

Mémoire de fin d'études

Pour L'obtention du Diplôme National de Spécialité

Option : Neurochirurgie

Intitulé

LA PRISE EN CHARGE MULTIMODALE DES ACROMEGALIES

Préparé par :

Docteur SAYORE CHRISTINE MILÉNA

Encadré par :

Professeur ABDESSAMAD EL OUAHABI

Année 2021

DEDICACES

A tous nos maîtres

Qui nous ont guidés avec bienveillance et compréhension pour l'acquisition du savoir nécessaire à l'exercice de notre profession. Nous espérons être dignes de leurs confiances et à la hauteur de leurs attentes Veuillez trouver ici, l'expression de notre dévouement, notre reconnaissance et notre grande gratitude.

PLAN

INTRODUCTION	1
GENERALITES	3
I/ LA REGION SELLAIRE	4
1. Anatomie descriptives et rapports.....	4
1.1 Anatomie	4
1.2 Rapports.....	6
1.2.1 Rapports vasculaires	6
1.2.2 Rapports nerveux.....	7
1.2.3 Rapports osseux, liquidiens et méningés	10
2. Approches chirurgicales	11
2.1. Les voies trans-sphénoïdales	11
2.1.1.La voie microchirurgicale endonasale.....	11
2.1.2. L'approche endoscopique endonasale	17
2.2 Les abords intracrâniens	25
II/ DIAGNOSTIC DE L'ACROMEGALIE	25
II.1. Diagnostic clinique.....	25
II.1.1. le syndrome tumoral	25
a) Des céphalées	25
b) Des troubles visuels	26
II.1.2. Le syndrome dysmorphique	26
II.1.3. Les formes cliniques	30
II.2. Diagnostic Biologique	31
II.3 Diagnostic radiologique.....	33
II.3.1 Examens de première intention	33
II.3.1.1. IRM initiale	33

II.3.1.2 Autres examens initiaux.....	37
II.3.2. Calcul des volumes.....	37
II.3.3 Imagerie peropératoire (IRM en salle d'opération).....	37
III. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DE L'ACROMEGALIE.....	37
III .1 BUTS.....	37
III.2. Moyens et indications.....	38
III.2.1. Place de la chirurgie	38
III.2.2. Place du traitement médical.....	38
A . Les agonistes dopaminergiques.....	38
B. les analogues de la somatostatine (AS)	39
C. L'antagoniste de la GH.....	39
III.2.3. Place de la radiothérapie et de la Radiochirurgie.....	40
IV. SURVEILLANCE ET EVOLUTION.....	41
PARTIE PRATIQUE	42
INTRODUCTION.....	43
MATERIELS ET METHODES.....	45
A/ LIEU D'ETUDE.....	46
B/ TYPE D'ETUDE	46
C/ CRITERES D'INCLUSION.....	46
D/ CRITERES D'EXCLUSION	46
E/ PERIODE D'ETUDE.....	46
F/ PARAMETRES RELEVÉS.....	46
G/ ANALYSE STATISTIQUE.....	47
RESULTATS	48
I/ EPIDEMIOLOGIE DEMOGRAPHIQUE	49
1. L'âge	49
2. Le sexe	50

3. Délai diagnostic	50
4. Les circonstances de découverte.....	50
II/ DONNEES CLINIQUES	51
III/ DONNEES PARACLINIQUES.....	54
A. Bilan biologique	54
1. Axe prolactinique	56
2. Axe corticotrope.....	56
3. Axe thyroïdote	56
4. Axe gonadotrope.....	56
5. La post-hypophyse	56
B. Bilan radiologique	57
1. Bilan de localisation	57
2. Le bilan d'extension réalisé.....	62
C. Bilan ophtalmologique	62
IV/ DONNEES THERAPEUTIQUES	63
A. La PEC chirurgicale et radiochirurgicale	63
1/ Chirurgie.....	63
2/ Radiochirurgie	65
3/ Biologie post-opératoire	68
B. Le traitement médical.....	69
C. Analyse histologique et immuno-histochimique.....	70
V/ DONNEES EVOLUTIVES PRECOCES ET A LONG-TERME.....	71
A. Post-opératoire immédiat	71
1. Comparatifs selon les complications.....	72
2. Comparatifs par rapport à la qualité d'exérèse	74
3. Comparatifs par rapport au contrôle biologique et au contrôle tumoral	76
B. Évolution à long terme	79

DISCUSSION	81
I/ LES FACTEURS ÉPIDÉMIOLOGIQUES	82
II/ DONNEES CLINIQUES ET PARACLINIQUES	83
III/ LA PRISE EN CHARGE MULTIMODALE	87
1. La chirurgie	87
a) Chirurgie de réduction tumorale	88
b) La chirurgie de seconde intention.....	89
c) Comparatif des résultats des techniques chirurgicales (endoscopie versus microchirurgie) dans l'acromégalie	90
d) Effet de la chirurgie sur le contrôle des complications métaboliques de l'acromégalie	91
2. Le traitement médical.....	92
3. Traitement chirurgical versus traitement médical	93
4. La radiochirurgie.....	95
5. La radiothérapie	97
IV/ LES LIMITES DE NOTRE ETUDE	99
CONCLUSION	103
RESUMES	105
BIBLIOGRAPHIE	109

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Anatomie hypophysaire (Netter)

Figure 2 : Vascularisation hypophysaire (Netter)

Figure 3 : L'hypophyse et ses rapports avec le sinus caverneux (Netter)

Figure 4 : L'hypophyse et ses rapports vasculo-nerveux avec les structures environnantes
(Rhoton)

Figure 5 : Rapports vasculo-nerveux de la loge sellaire (Rhoton)

Figure 6 : Rapports osseux de la loge sellaire (Rhoton)

Figure 7 : Installation du patient

Figure 8 : Inspection nasale et latéralisation du cornet médian

Figure 9 : Identification de l'ostium du sphénoïde

Figure 10 : Mobilisation de la cloison nasale

Figure 11 : Ouverture du sphénoïde.

Figure 12 : Suppression du plancher sellaire

Figure 13 : Ouverture de la dure-mère et retrait de l'adénome

Figure 14 : Hémostase

Figure 15 : Reconstruction du plancher sellaire - fermeture.

Figure 16 : Repositionnement de la cloison nasale et du cornet médian.

Figure 17 : méchage

Figure 18 : Installation du patient

Figure 19 : Positionnement de la tête.

Figure 20 : La phase nasale

Figure 21 : Phase nasale: inspection postéro-inférieure.

Figure 21 :Création d'un espace de travail au niveau des cornets inférieurs et moyens.

Figure 22 : Identification du site de l'ostium sphénoïde.

Figure 23 : Visualisation du vomer comme repère médian.

Figure 24 : La phase sphénoïde.

Figure 25 : Ouverture supplémentaire du sinus sphénoïde à l'aide du rongeur.

Figure 26 : Anatomie osseuse intrasphénoïdale.

Figure 27 : Agrandissement de l'ouverture à l'aide du rongeur

Figure 28 : Ouverture de la dure mère.

Figure 29 : Exérèse de la tumeur

Figure 30 : Fermeture.

Figure 31 : Anomalies faciales de l'acromégalie

Figure 32 : Modification des doigts au cours de l'acromégalie

Figure 33 : Modification des pieds au cours de l'acromégalie

Figure 34 : Algorithme du diagnostic biologique de l'acromégalie

Figure 35 : Anatomie de l'hypophyse normale en IRM

Figure 36 : Adénome hypophysaire intra-sellaire latéral gauche

Figure 37 : Classification de Knosp revisitée sur l'invasion du sinus caverneux

Figure 38 : Classification de Hardy selon la taille et l'extension latérale et suprasellaire

Figure 39 : Quelques exemples d'adénomes retrouvés dans notre série

Figure 40 : Exemple de délimitation de dose de l'adénome pendant la radiochirurgie

Figure 41 : Cas d'un patient traité par radiochirurgie

Figure 42 : Cas comparatifs d'un patient traité par radiochirurgie

Figure 43 : Images d'apoplexie pituitaire phase aiguë

Figure 44 : Algorithme de la PEC multimodale des acromégalie

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Résumé des manifestations cliniques de l'acromégalie

Tableau 2 : Les 4 grades d'adénome hypophysaire selon la taille et l'extension

Tableau 3 : Les 3 stades de l'extension supra-sellaire

Tableau 4 : répartition des patients en tranche d'âge

Tableau 5 : Les circonstances de découverte de l'acromégalie dans notre série

Tableau 6 : Signes cliniques liés à l'hypersomatotropisme

Tableau 7 : Signes cliniques liés au syndrome tumoral

Tableau 8 : Nombre des patients en fonction du dosage IGF1

Tableau 9 : Nombre des patients en fonction du dosage de GH

Tableau 10 : Nombre de patients selon le volume tumoral

Tableau 11 : Classification de nos patients selon l'invasion et l'extension selon Hardy

Tableau 12 : Résumé du résultats du champ visuel réalisé chez les patients de notre série

Tableau 13 : Récapitulatif du traitement chirurgical et du traitement adjuvant

Tableau 14 : Comparatifs des différentes voies d'abord transphénoïdales

Tableau 15 : Le traitement médical chez nos patients

Tableau 16 : Complications post-chirurgicales obtenues dans notre série

Tableau 17 : Comparatifs de complications liées à la voie endoscopique endoscopique versus
microscopique

Tableau 18 : Comparatifs de la qualité d'exérèse entre la CTS endoscopique versus VTS
microchirurgicale

Tableau 19 : Comparatifs du contrôle biologique entre la VTS endoscopique versus VTS
microscopique

Tableau 20 : Comparatifs du contrôle tumoral (absence de récurrence tumorale) entre la VTS endoscopique versus VTS microscopique

Tableau 21 : Résumé de l'évolution à long terme de nos patients

Tableau 22 : Récapitulatif des caractéristiques et des modalités thérapeutiques des différents grands registres internationaux d'acromégalie

Tableau 23 : Récapitulatif des taux de rémission des patients acromégales opérés avec et sans traitement Somatostatine en pré-op

Tableau 24 : Traitement médical et chirurgical le quel choisir ?

LISTE DES GRAPHIQUES

Graphique 1: Sur la répartition des patients en fonction des tranches d'âge.

Graphique 2 : Schéma résumant la présentation clinique de nos patients.

Graphique 3 : Tendances du taux des IGF1 en pré et en post opératoire immédiat

Graphique 4 : Analyse histo-immunochimie des acromégalies

LISTE DES ABBREVIATIONS

AVC	: Accidents vasculaires cérébraux
ADH	: Hormone antidiurétique
ACTH	: Hormone adénocorticotrope
FSH	: Hormone folliculo-stimulante
IRM	: Imagerie par résonance magnétique
GH	: (Growth Hormone) Hormone de croissance
GHRH	: Growth Hormone releasing hormone
HPGO	: Hyperglycémie provoquée par voie orale
HTIC	: Hypertension intracrânienne
IGF-1	: Insulin Like Growth Factor-1
LH	: Hormone lutéinisante
LCR	: Liquide céphalorachidien
LCS	: Liquide cérébro-spinal
NA⁺	: Sodium
NEM	: Néoplasie endocrinienne multiple
OC	: Optic canal (canal optique)
PEC	: Prise en charge
PRL	: Prolactine Releasing Hormone
PSA	: Antigène prostatique spécifique
SAS	: Syndrome d'apnée du sommeil
SA ou AS	: Analogues de somatostatine
SRS	: Stereotaxic radiosurgery

TCD	: Tube contourné distal
TRH	: Thyrotropin-Releasing Hormone
TSH	: Thyroid stimulating Hormone
VPP	: Valeur prédictive positive
VPN	: Valeur prédictive négative
VETS	: Voie endoscopique transsphénoïdale
VMTS	: Voie microchirurgicale transsphénoïdale
VTS	: Voie trans-sphénoïdale
III	: Nerf oculomoteur
IV	: Nerf Trochléaire
V	: Nerf trijumeau
VI	: Nerf abducens



INTRODUCTION



La première intervention chirurgicale du Dr HARVEY CUSHING pour l'acromégalie a été réalisée en 1909. Le Dr Cushing a reconnu que l'acromégalie a été produite par un facteur de croissance et pensait que l'hypertrophie de l'hypophyse faisait partie du syndrome et peut-être même en serait l'étiologie (1). Depuis lors, avec les avancées technologiques et de la science notre compréhension de la physiopathologie, du diagnostic et du traitement des acromégalies a été clairement développée.

L'acromégalie est une maladie rare, liée à une hypersécrétion d'hormone de croissance (Growth hormone, GH) à l'origine d'un tableau dysmorphique touchant préférentiellement les extrémités et la face. Lorsque l'hypersécrétion de GH précède la fusion des cartilages de conjugaison, elle conduit à un gigantisme.

La première description médicale de l'acromégalie daterait du XVI^{ième} siècle alors que le nom et l'identification du tableau clinique a été faite pour la première fois par Pierre Marie en 1886 à Paris, considérée comme une hypertrophie singulière non congénitale des extrémités supérieures, inférieures et céphaliques, est une affection rare dont la prévalence varierait entre 40 et 60 millions d'habitants et l'incidence entre 3 à 4 nouveaux cas par millions d'habitants par an. (2)

Nous présentons la prise en charge multimodale de l'acromégalie grâce à l'expérience que nous avons eu sur 50 observations sur une durée de 10 ans à l'hôpital des spécialités de Rabat.



GENERALITES



I/ LA REGION SELLAIRE

1. Anatomie descriptives et rapports

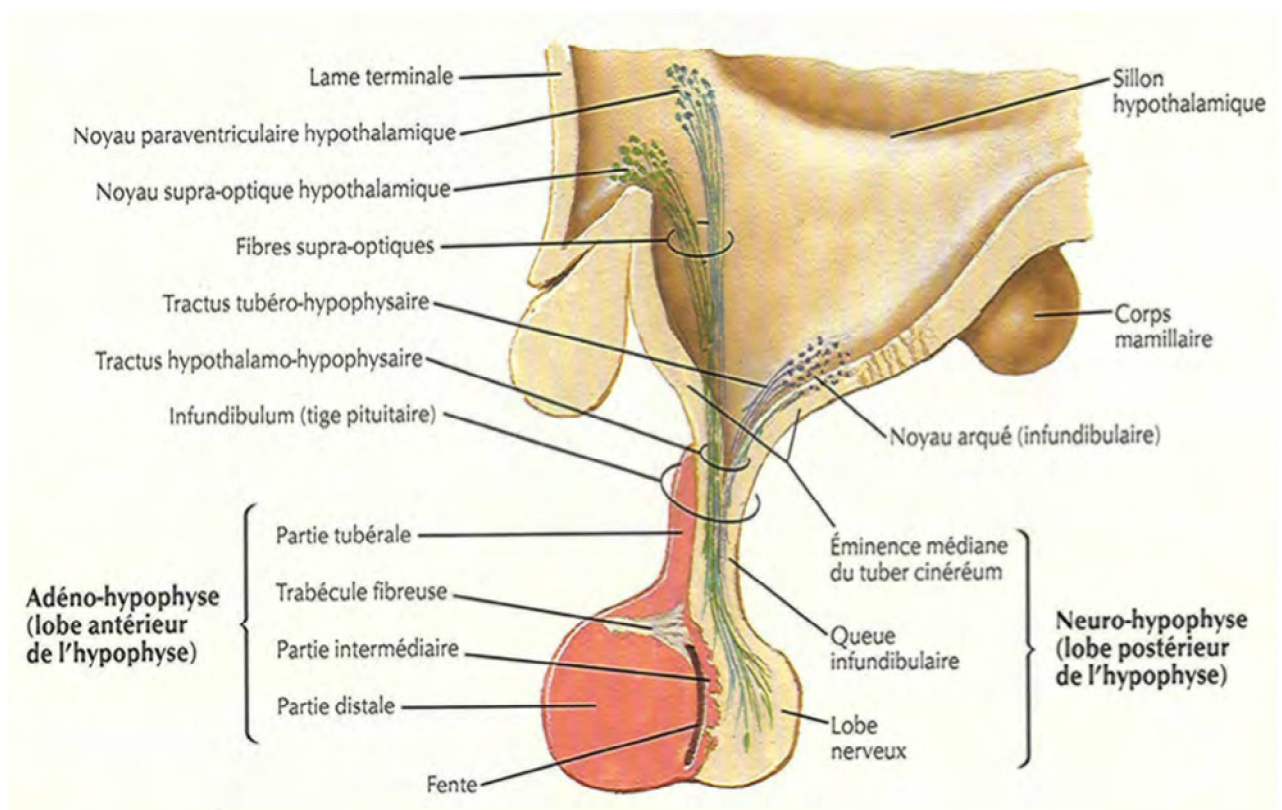
1.1 Anatomie

L'hypophyse appartient au diencephale. Elle est logée dans la selle turcique et est reliée par la tige pituitaire à l'hypothalamus (figure 1). Elle est constituée de deux parties, l'antéhypophyse et la posthypophyse (figure 2). L'antéhypophyse ou adénohypophyse occupe 80% du volume. Elle est formée par la pars anterior, la pars intermedia et la pars tuberalis. Elle s'enroule antéro-latéralement autour de posthypophyse. Les cellules de l'antéhypophyse secrètent les hormones ACTH, GH, TSH, FSH, LH, TSH et la prolactine. La pars intermedia est petite (5% du volume), entre l'adénohypophyse et la neurohypophyse. La posthypophyse ou neurohypophyse occupe 20% du volume. Elle est formée par la pars posterior, le noyau infundibulaire et l'éminence médiane du tuber cinereum.

Les axones de l'hypothalamus traversent l'infundibulum et apportent les hormones à l'antéhypophyse. La vasopressine (ADH) et l'ocytocine sont, elles, transportées depuis l'hypothalamus vers la pars intermedia avant d'être stockées dans la neurohypophyse.

L'antéhypophyse est vascularisée par les artères hypophysaires supérieures, provenant de l'artère carotide interne, par l'intermédiaire du système porte hypophysaire (figure 3). La posthypophyse est vascularisée par les artères hypophysaires inférieures, provenant également de la carotide interne. Mais cette séparation vasculaire est incomplète du fait de la présence d'anastomoses.

Figure 1- Anatomie hypophysaire (Netter)



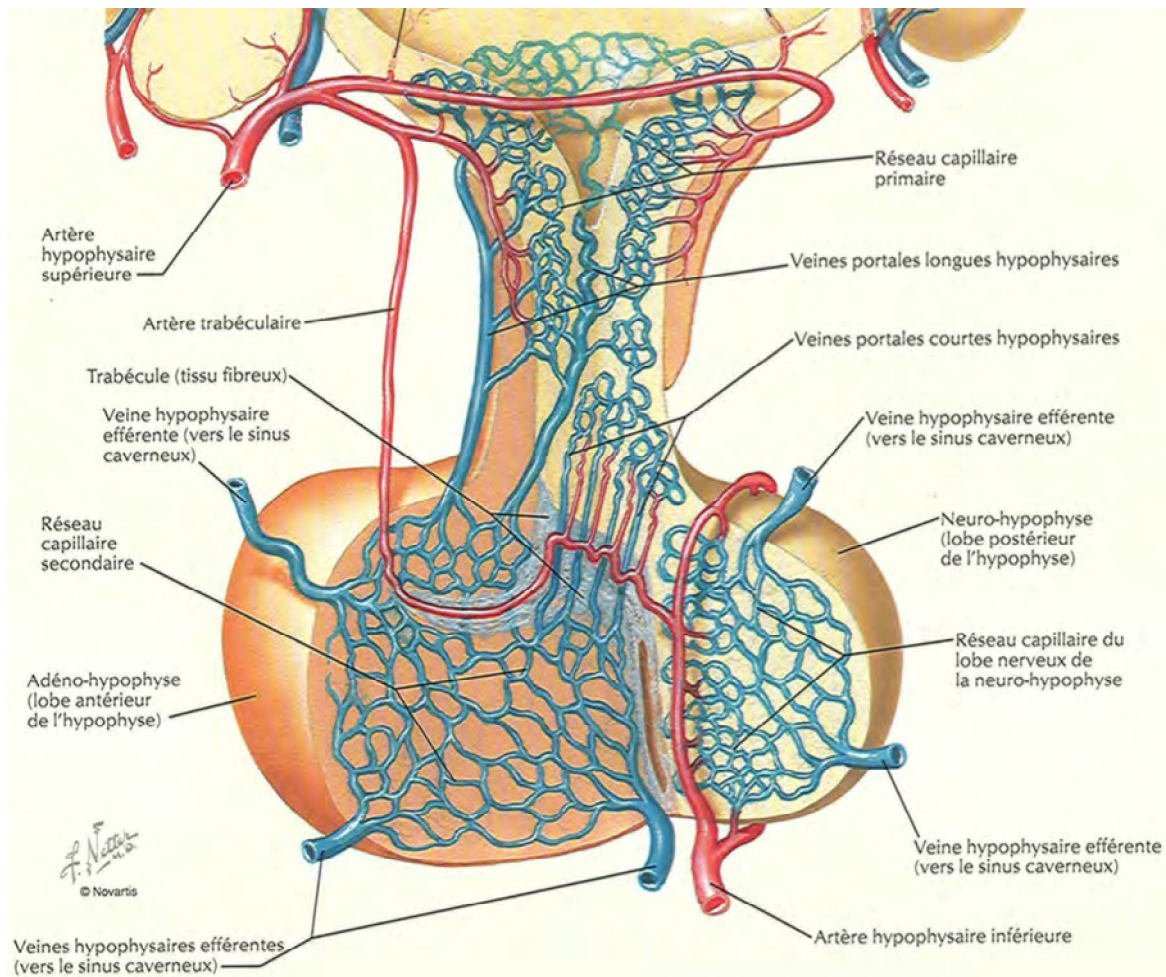
1.2 Rapports

L'hypophyse présente des rapports étroits avec des structures vasculaires, osseuses, nerveuses et liquidiennes.

1.2.1 Rapports vasculaires

Elle est située en dedans des sinus caverneux [figure 4] au sein desquels se trouvent l'artère carotide interne et ses branches (le tronc méningo-hypophysaire, le tronc inféro-latéral et les artères hypophysaires inférieures). Dans la citerne supra-sellaire on retrouve l'artère carotide interne supra-clinoïdienne (donnant l'artère ophtalmique et les artères hypophysaires supérieures) et le polygone de Willis.

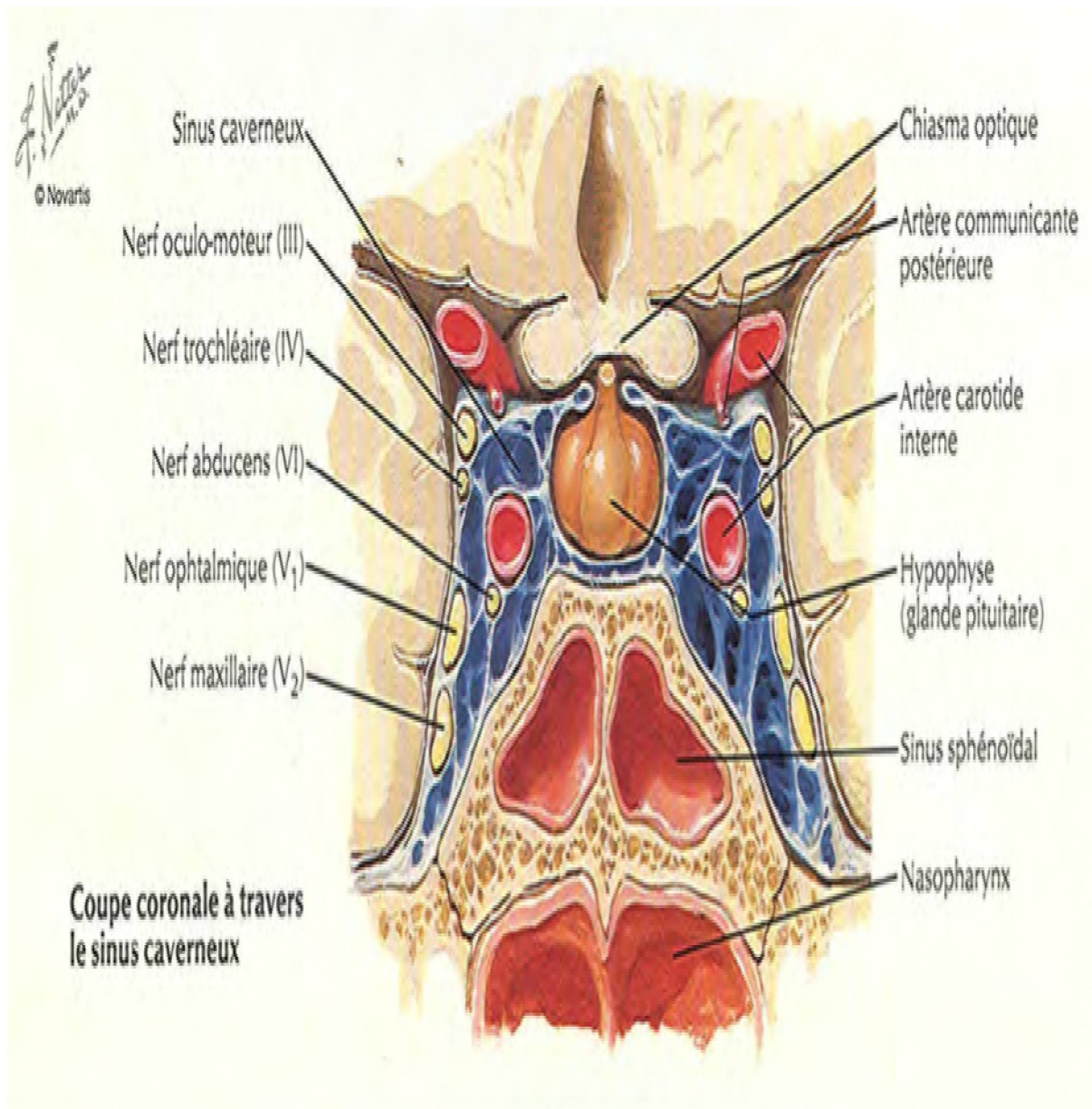
Figure 2 - Vascularisation hypophysaire (Netter)



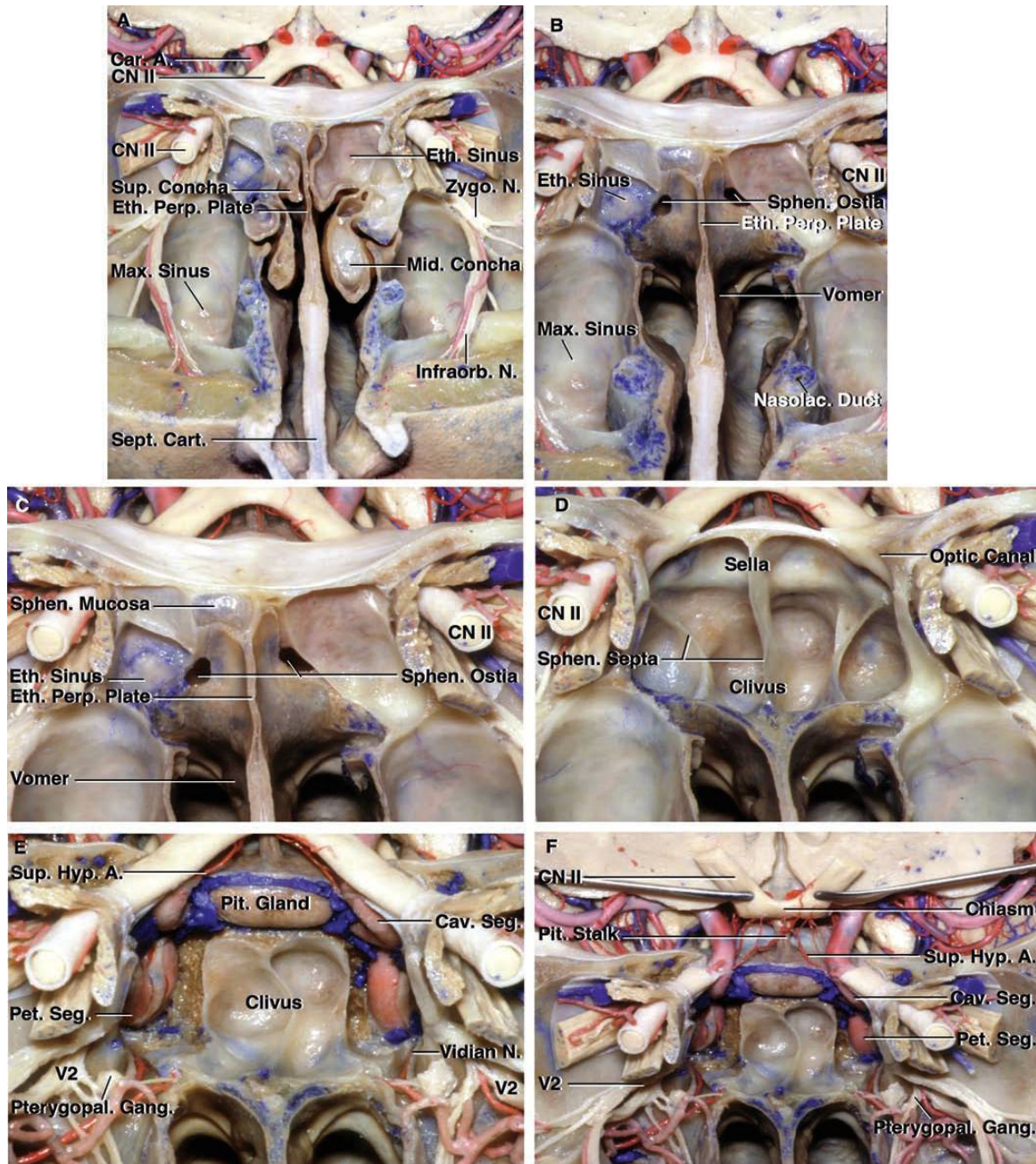
1.2.2 Rapports nerveux

Dans le sinus caverneux se trouvent les nerfs crâniens oculomoteurs (III), trochléaire (IV), trijumeau (V1 et V2, pas le V3) et abducens (VI), ainsi que plexus sympathique (figure 4,5,6). [3]. Le chiasma optique est placé quant 'à lui au-dessus de la glande hypophysaire.

