safety of pegvisomant in combination with long-acting somatostatin analogs in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2014, 99: 3644–3652.
- [93]. Kasuki L, Machado EO, Ogino LL et al. Experience with pegvisomant treatment in acromegaly in a single Brazilian tertiary reference center: efficacy, safety and predictors of response. *Arch Endocrinol Metab* 2016, 60: 479–485.
- [94]. Marazuela M, Lucas T, Alvarez-Escola C et al. Long-term treatment of acromegalic patients resistant to somatostatin analogues with the GH receptor antagonist pegvisomant: its efficacy in relation to gender and previous radiotherapy. *Eur J Endocrinol* 2009, 160: 535–542.
- [95]. Franck SE, Muhammad A, van der Lely AJ et Neggers SJ. Combined treatment of somatostatin analogues with pegvisomant in acromegaly. *Endocrine* 2015 Dec 10 Epub ahead of print.

- [96]. Sandret L, Maison P & Chanson P. Place of cabergoline in acromegaly: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2011, 96 : 1327–1335.
- [97]. Holdaway IM, Rajasoorya C. Epidemiology of acromegaly. *Pituitary*; 1999; 2: 29–41.
- [98]. Pivonello R, Auriemma RS, Grasso LFS et al. Complications of acromegaly: cardiovascular, respiratory and metabolic comorbidities. *Pituitary*. 2017 ;20 :46–62.
- [99]. Maione L, Brue T, Beckers A et al. Changes in the management and comorbidities of acromegaly over three decades. *European Society of Endocrinology* 2017.
- [100]. Ayuk J, Clayton RN, Holder G et al. 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.
- [101]. Holdaway IM, Rajasoorya RC, Gamble GD. Factors influencing mortality in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*; 2004; 89: 667–74.
- [102]. Melmed S. Acromegaly and cancer: not a problem? *J Clin Endocrinol Metab*.2001; 86: 2929–34.
- [103]. Biermasz NR, van Thiel SW, Pereira AM, Hoftijzer HC, van Hemert AM, Smit JW, et al. Decreased quality of life in patients with acromegaly despite long-term cure of growth hormone excess. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 5369–76.