Figure 3 - L'hypophyse et ses rapports avec le sinus caverneux (Netter)

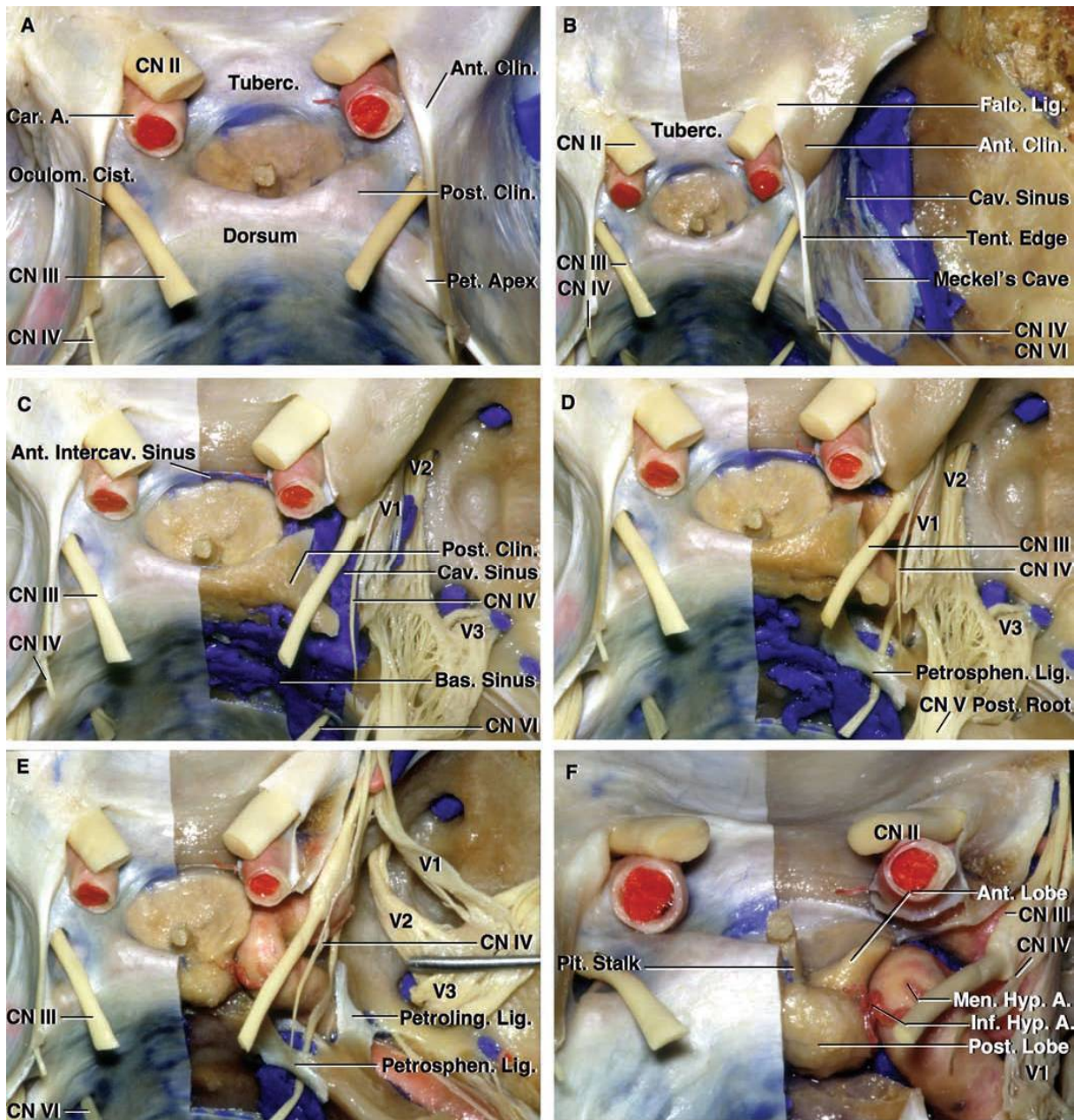


**Figure 4 : l'hypophyse et ses rapports vasculo nerveux avec les structures environnantes
(Rhoton)**



La glande pituitaire est entourée par les sinus caverneux latéralement et un sinus inter caverneux antérieur au-dessus. (F) Les nerfs optiques ont été élevés pour montrer la zone suprasellaire et les relations entre l'apex orbitaire, les canaux optiques, la cavité nasale, la fosse ptérygopalatine et les segments pétreux et intra caverneux de l'artère carotide interne

Figures 5 : Rapports vasculo-nerveux de la loge sellaire (Rhoton)



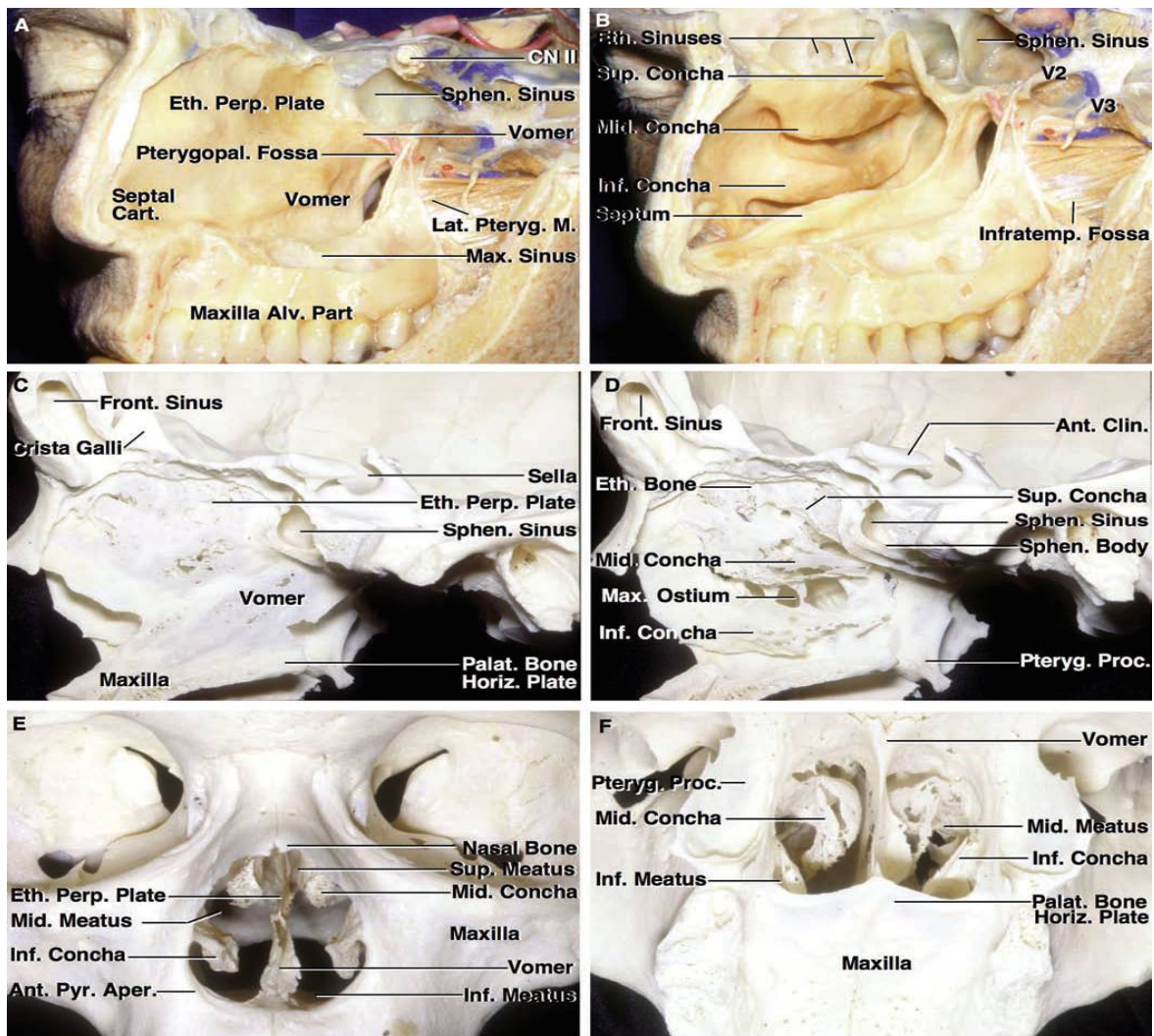
Vue supérieure de la région sellaïre

- A.** La selle turcique est située entre les sinus caverneux. Les nerfs oculomoteurs pénètrent dans le toit du sinus caverneux, où se trouve une citerne étroite autour du nerf.
- B.** Exposition de la fine couche interne de la paroi latérale du sinus et la surface latérale de la grotte de Meckel. Le ligament falciforme, le pli dural s'étend de la crinoïde antérieure au tuberculum.

1.2.3 Rapports osseux, liquidiens et méningés

L'hypophyse est au-dessus du corps du sphénoïde et son sinus sphénoïde (variablement pneumatisé ou cloisonné), les espaces remplis de liquide cérébro-spinal (la citerne supra-sellaire et le récessus optique du 3^{ème} ventricule), la dure-mère au niveau du toit de la selle (diaphragme sellaire) et l'arachnoïde dont la descente est possible à travers le diaphragme sellaire.

Figure 6: rapports osseux de la loge sellaire (Rhoton)



A – D) Comparaison des structures osseuses et muqueuses dans la cloison nasale et des cornets.

(E – F) Relations osseuses le long de la voie trans-sphénoïdale et approches endo-nasales de la selle

Les approches sous-crâniennes sont étendues à l'aide de l'endoscope pour inclure d'autres zones bordant la selle, y compris le sinus caverneux, la loge de Meckel et les parties du crâne antérieur, moyen et postérieur fosses.

2. Approches chirurgicales

2.1. Les voies trans-sphénoïdales

2.1.1. La voie microchirurgicale endonasale:

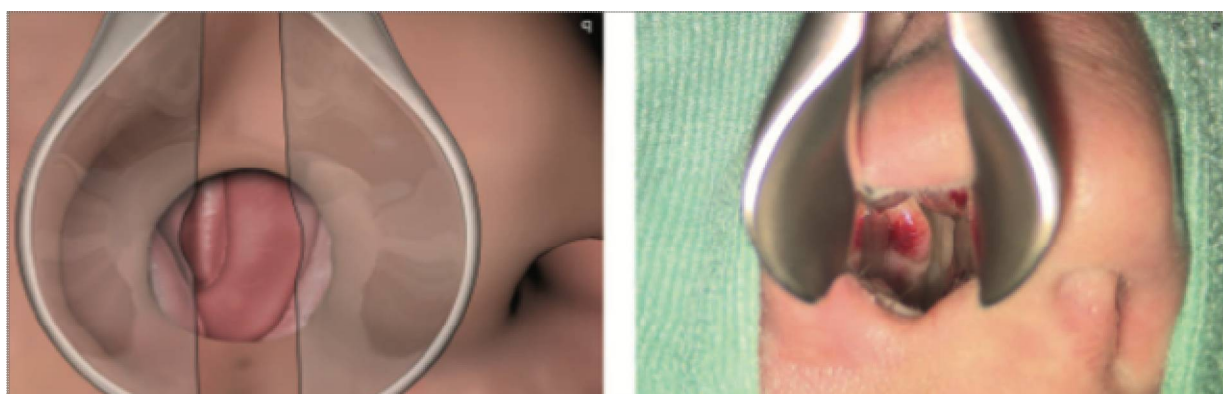
La chirurgie hypophysaire moderne utilisant une approche trans-sphénoïdale pourrait être considérée comme non invasive, car elle utilise les voies nasales et l'anatomie régulière des sinus pour atteindre la selle. Un traitement réussi nécessite que le chirurgien se dirige vers la selle et visualise la lésion à travers un couloir relativement étroit avec un minimum de dommages aux tissus environnants, tout en enlevant la tumeur aussi complètement que possible. Ainsi, une connaissance approfondie de l'anatomie nasale et de ses variations est cruciale.

Figure 7 : Installation du patient



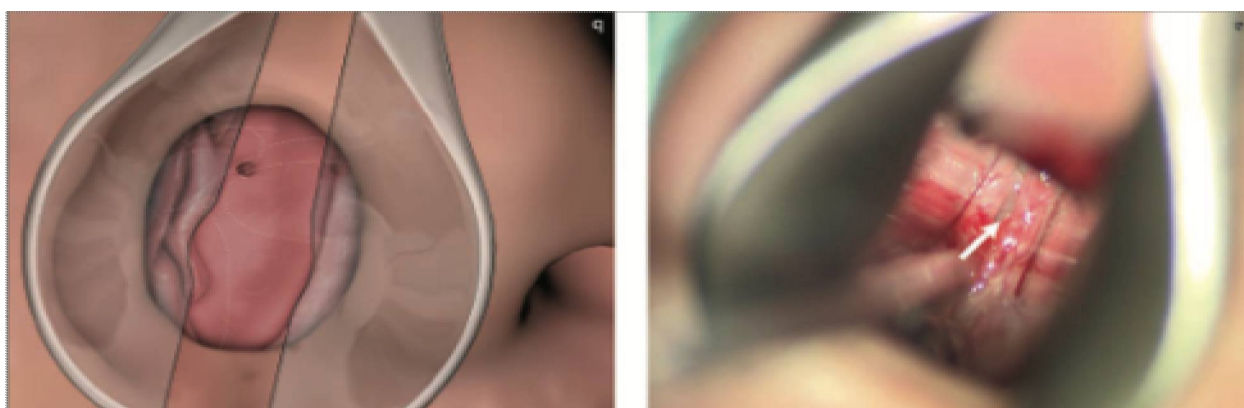
Décubitus dorsal strict, tête au zénith légèrement inclinée pour aborder la selle de façon verticale. Le plan de la table est incliné pour élever le niveau de la tête du patient au-dessus de son cœur, afin de réduire les saignements veineux. La position du chirurgien devant le patient

Figure 8 : Inspection nasale et latéralisation du cornet médian.



Après inspection de la cavité nasale, le cornet central est identifié comme le repère et est latéralisé avec le spéculum. Pour s'assurer que l'orientation est correcte, une radioscopie, un guidage d'image ou une orientation via l'anatomie nasale peuvent être utilisés. Les choanes peuvent être visualisées comme la structure la plus inférieure pour guider vers la paroi sphénoïdale antérieure et vers l'ostium sphénoïde.

Figure 9: Identification de l'ostium du sphénoïde



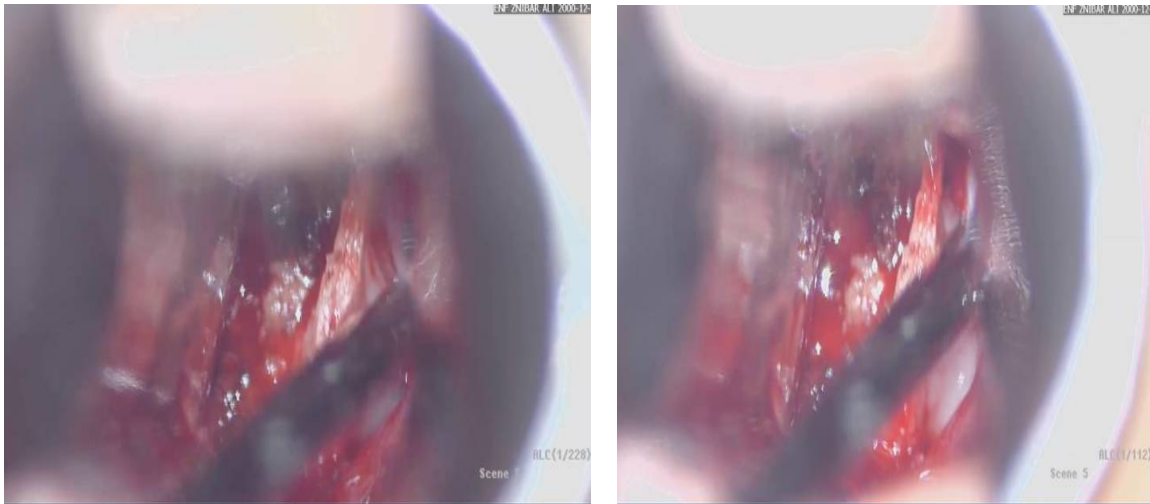
L'orientation du spéculum nasal ne doit pas dépasser un angle de 20 ° par rapport au palais osseux.

L'ostium du sphénoïde (marqué d'une flèche) est trouvé et inspecté.

La dissection muqueuse est réalisée à partir de l'ostium en direction caudale, y compris la coagulation de la membrane muqueuse septale et l'identification du cartilage et du vomer.

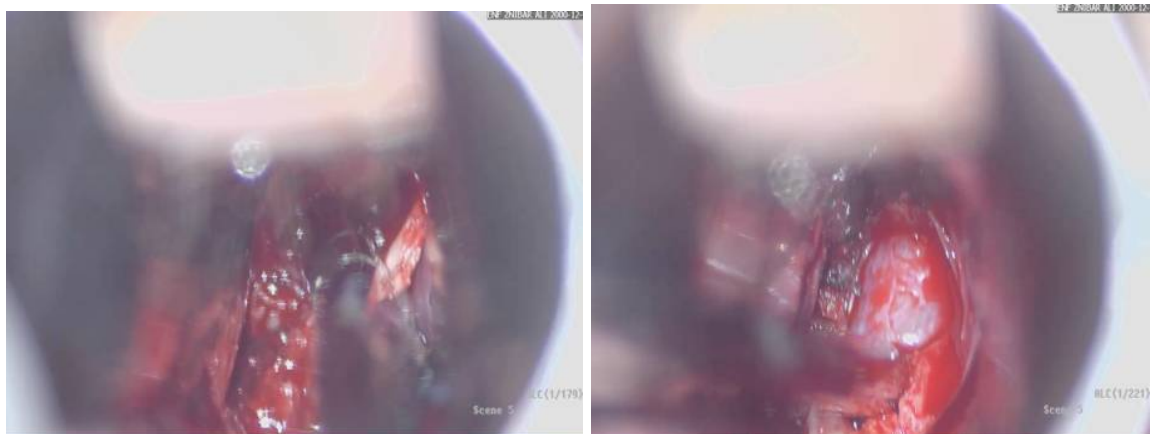
Si une fuite de LCR a été observée pendant la chirurgie, un drain lombaire est placé au niveau de L4 / L5 immédiatement après la chirurgie et maintenu en place pendant 3 à 5 jours. Un drainage quotidien de 120 ml de LCR est recommandé.

Figure 10 : Mobilisation de la cloison nasale.



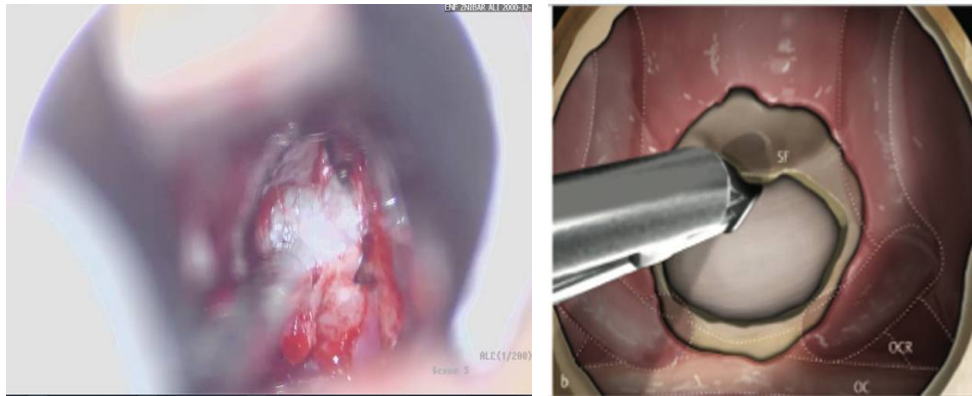
Comme le septum est maintenant mobilisé à partir de sa couche muqueuse, le spéculum est utilisé pour relever le vomer. De plus, l'ostium sphénoïde controlatéral devient visible.

Figure 11 : Ouverture du sphénoïde.



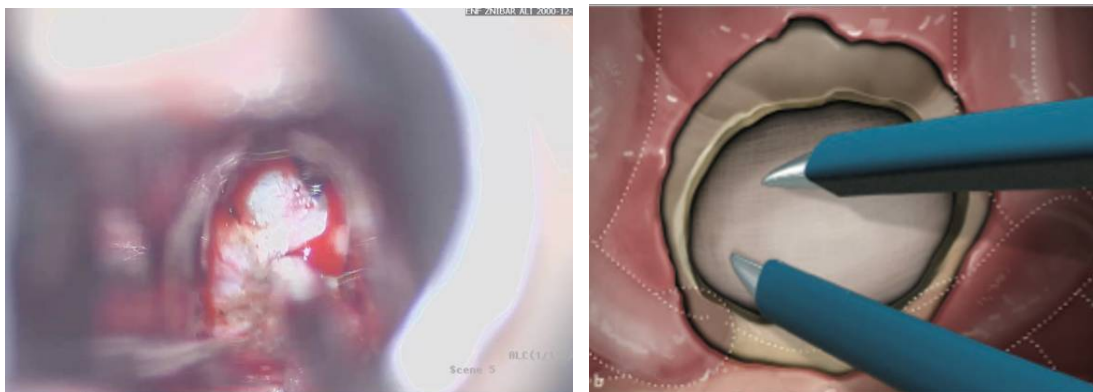
Ouverture du sinus sphénoïdal à l'aide de Kerison. L'extension latérale de l'approche conduit souvent à des saignements des branches de l'artère sphéno-palatine, qui peuvent être facilement contrôlées par la coagulation bipolaire.

Figure 12 : Suppression du plancher sellaïre



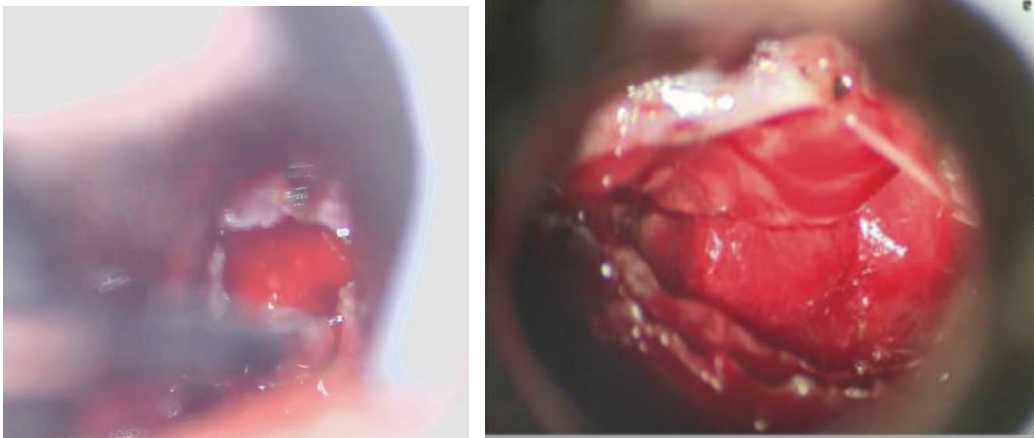
Le plancher complet de la selle est visualisé et réséqué. Notez que l'ouverture doit être adaptée à la taille de l'adénome. L'ouverture latérale du plancher sellaïre devrait s'étendre jusqu'au sinus caverneux, qui peut être identifié à la fois par sa couleur bleuâtre et souvent par une crête durale. L'artère carotide est située juste latéralement. Crânialement, il est recommandé de laisser un petit rebord osseux pour couvrir la réflexion durale pour éviter les fuites de LCR.

Figure 13 : Ouverture de la dure mère et retrait de l'adénome



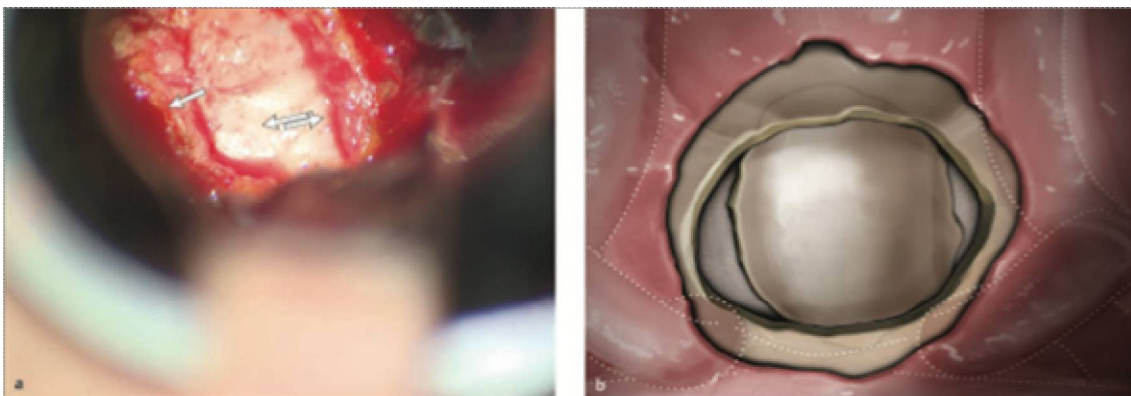
Après la coagulation bipolaire, la dure-mère est ouverte. Habituellement, la pulsation cérébrale poussera le tissu de l'adénome grisâtre vers l'ouverture. Des curettes émoussées sont utilisées pour disséquer la tumeur et un mouvement antérograde des instruments vers les structures sellaïres est appliqué. Il est recommandé de commencer la dissection de l'adénome en bas puis de procéder latéralement. Dans les tumeurs infiltrantes, le côté non infiltré est disséqué en premier, car l'ouverture du sinus caverneux provoque un saignement veineux.

Figure 14 : Hémostase.



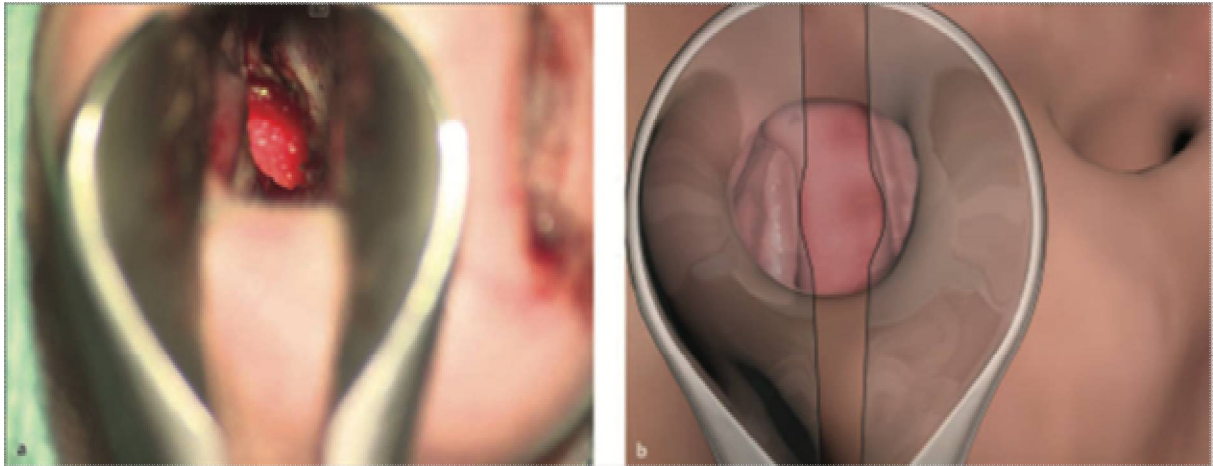
Le diaphragme sellaire est visible bombant dans la cavité. L'hémostase peut être obtenue par coagulation bipolaire si nécessaire. Le sang suintant du sinus caverneux est facilement arrêté avec de petits morceaux de Surgicel placés latéralement de chaque côté de la sella. Une compression temporaire avec des cotonsoïdes et /ou une élévation de la tête peut être nécessaire.

Figure 15 : Reconstruction du plancher sellaire - fermeture.



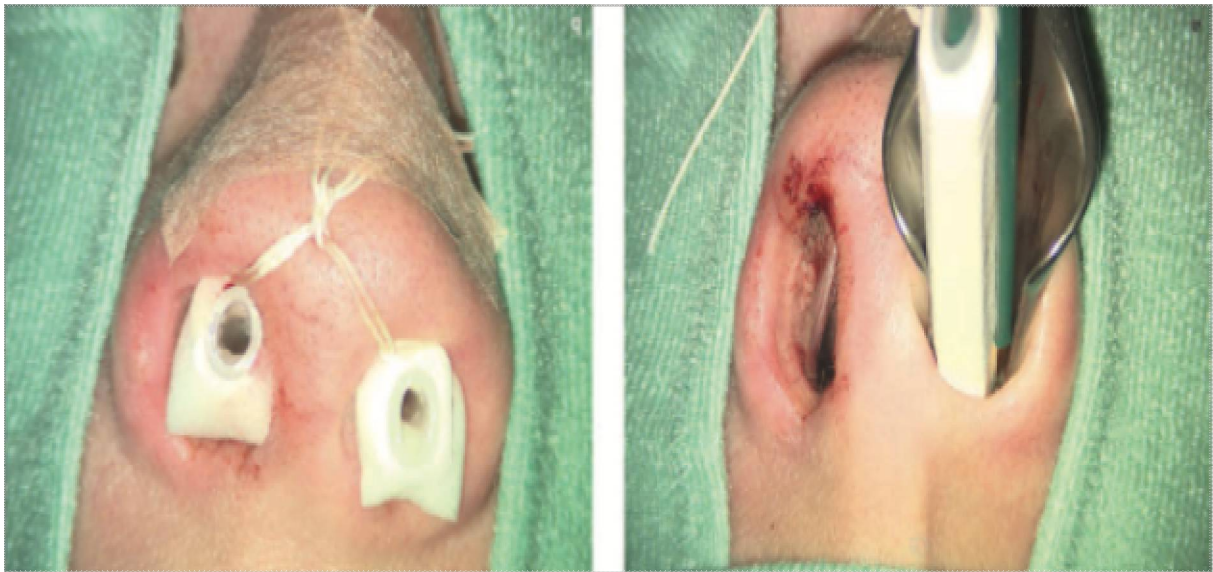
Les méthodes de reconstruction et de fermeture du plancher sellaire font encore débat et vont de l'absence de fermeture spécifique (en l'absence de fuite de LCR en peropératoire) à l'utilisation systématique de graisse sous-cutanée de l'abdomen ou du fascia lata. Renforcé à la colle biologique et le morceau d'os est imbriqué avec l'os du plancher du de la selle pour obtenir un contrefort robuste et maintenir les matériaux appliqués en place.

Figure 16 : Repositionnement de la cloison nasale et du cornet médian.



Après le retrait du spéculum, le septum est repositionné médialement et inspecté méticuleusement. Enfin, le cornet médian est repositionné afin d'éviter un évidement artificiel avec accumulation de sang et d'exsudat muqueux.

Figure 17 : Méchage



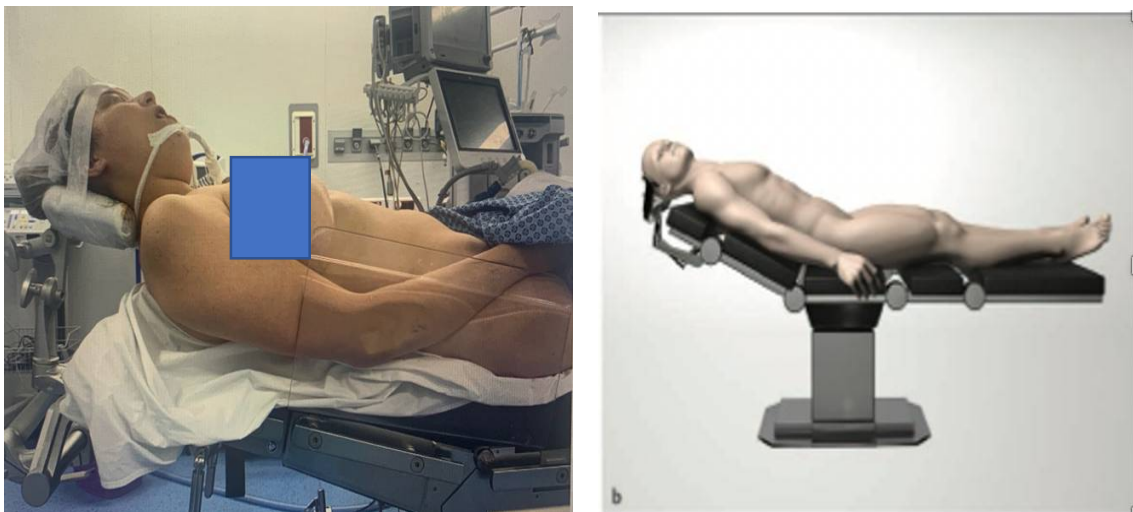
Enfin, deux tamponnades tubulaires peuvent être utilisées pour un emballage nasal doux pour empêcher le sang de suinter de la muqueuse nasale. Ceux-ci sont placés à l'aide du spéculum et restent pendant environ 24 heures.

2.1.2. L'approche endoscopique endonasale:

Chez tous les patients subissant une chirurgie endonasale endoscopique, un scanner cérébral avec fenêtre osseuse et une IRM (en l'absence de contre-indication) sont obtenus. La fluoroscopie n'est jamais utilisée et la neuro-navigation n'est pas une routine.

La navigation n'est généralement pas nécessaire pour les approches standard de la selle et de la base antérieure du crâne lorsque les sinus sont bien pneumatisés. Elle n'est utilisée que dans pour les conchabullosa, dans les kissing carotides, dans les extensions vers le clivus et les sinus caverneux et dans les cas récidives lorsque les points de repère ne sont pas faciles à voir.

Figure 18 : Installation du patient.



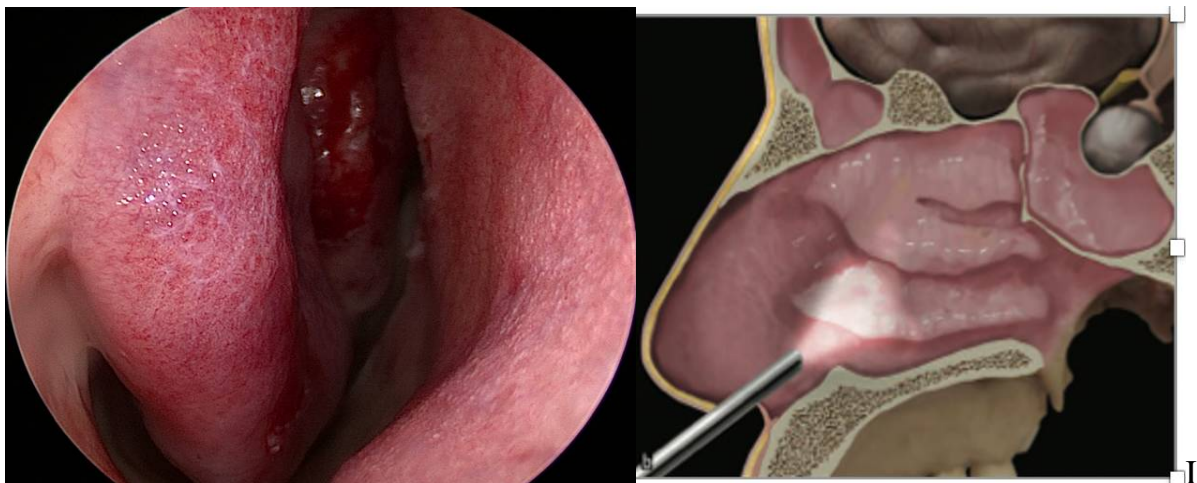
La position du patient est couchée sur le dos avec le dos surélevé jusqu'à 30 ° pour réduire la pression veineuse dans le sinus caverneux. Les bras sont placés sur les côtés du patient. En plus de la préparation du nez et de la cavité nasale de la xylocaïne naphazolinée, la région périombilicale est désinfectée au cas où une greffe de graisse serait nécessaire. Avant le drapage, des cotonneux imbibés d'épinéphrine 1/1000 sont placés dans les deux cavités nasales pour assurer une bonne décongestion de la muqueuse.

Figure 19 : Positionnement de la tête



Le cou est légèrement incliné vers la gauche et la tête, fixée dans une pince de Mayfield, est légèrement étendue et tournée vers le chirurgien.

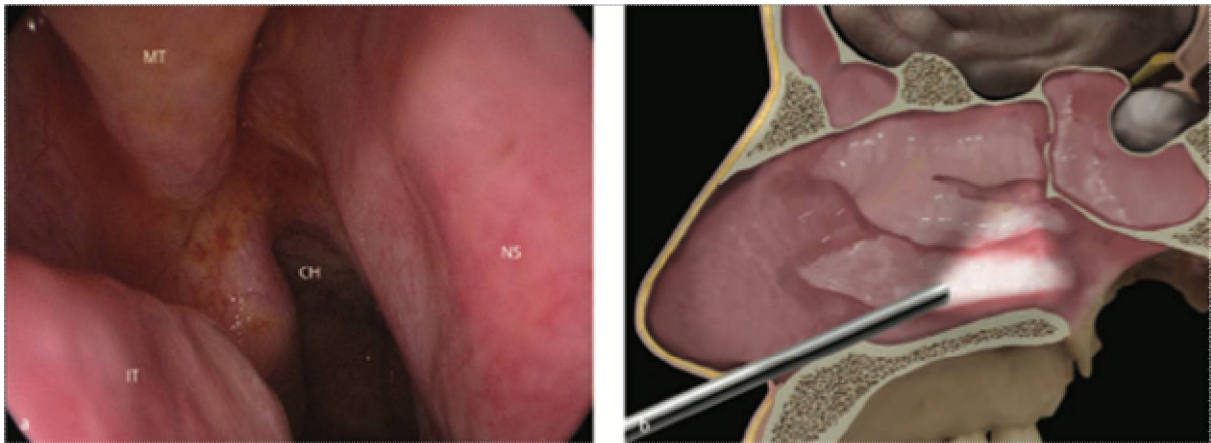
Figure 20 : La phase nasale



Inspection des cornets inférieurs et moyens. Approche initiale par la narine droite.

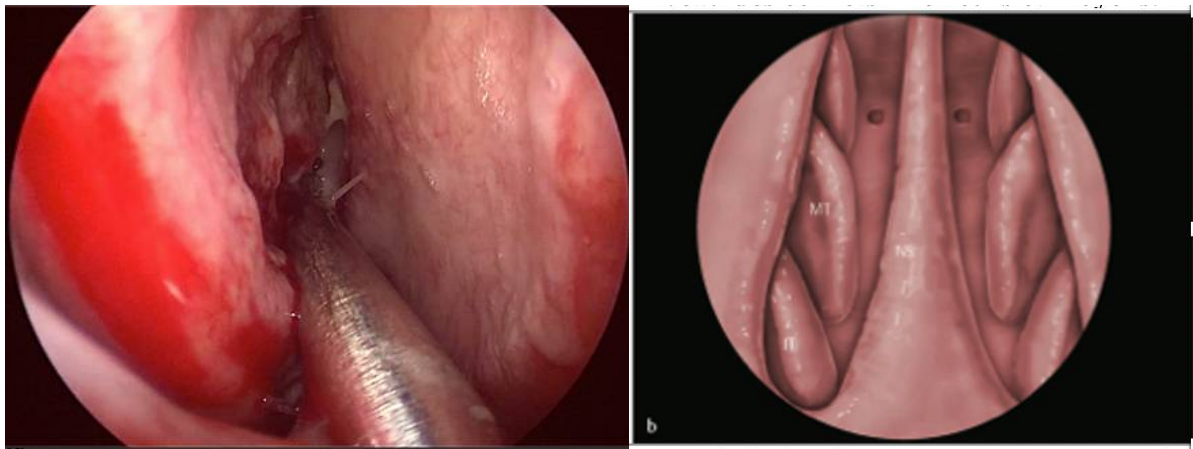
Inspection du cornet inférieur (IT) et moyen (MT) et de la cloison nasale (NS)

Figure 21 : Phase nasale: inspection postéro-inférieure.



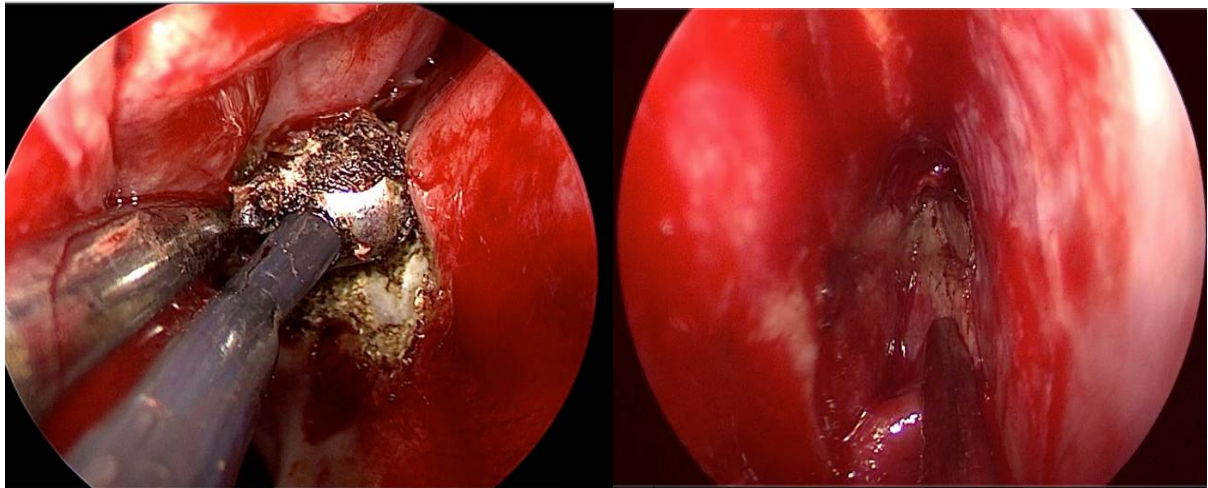
Inspection de la partie postéro-inférieure de la cavité nasale. Identification du choane (CH), du cornet moyen (MT), du cornet inférieur (IT) et de la cloison nasale (NS).

Figure 21 :Création d'un espace de travail au niveau des cornets inférieurs et moyens.



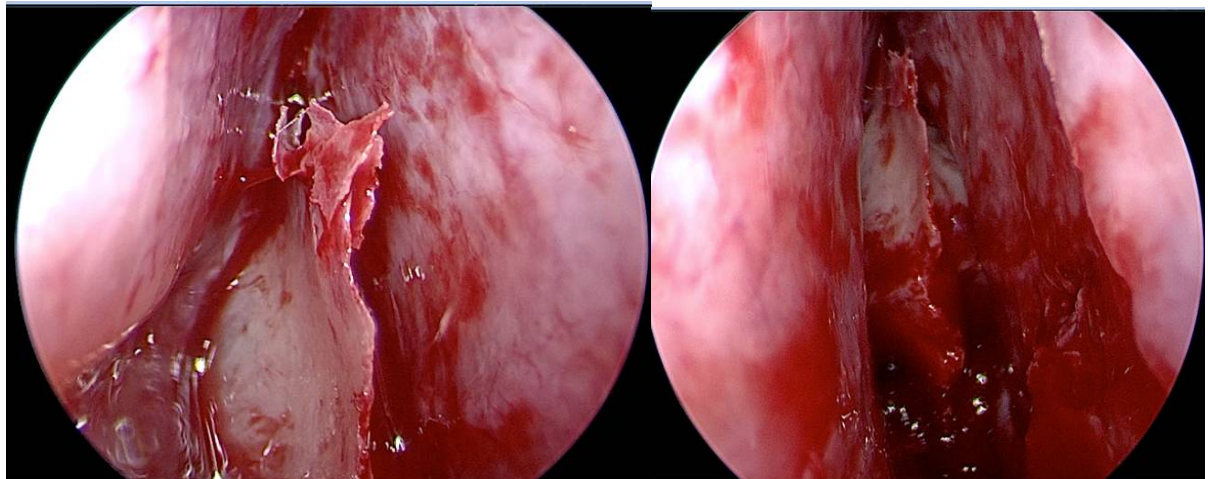
Le cornet central et le cornet inférieur sont poussés latéralement à l'aide d'un dissecteur pour créer un espace de travail. Un cotonoïde peut être placé entre le cornet inférieur et moyen et la cloison nasale pour protéger la muqueuse.

Figure 22 : Identification du site de l'ostium sphénoïde.



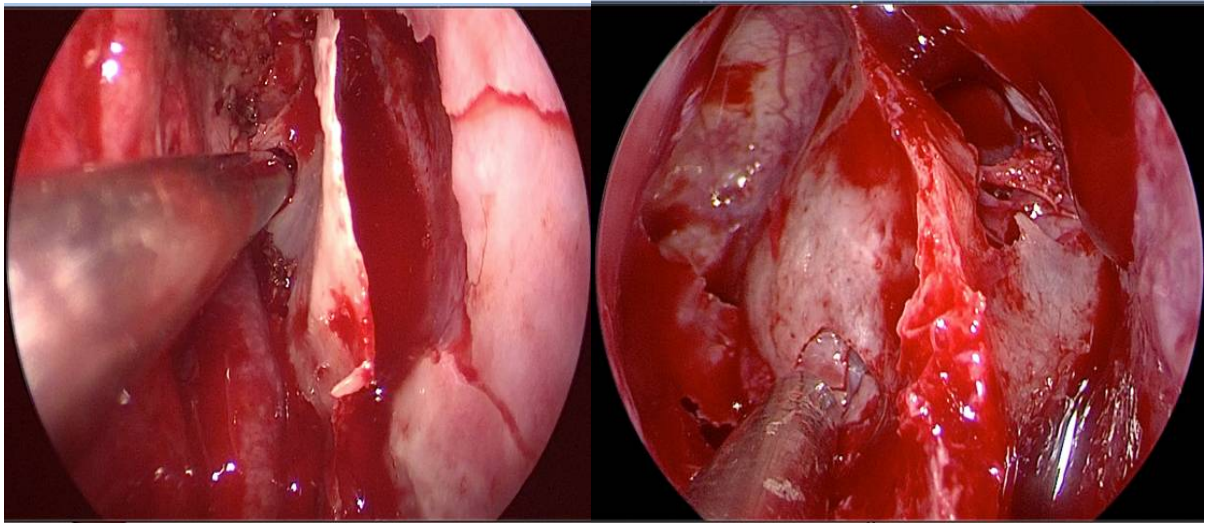
Environ 1,5 cm au-dessus du choane, l'ostium sphénoïde peut parfois être identifié. Cependant, il peut être complètement recouvert de muqueuse. Ce point est le repère pour accéder à la cavité sphénoïde. Une perforation émoussée ouvre le sinus sphénoïde. La muqueuse devant le sinus sphénoïde est coagulée jusqu'à l'ostium sphénoïde (1 cm) avec un dispositif d'aspiration-coagulation monopolaire, ainsi que la partie dorsale de la cloison nasale.

Figure 23 : Visualisation du vomer comme repère médian.



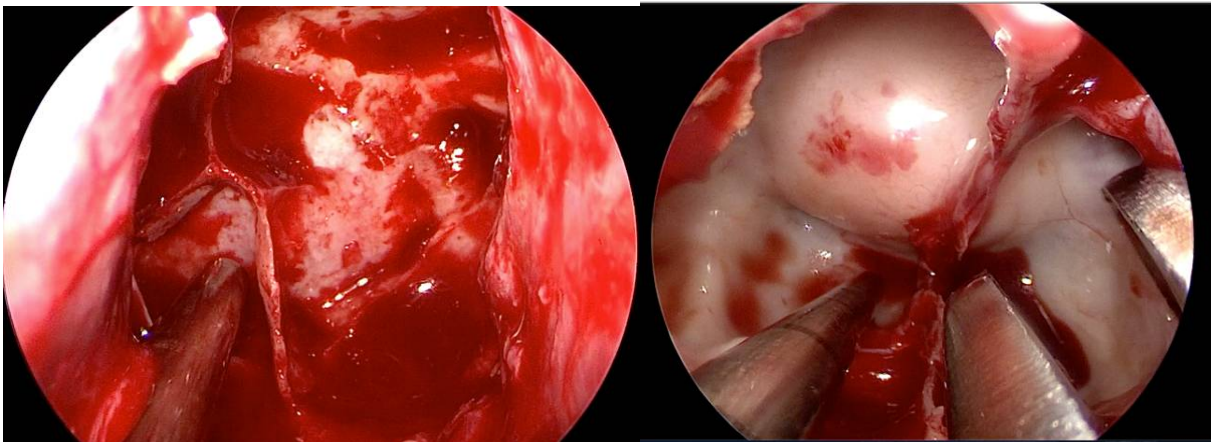
Le vomer (Vo) apparaît et est un repère fiable pour la ligne médiane en chirurgie endoscopique et microscopique.

Figure 24: La phase sphénoïde.



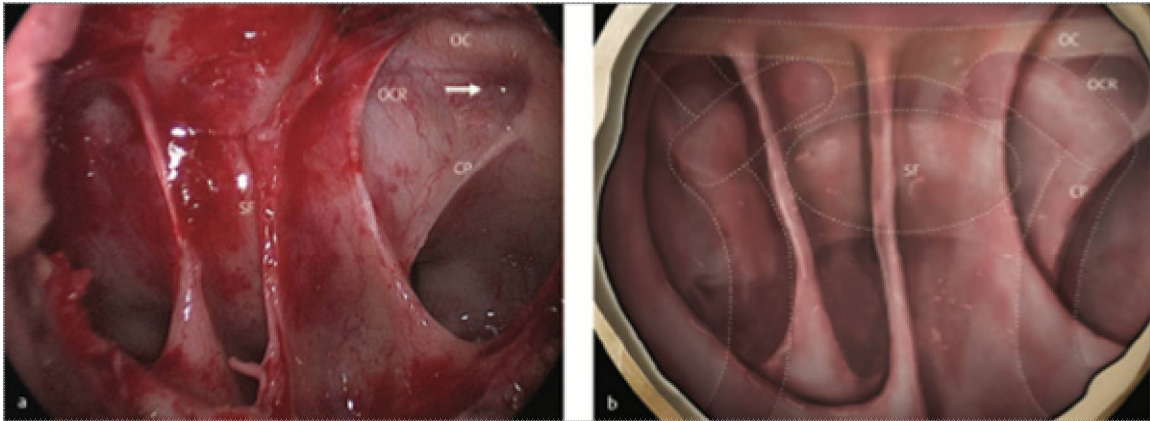
Le vomer et le rostre du sinus sphénoïdal sont enlevés.

Figure 25 : Ouverture supplémentaire du sinus sphénoïde à l'aide du rongeur.



Les rongeurs de Kerrison sont utilisés pour agrandir la sphénoïdotomie dans toutes les directions jusqu'à ce qu'elle atteigne la taille requise pour la chirurgie.

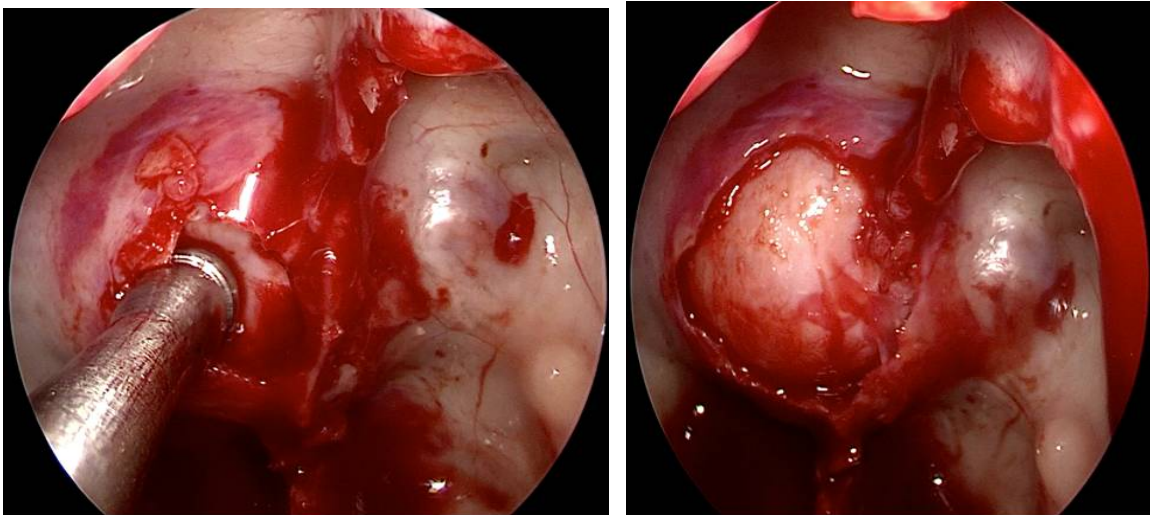
Figure 26 : Anatomie osseuse intrasphénoïdale.



Lorsque le sinus sphénoïde est bien pneumatisé, les repères anatomiques importants peuvent être identifiés, tels que les canaux optiques (OC), les protubérances carotidiennes (CP) de l'artère carotide clinéoïdale, caveuseuse et clivale, le clivus et les évidements opticocarotidiens latéraux (OCR).

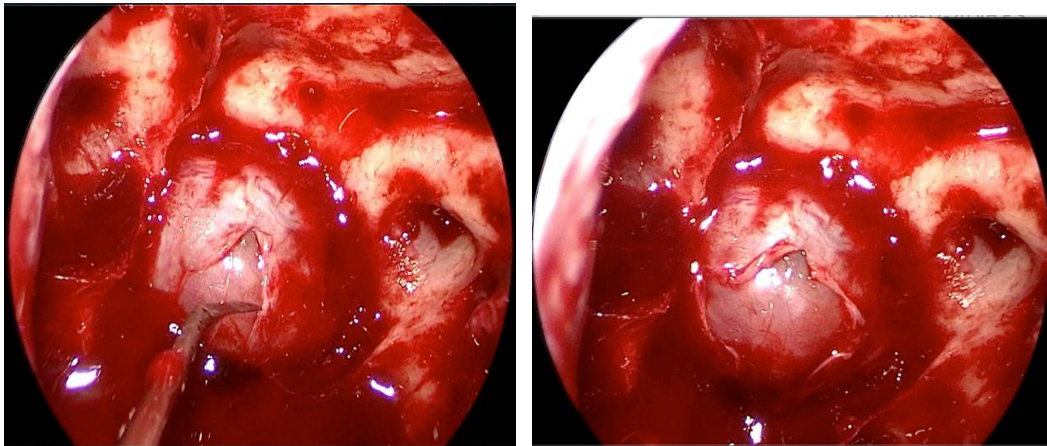
La neuronavigation aide le chirurgien à rester orienté lorsque le sinus sphénoïde n'est pas bien pneumatisé.

Figure 27 : Aggrandissement de l'ouverture à l'aide du rongeur



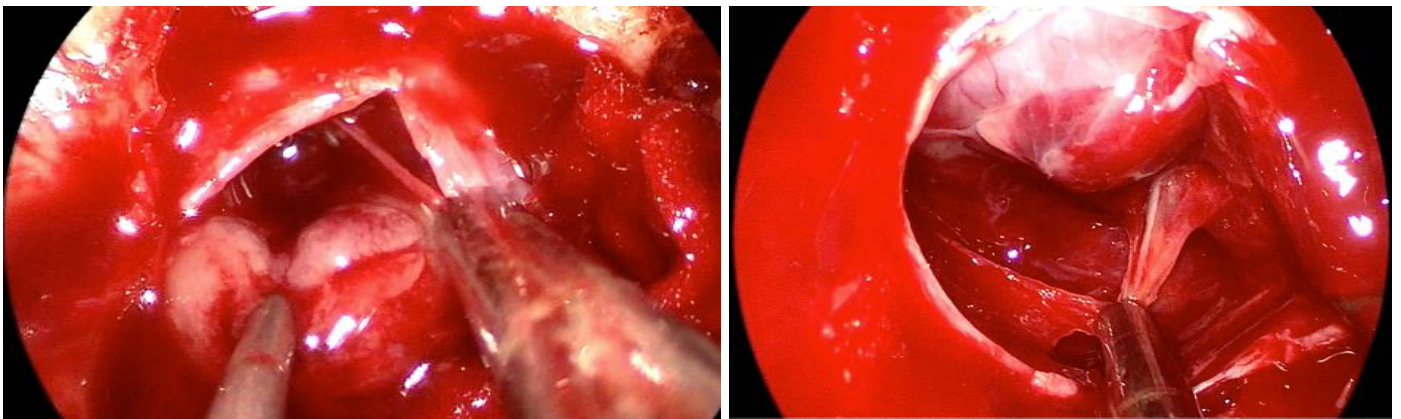
Aggrandissement de l'ouverture du sphénoïde. Lors de la chirurgie des gros adénomes, l'ouverture doit exposer à la fois le sinus caveuseuse et le sinus intercaveuseuse supérieur.

Figure 28 : Ouverture de la dure mère.



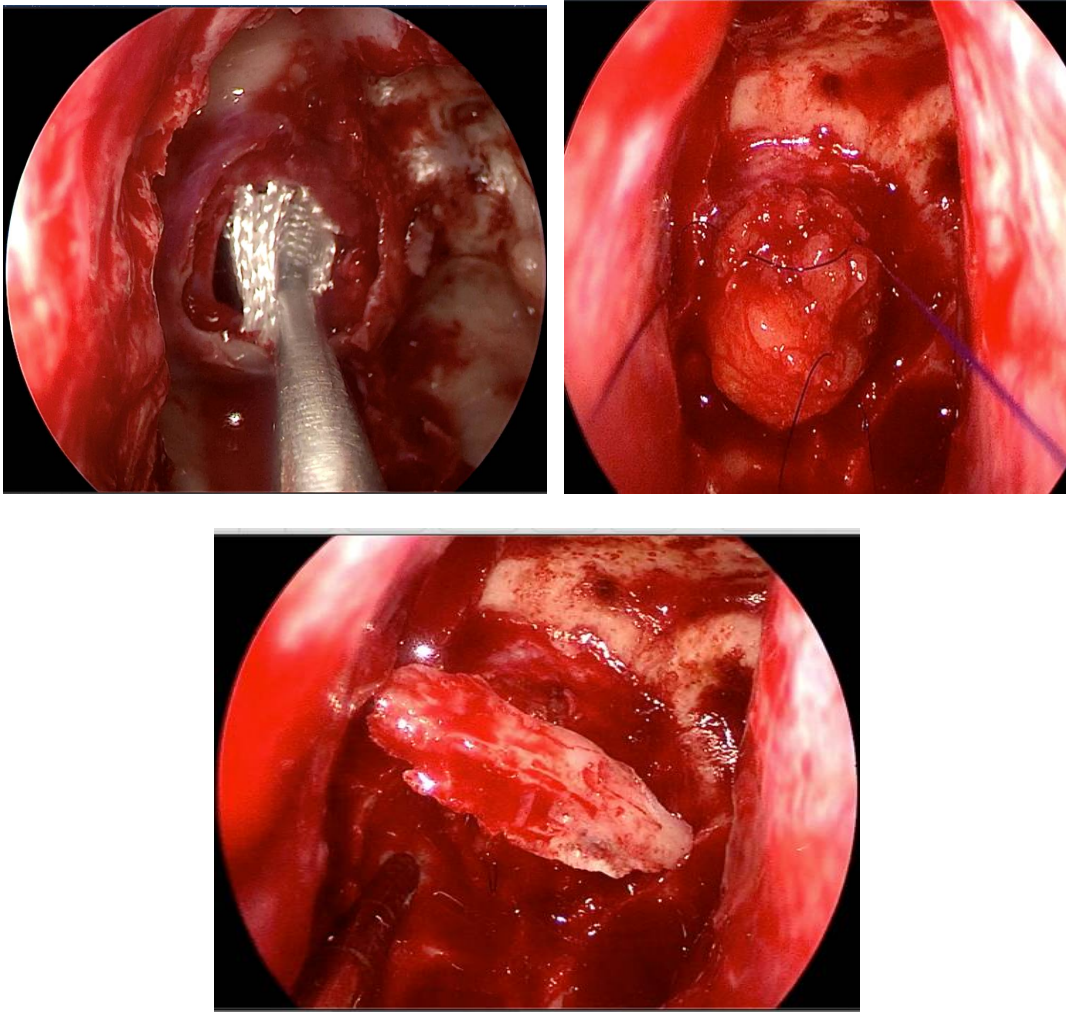
Des ciseaux angulaires sont utilisés pour créer une large ouverture durale. L'ouverture peut être en forme de croix ou en Y.

Figure 29 : Exérèse de la tumeur.



Une fois l'ouverture durale réalisée, l'accès à l'adénome est obtenu. Puis à l'aide d'une curette l'adénome est retiré. Une fois l'exérèse terminée on observe le diaphragme sellaire qui bombe dans la cavité.

Figure 30 : Fermeture.



Après une intervention chirurgicale pour de petits adénomes lorsqu'aucune fuite de liquide céphalo-rachidien (LCR) n'a été observée pendant la chirurgie et que la manœuvre de Valsalva n'a pas conduit à un écoulement de LCR, un morceau de Surgicel est placé dans la cavité de résection ou sur la glande. Dans le cas de lésions plus importantes, lorsque le diaphragme mince descend au niveau du plancher sellaire ou au-delà, une reconstruction du plancher sellaire (on prélève un morceau de gras de l'abdomen que l'on met dans la cavité puis on la recouvre par du cartilage du septum ; montage que l'on renforce à la colle biologique) est nécessaire et réalisée même lorsqu'un flux de LCR n'a été observé.

2.2 Les abords intracrâniens

Les adénomes hypophysaires peuvent être abordés par voie intracrânienne comme les tumeurs de l'étage moyen de la base du crâne.

Ils peuvent être abordés par :

- La classique voie ptériorale
- L'abord bi frontal
- L'abord sous frontal
- L'abord supra-orbitaire
- L'abord sous temporal

Ces différents abords ne seront pas abordés dans notre travail car relèvent d'autres chapitres des tumeurs intracrâniennes.

II/ DIAGNOSTIC DE L'ACROMEGALIE

II.1. Diagnostic clinique

Comme tout adénome hypophysaire, leur sévérité est déterminée par le développement tumoral et l'hypersécrétion hormonale. [6]

L'acromégalie se caractérise dans sa forme complète par un double syndrome : un syndrome tumoral d'une part en rapport avec le développement locorégional de la tumeur et un syndrome hormonal d'autre part expliquant les dysmorphies et les troubles endocrino-métaboliques.

II.1.1. le syndrome tumoral :

Il se caractérise par :

a) Des céphalées :

Elles sont frontales et rétro-orbitaires. Dans le cadre de l'adénome à GH elles sont autant liées à la taille de la tumeur qu'à l'hypersécrétion de GH.

b) Des troubles visuels :

Ils sont causés par l'expression supra-sellaire de la tumeur entraînant une compression chiasmatique. Celle-ci se traduit par une quadranopsie temporale supérieure pouvant évoluer vers une hémianopsie bitemporale voire une cécité.

Par ailleurs,

- On peut observer une hydrocéphalie et une **hypertension intracrânienne** (HTIC) en cas de prolifération tumorale majeure avec compression du 3^{ème} ventricule.
- Une **rhinorrhée** lorsque la tumeur entraîne une lyse du plancher sellaire avec invasion du sinus sphénoïdal.
- Dans le cas d'extension latéro-sellaire, le sinus caverneux est envahi, entraînant au maximum, une **compression des nerfs oculomoteurs**, voire **du trijumeau** et dans les cas extrêmes du lobe temporal avec **épilepsie focale**.

II.1.2. Le syndrome dysmorphique :

Le tableau clinique de l'acromégalie est marqué par les effets somatiques et métaboliques périphériques relatifs à la concentration accrue d'HC/IGF-1, par les complications locales de l'adénome hypophysaire et par les déficits hormonaux au niveau des autres axes hypophysaires réalisant une **splanchnomégalie**.

Étant donné que l'HC exerce son action au sein de différents organes périphériques, les symptômes cliniques sont très variés.

Dysmorphie acrofaciale :

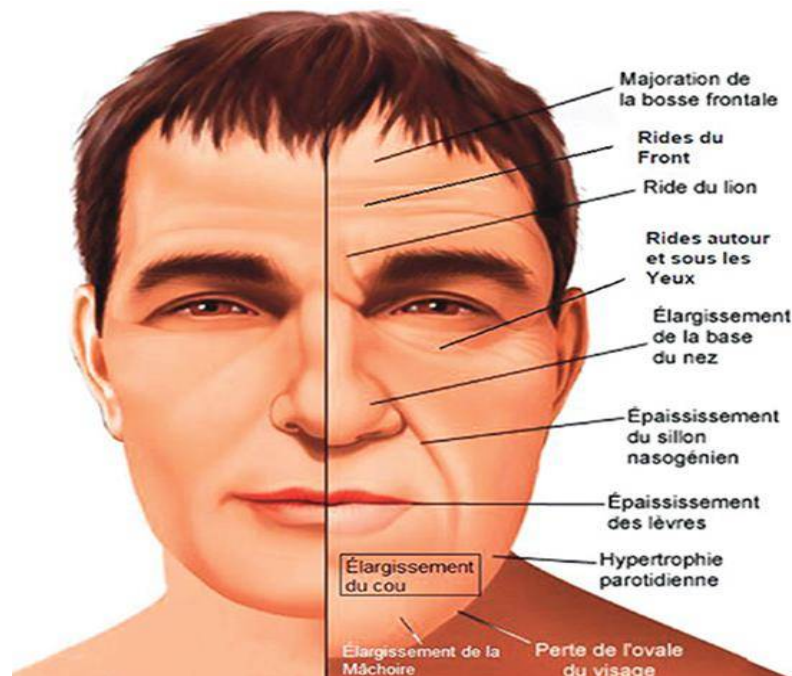
L'évolution est insidieuse, lente et progressive, rendant la transformation moins évidente [7].

- La Tête et la face :

En réponse à l'IGF1-1, une formation de nouvel os périosté conduit à l'augmentation de la croissance squelettique. La face est allongée dans le sens vertical. Les saillies osseuses (bosses frontales, arcades sourcilières, pommettes) sont exagérées.

Les paupières, les oreilles, les lèvres sont très épaissies. Le maxillaire inférieur est saillant, prognathe. La peau est terne, grisâtre, épaisse, sillonnée de rides. La langue est grosse (macroglossie).

Figure 31 : Anomalies faciales de l'acromégalie



- Les extrémités :

Les modifications sont dues à l'hypertrophie des parties molles mais aussi aux déformations osseuses. Les mains sont élargies, épaisses, les doigts boudinés ou les ongles paraissent courts, nécessitant un changement d'alliance.

Les pieds sont également élargis, allongés, épaissis. Au niveau des talons l'hypertrophie est particulièrement nette, conduisant aux changements de taille de chaussures.

Figure 32 : Modification des doigts au cours de l'acromégalie

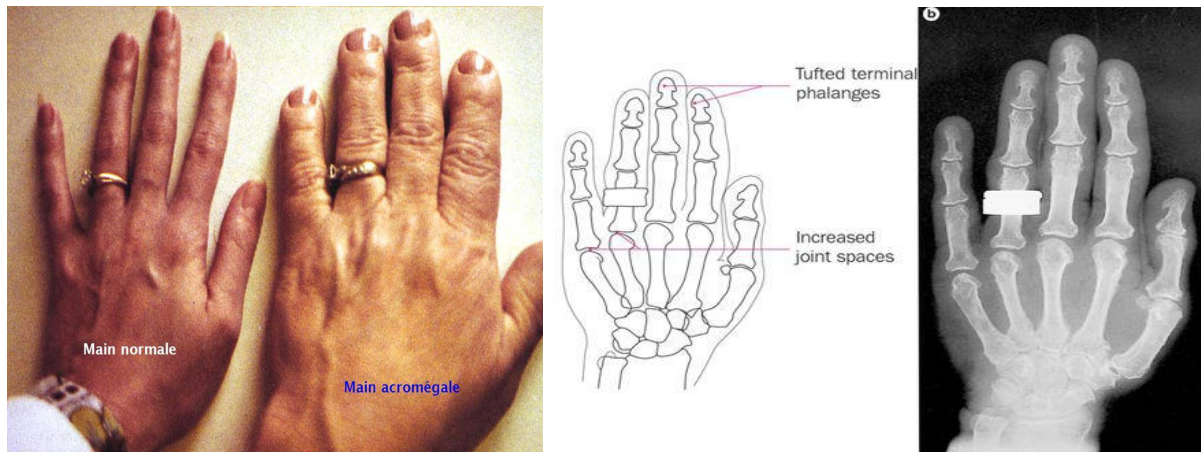
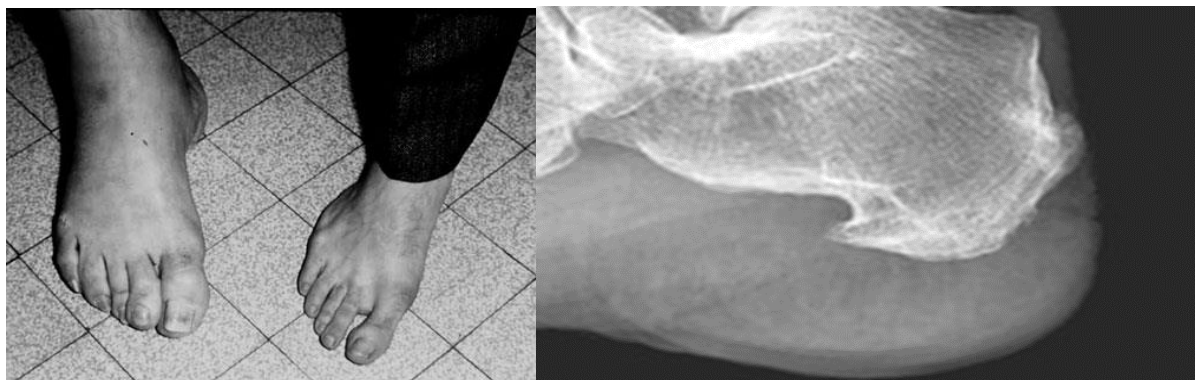


Figure 33 : Modification des pieds au cours de l'acromégalie



- Le tronc

Les déformations osseuses touchent le rachis avec une cyphose dorsale haute avec une hyperlordose lombaire compensatrice.

Le thorax est déformé avec une saillie de la portion inférieure du sternum par allongement des côtes dû à la croissance des articulations chondro-costales réalisant au maximum l'aspect en polichinelle.

- **La peau :**

Épaississement cutané.

Hypersudation nauséabonde.

Hypertrichose.

Tâches cutanées.

Syndrome de Raynaud.

- **Organomégalie :**

L'organomégalie est un signe habituel. Elle touche le foie, les reins, la thyroïde (goitre), les glandes salivaires, la rate, le côlon (polypes, constipation), les organes génitaux externes, la langue (macroglossie) et le cœur (cardiomégalie).

- **Les manifestations cardiovasculaires :**

Hypertension artérielle, des troubles de rythme et des cardiopathies, associées à des anomalies valvulaires.

- **Altération de la fonction respiratoire:**

- **Syndrome d'apnée du sommeil (SAS) :**

-Autres signes cliniques :

- Troubles génitaux : chez l'homme : dysfonction érectile, baisse de la libido, gynécomastie.

Chez la femme : frigidité, troubles des règles, aménorrhées.

- La galactorrhée
- Signes de neuropathies périphériques
- Douleurs rachidiennes et articulaires
- Myopathie acromégalique
- Apathie et tendance dépressive

Tableau 1 : Résumé des manifestations cliniques de l'acromégalie [7]

Tableau 1: Manifestations cliniques de l'acromégalie.

Effets locaux centraux	
Système nerveux central	Céphalées, perte de l'acuité visuelle (hémianopsie bitemporale), atteintes des nerfs crâniens (nerfs crâniens III, IV, VI)
Fonction hypophysaire	Insuffisance gonadotrope (oligoménorrhée/aménorrhée, bouffées de chaleur, dysfonction érectile, perte de libido) due à la taille de l'adénome Hyperprolactinémie (galactorrhée) Insuffisance thyroïdienne et insuffisance corticotrope plutôt rares
Effets périphériques liés aux lésions d'organes cibles par l'HC/IGF-1	
Tissu conjonctif/peau	Épaississement de la peau, séborrhée, mains et pieds agrandis et enflés, traits du visage épaissis, sillons naso-génien profond, élargissement du nez, front bombé en raison d'une croissance osseuse appositionnelle, lèvres épaissies, macroglossie, voix grave, syndrome du canal carpien, hyperhidrose
Dents/mâchoires	Prognathie mandibulaire/maxillaire (saillie en avant de la mâchoire supérieure) et macrognathie (agrandissement de la mâchoire) à l'origine d'une malocclusion, écartement des dents
Os/articulations	Gigantisme durant l'enfance (avant la fermeture des plaques de croissance épiphysaires), pas d'altération de la taille corporelle à l'âge adulte, troubles articulaires liés à une arthropathie hypertrophique provoquée par la croissance synoviale et cartilagineuse (genoux, chevilles, hanches, colonne vertébrale)
Effets viscéraux	Organomégalie (thyroïde, cœur, foie, poumons, reins, prostate)
Thyroïde	Goitre multinodulaire diffus (euthyroïdien)
Système cardiovasculaire	Hypertension artérielle, hypertrophie ventriculaire gauche, dysfonction diastolique, arythmies, insuffisance cardiaque
Poumons	Syndrome d'apnée obstructive du sommeil
Effets métaboliques	Insulino-résistance, diabète sucré, hypertriglycéridémie, hypercalciurie, hyperphosphatémie
Système gastro-intestinal	Diverticules, polypes avec risque potentiellement accru d'adénocarcinome du côlon

Abréviations:

HC: Hormone de croissance

IGF-1: Insulin-like growth factor 1

II.1.3. Les formes cliniques :

- a. Formes avec dysmorphie discrète
- b. Acromégalo-gigantisme
- c. Formes rentrant dans le cadre d'un syndrome génétique
 - Le syndrome de McCune-Albright :
 - Une néoplasie endocrinienne multiple de type 1 (NEM1)
 - Complexe de Carney :
 - Acromégalies familiales
- d. Formes compliquées

II.2. Diagnostic Biologique [8,9,10,11,12]

Il est adapté à la situation clinique

Différentes situations cliniques doivent être envisagées.

Au Maroc, les normes du laboratoire du CHU Ibn Sina appariées pour l'âge sont chez l'adulte de **107 à 380 ng/ml**.

Le seuil de GH au moment du nadir au cours de l'HGPO (75 g) est fixé à **0,3 ug/l (0,9 mUI/l)**, 0,1 à 0,2 ug/l. (voir résumé de l'algorithme décisionnel biologique de l'acromégalie). (Figure 34)

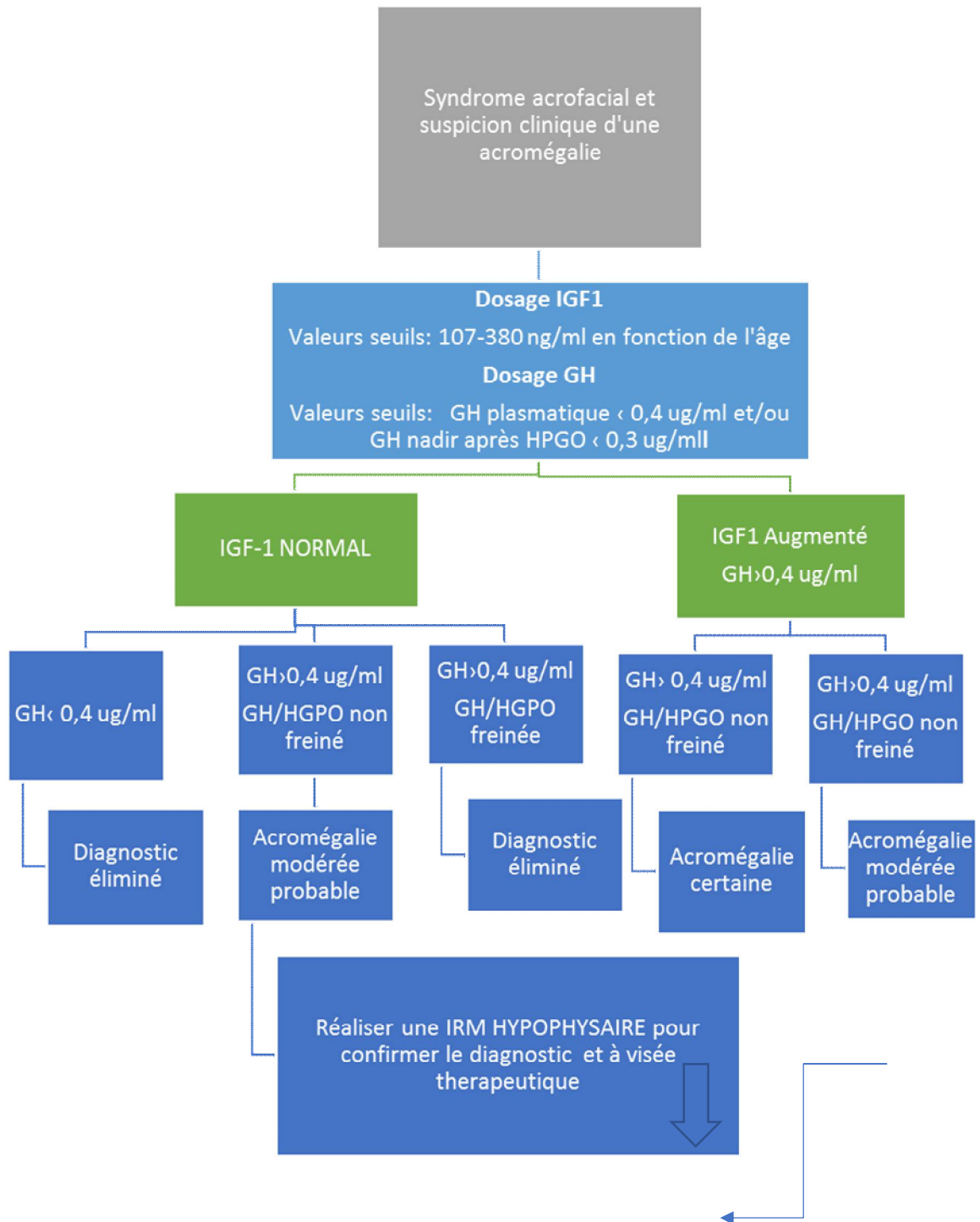
Gardons néanmoins présent à l'esprit que, dans l'immense majorité des cas, le seuil diagnostique de l'acromégalie n'est pas un problème : ainsi, dans la série rapportée dans le Registre français de l'acromégalie, seuls deux patients sur 192 avaient un nadir de GH inférieur à 1ug/l (3 mUI/l) [12]

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

- Examens non conseillés pour le diagnostic
 - GH sous TRH;
 - profil de GH sur 24 heures
 - GH urinaire.

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

Figure 34 : Algorithme du diagnostic biologique de l'acromégalie



II.3 Diagnostic radiologique

II.3.1 Examens de première intention

II.3.1.1. IRM initiale

Technique utilisée : IRM hypophysaire avec des coupes de 2 à 3mm, en ECHO DE SPIN (Supérieur à l'écho de gradient), avec des coupes coronales T1 et T2 (parfois l'adénome est hypo-intense en T2), avec injection de gadolinium.

L'IRM 3Tesla permettrait une meilleure approche anatomique du sinus caverneux.

Il s'agit dans 72 à 86 % des cas de macroadénomes [13,14,15].

Intérêt : Elle permet

- Le repérage de l'hypophyse saine
- L'évaluation de l'envahissement tumoral (sinus caverneux) [16].
- Le choix thérapeutique : chirurgie versus traitement médical : taille supérieure à 15 mm, invasion, expansion suprasellaire majeure, nécessité d'opérer en cas de compression chiasmatique [17].

Figure 35 : Anatomie de l'hypophyse normale en IRM (sagittal et axial T1 SE sans gadolinium) 1=chiasma optique, 2=tige pituitaire, 3=anté-hypophyse, 4=sinus sphénoïdal, 5=sinus caverneux, 6=post-hypophyse

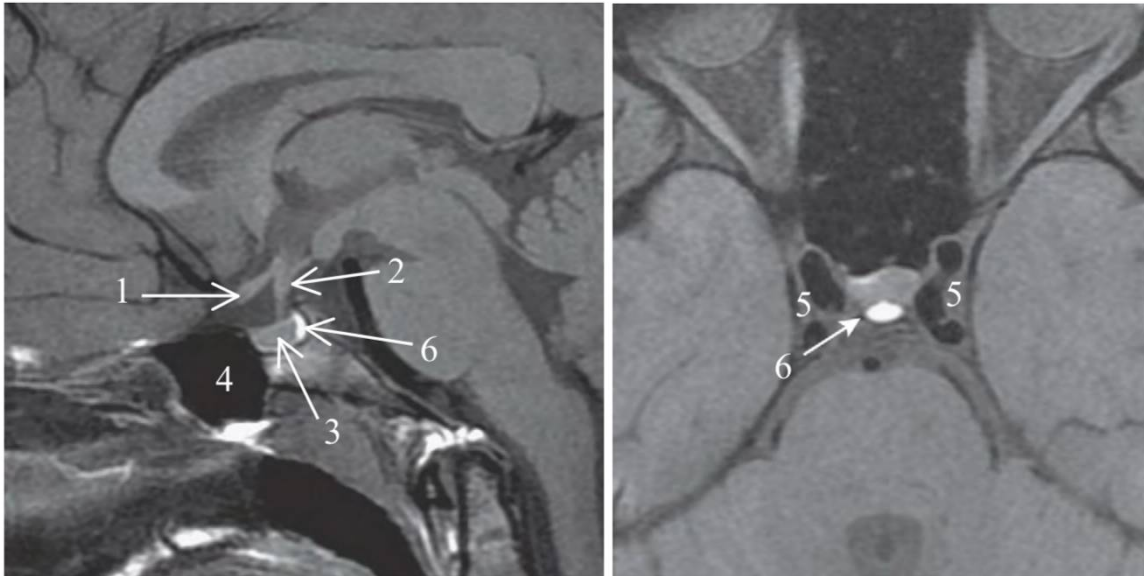
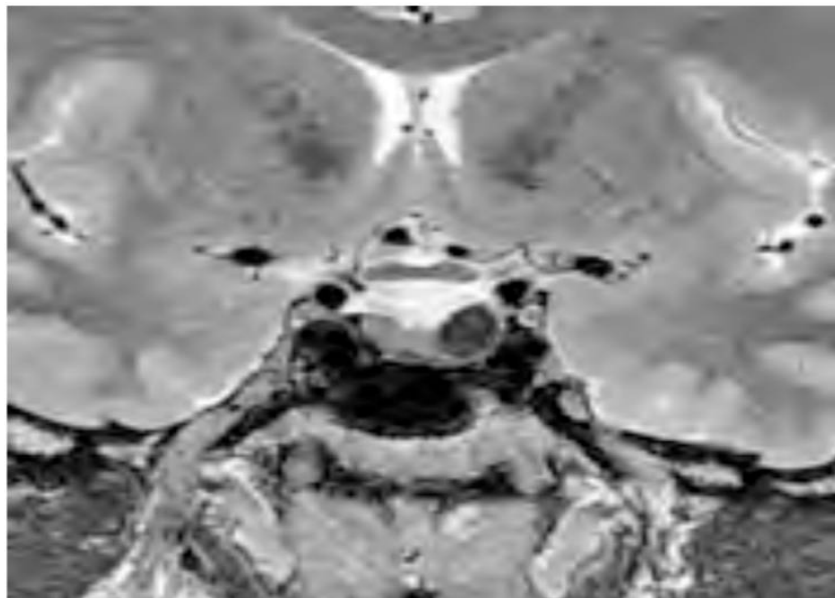


Figure 36 : Adénome hypophysaire intra-sellaire latéral gauche, ovalaire, parfaitement délimité en franc hyposignal T2 (coronal T2)



Mensurations :

On distingue par taille croissante :

Les picoadénomes hypophysaires (< 3mm)

Les microadénomes (< 10mm)

Les macroadénomes (> 10mm)

Les géants (> 40mm) très rares : 0,5%

Classifications :

La **classification de Hardy** est la plus utilisée [22] évaluant le degré d'extension.

Tableau 2 : Les 4 grades d'adénome hypophysaire selon la taille et l'extension

Grade	Critères
1	Microadénome
2	Macroadénome avec ou sans extension supra-sellaire
3	Invasion locale avec destruction osseuse et invasion du sinus sphénoïde ou caverneux
4	Extension au système nerveux central ou extra-crânienne

Tableau 3: Les 3 stades de l'extension supra-sellaire

Stade	Description
Stade I	Contact avec le chiasma sans le refouler
Stade II	Refoulement du chiasma
Stade III	Extension jusqu'au trou de Monro

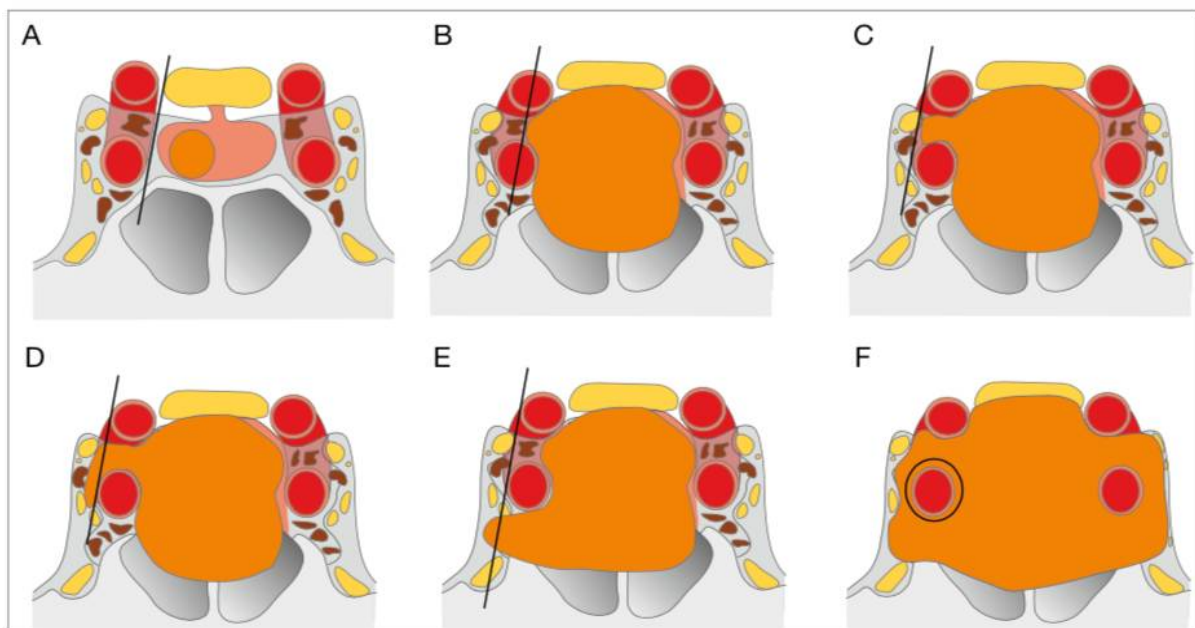
} 86%

L'invasion radiologique du sinus caverneux est généralement évaluée en utilisant **la classification de Knosp** en 4 grades en fonction du franchissement ou non de lignes virtuelles tracées entre la partie intra et supra caverneuse des carotides internes.

Toutefois, avec le développement de la chirurgie endoscopique, qui permet une meilleure visualisation du sinus caverneux, le groupe de Knosp en 2015 [18] a revu la valeur prédictive de sa classification et a proposé de diviser le groupe 3 en 2 sous-groupes 3A et 3B en fonction de l'invasion de la partie supra carotidienne ou infra carotidienne du sinus caverneux. [figure 37].

Le grade 3B semble être associé à un fort risque d'invasion contrairement au grade 3A (26,5 % *versus* 70,6 %).

Figure 37 : Classification de Knosp revisitée sur l'invasion du sinus caverneux



- (A) Grade 0: pas de contact avec le sinus caverneux.
- (B) Grade 1: la tumeur pousse la paroi médiane du sinus caverneux mais ne dépasse pas une ligne virtuelle passant par le centre des deux segments carotidiens.
- (C) Grade 2 : la tumeur dépasse cette ligne mais ne dépasse pas la ligne tangente passant par les bords latéraux de ces deux segments artériels.
- (D) Grade 3A : la tumeur s'étend latéralement au-delà de la tangente latérale dans la partie supérieure du sinus caverneux.
- (E) Grade 3B la tumeur s'étend latéralement au-delà de la tangente latérale dans la partie inférieure du sinus caverneux.
- (F) Grade 4 : englobement complet de la carotide interne.

II.3.1.2 Autres examens initiaux

Le scanner cérébral n'a plus d'indication à l'heure actuelle.

L'Octréoscan hypophysaire, permettant théoriquement de prédire la réponse hormonale et tumorale à l'octréotide, a donné des résultats décevants et n'a donc pas d'indication dans l'acromégalie [19-20].

En cas d'orientation vers une sécrétion ectopique de GHRH, un scanner thoracique et un Octréoscan® sont nécessaires [9].

II.3.2. Calcul des volumes

Diverses méthodes sont utilisées pour calculer le volume d'un adénome, la meilleure semble être l'index volumique. [21-22]

Elle est surtout utilisée à des fins de recherche clinique pour juger de l'efficacité antitumorale des traitements. En pratique, il est souvent plus pertinent de juger de l'évolution du volume tumoral en fonction des rapports avec les structures avoisinantes plutôt qu'en se fiant aux chiffres des mesures. [23].

II.3.3 Imagerie peropératoire (IRM en salle d'opération)

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

III. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DE L'ACROMEGALIE

III.1 BUTS

- Normaliser l'hypersécrétion hormonale
- Réduire le volume de la tumeur hypophysaire et éviter la récurrence
- Diminution de la morbi-mortalité au long cours de l'acromégalie.

III.2. Moyens et indications

III.2.1. Place de la chirurgie

L'exérèse, par voie trans-sphénoïdale le plus souvent, constitue le moyen le plus rapide de réduire les concentrations de GH et d'IGF-1 chez les acromégales.

La voie endoscopique trans-sphénoïdale s'est généralisée dans notre formation à partir de 2015 et demeure actuellement le Gold standard de la chirurgie de l'acromégalie.

Les techniques chirurgicales sont décrites dans le chapitre approches chirurgicales sus-décrit.

Les résultats dépendent :

- La qualité d'exérèse
- Contrôle biologique GH inférieures (10 ug/l – 30 mUI/l)
- Contrôle tumoral (récidive)
- Complications
- L'expérience du chirurgien.

Une normalisation des concentrations hormonales n'est obtenue que dans 40-70% des cas [24]

III.2.2. Place du traitement médical

A . Les agonistes dopaminergiques

Traitement utilisé il y'a plus d'une trentaine d'années. Ils sont très peu prescrits de nos jours. Des études publiées par Jaffe et al et par Jackson SN et al [25,26] permettraient d'obtenir une normalisation de l'IGF-1 chez 20 % des patients

Aucun critère prédictif d'efficacité ne ressort de la littérature.

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

Indications :

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

- Adénome mixte à GH et PRL et adénome peu sécrétant ;
- Persistance d'une élévation modérée des concentrations d'IGF-1 (inférieure à 1,3 fois la limite supérieure de la normale pour l'âge) sous analogues de somatostatines.

B. les analogues de la somatostatine (AS)

Les AS de première génération (octréotide et lanréotide) et les nouveaux analogues comme le SOM230 lient plus particulièrement les sous-types sst2 et sst5 des récepteurs de la somatostatine [9, 27]. Les SA ont de multiples intérêts : efficacité, rapide, bonne tolérance, respect des fonctions antéhypophysaires, pas de tachyphylaxie mais un inconvénient majeur : **Très coûteux**. L'efficacité des AS sur le contrôle hormonal est de 64 à 74 % au cours des premiers mois. [28]. L'effet anti tumoral des AS est observé chez 50 à 70 % des patients [29,30].

Indications :

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

C. L'antagoniste de la GH

C'est le traitement médical dont les effets sur les symptômes sont les plus rapides et les plus constants. Dans les essais cliniques à 12 semaines de traitement, le pourcentage de patients normalisés atteint 90 % [31,32] avec un pourcentage cependant plus proche à 70% sans la pratique clinique [33,34].

Concernant l'homéostasie glucidique, **le pegvisomant n'a pas l'effet freinateur des AS sur l'insulinosécrétion**, ce qui peut être un avantage chez les patients diabétiques. La glycémie peut s'améliorer avec même un risque d'hypoglycémie chez le diabétique traité obligeant à vérifier si les antidiabétiques restent indiqués [35,36].

Inconvénient : Très coûteux.

Indications :

Utilisé comme un **traitement de troisième ou de quatrième intention**

- En cas de réponse insuffisante à la chirurgie et ou à la radiothérapie ;
- En cas de résistance (absence de normalisation de l'IGF- 1) et/ou d'intolérance aux analogues de la somatostatine [37,38]

III.2.3. Place de la radiothérapie et de la Radiochirurgie

La radiothérapie hypophysaire constitue une arme thérapeutique efficace dans le traitement des adénomes hypophysaires réfractaires au traitement médical ou récidivantes après la chirurgie avec des doses de 45-50 Gy pour être efficace. Mais celle-ci a été responsable de graves effets secondaires. [39, 41,42,43]

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

Indications : [44,45]

- En cas de reliquat tumoral situé à distance du chiasma (plus de 5 mm) avec une résistance aux AS.
- Un petit reliquat adénomateux localisé dans le sinus caverneux : indication idéale de la radiothérapie stéréotaxique.
- Une résistance biologique après chirurgie et traitement médicamenteux.

IV. SURVEILLANCE ET EVOLUTION

Le suivi est guidé par la surveillance de trois paramètres :

- l'atteinte des structures cérébrales :
 - l'évaluation par IRM sera faite dans **les premiers six mois** puis **tous les ans** et en cas de reliquat et sous antagoniste de la GH
 - **Annuelle voir tous les deux ans en cas de bon contrôle** par les AS
- l'atteinte des fonctions hypophysaires qui peut persister ou apparaître en post-opératoire doit être réévaluée annuellement chez les patients traités par radiothérapie.
- les complications de la maladie : le rythme de la réévaluation régulière dépend bien sûr du contrôle de l'hypersécrétion de GH:
 - En cas de maladie non contrôlée, un bilan des complications identique à celui fait au moment du diagnostic est renouvelé chaque année (sauf pour le suivi digestif)
 - Si la maladie est contrôlée, les examens de dépistage (colonoscopie, PSA, mammographie..) sont préconisés au même rythme que dans la population générale. Sinon, les examens sont renouvelés annuellement,
 - Pour un patient guéri, une consultation paraît nécessaire tous les ans pendant cinq ans, puis tous les deux ans toute la vie durant avec un dosage d'IGF-1 à chaque consultation,
 - Le suivi psychologique (modification du visage), les problèmes dentaires et les problèmes de fertilité que l'acromégalie soit ou non contrôlée,



PARTIE PRATIQUE



INTRODUCTION

L'acromégalie est une rare affection caractérisée par une hypersécrétion non freinable et chronique d'hormone de croissance ou hormone somatotrope (GH ou STH) due à un adénome hypophysaire.

Cette affection est lentement évolutive et responsable d'une morbidité à long terme et d'une augmentation de la mortalité consécutive aux complications cardiovasculaires, respiratoires et métaboliques ainsi que la survenue des cancers.

Le diagnostic précoce et la prise en charge thérapeutique adéquate sont d'une très grande importance pour prévenir la morbidité et la mortalité qui résulte de cette affection évolutive.

Notre présent travail est une étude rétrospective menée sur 10 ans (de 2009 à 2019) sur 50 cas d'acromégalie décrit notre attitude dans la prise en charge combinée de cette affection et d'analyser les résultats obtenus afin d'adopter une prise en charge cadrée.

***MATERIELS
ET METHODES***

A/ LIEU D'ETUDE

Il s'agissait d'une étude réalisée dans le service de neurochirurgie de l'hôpital des spécialités de Rabat en collaboration avec le centre national de réhabilitation et de neurosciences de rabat.

B/ TYPE D'ETUDE

Il s'agissait d'une étude rétrospective analysant les observations de 50 patients et leur modalité de prise en charge ainsi que les résultats obtenus.

C/ CRITERES D'INCLUSION

Étaient inclus dans l'étude, tous les patients adultes âgés de plus de 18 ans

Tous les patients opérés pour une acromégalie

Les dossiers exploitables et complets

D/ CRITERES D'EXCLUSION

Les patients âgés de moins de 18 ans.

Les patients non opérés.

Les dossiers inexploitables et incomplets.

E/ PERIODE D'ETUDE

Étude faite sur une période de 10 ans allant de janvier 2009 à décembre 2019.

F/ PARAMETRES RELEVÉS

A l'aide d'une fiche d'exploitation étaient relevés les paramètres suivants :

- les données démographiques : âge, le sexe, les circonstances de découverte
- les données cliniques (les signes et symptômes cliniques)

- les données paracliniques (biologiques et imagerie)
- Les données thérapeutique
 - Chirurgie oui ou non , le type d'intervention pratiquée
 - Traitement médical hormonal oui ou non le type
 - Traitement radiochiurgical oui ou non et/ou radiothérapie
- Les données évolutives
 - Évolution précoce
 - Évolution tardif
 - Récidive oui ou non

G/ ANALYSE STATISTIQUE

Les données recueillies ont été saisies sur Excel et introduites sur SPSS.

L'analyse statistique a été faite par le logiciel SPSS pour MAC IOS, version 2016 (SPSS, Inc, Chicago, IL, USA).

Les variables qualitatives ont été exprimées en nombre et pourcentage et les variables quantitatives en moyenne +/- écart type.

Pour la comparaison entre deux groupes , nous avons utilisé le Test Khi deux ou le Test-t de Student ainsi que des test de corrélation non paramétriques. L'analyse était significative avec un $P \leq 0,05$.

RESULTATS

I/ EPIDEMIOLOGIE DEMOGRAPHIQUE

Caractéristiques des patients

1. L'âge

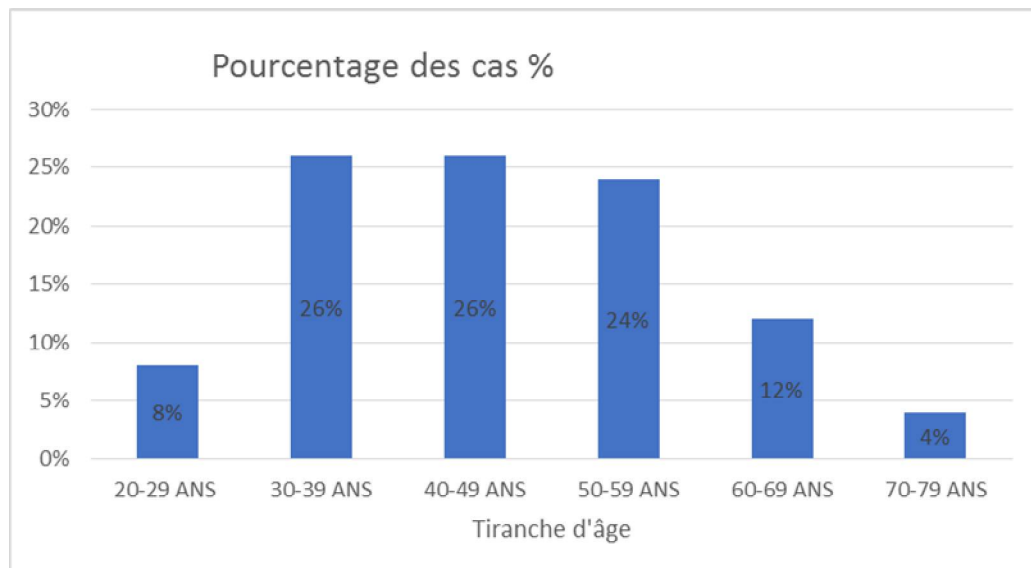
L'âge moyen lors du diagnostic était de **45,86 ± 12,74 ans** avec des extrêmes allant de 20 ans à 76 ans .

La répartition des patients par tranche d'âge se fait comme suit

Tableau 4 : répartition des patients en tranche d'âge

	Tranche d'âge (année)						Total
	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	
Nombre de cas	4	13	13	12	6	2	50
Pourcentage des cas (%)	8	26	26	24	12	4	100

Graphique 1: sur la répartition des patients en fonction des tranches d'âge.



2. Le sexe

Durant l'étude, nous avons noté **29 femmes** avec un pourcentage de 58% et **21 hommes** avec un pourcentage de 42% . le sexe ratio est de 1,38.

3. Délai diagnostic

L'acromégalie a été diagnostiquée avec un retard considérable d'une médiane de **7,1 +/- 1 ans** avec des extrêmes allant de **2 à 10 ans** après le début des symptômes.

4. Les circonstances de découverte

Les circonstances de découverte étaient variables.

Elles étaient surtout dominées par le syndrome dysmorphique constaté par le patient ou par son entourage motivant la consultation.

18% de nos patients ont eu une découverte fortuite lors de la consultation auprès du médecin généraliste pour une autre comorbidité.

Dans 16% des cas, le patient a consulté l'endocrinologue pour un problème de diabète à la suite duquel l'acromégalie a été suspectée.

Pour 14% des cas, le patient a consulté pour un syndrome tumoral au cours duquel le diagnostic a été posé.

8% des patients ont consulté pour une aménorrhée primaire et secondaire et également 8% des patients ont consulté pour une baisse de libido et des troubles.

4% des patients ont consulté pour gynécomastie.

Tableau 5 : Les circonstances de découverte de l'acromégalie dans notre série

Circonstances de Découverte	Nombre de patients	Pourcentage %
Syndrome dysmorphique	13	26
diabète	8	16
Syndrome tumoral	7	14
HTA	3	6
Aménorrhée	4	8
Baisse de libido	4	8
Gynécomastie	2	4
Découverte fortuite	9	18
Total	50	100

II/ DONNEES CLINIQUES

Les manifestations cliniques étaient diverses et peuvent être subdivisées en deux grandes parties :

- Celles liées à l'hypersomatotropisme.
- Celles liées au syndrome tumoral

Signes liés à l'hypersomatotropisme

- Le syndrome dysmorphique était constant chez tous nos patients.
- Parmi nos patients, 14 patients présentaient une organomégalie (9 patients présentaient un goitre, 10 patients une macroglossie, une hépatomégalie a été constatée chez 4 patients, une splanchnomégalie concernant les reins, l'endomètre et les ovaires a été constaté chez 2 patientes, par contre il n'a pas été retrouvé de cardiomégalie chez nos patients).

- Les signes cliniques pouvant être considérés comme une complication secondaire de l'acromégalie :
 - o L'hypertension artérielle a été retrouvée chez 18 patients.
 - o Le diabète a été retrouvé chez 17 patients

Signes liés au syndrome tumoral

- Le syndrome tumoral :

Les céphalées ont été retrouvées chez 38 patients

Les troubles visuels chez 27 patients

Le syndrome d'HTIC a été retrouvé chez 8 patients

Aucun patient n'a présenté de trouble de conscience ni de syndrome méningé.

- Le retentissement hypophysaire :

Le retentissement est surtout gonadique (15 cas) se manifestant cliniquement par une aménorrhée secondaire et primaire, une baisse de libido et une stérilité.

Le retentissement est également prolactinique (13 cas) se manifestant cliniquement par une gynécomastie...

Les signes cliniques en faveur d'une hypothyroïdie et une insuffisance corticotrope n'ont pas été retrouvés.

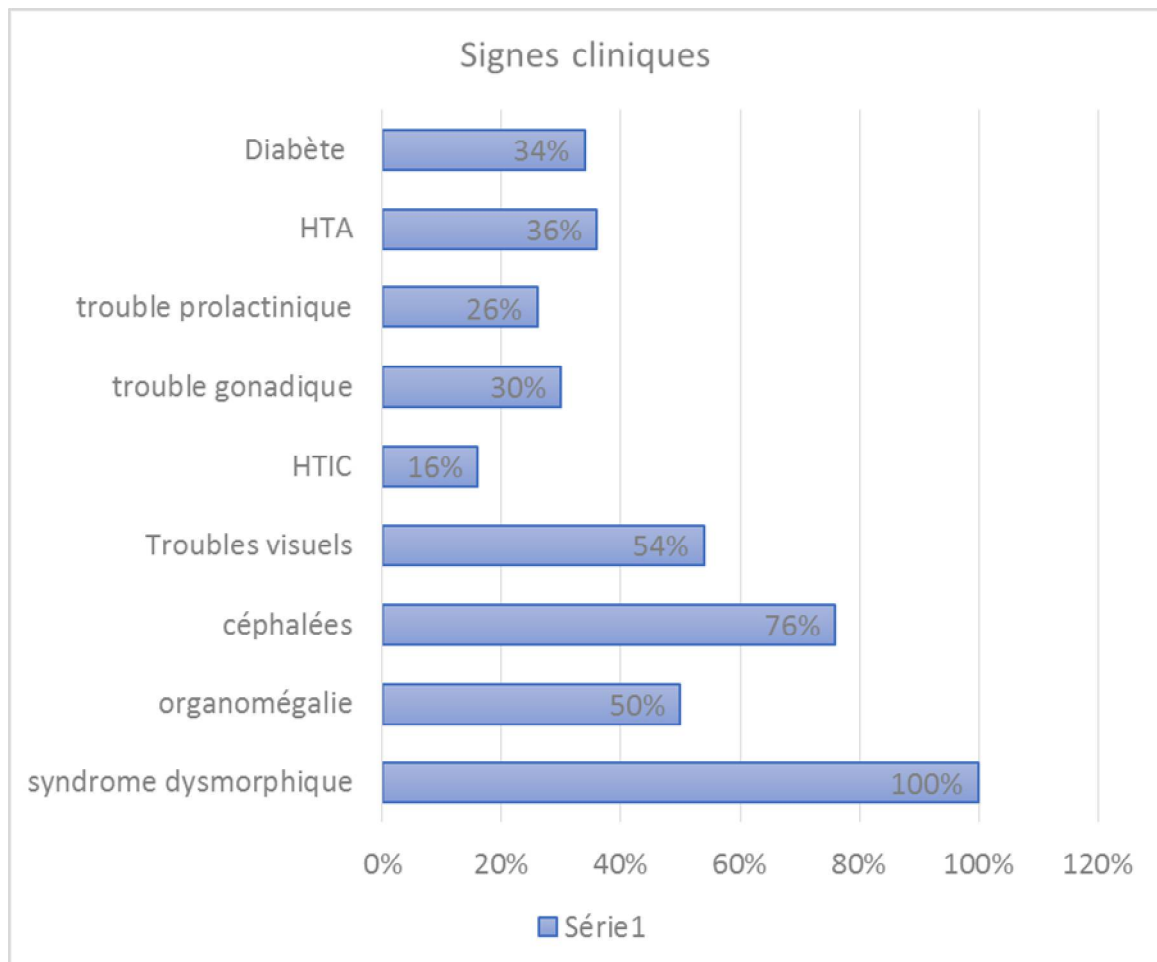
Tableau 6 : signes cliniques liés à l'hypersomatotropisme

Signes liés à l'hypersomatotropisme				
	Syndrome dysmorphique	Organomégalie	HTA	diabète
Nombre de cas	50	25	18	17
Pourcentage %	100	50	36	34

Tableau 7 : signes cliniques liés au syndrome tumoral

	Syndrome tumoral			Syndrome hormonal	
	céphalées	Troubles visuels	HTIC	Trouble gonadique	Trouble prolactinique
Nombre de cas	38	27	08	15	13
Pourcentage %	76	54	16	30	26

Graphique 2 : Schéma résumant la présentation clinique de nos patients.



III/ DONNEES PARACLINIQUES

A. Bilan biologique :

Au Maroc, les normes du laboratoire du CHU Ibn Sina appariées pour l'âge sont chez l'adulte de **107 à 380 ng/ml**.

Le seuil de GH au moment du nadir au cours de l'HGPO (75 g) est fixé à **0,3 ug/l (300 ng/ml)**

Dans notre série, tous les patients ont réalisé au moins un dosage du taux d'IGF1 car tous avaient un syndrome dysmorphique avec une forte présomption clinique.

Le but consistait alors à confirmer l'acromégalie.

Une concentration d'**IGF-1** très élevée posait le diagnostic d'acromégalie.

L'HGPO était inutile dans notre série sauf pour indiquer, avant le traitement, le niveau de GH et celui du nadir.

Une acromégalie certaine était diagnostiquée chez 46 patients ayant des taux

D'IGF1 très élevée allant de 400 ng/ml à plus de 1000 ng/ml voir pouvant aller jusqu'à 5000 (valeur retrouvée chez un de nos patients).

La majorité de nos patients soit 76% de nos patients avec des taux d'IGF1 sup à 600 ng/ml soit plus de 03 fois la normale et 18% avaient un taux supérieur à 1000 ng/ml soit plus de 10 fois la normal. [Tableau]

Par ailleurs 04 patients avec un taux d'IGF1 dans la fourchette normale et alors le taux de GH et le test HGPO étaient cependant nécessaire pour confirmer ou infirmer le diagnostic.

Tous les taux de GH étaient supérieurs à 10 ug/ml et le test de HGPO était non freiné confirmant ainsi le diagnostic d'acromégalie modérée, dont l'imagerie venait confirmer le diagnostic. [Tableau]

Chez 80% de nos patients un dosage du taux de GH plasmatique de base a été réalisé et était élevé.

10 patients soit 20% de notre série n'ont pas réalisé un dosage du taux de GH plasmatique mais avaient déjà un taux élevé de Somatomédine C ou IGF1. [Tableau 8]

Tableau 8 : Nombre des patients en fonction du dosage IGF1

Taux IGF1 (ng/ml)	Nombre de patient	Pourcentage %
Normal 107-380	4	8
381-499	4	8
500-599	4	8
600-699	9	18
700-799	10	20
800-899	5	10
900-999	5	10
1000 et +	9	18

Tableau 9 : Nombre des patients en fonction du dosage de GH

Taux de GH par tranche (ug/ml)	Nombre de patients	Pourcentage %
Entre 5 -10	3	6
Entre 11-19	3	6
Entre 20-29	2	4
Entre 30-39	1	2
Entre 40-49	3	6
50 et +	28	56
Non fait	10	20

Le reste du bilan hormonal a été réalisé chez nos patients.

1. Axe prolactinique :

Une hyperprolactinémie a été constaté chez 28 patients /50

-Modérée chez 20 patients

-Importante d'allure tumorale chez 8 patients.

2. Axe corticotrope

La cortisolémie de 08H avec parfois un dosage du taux d'ACTH chez 33 patients.

Le taux était normal pour 4 patients (sup à 180 ng/ml)

Indéterminé (70-180 ng/ml) pour 9 patients

Insuffisance surrénalienne (inf 70 ng/ml) pour 20 patients.

3. Axe thyroïdienne

Le bilan thyroïdien comprenant le dosage de T3, T4 et TSH us a été réalisé chez 26 patients.

Le bilan thyroïdien était normal chez 25 patients.

Une hypothyroïdie était trouvée chez 02 patients.

Une hyperthyroïdie centrale était trouvée chez 01 seul patient.

4. Axe gonadotrope

Une insuffisance gonadique d'origine centrale a été retrouvée chez 8 patients dont 4 femmes et 4 hommes.

5. La post-hypophyse

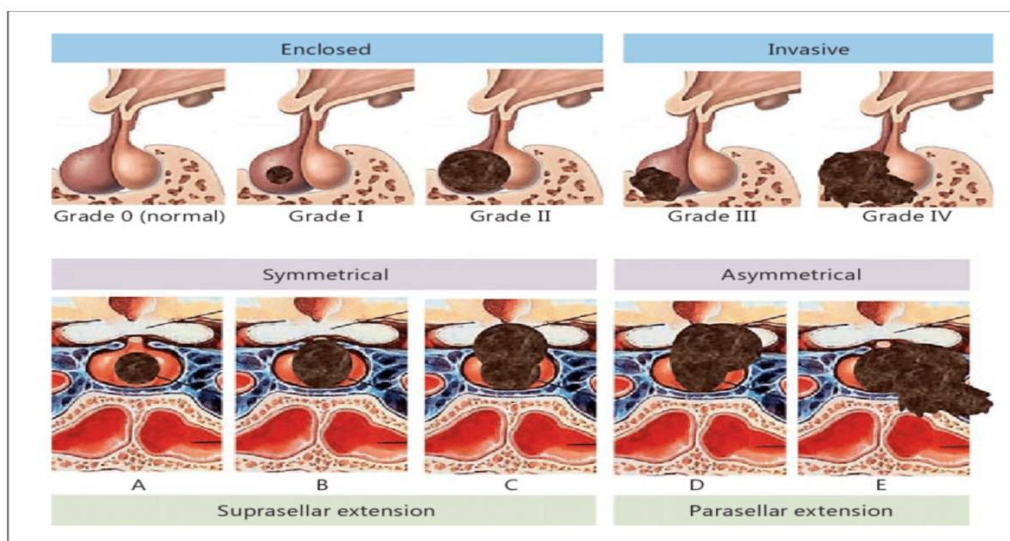
Aucun patient de notre série n'a présenté une atteinte de la posthypophyse.

B. Bilan radiologique :

1. Bilan de localisation :

Tous nos patients après suspicion clinique et confirmation biologique ont réalisé une IRM Hypothalamo-hypophysaire en séquences coronales, sagittales et axiales T1, T2 et T2 écho de gradient permettant de calculer leur volume et de classer les adénomes selon la classification de Hardy en fonction de leur taille et de leur extension.

Figure 39 : Classification de Hardy selon la taille et l'extension latérale et suprasellaire



Classification de Hardy des tumeurs hypophysaires

La rangée supérieure montre la classification de l'invasion osseuse sphénoïde

- grade 0: intact avec contour normal
- grade I: intact avec plancher bombé
- grade II: intact, avec fosse élargie
- grade III: destruction sellaire localisée
- grade IV: destruction diffuses.

Seules les tumeurs de grade III et IV sont considérées comme invasives.

La rangée inférieure représente une classification de l'extension suprasellaire d'un adénome qui peut être symétrique ou asymétrique

- grade A: citerne suprasellaire uniquement
- grade B: évidement du troisième ventricule
- grade C: troisième ventricule antérieur entier
- grade D: extradural intracrânien
- grade E: extra-crânien extradural (sinus caverneux).

Selon la taille ou volume de la tumeur

Les picoadénomes hypophysaires (< 3mm)

Les microadénomes (< 10mm)

Les macroadénomes (\geq 10mm)

Les géants (> 40mm)

Dans notre série 14% des cas étaient des micro-adénomes tandis que 86% des cas de macro-adénomes.

Tableau 10 : nombre de patients dans notre série selon la taille tumorale

Taille de la Tumeur	nombre	Pourcentage %
Microadénomes T < 10 mm	7	14
Macroadénomes T \geq 10 mm	43	86

Dans notre série, **56% de nos patients avaient des adénomes invasifs III-IV**, tandis que 44% des cas étaient des adénomes non invasifs.

40% des patients de notre série avaient une extension de leur adénome en parasellaire dont **32% des cas envahissaient le sinus caverneux** et donc de grade E.

Plus de la moitié des patients de la série avaient une extension supra-sellaire dont 60%.

Classification selon Hardy selon L'invasion osseuse					
	I	II	III	IV	Total
Nombre de cas	2	20	21	7	50
Pourcentage %	4	40	42	14	100

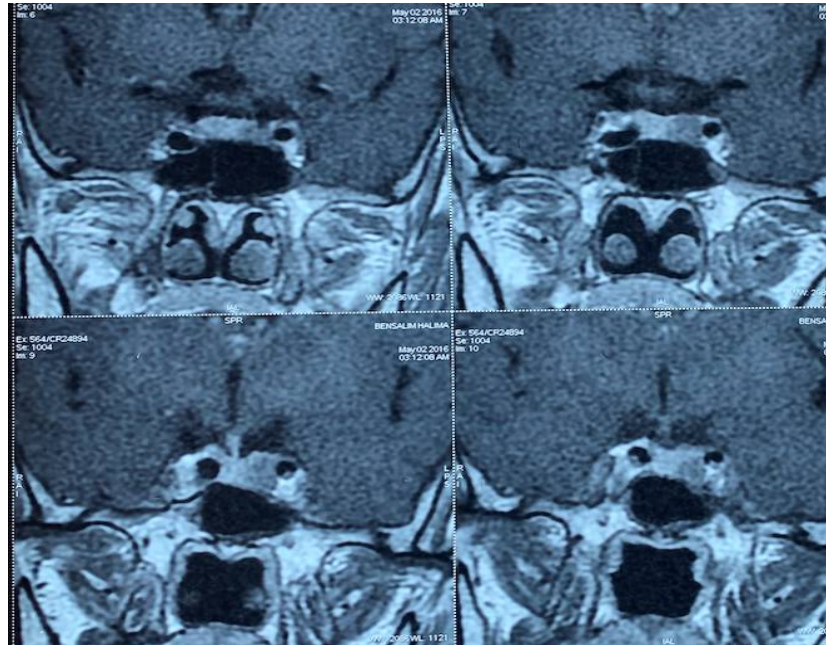
Tableau 11 : Classification de nos patients selon l'invasion et l'extension selon Hardy

Classification de Hardy selon l'extension						
	A	B	C	D	E	Total
Nombre de cas	7	12	11	4	16	50
Pourcentage %	14	24	22	8	32	100

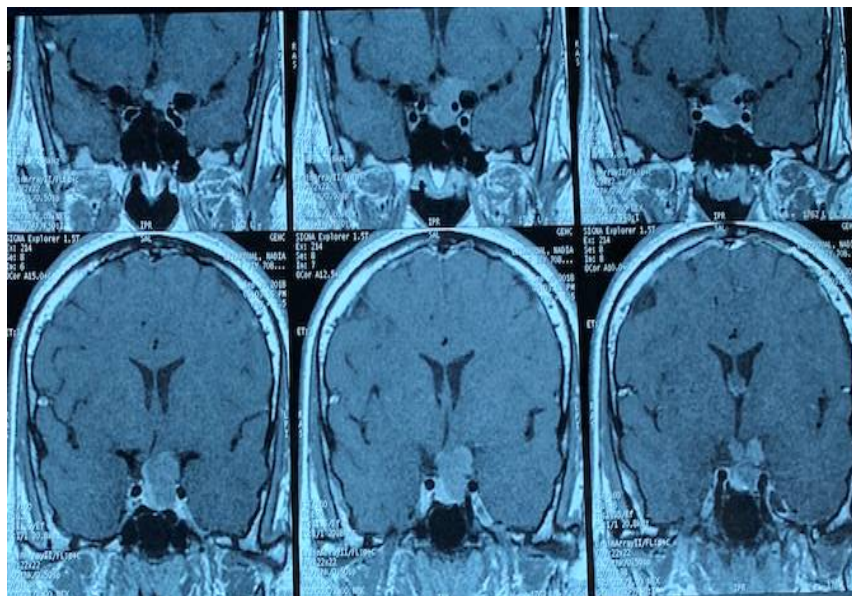
Figure 40 : Quelques exemples d'adénomes à GH retrouvés dans notre série

- 1 : IRM séquence T1 en coupes coronales montrant un micro-adénome I, D
- 2 : IRM séquence T1 en coupes coronales montrant un macroadénome grade III, E
- 3 : IRM séquence T1 en coupes coronales montrant un macroadénome III, C
- 4 :IRM séquence T1 en coupes axiales montrant un macroadénome invasif IV, E

1.



2.



2. Le bilan d'extension réalisé

Une échographie abdominale a été réalisée chez 40 patients retrouvant :

- une hépatomégalie -splénomégalie dans 5 cas
- une splanchnomégalie concernant les reins, les ovaires et l'endomètre chez 2 patientes.
- Aucune colonoscopie n'a été retrouvée dans les dossiers.

C. Bilan ophtalmologique

Dans notre série, le champs visuel réalisé est revenu normal chez 10 patients.

Une cécité a été retrouvée chez 03 patients.

Des anomalies ont été retrouvées chez 24 patients citées en détail dans le Tableau 12

Tableau 12 : résumé du résultats du champ visuel réalisé chez les patients de notre série

	Nombre de patients	Résultats
Champ visuel (CV)	37	-Normal : 10 patients -Hémianopsie bilatérale : 4 -quadransopsie : 2 -amputation CV droite :5 -amputation CV gauche : 7 -déficit périphérique : 6 -cécité : 3

IV/ DONNEES THERAPEUTIQUES

A. La PEC chirurgicale et radiochirurgicale

1/ Chirurgie

Dans notre série, tous nos patients ont été opérés.

96% de nos patients soit 48 ont été opérés par **voie trans-sphénoïdale (64% par voie microchirurgicale** soit 32 patients et **32% par voie endoscopique** soit 16 patients).

02 patients soit 4% **ont été opérés par voie haute** : dans les deux cas la tumeur avaient une extension suprasellaire très importante étaient des grade C et invasives de type IV.

Une exérèse large a été réalisée dans les deux cas puis les deux patients ont été irradiés par radiochirurgie GK. [voir Tableau 13]

Qualité d'exérèse :

- **36%** de nos patients ont eu une **exérèse complète**
- **50%** des cas ont eu une **exérèse subtotale**
- **12%** ont eu une **exérèse large**
- et **2%** des patients ont bénéficié d'une **biopsie**.

Tableau 13 : Récapitulatif du traitement chirurgical et du traitement adjuvant

	CHIRURGIE			QUALITE D'EXERERESE				TRAITEMENT ADJUVANT	
	VTS ENDOSCOPIE	VTS MICROCHIRURGIE	VH	TOTAL	SUBT	LARGE	BIOPSI E	RADIOC HIRURG IE GK	RADIO THER APIE
Nombre de cas	16	32	2	18	25	6	1	23	0
Pourcentage %	32	64	4	36	50	12	2	46	0

Techniques chirurgicales TS

L'abord microchirurgicale transphénoïdale était la seule réalisée dans notre formation avant l'année 2015 expliquant le nombre élevé de patients opérés par cette technique.

L'année 2015 a vu l'avènement, le développement et la vulgarisation de l'endoscopie dans le service de neurochirurgie de l'hôpital des spécialités de Rabat expliquant le fait que tous les 16 patients aient été opérés après 2015.

Actuellement, au vue de l'expérience qu'à notre service sur les deux techniques, la technique endoscopique transphénoïdale a été préférée à la technique transphénoïdale microchirurgicale du fait de la meilleure visibilité, d'une approche plus mini-invasive.

Nous avons récapitulé les différents avantages et inconvénients dans l'utilisation des deux techniques dans le tableau ci-après. [Voir tableau 14].

Tableau 14 : comparatif des avantages et inconvénients des différentes voies

Trans-sphénoïdales

	VTS ENDOSCOPIQUE	VTS MICROCHIRURGICALE
AVANTAGES	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Vision 3D continue ▪ Meilleur contrôle du saignement ▪ Technique similaire à la majorité des techniques neurochirurgicales ▪ Moins de temps d'apprentissage 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Technique mini-invasive ▪ Vue panoramique de la région suprasellaire, le canal carotidien et le clivus ▪ Accès aux invasions latérales des tumeurs ▪ Meilleure identification du tissu anormal (micro-adénomes) ▪ Meilleur confort du patient ▪ Moins de complications rhinologiques (perforations septales...) ▪ Durée brève d'hospitalisation
INCONVENIENTS	<ul style="list-style-type: none"> • Absence de vision panoramique ne permet pas de voir l'extension de la lésion. • Complications rhinologiques importantes (perforations septales...) • Durée plus longue d'hospitalisation • Difficultés d'identification des micro-adénomes 	<ul style="list-style-type: none"> • Technique non encore familière • La vision 2D (empêche la vision en profondeur) • Besoin d'assistant ou de bras pour soutien de l'endoscope • Nécessite de toujours nettoyer pour la visibilité • Apprentissage plus long ?

2/ Radiochirurgie

Technique de radiochirurgie GK dans notre formation :

Principe :

En général, la dose prescrite est placée à un niveau d'**isodose de 50%** et la dose de marge médiane était de 25 Gy (intervalle de 18 à 30 Gy).

Toute partie identifiable du nerf optique était généralement contrainte de recevoir une dose de 8 Gy ou moins.

Les facteurs pris en compte dans la planification de la dose comprennent la taille de la tumeur, la distance entre la tumeur et le tractus optique, les traitements antérieurs (une radiothérapie antérieure) et les déficits visuels pré-radiochirurgie.

46% de nos patients ont eu au moins une séance de radiothérapie GK.

Seul deux patients ont été irradiés à deux reprises.

Figure 41 : Exemple de délimitation de dose de l'adénome pendant la radiochirurgie

IRM cérébrale T2 en coupe frontale montrant l'adénome hypophysaire délimitée de même que les voies visuelles qui reçoivent moins de 8 Gy.

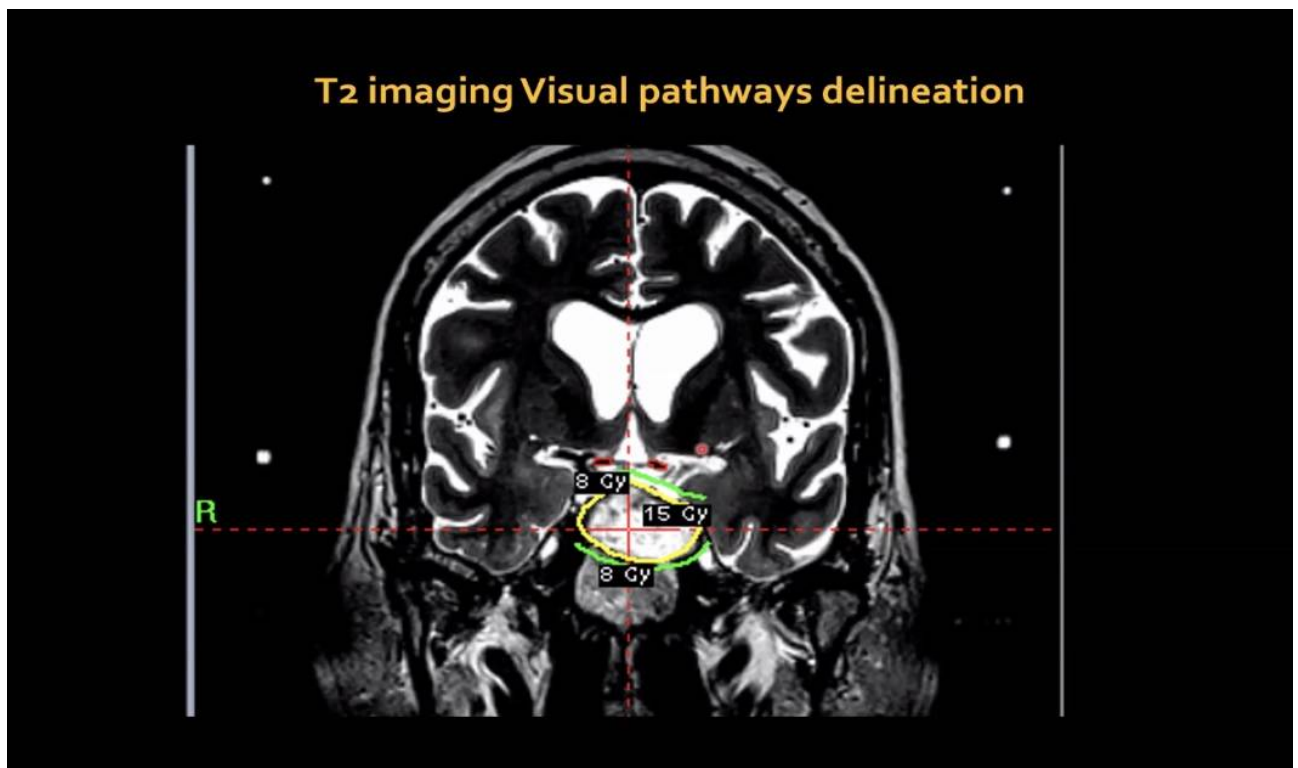


Figure 42 : Cas d'un patient traité par radiochirurgie

IRM séquences axiales, a :Pré-irradiation d'un résidu d'adénome avec extension dans le sinus caverneux gauche, b :contrôle après 6 mois de traitement, réduction tumorale

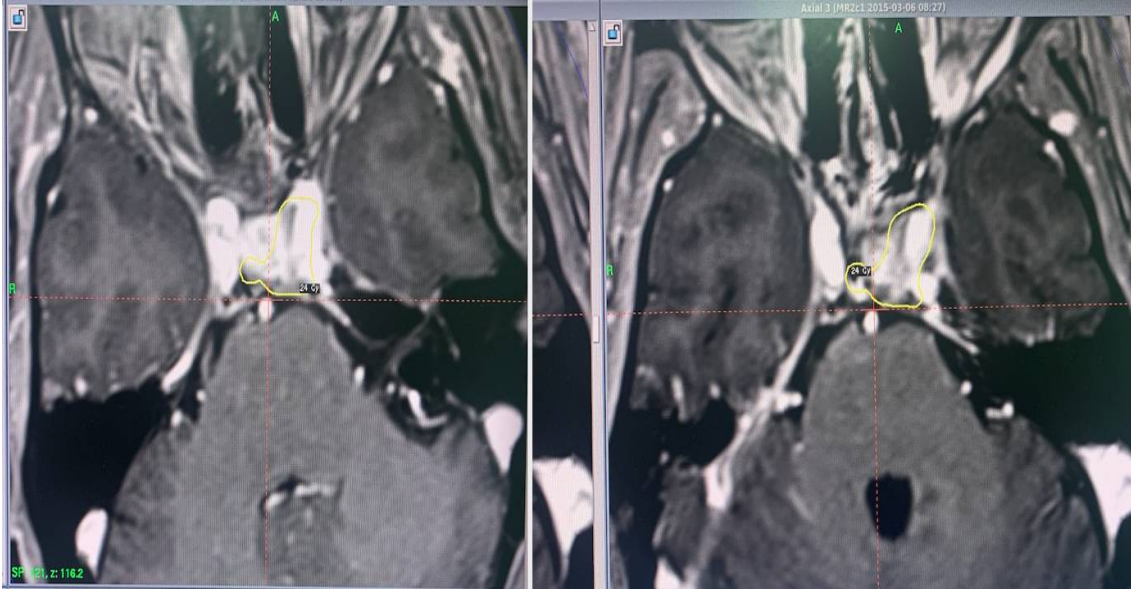
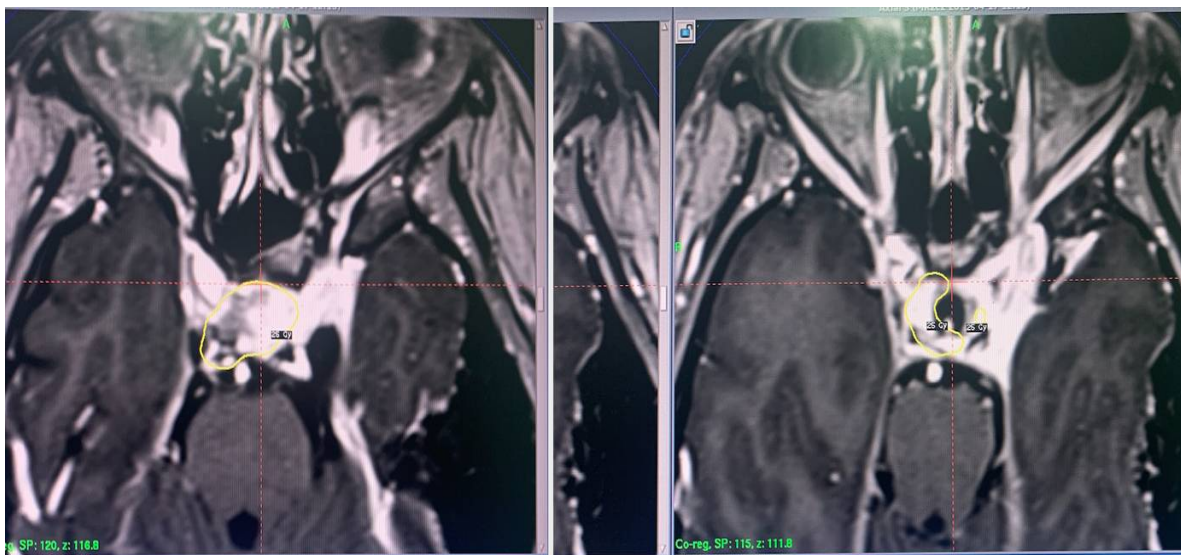


Figure 43 : Cas comparatifs d'un patient traité para radiochirurgie

IRM d'un résidu post- opératoire d'adénome hypophysaire avec extension dans le sinus caverneux droit.



Nous avons également analysé le bilan biologique surtout le dosage des IGF1 en pré et en post-opératoire dans 37 observations avec 13 données manquantes.

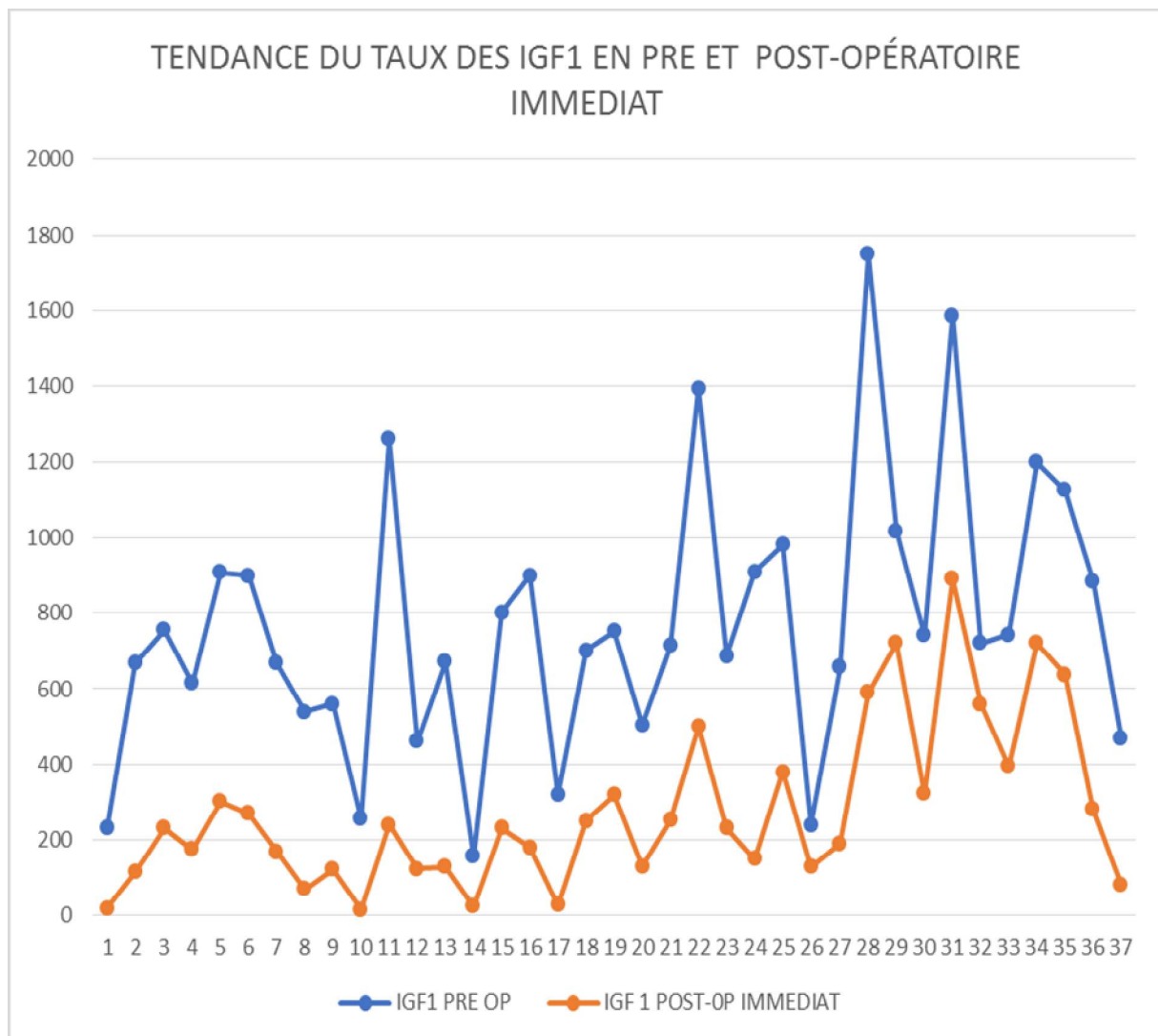
La tendance de la courbe est strictement décroissante. (Graphique 3).

3/ Biologie post-opératoire

Nous avons également analysé le bilan biologique surtout le dosage des IGF1 en pré et en post-opératoire dans 37 observations avec 13 données manquantes.

La tendance de la courbe est strictement décroissante. (Graphique 3).

Graphique 3 : Tendance du taux des IGF1 en pré et en post opératoire immédiat



B. Le traitement médical

Les agonistes dopaminergiques (la bromocriptine : Parlodel) a été prescrit chez 9 patients en préopératoire. 6 patients ont eu une **diminution de leur taux d'IGF1 soit 67%** des patients mais **sans réduction tumorale à l'IRM**.

Les analogues de Somatostatine ont été utilisés à savoir la Sandostatine LP utilisée chez 11 patients en post-opératoire avec une réduction considérable du taux d'IGF1.

Une rémission de 63% a été constatée dans notre série après la Sandostatine post-opératoire soit chez 7 patients sur 11.

La cinétique chez tous les patients n'a pas pu être évalué du fait de la réalisation non continue du bilan de contrôle.

Le traitement médical n'a pas pu être vulgarisé au vu du prix assez élevé et de la difficulté des patients à poursuivre le traitement au long terme.

Tableau 15 : le traitement médical chez nos patients

Traitement médical	Agonistes dopaminergiques (Bromocriptine : Parlodel *)	Somatostatine (Sandostatine LP*)
Patients (nombre)	9 en pré-opératoire surtout ceux qui avaient une association GH et PL	11 en post-opératoire
Pourcentage	18% de nos patients	22% de nos patients

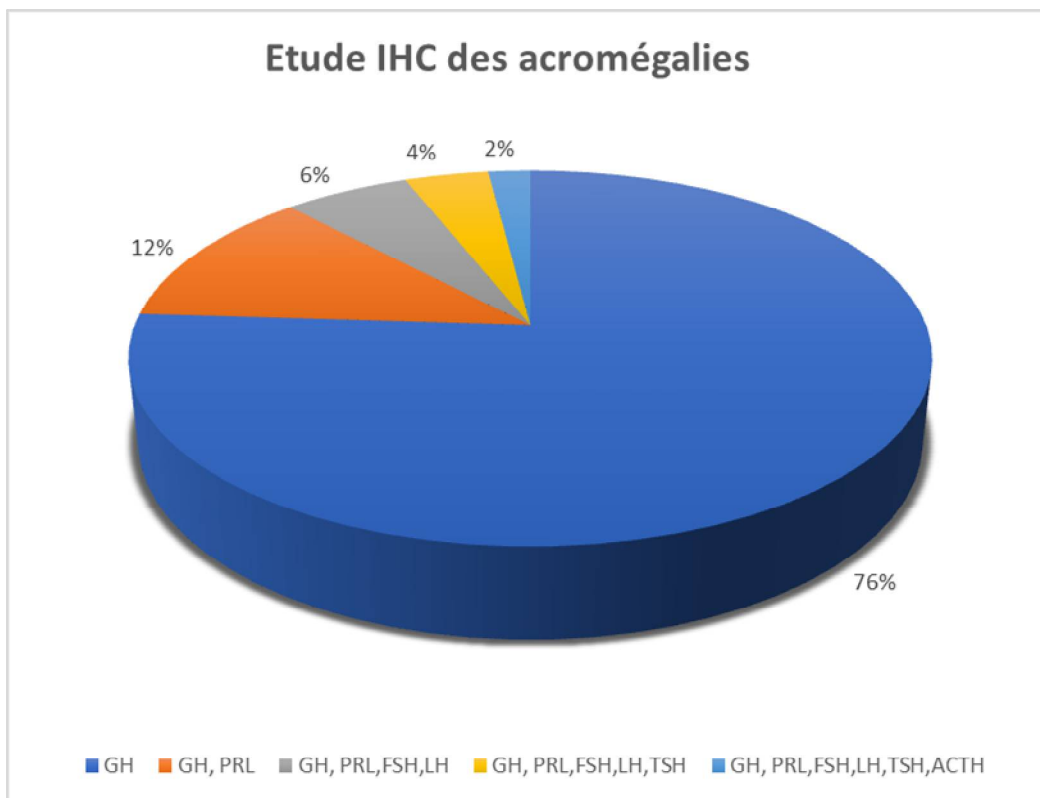
C. Analyse histologique et immuno-histochimique

Une étude histologique a pu être réalisée au cours de chaque intervention avec une confirmation histologique d'un adénome hypophysaire.

Une étude histo-immunochimie a été réalisée chez tous nos patients confirmant un adénome à **GH unique chez 38 patients** et un adénome **pluri-sécrétant chez 12 patients**.

Une association GH et Prolactine a été retrouvée chez 6 patients tandis qu'une association GH, PRL, LH, FSH chez 3 patients et enfin une pluri-association avec la TSH ou hormone thyroïdienne a été retrouvée dans 2 cas, puis une association avec l'ACTH dans un cas.

Graphique 4: Analyse histo-immunochimie des acromégalies



V/ DONNEES EVOLUTIVES PRECOCES ET A LONG-TERME

A. Post-opératoire immédiat :

Dans notre série 34% des patients se sont compliquées en post-opératoire, mais il s'agissait de complications mineures dans la majorité des cas.

28% de nos patients ont fait un diabète insipide : ces patients ont été traités par du Minirin en comprimé et/ou en spray avec une amélioration du diabète de 90% en 03 mois.

Dans **8%** des cas, a été observé une fuite de liquide céphalo-rachidien minimales et modérées.

Les patients ont été régulés par la prise de l'acétozolamide (Diamox 250) à une posologie allant de 750 mg à 1g par jour. Tous les patients étaient guéris au bout d'un mois de suivi.

1 seul patient a présenté une méningite dans notre série après abord transphénoïdale microchirurgicale. Le germe identifié était un germe nosocomial bacille gram négatif (Klebsiella Pneumonia). Le patient a été traité par des antibiotiques selon l'antibiogramme et a récupéré au bout de 15 jours post-opératoire.

1 seul patient a présenté une hydrocéphalie dans notre série, le patient présentait un adénome de grade IV, C. le volume de la lésion était de 160 cc.

Sur le plan clinique, il présentait un syndrome d'HTIC et une cécité à gauche. Il avait bénéficié d'une exérèse large de la tumeur par voie endoscopique microchirurgicale.

Une dérivation ventriculo-péritonéale a été réalisée chez ce patient.

L'évolution a été marquée par une récurrence de la lésion avec un volume estimé à 184 cc.

Le patient a été réopéré par voie endocrânienne.

Actuellement les cinétiques d'IGF1 sont en baisse sous Sandostatine.

Tableau 16 : Complications post-chirurgicales obtenues dans notre série

COMPLICATIONS	NOMBRE DE CAS	POURCENTAGE %
SAIGNEMENT	0	0
FUITE DE LCR	4 minimes et modérées	8
DIABETE INSIPIDE	14	28
MENINGITE	1	2
HYDROCEPHALIE	1	2
PAS DE COMPLICATION	30	60

⇒ COMPARATIFS VOIE TS ENDOSCOPIQUE ET
MICROCHIRURGICALE

1. Comparatifs selon les complications

Nous avons effectué une comparaison des complications selon l'abord transphénoïdal réalisé :

Dans notre série, au total 32 patients avaient été opérés par voie microchirurgicale tandis que 16 par voie endoscopie au vue de la vulgarisation récente de l'endoscopie et des différents avantages de l'endoscopie par rapport à la voie microchirurgicale voire **Tableau 17**.

L'**absence de complication** a été retrouvée chez **75%** des patients dans la VTS endoscopique tandis que dans la VTS microchirurgicale, elle était à **62,5%** des cas.

Le **diabète insipide** a été retrouvé dans les mêmes proportions dans la VTS endoscopique et microchirurgicale à **25%** des cas.

Statistiquement, nous avons confirmé l'absence de différence significative concernant la survenue de diabète insipide dans les deux VTS avec un $p > 0,05$ par la corrélation de Spearman ($p = 0,43$). Voir tableaux ci-dessous.

Tableaux croisés

Récapitulatif de traitement des observations

	Observations					
	Valide		Manquant		Total	
	N	Pourcentage	N	Pourcentage	N	Pourcentage
VTS + diabète insipide	47	8,7%	495	91,3%	542	100,0%

Tableau croisé VTS + diabète insipide

		diabète insipide		Total	
		NON	OUI		
VTS	endoscopie	Effectif	12	3	15
		Effectif théorique	10,9	4,1	15,0
		% dans VTS	80,0%	20,0%	100,0%
microchirurgie		Effectif	22	10	32
		Effectif théorique	23,1	8,9	32,0
		% dans VTS	68,8%	31,3%	100,0%
Total		Effectif	34	13	47
		Effectif théorique	34,0	13,0	47,0
		% dans VTS	72,3%	27,7%	100,0%

Tests du khi-deux

	Valeur	ddl	Sig. approx. (bilatérale)	Sig. exacte (bilatérale)	Sig. exacte (unilatérale)
khi-deux de Pearson	,646 ^a	1	,422		
Correction pour continuité ^b	,206	1	,650		
Rapport de vraisemblance	,671	1	,413		
Test exact de Fisher				,503	,332
Association linéaire par linéaire	,632	1	,427		
N d'observations valides	47				

a. 1 cellules (25,0%) ont un effectif théorique inférieur à 5. L'effectif théorique minimum est de 4,15.

b. Calculée uniquement pour une table 2x2

Mesures symétriques

		Valeur	Erreur standard asymptotique ^a	T approx. ^b	Signification approx.
Nominal par Nominal	Coefficient de contingence	,116			,422
Intervalle par Intervalle	R de Pearson	,117	,137	,792	,433 ^c
Ordinal par Ordinal	Corrélation de Spearman	,117	,137	,792	,433 ^c
N d'observations valides		47			

a. L'hypothèse nulle n'étant pas considérée.

b. Utilisation de l'Erreur asymptotique standard en envisageant l'hypothèse nulle.

c. Basé sur une approximation normale.

La **rhinorrhée** avec fuite de LCS a été retrouvée dans **6,25%** des cas dans la VTS microchirurgicale mais, elle n'a pas été retrouvée dans la VTS endoscopique.

L'hydrocéphalie (3%) et **la méningite** (3%) ont été rapportés dans l'abord microchirurgicale et n'ont pas été retrouvées dans la VTS endoscopique.

Les données des complications montrent **une supériorité** dans les taux d'absence de complications et de moindres complications **en faveur de la VTS endoscopique** mais au vu que l'effectif dans les deux chirurgies n'est pas équivalente, nous ne pouvons conclure sur l'efficacité d'une technique par rapport à l'autre. Elle sera jugée en fonction de la préférence du chirurgien expert.

Tableau 17 : Comparatifs de complications liées à la voie endoscopique versus microscopique

COMPLICATIONS (N--%)	VTS ENDOSCOPIQUE (N-16)	VTS MICROSCOPIQUE (N-32)
SAIGNEMENT	0-----0	0-----0
FUITE DE LCS	0-----0	2-----6,25%
DIABETE INSIPIDE	4-----25%	8-----25%
MENINGITE	0-----0	1-----3%
HYDROCEPHALIE	0-----0	1-----3%
PAS DE COMPLICATION	12-----75%	20-----62,5%

2. Comparatifs par rapport à la qualité d'exérèse

Cependant, nous avons réalisé une comparaison sur la qualité d'exérèse entre les deux abords trans-sphénoïdales par rapport à quatre critères (exérèse complète ou totale, exérèse subtotale, une exérèse large et enfin une biopsie). Les critères ont été obtenus en se basant sur les comptes rendus post-opératoires et également sur les contrôles IRM post-opératoires.

Les résultats sont consignés sur le tableau ci-après (Tableau 18).

Devant ces résultats l'exérèse par **VTS endoscopique a permis une exérèse complète de 56,25%** par rapport à **la microchirurgie qui, quant'à elle n'a permis que 28% d'exérèse complète**. Ce qui pourrait nous pousser à poser l'hypothèse d'une **supériorité de l'endoscopie à la microchirurgie** du point de vue qualité d'exérèse.

Nous avons effectué des test statistiques comparant les deux voies TS et la qualité d'exérèse.

Nous retrouvons après correction de Spearman, **sur un test de Khi-deux avec une valeur de 6,28 et un $p=0,048$** une différence statistiquement significative mais faible entre l'endoscopie et la microchirurgie confirmant notre théorie sur la supériorité de l'endoscopie avec un **$p<0,05$** , qui pourrait s'expliquer par nos faibles échantillons.

Nous avons également effectué une **corrélacion non paramétrique** entre la qualité d'exérèse et les deux voies TS qui confirme également cette hypothèse avec un **$p<0,05$** .

(Voir photos des tableaux de contingence ci-dessous).

Récapitulatif de traitement des observations

	Observations					
	Valide		Manquant		Total	
	N	Pourcentage	N	Pourcentage	N	Pourcentage
VTS * exeres	48	8,9%	494	91,1%	542	100,0%

Tests du khi-deux

	Valeur	ddl	Sig. approx. (bilatérale)
khi-deux de Pearson	6,281 ^a	3	,099
Rapport de vraisemblance	6,517	3	,089
Association linéaire par linéaire	3,354	1	,067
N d'observations valides	48		

a. 4 cellules (50,0%) ont un effectif théorique inférieur à 5. L'effectif théorique minimum est de ,33.

Tableau croisé VTS * exeres

		exeres				
		Total	subtotal	large	Biopsie	Total
VTS endoscopie	Effectif	9	5	2	0	16
	Effectif théorique	5,3	8,3	2,0	,3	16,0
	% dans VTS	56,3%	31,3%	12,5%	0,0%	100,0%
microchirurgie	Effectif	7	20	4	1	32
	Effectif théorique	10,7	16,7	4,0	,7	32,0
	% dans VTS	21,9%	62,5%	12,5%	3,1%	100,0%
Total	Effectif	16	25	6	1	48
	Effectif théorique	16,0	25,0	6,0	1,0	48,0
	% dans VTS	33,3%	52,1%	12,5%	2,1%	100,0%

Mesures symétriques

	Valeur	Erreur standard asymptotique ^c	T approx. ^b	Signification approx.
Nominal par Nominal	Coefficient de contingence	,340		,099
Intervalle par Intervalle	R de Pearson	,267	,136	1,880
Ordinal par Ordinal	Corrélation de Spearman	,287	,147	2,033
N d'observations valides	48			

a. L'hypothèse nulle n'étant pas considérée.
b. Utilisation de l'erreur asymptotique standard en envisageant l'hypothèse nulle.
c. Basé sur une approximation normale.

Corrélacions non paramétriques

Corrélacions

	exeres	VTS	
Rho de Spearman	Coefficient de corrélation	1,000	,287*
	Sig. (bilatéral)	.	,048
	N	50	48
VTS	Coefficient de corrélation	,287*	1,000
	Sig. (bilatéral)	,048	.
	N	48	48

*. La corrélation est significative au niveau 0.05 (bilatéral).

Tableau 18: Comparatifs de la qualité d'exérèse entre la VTS endoscopique versus VTS microscopique

QUALITÉ D'EXERESE	VTS ENDOSCOPIQUE-% (N-16)	VTS MICROCHIRURGICALE-% (N-32)
EX COMPLETE	9-----56,25%	9-----28%
EX SUBTOTALE	6-----37,5%	19-----59,4%
EX LARGE	1-----6,25%	3-----9,4%
BIOPSIE	0-----0	1-----3,2%

3. Comparatifs par rapport au contrôle biologique et au contrôle tumoral

En outre, comme dans la qualité d'exérèse, nous avons évalué les différences entre le contrôle biologique que nous avons défini comme étant une diminution des valeurs d'IGF1 et de GH plasmatique et de GH/HGPO en post opératoire au bout de 6 mois à 1 an.

Dans notre série le contrôle biologique était estimé à **93,75% dans la VTS endoscopique** et **84,4% dans la voie microchirurgicale**.

Également ici on constate une **supériorité de de l'endoscopie à la microchirurgie**. (Voir Tableau 19).

Par ailleurs, les mêmes constatations ont été faites dans les deux voies trans-sphénoïdales par rapport au contrôle tumoral.

Nous avons défini le contrôle tumoral comme étant l'absence d'augmentation de volume du résidu chirurgical ou de récurrence en cas d'exérèse complète au bout de 6 mois à 1 an.

Nos récurrences tumorales étaient corrélées aux récurrences biologiques dans les mêmes proportions. **Donc une supériorité également de l'endoscopie à la microchirurgie**. (Voir Tableau 20).

Une différence statistiquement significative a été retrouvée entre la VETS et VMTS concernant la récurrence tumorale et biologique avec un Khi deux d'une valeur de 23,76 avec un **p < 0,001**.

Tableau 19 : Comparatifs du contrôle biologique entre la VTS endoscopique versus VTS microscopique

BIOLOGIE	VTS endoscopique (N -16)	VTS microchirurgicale (N-32)
Réponse biologique (Nombre et %)	15-----93,75%	27-----84,4%
Récidive biologique (Nombre et %)	1-----6,25%	5-----15,6%

Tableau 20 : Comparatifs du contrôle tumoral (récidive tumoral) entre la VTS endoscopique versus VTS microscopique

	VTS endoscopique (N-16)	VTS microchirurgicale (N-32)
Contrôle tumoral (Nombre et %)	15-----93,75%	27-----84,4%
Récidive tumorale (Nombre et %)	1-----6,25%	5-----15,6%

⇒ CORRELATION DIRECTE VOLUME ET QUALITE D'EXERESE

Nous avons effectué des analyses statistiques dans le but de savoir si le volume avait un rôle dans la qualité d'exérèse en utilisant le **Test de Student** pour échantillons appariés.

L'analyse était statistiquement significative avec un **p<0,001**.

Alors le volume est ainsi lié à la qualité d'exercice. Plus il est important moins l'exercice sera complète. Ce qui agirait ainsi de manière défavorable dans les taux de rémission.

Il serait un **facteur pronostic de récidence**. (Voir les tableaux de contingence ci-dessous).

Test T

Statistiques des échantillons appariés

		Moyenne	N	Ecart type	Moyenne erreur standard
Paire 1	exercice	1,9000	50	,78895	,11157
	volume	20,50	50	35,190	4,977

Corrélations des échantillons appariés

	N	Corrélation	Sig.
Paire 1 exercice & volume	50	,303	,032

Test des échantillons appariés

	Différences appariées				t	ddl	Sig. (bilatéral)	
	Moyenne	Ecart type	Moyenne erreur standard	Intervalle de confiance de la différence à 95 %				
				Inférieur				Supérieur
Paire 1 exercice - volume	-18,60200	34,95885	4,94393	-28,53719	-8,66681	-3,763	49	,000

B. Évolution à long terme

Tableau 21 : Résumé de l'évolution à long terme de nos patients

Évolution	1-3 ans	Sup 3 ans
Clinique	<ul style="list-style-type: none"> - Rémission : 18 patients--36% - Récidive : 06 patients sur un délai de 1-2 ans <ul style="list-style-type: none"> ○ Persistance du syndrome dysmorphique : 15 ○ Persistance du sd tumoral : 4 - Réopération : 4 - Radiochirurgie : 2 	<ul style="list-style-type: none"> - Rémission : 18 patients--36% - Récidive : 02 patients <ul style="list-style-type: none"> • 1 à 5 ans • 1 autre à 10 ans ○ Persistance du sd dysmorphique : 10 ○ Persistance du sd tumoral : 02 - Réopération : 2 - Radiochirurgie : 4
Biologie	<ul style="list-style-type: none"> -Récidive biologique : 6 -Bilan IGF1 réalisé chez 15 patients <ul style="list-style-type: none"> ▪ 14 en cinétique de baisse ▪ 1 patient en rémission 	<ul style="list-style-type: none"> -Récidive biologique : 2 - Bilan IGF1 réalisé chez les 15 Patients <ul style="list-style-type: none"> ▪ 14 tjrs en cinétique de baisse modérée ▪ 1 en rémission
IRM contrôle	<ul style="list-style-type: none"> IRM hypophysaire contrôle a été réalisé chez tous les patients <ul style="list-style-type: none"> ▪ Résidu tumoral 13 patients ▪ 37 avaient une IRM normale 	<ul style="list-style-type: none"> IRM hypophysaire a été retrouvé chez 15 patients <ul style="list-style-type: none"> ▪ 13 avaient un résidu ▪ 02 avaient une IRM normale

Nos résultats à long terme :

Nous avons utilisé comme critères de rémission biologique, les valeurs ci-dessous :

- **Le taux de GH nadir après HGPO < 1 ug/ml et sur un taux plasmatique de GH < 2ug/ml.**
- **Taux d'IGF1 < 107-380 ng/ml**

▪ Dans notre série, les **taux de rémission** étaient de l'ordre de 36%, sur les critères biologiques et imagerie, Soit 18 patients complètement guéris de l'acromégalie sur une analyse et un suivi des patients entre 1 et 3 ans.

Ces cas de rémission complète sont retrouvés chez 100% des microadénomes (tous les 07 patients opérés) et concernait 22 % des macroadénomes soit chez 11 patients.

▪ En Outre, notre analyse sur plus de 3 ans de suivi a montré le même taux de rémission à savoir 36% des cas.

Taux de récidives :

En ce qui concerne les récidives dans notre série, également nous avons effectué un suivi sur 1 à 3 ans et sur plus de 3 ans. Nous avons ainsi retrouvé :

- **12% de récidives en moins de 3 ans soit 6 patients** de notre série qui ont présenté une récidive. 04 patients ont été réopérés et 02 patients qui ont récidivé ont bénéficié de la radiochirurgie Gamma Knife.
- **Au delà de 3 ans, nous avons obtenu 16% de récidives** avec un patient réopéré et les autres ont bénéficié de radiochirurgie Gamma Knife.

Dans notre série de 50 patients, tous ont bénéficié d'un traitement multimodal, il s'agit notamment d'une association traitement chirurgical-traitement médical, traitement chirurgical-radiochirurgie, traitement chirurgical-médical-radiochirurgie.

En ce qui concerne le traitement chirurgical, nous sommes un des rares services à avoir fait la transition entre la voie trans-sphénoïdal microchirurgicale que nous avons complètement abandonné au profit de la voie endoscopique au vue de ces différents avantages que nous avons décrit dans nos résultats.

Nous discuterons ainsi nos résultats avec ceux de la littérature pour comparer nos résultats et également discuter d'une meilleure planification dans la prise en charge multimodale.

DISCUSSION

I/ LES FACTEURS ÉPIDÉMIOLOGIQUES

L'acromégalie est une maladie rare avec une prévalence dans les récentes études épidémiologiques internationaux réalisées en 2016 et en 2018 estimée à 2.8–13.7 cases/100,000 habitants avec une incidence de 0.2–1.1 cas/100,000 par an [46,47,48].

Une étude danoise de 2016 également a également rapporté un taux d'incidence annuel moyen de l'acromégalie de 0,38 (IC à 95% 3,7-4,0) cas / 100,000 personnes [49].

Cependant plusieurs études autopsiques ont retrouvées une incidence de 8 à 27% d'adénome hypophysaires dans la population générale. Une méta-analyse regroupant des séries d'études en IRM et d'études autopsiques a démontré la présence d'adénomes de l'hypophyse chez 15 % de la population en moyenne. Cette prévalence correspond à environ une personne sur six [50,51].

Au Maroc en raison de l'absence d'un registre national des patients acromégales, l'incidence de cette pathologie reste inconnue.

Du fait de son caractère insidieux, le diagnostic de l'acromégalie est fait avec beaucoup de retard allant de 2 à 10 ans avec une moyenne de 7 ans dans notre série et une moyenne d'âge au diagnostic de 45 ans. Le délai reste jusqu'à 8-10 ans dans la littérature [52,53]. Le retard diagnostique est directement corrélé à la morbidité à long terme et aussi à la survie.

Dans la littérature, une cohorte française menée en 2017 sur 1034 patients recueillis dans le registre des acromégales rapporte une moyenne d'âge au diagnostic de 43 ans pour les hommes et 48 ans chez les femmes [54].

Dans notre série, les femmes représentaient 58% contre 42% chez les hommes donc une proportion plus élevée conforme aux résultats des autres centres internationaux [54,55,56].

Une revue systématique récente et une méta-analyse ont montré que la mortalité était augmentée dans les études publiées avant 2008, mais ne différait pas de la population générale dans les études publiées après 2008 avec un taux de mortalité estimé à: 1,35 (IC à 95%: 0,99-1,85). [48] Ce qui est vérifiable dans notre puisque aucun décès lié à l'acromégalie n'a été retrouvé.

II/ DONNEES CLINIQUES ET PARACLINIQUES

Sur le plan clinique, un syndrome dysmorphique a été constaté chez tous nos patients. 50% de nos patients avaient une organomégalie et 76% de nos patients avaient un syndrome tumoral.

Dans notre série plus d'un tiers de nos patients étaient déjà au stade de complications au moment du diagnostic du fait du caractère insidieux de cette pathologie.

Elles étaient représentée essentiellement par le diabète dans 34% de cas, qui dans certaines situations peut être révélateur de la maladie. La prévalence du diabète dans l'acromégalie va de 20-56% et celle de l'intolérance au glucose de 16 à 46%.

La deuxième complication décrite dans notre série est l'hypertension artérielle (HTA) constatée dans 36% des cas et fait partie intégrante des complications cardiovasculaires qui conditionnent le pronostic vital.

Des données récentes de la plus grande base de données internationale sur l'acromégalie, Liège Acromégaly Survey (> 3000 patients), indiquent une forte prévalence de comorbidités au moment du diagnostic: diabète sucré dans 28%, hypertension artérielle dans 29%, syndrome d'apnée du sommeil dans 26% et hypertrophie cardiaque chez 16% des patients. Les comorbidités cardiovasculaires graves étaient peu fréquentes au moment du diagnostic, alors que l'ostéoporose était présente dans 12% des cas. [57]

Dans notre série, le syndrome d'apnée de sommeil et l'ostéoporose n'ont pas été retrouvés.

Sur le plan endocrinien, une insuffisance corticotrope a été retrouvée chez 40% de nos patients, une hyper-prolactinémie chez 56% de nos patients.

Il serait alors judicieux d'effectuer un diagnostic précoce chez les patients acromégales afin d'améliorer le pronostic lié essentiellement à ses complications.

Le taux d'IGF 1 était élevé dans 82% des cas chez nos patients, mais sans aucune corrélation avec les taux de GH.

Le taux d'IGF1 était dans la fourchette normale chez 4 patients et c'était des femmes mais avec un taux de GH plasmatique élevé. C'était des micro-adénomes dans le plus part des cas.

Une sécrétion associée de prolactine était retrouvée dans 26% des cas et une sécrétion associée de gonadotrophines était de 30% des cas.

Sur le plan imagerie, dans notre série 86% des cas étaient des macroadénomes et 14% étaient des microadénomes. 56% des adénomes étaient invasifs.

Dans les différentes séries de la littérature les pourcentages concordent du fait que les macro-adénomes étaient les plus répandues par rapport aux micro-adénomes comme dans la série de Patrick Petrossians à Liège [55] où ils ont retrouvé 76% de macroadénomes.

Dans la série de Izumi Fukunda et al au Japon en 2001, ils ont également retrouvé 71% de macroadénome, 25% de microadénomes. 25% des patients avaient une invasion du sinus caverneux et 16% avaient une extension supra-sellaire. [58].

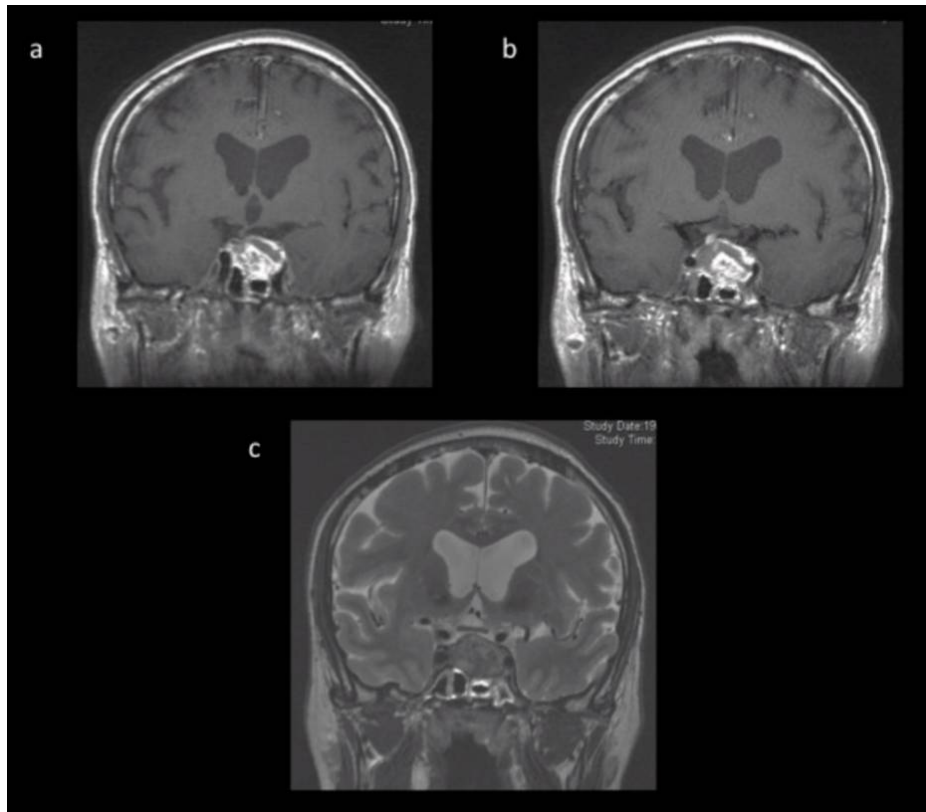
Tandis que dans notre série, 40% de nos patients avaient une invasion parasellaire dont 32% envahissaient le sinus caverneux et 60% de nos patients avaient une extension supra-sellaire.

Dans notre série, il n'a pas été retrouvé certains cas particuliers d'adénome. Il s'agit particulièrement :

1. *Une acromégalie et grossesse* : au cours de la grossesse, une augmentation du volume du tissu hypophysaire est constaté de même qu'une augmentation de l'adénome lui-même. Habituellement le volume de l'adénome augmente considérablement au cours du 3^{ième} trimestre. Cependant la surveillance du champ visuel est importante régulièrement chez ces patiente et une IRM de contrôle pourrait être réalisée au 3^{ième} trimestre.

2. *Apoplexie pituitaire ou transformation hémorragique* : 20% des adénomes hypophysaires présentent une transformation hémorragique au cours de leur évolution le plus souvent de façon asymptomatique. Le tableau d'apoplexie est fait de céphalées, de syndrome pseudo-méningé, de paralysie oculomotrice et pan hypopituitarisme aigu. Il correspond à une hémorragie brutale au sein du macro adénome hypophysaire. Il peut être le mode de révélation de l'adénome hypophysaire. Le scanner cérébral est toutefois souvent pratiqué en premier lieu dans un contexte d'urgence avec l'hypothèse d'une hémorragie méningée éventuelle. Il montrera une tumeur sellaire souvent en hyperdensité. L'IRM montrera une image de tumeur plus ou moins infarctique (hyposignal T1, hypersignal T2) et hémorragique (hypersignal T1 et T2 initialement) où l'on recherchera l'extension extrasellaire

Figure 44 : images d'apoplexie pituitaire phase aiguë



a, séquence coronale T1 sans gadolinium : image en hyper et hyposignal hétérogène. **b**, séquence coronale T1 avec gadolinium : pas de rehaussement et pas d'image résiduelle d'adénome ou d'antéhypophyse. Extension vers la loge caverneuse gauche. **c** : **séquence T2 coronale**.

3. *L'acromégalie ectopique* : c'est une acromégalie paranéoplasique qui résulte d'une hypersécrétion d'hormone libératrice de GH (GHRH) par des tumeurs carcinoïdes pulmonaires et gastro-entéro-pancréatiques. Elle entraîne une hyperplasie des cellules somatotropes de l'hypophyse sans tumeur clairement identifiable à l'IRM.

III/ LA PRISE EN CHARGE MULTIMODALE

1. La chirurgie

L'exérèse chirurgicale de l'adénome hypophysaire est recommandée lorsque possible et représente la meilleure opportunité de guérison.

Cependant, toutes les guidelines soutiennent l'utilisation de la Somatostatine comme traitement de première intention chez des patients sélectionnés, si la majorité de la tumeur n'est pas résécable et chez les patients sans compression du chiasma optique ou chez ceux qui sont de mauvais candidats à la chirurgie. [59,60].

Il est bien admis que l'issue de la chirurgie dépend avant tout de l'expérience du chirurgien, et de l'extension de la tumeur dans le sinus caverneux . D'autres facteurs qui peuvent augmenter le taux de rémission sont un âge plus avancé au moment du diagnostic et une baisse des taux de GH en préopératoire. [61]

Les **taux de rémission globaux varient entre 34 et 85%**, avec de meilleurs taux pour les **microadénomes entre 75 et 90%** et des résultats plus modestes dans les **macroadénomes 45 à 70%**.

De plus, les études évaluant l'expérience du chirurgien et les taux de rémission montrent une rémission plus élevée dans les études où toutes les chirurgies sont effectuées par le même chirurgien par rapport aux études menées par plus d'un chirurgien (71 vs 47%) [62].

Mais, même si les opérations sont effectuées par des chirurgiens expérimentés qui opèrent plus de 200 adénomes hypophysaires chaque année, le taux de rémission reste malheureusement bas pour les macroadénomes invasifs (56%).[63]

Dans notre série tous nos patients ont été opérés : soit par voie transphénoïdale endoscopique dans 32% des cas, par VTS microscopique dans 64% et par voie haute dans 4% des cas.

Les taux de rémission dans notre série étaient de 100% pour les microadénomes et de 26% pour les macroadénomes.

Tableau 22: récapitulatif des caractéristiques et des modalités thérapeutiques des différents grands registres internationaux d'acromégalie

Registry	Number of patients	Female (%)	Age	Macro/micro adenoma [^] (ratio)	Surgery* (%)	Primary medical treatment (%)	Radiotherapy* (%)
AcroBel Registry (2)	418	49	F: 46 (17-80); M: 42 (8-81) [†]	330/65 (5.1)	68	23	34
Spanish Acromegaly Registry (28)	1658	61	46 (35-55) [‡]	1244/414 (3.0)	84	42	36
Mexican Acromegaly Registry (29)	2057	59	41 ± 25**	1136/388 (2.9)	96	26	24
French Registry (18)	1034	54	F: 49 (37-58); M: 43 (34-53) [‡]	672/362 (1.9)	80	50	18
Swedish Registry (13)	1089	53	52 ± 15**	NA	64	NA	13

[^]Number of patients; *at any time; **mean±S.D.; [†]median (range); [‡]mean (IQR); F, female; M, male.

a) Chirurgie de réduction tumorale :

Le débulking urgent est une alternative pratique pour les tumeurs invasives lorsque les chances de rémission après une chirurgie sont faibles. Outre une réduction du volume tumoral, l'objectif de la chirurgie des grosses tumeurs est de décompresser les voies visuelles et l'hypophyse, optimisant ainsi une cible potentielle de radiochirurgie.

De plus, la réduction chirurgicale des adénomes hypophysaires sécrétant de la GH améliore le contrôle postopératoire par la Somatostatine. [34,65]

La première étude qui évaluait si l'efficacité de la chirurgie de réduction tumorale sur le résultat post-chirurgical de la Somatostatine administrée en postopératoire a montré que la normalisation de la GH était obtenue chez 29% des patients en préopératoire et augmentait à 54% après la réduction, alors que l'effet sur l'IGF-I était plus impressionnant, passant de 46 à 78% avec un traitement médical postopératoire. [66]

Dans notre série 12% des patients avec des adénomes invasifs ont bénéficié d'une chirurgie large, puis un complément radiochirurgical sur le volume tumoral résiduel.

Aucune rémission n'a été notée chez ces patients.

b) La chirurgie de seconde intention

Les **résultats des chirurgies répétitives sont généralement moins favorables** que ceux des premières interventions, mais un taux de rémission de 50 à 60% a été décrit dans de petites séries rétrospectives [67, 68] mais était accompagné d'un taux accru de complications, telles que le diabète insipide transitoire et la méningite, mais pas d'augmentation de la mortalité.

Le choix de proposer une deuxième chirurgie hypophysaire pour une maladie persistante est basé sur une évaluation réfléchie prenant en compte la localisation et le volume résiduel tumoral, la compression des voies optiques, la réponse au traitement médical avec la Somatostatine et le choix du patient.

Dans notre série 12% de nos patients ont été réopérés suite à une récurrence tumorale avec compression sur le chiasma optique nécessitant une chirurgie de décompression .

Tableau 23 : récapitulatif des taux de rémission des patients acromégales opérés avec et sans traitement Somatostatine en pré-op

Reference Inclusion des patients	Type d'étude.	critères de rémission	mois -A	Patients en rémission Somatostatine pré-op/chirurgie %	P value	Commentaires
JA Jane and laws 2006-2016	Rétrospective	GH nadir HGPO <1 µg/L ou IGF-I < ULN	10 ans	88% 65%		Microadénomes Macroadénomes
Li ZQ et al 2006-2010	Prospective	GH nadir HGPO <1 µg/L ou IGF-I < ULN	3	46-----20	< 0,05	Macroadénomes
LV L, HaY et al 2010-2016	Rétrospective	GH nadir HGPO <1 µg/L ou IGF-I < ULN	3 6	26-----37 45-----45	0,39 1	Adénomes Invasif 6/15----0/18
Duan L et al 2009-2014	Rétrospective	GH plasmatique <2,5µg/L ou Gh HGPO <1 µg/L ou IGF-I < ULN	11	60-----36 38-----32 43-----18	0,267 0,39 0,004	Microadénomes Macroadénomes Macroadénomes Invasifs
Mao ZG et al 2004-2007	Prospective	GH nadir HGPO <1 µg/L ou IGF-I < ULN	4	39-----18 4/9 ---1/11	0,025	Macroadénomes Invasifs
Shen M et al 2005-2006.	Prospective	GH nadir HGPO <1 µg/L ou IGF-I < ULN	3	32--- 05	0,044	Adénomes invasifs tous
Fougner SL et al 1999-2004	Prospective	GH nadir HGPO <2 mIU/L et IGF-I≤ULN	29+/-13 1 an 5 ans	32----10 39---37 38---16 43---30 41----27	0,13 0,89 0,12 0,79 0,34	Tous les patients Macroadénomes Tous les patients Macroadénomes Macroadénomes
Nomikos et al 2005	Rétrospective	GH nadir HGPO <1 µg/L ou IGF-I < ULN	11 ans.	75% 55% 39%		Microadénomes Macroadénomes Macroadénomes Invasifs

c) Comparatif des résultats des techniques chirurgicales (endoscopie versus microchirurgie) dans l'acromégalie

Les techniques microscopiques et endoscopiques donnent des **taux de rémission et de complications similaires** et le choix repose sur la connaissance de ces techniques par le chirurgien. [64]. En effet ces deux techniques sont limitées par les lésions très invasives dans lesquelles l'exérèse complète ne peuvent être atteintes, l'envahissement du sinus caverneux qui limite également ces techniques chirurgicales réduisant ainsi les taux de rémission.

Dans la littérature, après recherche sur Pubmed, sciences direct, Medline, google scholar, sur les comparaisons voies trans-sphénoïdales (endoscopique et microchirurgicale) dans l'acromégalie, les différentes études ne traitent que d'une seule technique. En effet, ceci pourrai être dû au fait que la plus part des neurochirurgiens ne pratiquent qu'une seule technique et rares sont ceux qui, eux même, ont expérimenté la transition entre les deux.

Néanmoins, une récente étude menée en Turquie sur leur expérience de 2009-2019 sur 73 patients acromégales opérés par VTS endoscopique par Tugrul Cem Unal et al, a rapporté **une rémission biologique de 69,8% et 60% de rémission tumorale.** [69]

En outre en ce qui concerne les complications entre la VTS endoscopique et microchirurgicale, une revue systématique réalisée en Chine par Kai Li et al en 2020 [70], retrouve après méta-analyse des différentes études, des **complications similaires entre les deux techniques** quant'à la survenue de diabète insipide, de fuite de LCR, d'insuffisance hypophysaire, de méningite et leurs analyses statistiques n'étaient pas significatifs.

Toute fois la décision d'une ou de l'autre méthode revient au chirurgien, à son confort, et à son expérience chirurgicale.

d) Effet de la chirurgie sur le contrôle des complications métaboliques de l'acromégalie

La chirurgie est connue d'améliorer les complications métaboliques de l'acromégalie et en particulier d'être le traitement du diabète et de l'HTA chez les patients acromégales.

En effet une méta-analyse a revue systématique réalisée en 2019 par Alessiz Cozzolino et al à Rome [71] a **relevé une réduction significative des complications métaboliques** (sur les taux de l'**hémoglobine glyquée HbA1c** avec un IC ; -0,42 à -0,14 ; $p < 0,001$) et aussi avec un p significatif sur **les taux de cholestérol** et la survenue de l'**HTA** avec un $p < 0,002$.

Toutes les études concordent sur la réduction franche des taux de complications métaboliques mais aucun pourcentage n'a été décrit dans la littérature sur le diabète et l'HTA.

2. Le traitement médical

La somatostatine :

Les taux globaux de contrôle biochimique obtenus par le traitement avec les dérivés de Somatostatine de première génération (c'est-à-dire l'octréotide ou le lanréotide) dans l'acromégalie étaient de 56% pour la moyenne de GH et de 55% pour la normalisation de l'IGF-1. [72] Également, une réduction significative du volume de la tumeur ($\geq 20\%$) peut être observée dans 63 à 79% des cas [73].

Il a été débattu de savoir si le traitement préopératoire avec la Somatostatine pourrait avoir un avantage potentiel sur le taux de rémission post-chirurgicale dans l'acromégalie nouvellement diagnostiquée. Une équipe norvégienne neuroendocrinienne a réalisé la première étude clinique randomisée sur le traitement médical préopératoire chez les patients atteints d'acromégalie et a montré que le taux de rémission précoce était amélioré dans les macro-adénomes sans bénéfice évident pour les micro-adénomes [74].

Malgré les résultats manifestement disparates publiés jusqu'à présent, il semble que le traitement primaire de la Somatostatine puisse avoir un avantage chez des patients soigneusement sélectionnés. Ainsi, une stratification pour un traitement individualisé est nécessaire sur la base du bilan clinique, afin d'identifier les patients qui en bénéficieraient le plus. [75]

Dans notre série, aucun patient n'a bénéficié de somatostatine en pré-opératoire.

En post-opératoire, la Sandostatine a été utilisée chez 11 patients avec une rémission de 63%.

Les agonistes dopaminergiques :

Les patients présentant une élévation de l'IGF-I jusqu'à $1,5 \times$ de la normale peuvent s'attendre à une normalisation de l'IGF-I dans environ la moitié des cas selon

la méta-analyse de Sandret et al. [76] Ainsi, la cabergoline est une option de traitement chez les patients atteints d'acromégalie légère avec des taux d'IGF-I modérément élevés avec une association de sécrétion de la prolactine.

Dans notre série, une cinétique de baisse a été constaté chez tous les patients mais sans rémission. Le traitement à base de Parlodel a été utilisé en pré-opératoire.

Les antagonistes de la GH :

Les études cliniques montrent un taux de de rémission avec le pregvisomant 80-90% à 12 semaines de traitement. Les effets sur la symptomatologie sont plus rapides que Les autres traitements mais malheureusement, ce traitement n'existe pas encore au Maroc. (les indications sont marquées dans le chapitre traitement pré-décrit).

3. Traitement chirurgical versus traitement médical

Nous avons essayé de comparer les données de la littérature sur l'efficacité du traitement médical par rapport au traitement chirurgical tant sur le plan contrôle tumoral et sur le plan qualité-prix.

Incontestablement au vu de tous ces éléments cités dans la tableau ci-dessous (Tableau 24), **la Chirurgie reste le meilleur traitement** dans l'acromégalie mais notons qu'il s'agit d'une **prise en charge multidisciplinaire** et que l'**association** lorsque cela est possible **avec le traitement médical** donne de meilleurs résultats dans les taux de rémission.

Tableau 24 : Traitement médical et chirurgical le quel choisir ?

Comparatifs	AVANTAGES	INCONVENIENTS
<p><u>Traitement médical</u> Analogues de Somatostatine (Sandostatine) Antagoniste de GH Pregvisomant (Somavert) Analogues Dopaminergiques</p>	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Rémission :</u> En association avec la chirurgie en prétraitement augmente le taux de rémission/ à la chirurgie seule. Carlsen et al en 2008 et d'autres auteurs [79] sur 62 patients une rémission a été obtenue dans 38% avec AS contre 16% en chirurgie seule. • <u>Utilisation :</u> -En prétraitement -Et en traitement complémentaire après chirurgie et radiochirurgie. • <u>Contrôle biologique :</u> AS -56% pour la moyenne de GH -55% pour la normalisation de l'IGF-1 [72] Pregvisomant -80-90% des IGF1 et GH • <u>Contrôle tumoral :</u> -Diminution du volume de la tumeur (≥ 20%) peut être observée dans 63 à 79% des cas 	<ul style="list-style-type: none"> • Ne peut être utilisé seul en traitement de première intention sauf pour préparer une chirurgie. • <u>Coût (très cher)</u> AS : 60 Euro environ (boite de 06 ampoules) Administration tous les mois Pregvisomant : 30 ampoules avec un coût avoisinant les 1800 Euro Administration d'une ampoule/jour • <u>Traitement à vie</u> Effets secondaires : affections hématologiques, troubles du métabolisme de nutrition, affections hépato-biliaires, affections psychiatriques et autres Bilan de surveillance : Bilan hépatique, la glycémie
<p><u>Traitement chirurgical</u></p>	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Utilisation</u> En première intention devant tout adénome. Décompression des voies optiques Résistance au traitement médical • <u>Rémission :</u> -34 et 85% globaux : Microadénomes :75 et 90% Macroadénomes 45 à 70%. [60, 62, 63] • <u>Contrôle biologique :</u> -80-90% de réduction des taux IGF1 et de GH dans les microadénomes -50-60% de réduction IGF1 et GH dans les macroadénomes • <u>Contrôle tumoral :</u> 80-98 % de reduction de volume • <u>Contrôle des complications :</u> HTA et diabète • <u>Coût :</u> moindre 	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Exérèse incomplète dans les macroadénomes invasifs et extensifs</u> • <u>CI à la chirurgie</u> • <u>Complications</u> -Diabète insipide -Insuffisance hypophysaire -Méningite....

La prise en charge des acromégalies requiert une décision multidisciplinaire. Comme nous l'avons constaté dans notre série et conformément avec les données de la littérature, la chirurgie seule n'obtient que 30-60% de rémission complète d'où la nécessité d'associer un traitement médical qui permet d'augmenter le taux de rémission. Cependant celui-ci restant onéreux, tous les patients ne peuvent se le permettre, la radiochirurgie permet ainsi donc de pallier à cette insuffisance de la chirurgie en irradiant les lésions infiltrant le sinus caverneux, les récurrences non chirurgicales pour obtenir un contrôle biologique et tumoral assez satisfaisant. Nous discutons ici les données de la radiochirurgie dans la littérature.

4. La radiochirurgie

La radiochirurgie GK a été effectuée dans notre formation devant trois situations :

- **En post opératoire**, suite à un résidu tumoral. (ce qui a été le cas de **tous nos patients** traités par GK).
- Radiochirurgie d'emblée chez des patients âgés ne supportant la chirurgie ou avec des **contre-indications à la chirurgie**. (**Aucun patient** de notre série n'avait une contre-indication à la chirurgie).
- Patients avec **échappement médicamenteux** sur le contrôle biologique sans anomalie sur l'imagerie par résonance magnétique. (**Aucun patient** de notre série).

Dans notre série, **46% de nos patients ont bénéficié d'une cure de radiochirurgie** Gamma Knife. Sur ces patients deux ont eu une deuxième irradiation au bout de 05 ans, du fait du volume encore important au contrôle de la deuxième année.

Tous les patients ont une régression tumorale un an après le traitement GK.

Un seul patient est en rémission au bout de 3 ans de suivi.

- Contrôle tumoral **de 100% sur le plan volumétrique à 2 ans et de 96% de contrôle endocrinologique.**
- **Taux de rémission était de 3% au bout de 3 ans.**
- **Récidive : 4% ont eu une récidive au bout de 3 ans.**

Nos données confirment l'efficacité de la radiochirurgie dans le contrôle de l'acromégalie.

Quelques résultats obtenus dans la littérature

⇒ Rémission :

Dans une revue de littérature publiée en 2017 par M L Gheorghiu, les taux de rémission étaient en général de **21% en deux ans** et de **28% en 05 ans**. [44].

Dans une méta-analyse effectuée en 2015 par Abu Darhb et al, une équipe du Minnesota, de Stanford et de la Californie ont trouvé une **rémission endocrinologique de 40 à 60% à 05 ans**. [77].

Aussi, une méta-analyse en 2017 par une équipe de l'Arizona sur 10 institutions par Dale Ding et al sur 371 patients avec un recul de 79 mois, a retrouvé une rémission biologique de sur 10 ans de 59-69%. [45].

En outre, dans une cohorte de 121 patients traités par radiochirurgie stéréotaxique, **le taux de rémission cumulé à 6, 12, 24 et 60 mois était de 14, 23, 50 et 88%**, respectivement.

L'incidence des nouveaux cas d'hypopituitarisme était de 25% après 8 ans, et il n'y avait aucun signe de progression radiographique de la tumeur. [78].

⇒ Contrôle biologique et tumoral :

Le contrôle tumoral est défini comme toute réduction du volume tumoral ou stabilité du volume tumoral, toute réduction ou stabilité des valeurs biologiques du taux de GH et d'IGF1 sans progression.

Dans la méta-analyse de 2015 de Abu Darhb et al , une réduction moyenne de la taille de la tumeur de **93 à 100% à 5 et 10 ans** a été retrouvée. Un **contrôle endocrinologique de de 98%**.

⇒ Résultats radiochirurgie versus radiothérapie :

Le contrôle tumoral comparatif entre la radiochirurgie stéréotaxique était de **52%** par rapport à la radiothérapie conventionnelle **36%** à 5 ans mais la différence n'était pas significative [44,45].

Dans la méta-analyse Abu Darhb et al, la RT conventionnelle par rapport à la radiochirurgie stéréotaxique chez les patients atteints d'acromégalie était associée à un **taux de rémission** légèrement augmenté au dernier contrôle avec (**52** versus **36%**; $p = 0,014$) et à un suivi significativement plus faible du taux d'IGF-I. [78]

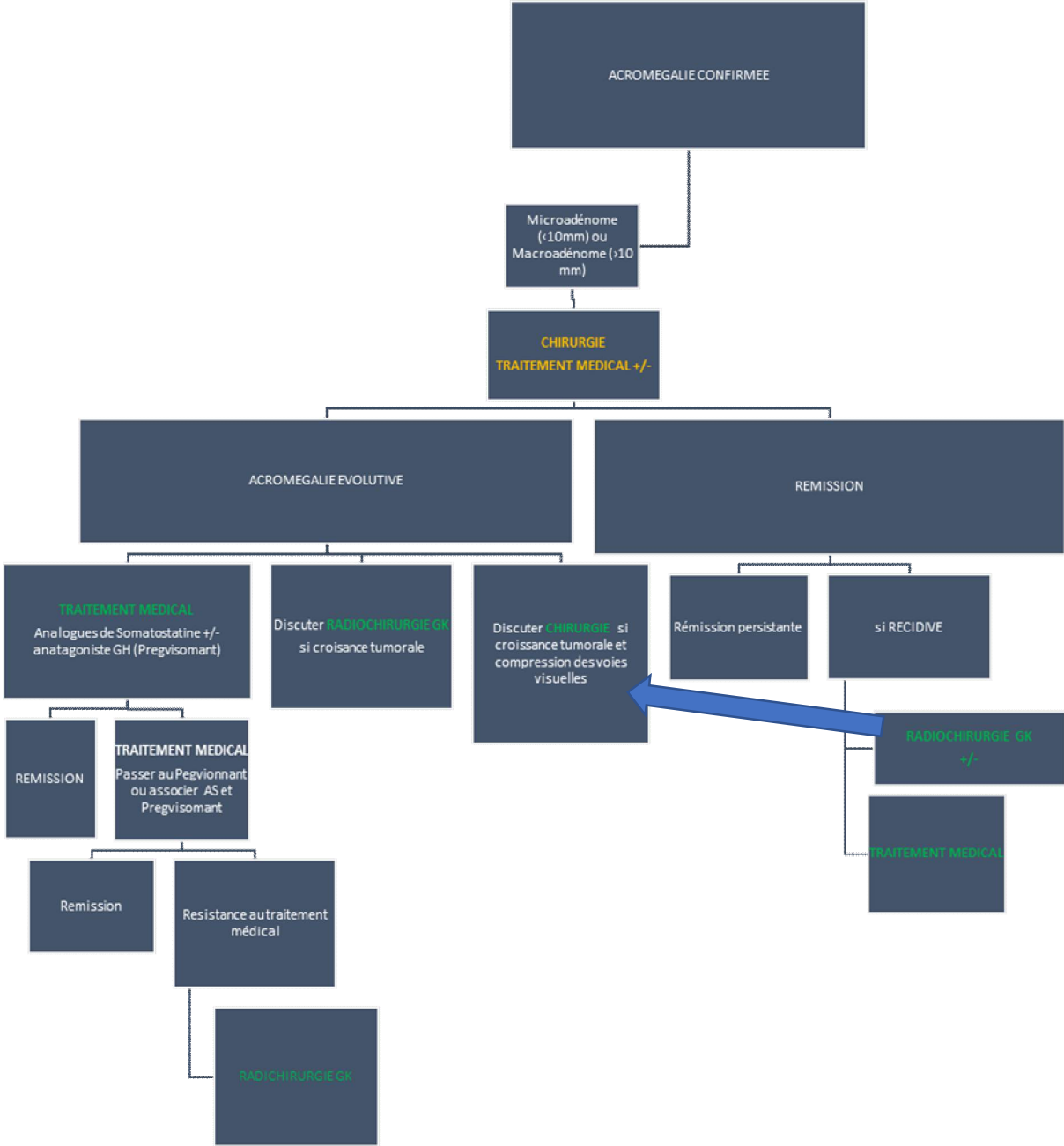
5. La radiothérapie :

Comme décrit dans la partie théorique, la radiothérapie conventionnelle est de nos abandonnée au vue de l'avènement de la radiochirurgie et radiothérapie stéréotaxique avec ses méthodes de fractionnements et aussi au vu des effets secondaires graves qui ont été rapportés:

- Plusieurs taux d'accidents vasculaires cérébraux (AVC) [39]
- Apparition de tumeurs radio-induites (méningiomes, tumeurs cérébrales) [40].
- Le risque relatif de mortalité en rapport avec des AVC est augmenté (RR de 1,67, $p = 0,02$)[41].

Du fait des effets secondaires de la radiothérapie importantes, et des résultats moindres comparés à la radiochirurgie et au développement des nouveaux traitements médicaux, son utilisation a été abandonnée dans notre centre.

Figure 44 : Algorithme de la PEC multimodale des acromégalies



IV/ LES LIMITES DE NOTRE ETUDE

Tout d'abord du fait que notre étude soit rétrospective, beaucoup de données restent manquants et le suivi des patients n'a pas pu être réalisé au temps opportun sous notre contrôle.

Certaines données étaient manquantes rendant difficile la réalisation des tests statistiques.

En outre, notre effectif réduit, ne nous permet pas de généraliser l'étude car elle nécessite une randomisation à grande échelle.

Ensuite, nous avons été confronté à la non disponibilité des dosages de GH et d'IGF1 aussi bien pour le diagnostic que pour le suivi des patients ce qui constitue une limite considérable du fait des biais occasionnés dans les résultats.

Aussi concernant le traitement médical, plusieurs patients n'avaient pas les moyens financiers pour débiter le traitement et certains pour le suivi du traitement à long terme ce qui constitue une limite pour l'évaluation dans tous les axes de la thérapie acromégale.

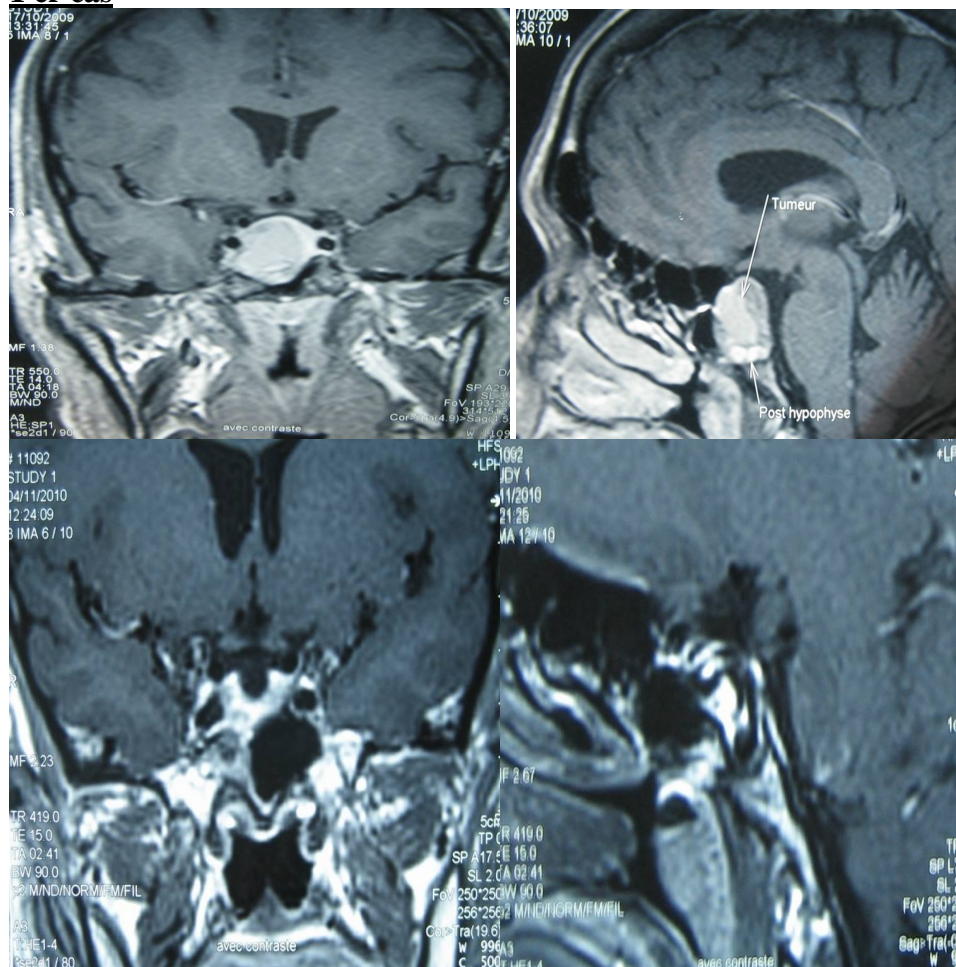
De même, concernant la radiochirurgie gamma Kniffe, nous disposons d'un centre de Réhabilitation et de Neurosciences qui l'effectue mais les coûts sont assez prestigieux rendant difficile son accès et expliquant ainsi le long délai avant le traitement, ce qui augmenterait les chances de récurrence de la tumeur.

Par ailleurs, d'autres difficultés auxquelles nous avons fait face, résidaient surtout sur l'archivage des données des patients. Il n'a pas été retrouvé de données cliniques et biologiques de nos patients dans leur dossier à long terme, limitant ainsi notre étude sur les résultats à long terme au-delà de cinq ans, en plus des patients perdus de vue et des numéros téléphoniques invalides pour recontacter certains patients.

Enfin, le manque de registre national des acromégalies au Maroc constitue une limite importante car nous n'avons pas les données nationales sur l'incidence et la fréquence des patients acromégales au Maroc. Ce manque entrave également des comparatifs de nos données avec ceux d'autres centres au Maroc et ainsi de pouvoir établir un consensus national du suivi des acromégalies.

ILLUSTRATION DE QUELQUES CAS DE NOTRE SERIE

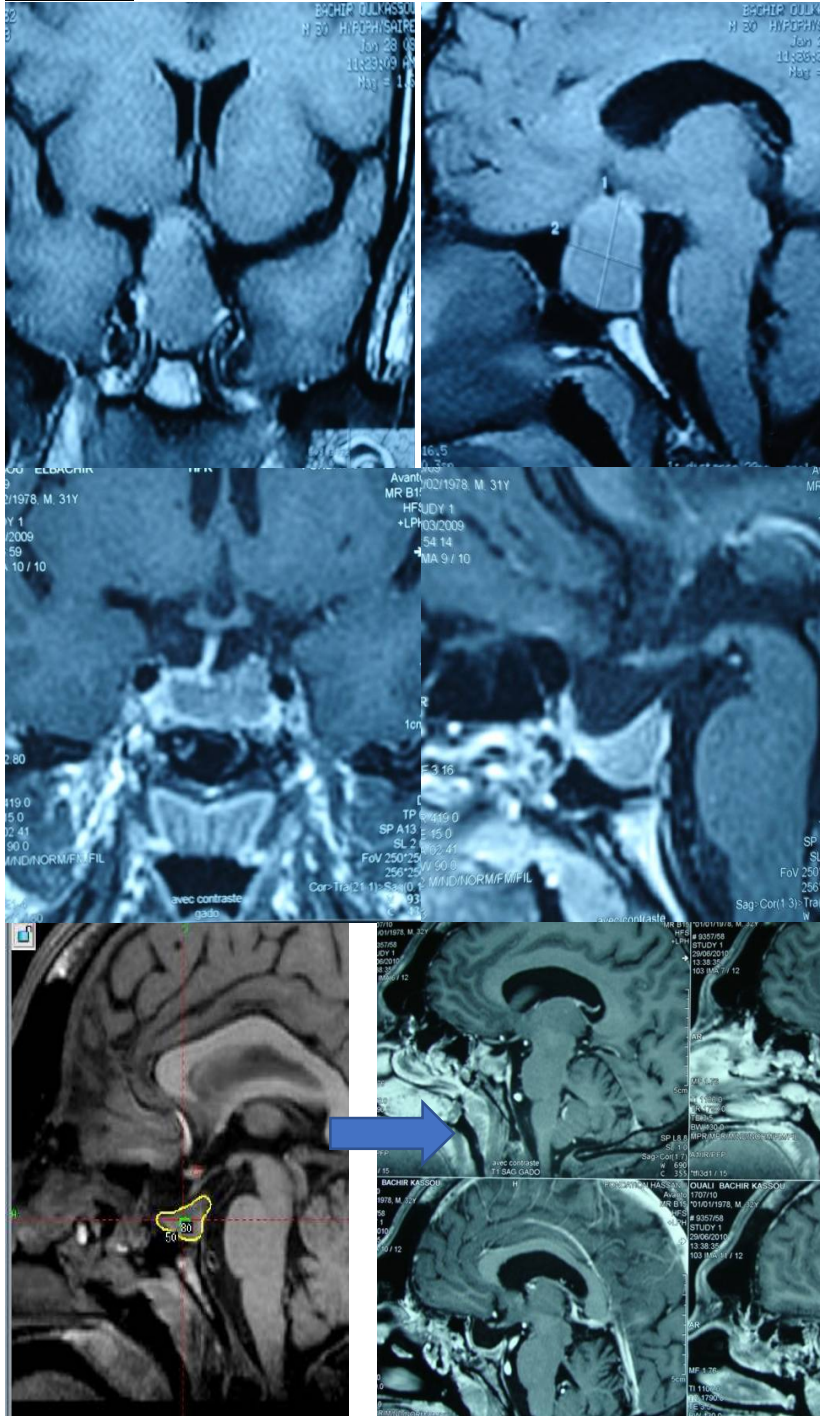
1 er cas



IRM pré-opératoire d'un de nos patients (adénome à GH)

IRM post-opératoire après un abord transphénoïdal

2^{ème} cas :

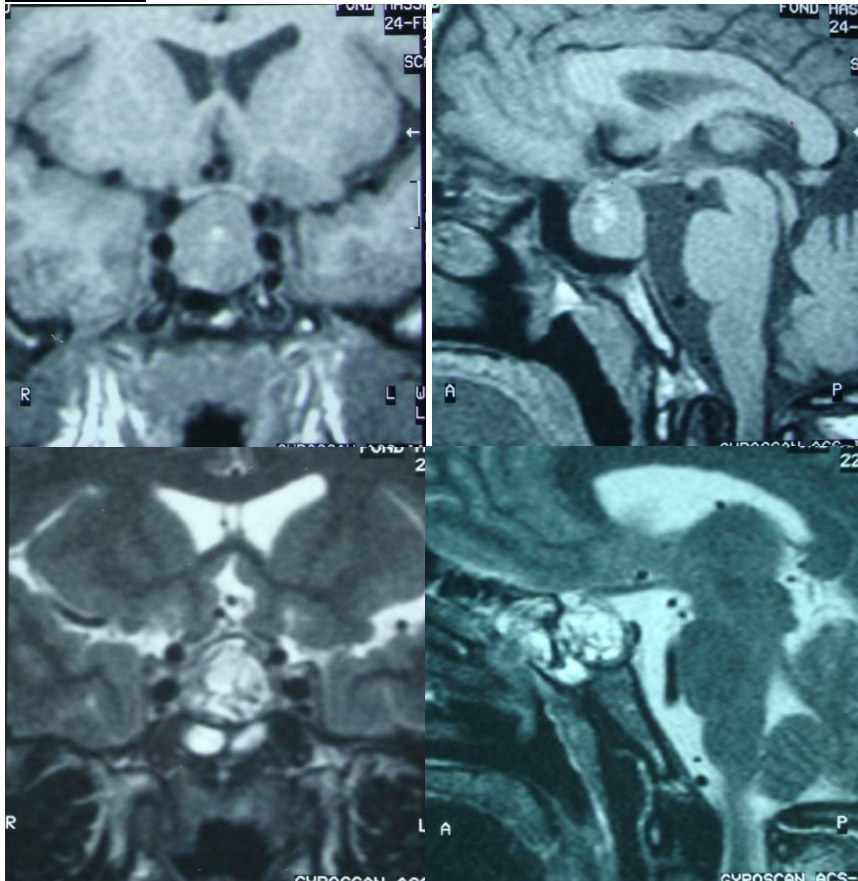


- Patient de 31 ans
- Opéré en 2009 pour un macroadénome à GH révélé par un syndrome acrofacial
- Opéré par VTS microchirurgicale avec exérèse macroscopique complète.

IRM de contrôle un an après retrouvant une récurrence tumorale avec une élévation du taux de GH et d'IGF1 et une extension aux sinus caverneux.
Il a été candidat à la radiochirurgie.

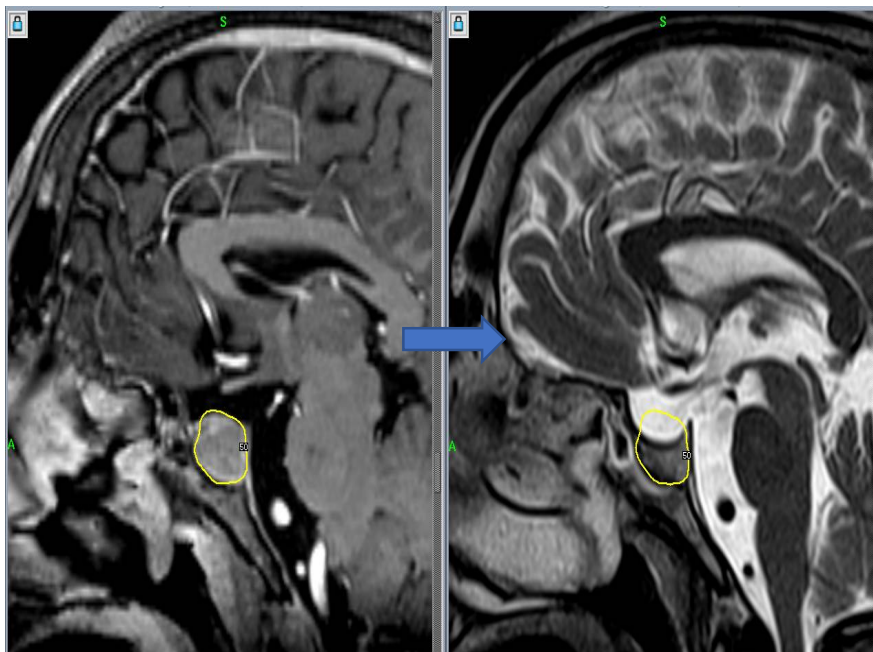
1 an de contrôle après radiochirurgie, on a une réduction tumorale et une rémission clinique

3ième cas:



- Patient de 42 ans.
- Opéré par VTS pour un adénome à GH révélé par un syndrome acrofacial
- Exérèse complète
- Suites opératoires simples

- Récidive clinique 5 ans plus tard avec survenue d'une HTA.



- Le patient a bénéficié d'un traitement radiochirurgical
- Contrôle de suivi 2 ans après Traitement par Gamma Knife : (amélioration clinique, normalisation de l'IGF 1, réduction volumique sur l'IRM)



CONCLUSION



L'acromégalie est une maladie rare et une affection chronique liée à une hypersécrétion chronique de l'hormone de croissance par un adénome hypophysaire.

Elle est peu connue dans le contexte marocain du fait de son diagnostic tardif en raison de l'évolutivité lente de la maladie et sa rareté, ce qui a pour conséquence une augmentation de la morbidité.

Même si les données de notre étude et celles internationales montrent que la mortalité semble s'être normalisée, les patients souffrent toujours d'une morbidité multi-organes élevée et souvent de la multi-médication.

Le succès du contrôle de la maladie semble dépendre de plusieurs facteurs, comme la prise en charge multimodale combinant divers thérapeutiques permettant de se conformer aux critères biochimiques plus stricts recommandés par les dernières guidelines.

Ces améliorations du contrôle de la maladie, associées à une meilleure prise en charge des comorbidités, expliquent probablement pourquoi l'espérance de vie des patients atteints d'acromégalie est désormais proche de celle de la population générale.

Dans des perspectives futures d'une prise en charge multimodale adéquate, un registre national des acromégalies au Maroc devrait être créé ainsi que la réalisation des réunions pluridisciplinaires impliquant les endocrinologues, les neurochirurgiens et les neurochirurgiens en radiochirurgie pour établir des protocoles validés de la prise en charge individuelle de chaque patient.



RESUMES



Résumé

Titre: La prise en charge multimodale des acromégalies

Auteur: SAYORE CHRISTINE MILÉNA

Mots clés: acromégalie, syndrome dysmorphique, adénome hypophysaire, chirurgie, Voie trans sphénoïdale endoscopique, microchirurgie, radiochirurgie, GH, IGF-1

Objectifs: Notre étude a pour but de décrire les aspects démographiques et cliniques des patients acromégales et de discuter une prise en charge multimodale de ces patients et proposer une algorithmme de prise en charge adéquate.

Introduction: L'acromégalie est une maladie rare qui nécessite une prise en charge multidisciplinaire spécialisée. Elle occasionne une morbidité sévère et une mortalité nettement accrue lorsqu'elle n'est pas traitée.

Matériels et méthodes: Il s'agit d'une étude rétrospective dirigée dans le service de neurochirurgie de l'hôpital des spécialités de Rabat sur 10 ans de 2009 à 2019 intéressant 50 cas d'acromégalie. Les paramètres sociodémographiques, cliniques, paracliniques et thérapeutiques ont été recueillis pour tous nos patients.

Résultats: notre analyse rétrospective a révélé un délai diagnostique moyen de 7 ans, 29 femmes et 21 hommes. Le diagnostic clinique était devant un syndrome dysmorphique et un syndrome tumoral chez 76% de nos patients et confirmé sur les données biologiques et de l'imagerie. Une IRM hypophysaire a été réalisée chez tous nos patients. 86% des cas étaient des macroadénomes avec 44% invasifs contre 14% de microadénomes. Dans 32% des cas, l'adénome envahissait le sinus caverneux. Tous nos patients ont été opérés, 96% par voie trans-sphénoïdale (64% microchirurgicale et 32% endoscopique). 46% de nos patients ont eu une cure de radiochirurgie sur le résidu tumoral. Le traitement médical a été administré chez 20 patients. Quant 'aux résultats du traitement combiné, 36% de nos patients ont eu une rémission complète, 12% des cas ont récidivés en moins de 3 ans.

Conclusion: L'acromégalie demeure une maladie rare et peu connue dans notre contexte marocain, d'où l'intérêt de notre travail pour améliorer la prise en charge multimodale des acromégalie et encourager la prise en charge multidisciplinaire pour un résultat meilleur.

Abstract

Title : Multimodal management of acromegaly

Author: SAYORE CHRISTINE MILÉNA

Keywords: acromegaly, dysmorphic syndrome, pituitary adenoma, surgery, radiosurgery, GH, IGF-1

Objectives : our study aims to describe the demographic and clinical aspects of acromegalic patients and finally to discuss a multimodal management of these patients and give their results.

Background: Acromegaly is a rare disease that requires specialized multidisciplinary management. The untreated disease has severe morbidity and clearly increased mortality. Major progress has been made in recent decades in its management.

Materials and Methods: This is a retrospective study conducted in the department of neurosurgery of Hôpital des spécialités of Rabat over 10 years from 2009 to 2019 involving 50 patients. Socio-demographic, clinical, paraclinical and therapeutic parameters were collected for all our patients.

Results : our retrospective analysis revealed a mean delay diagnosis of 7 years. Our population consisted of 29 women and 21 men. All patients had dysmorphic syndrome and tumor syndrome was found in 76% of cases. The diagnosis was made on the basis of clinical, laboratory workup and imaging. 86% of cases were macroadenomas against 14% of microadenomas, in 44% of cases they were invasive on the pituitary MRI. In 32% of cases the cavernous sinus was invaded. 96% of our cases were operated on trans-sphenoid approach (64% microsurgical and 32% endoscopic). 46% of our patients underwent radiosurgery on the remnant tumor. Medical treatment was administered to 20 patients (9 received Bromocriptin preoperatively and 11 received Sandostatin postoperatively).

The issue of combined treatment was 36% of complete remission and 12% of cases had recurrence within 3 years.

Conclusion: Acromegaly remains a rare disease and still not yet known in Morocco. That's why we did this work to improve multimodal management of acromegaly and encourage multidisciplinary management for better results.

ملخص

العنوان: التكفل المتعدد الوسائط بضخامة النهايات

المؤلف: ساپوري كريستين ميلينا

الكلمات المفتاحية: ضخامة النهايات ، متلازمة التنشوه ، الورم الحميد في الغدة النخامية، الجراحة، نهج

التنظير الوتدي العابر ، الجراحة المجهرية ، الجراحة الإشعاعية ، GH ، IGF-1

الأهداف: الهدف من دراستنا هو وصف الجوانب الديموغرافية والسريرية للمرضى الذين يعانون من ضخامة النهايات ومناقشة امتياز في الإدارة متعددة الوسائط لهؤلاء المرضى واقتراح خوارزمية إدارة مناسبة.

مقدمة: ضخامة النهايات مرض نادر يتطلب إدارة متخصصة متعددة التخصصات. بسبب مراضة شديدة ويزيد معدل الوفيات بشكل ملحوظ عند تركه دون علاج

المواد والطرق: هذه دراسة بأثر رجعي أجريت في قسم جراحة المخ والأعصاب في مستشفى الاختصاصات الرباط على مدى 10 سنوات من 2009 إلى 2019 وشملت 50 حالة ضخامة النهايات. تم جمع المعلومات الاجتماعية والديموغرافية والسريرية والسريرية والعلاجية لجميع مرضانا.

النتائج: كشف تحليلنا بأثر رجعي عن متوسط وقت تشخيصي يبلغ 7 سنوات ، 29 امرأة و 21 رجلاً. كان التشخيص السريري هو متلازمة التنشوه ومتلازمة الورم في 76٪ من مرضانا وتم تأكيده في المعامل وبيانات التصوير. تم إجراء التصوير بالرنين المغناطيسي للغدة النخامية في جميع مرضانا. 86٪ من الحالات كانت أورام غدية كبيرة مع 44٪ غزوية مقابل 14٪ ورم غدي مكروي. في 32٪ من الحالات ، غزا الورم الحميد الجيب الكهفي. جميع مرضانا خضعوا للجراحة ، 96٪ عبر الطريق الوتدي العابر (64٪ الجراحة المجهرية و 32٪ بالمنظار). 46٪ من مرضانا خضعوا للجراحة الإشعاعية على بقايا الورم. تم تقديم العلاج الطبي إلى 20 مريضاً. أما بالنسبة لنتائج العلاج المركب ، فقد حصل 36٪ من مرضانا على مغفرة كاملة ، و 12٪ من الحالات تكررت في غضون 3 سنوات.

الخلاصة: لا يزال تضخم الأطراف مرض نادر وغير معروف في سياقنا المغربي ، ومن هنا جاءت مصلحة عملنا لتحسين الإدارة متعددة الوسائط لتضخم الأطراف وتشجيع الإدارة متعددة التخصصات لتحقيق نتائج أفضل.



BIBLIOGRAPHIE



1. Cushing H 1909 Partial hypophysectomy for acromegaly: with remarks on the function of the hypophysis. *Ann Surg* 50:1002–1017.
2. Melmed S, HO K, klibanski A, Reichlin S and Thorner M. Recent advances in pathogenesis, diagnosis and management of acromegaly.
3. Gobron C, et al. Thrombose du sinus caverneux. *Sang Thrombose Vaisseaux*. 2004;16(3):130–8
4. Christian F. Freyschlag and Claudius Thomé. The craniotomy atlas. Thieme 202-208
5. Henry Schroeder and Jörg Baldauf. The craniotomy atlas. Collection Thieme 208-216 .
6. Bertherat J, Groussin L, Sandrini F, Matyakhina L, Bei T, Stergiopoulos S and al. Molecular and functional analysis of PRKARIA and its locus (17q22-24) in sporadic adrenocortical tumors: 17q losses, somatic mutations and protein kinase. A expression and activity. *Cancer Res*. 2003 Sep 1;63 (17):5308-19.
7. Perlemuter L. Thomas J-L: acromégalie. *Abreges connaissance et pratique - Endocrinologie*. 2003 ; 5^{ième} édition : 53-68.
8. GiustinaA,BarkanA,CasanuevaFF,CavagniniF,FrohmanL,HoK,etal. Criteria for cure of acromegaly: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:526–9.
9. Melmed S. Medical progress: acromegaly. *N Engl J Med* 2006;355: 2558–73.

10. Borofsky ND, Vogelman JH, Krajcik RA, Orentreich N. Utility of insulin-like growth factor-I as a biomarker in epidemiologic studies. *Clin Chem* 2002;48:2248–51.
11. Mukherjee A, Monson JP, Jonsson PJ, Trainer PJ, Shalet SM. Seeking the optimal target range for insulin-like growth factor-I during the treatment of adult growth hormone disorders. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:5865–70
12. Cazabat L, Souberbielle JC, Chanson P. Dynamic tests for the diagnosis and assessment of treatment efficacy in acromegaly. *Pituitary* 2008;11:129–39.
13. Melmed S. Medical progress: acromegaly. *N Engl J Med* 2006;355: 2558–73.
14. Colao A, Attanasio R, Pivonello R, Cappabianca P, Cavallo LM, Lasio G, et al. Partial surgical removal of growth hormone-secreting pituitary tumors enhances the response to somatostatin analogs in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:85–92.
15. Cozzi R, Montini M, Attanasio R, Albizzi M, Lasio G, Lodrini S, et al. Primary treatment of acromegaly with octreotide LAR: a long-term (up to 9 years) prospective study of its efficacy in the control of disease activity and tumor shrinkage. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:1397–403.
16. Scotti G, Yu CY, Dillon WP, Norman D, Colombo N, Newton TH, et al. MR imaging of cavernous sinus involvement by pituitary adenomas. *AJR Am J Roentgenol* 1988;151:799–806.

17. Bourdelot A, Coste J, Hazebroucq V, Gaillard S, Cazabat L, Bertagna X, et al. Clinical, hormonal and magnetic resonance imaging (MRI) predictors of transsphenoidal surgery outcome in acromegaly. *Eur J Endocrinol* 2004;150:763–71.
18. Micko AS, Wöhrer A, Wolfsberger S, Knosp E. Invasion of the cavernous sinus space in pituitary adenomas : endoscopic verification and its correlation with an MRI-based classification. *J Neurosurg* 2015 ; 122 :803-11.
19. Colao A, Ferone D, Lastoria S, Marzullo P, Cerbone G, Di Sarno A, et al. Prediction of efficacy of octreotide therapy in patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:2356–62
20. Borson-Chazot F, Houzard C, Ajzenberg C, Nocaudie M, Duet M, Mundler O, et al. Somatostatin receptor imaging in somatotroph and nonfunctioning pituitary adenomas: correlation with hormonal and visual responses to octreotide. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997;47:589–98.
21. Bevan JS, Atkin SL, Atkinson AB, Bouloux PM, Hanna F, Harris PE, et al. Primary medical therapy for acromegaly: an open, prospective, multicenter study of the effects of subcutaneous and intramuscular slow-release octreotide on growth hormone, insulin-like growth factor-I, and tumor size. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:4554–63.
22. Bevan JS. Clinical review: the antitumoral effects of somatostatin analog therapy in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:1856–63.
23. Bradley KJ, et al. Non-functioning pituitary adenomas with positive immunoreactivity for ACTH behave more aggressively than ACTH immunonegative tumours but do not recur more frequently. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2003 Jan;58(1):59-64

24. Nomikos P, Buchfelder M, Fahlbusch R. The outcome of surgery in 668 patients with acromegaly using current criteria of biochemical “cure”. *Eur J Endocrinol* 2005;152:379–87.
25. Jaffe CA, Barkan AL. Treatment of acromegaly with dopamine agonists. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1992;21:713–35.
26. Jackson SN, Fowler J, Howlett TA. Cabergoline treatment of acromegaly: a preliminary dose finding study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997;46: 745–9.
27. Bruns C, Lewis I, Briner U, Meno-Tetang G, Weckbecker G. SOM230: a novel somatostatin peptidomimetic with broad somatotropin release inhibiting factor (SRIF) receptor binding and a unique antisecretory profile. *Eur J Endocrinol* 2002;146:707–16.
28. Freda PU, Katznelson L, van der Lely AJ, Reyes CM, Zhao S, Rabinowitz D. Long-acting somatostatin analog therapy of acromegaly: a metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:4465–73.
29. Bevan JS. Clinical review: the antitumoral effects of somatostatin analog therapy in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:1856–63.
30. Melmed S, Sternberg R, Cook D, Klibanski A, Chanson P, Bonert V, et al. A critical analysis of pituitary tumor shrinkage during primary medical therapy in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:4405–10.
31. van der Lely AJ, Hutson RK, Trainer PJ, Besser GM, Barkan AL, Katznelson L, et al. Long-term treatment of acromegaly with pegvisomant, a growth hormone receptor antagonist. *Lancet* 2001;358:1754–9.

32. Trainer PJ, Drake WM, Katznelson L, Freda PU, Herman-Bonert V, van der Lely AJ, et al. Treatment of acromegaly with the growth hormone-receptor antagonist pegvisomant [see comments]. *N Engl J Med* 2000;342:1171–7.
33. Schreiber I, Buchfelder M, Droste M, Forssmann K, Mann K, Saller B, et al. Treatment of acromegaly with the GH receptor antagonist pegvisomant in clinical practice: safety and efficacy evaluation from the German Pegvisomant Observational Study. *Eur J Endocrinol* 2007;156:75–82.
34. Colao A, Pivonello R, Auriemma RS, De Martino MC, Bidlingmaier M, Briganti F, et al. Efficacy of 12-month treatment with the GH receptor antagonist pegvisomant in patients with acromegaly resistant to long-term, high-dose somatostatin analog treatment: effect on IGF-I levels, tumor mass, hypertension and glucose tolerance. *Eur J Endocrinol* 2006;154:467–77.
35. Drake WM, Rowles SV, Roberts ME, Fode FK, Besser GM, Monson JP, et al. Insulin sensitivity and glucose tolerance improve in patients with acromegaly converted from depot octreotide to pegvisomant. *Eur J Endocrinol* 2003;149:521–7.
36. Barkan AL, Burman P, Clemmons DR, Drake WM, Gagel RF, Harris PE, et al. Glucose homeostasis and safety in patients with acromegaly converted from long-acting octreotide to pegvisomant. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:5684–91.
37. Melmed S, Casanueva FF, Cavagnini F, Chanson P, Frohman L, Grossman A, et al. Guidelines for acromegaly management. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:4054–8.

38. Clemmons DR, Chihara K, Freda PU, Ho KK, Klibanski A, Melmed S, et al. Optimizing control of acromegaly: integrating a growth hormone receptor antagonist into the treatment algorithm. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:4759–67
39. Brada M, Burchell L, Ashley S, Traish D. The incidence of cerebrovascular accidents in patients with pituitary adenoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;45:693–8.
40. Minniti G, Traish D, Ashley S, Gonsalves A, Brada M. Risk of second brain tumor after conservative surgery and radiotherapy for pituitary adenoma: update after an additional 10 years. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:800–4.
41. Ayuk J, Clayton RN, Holder G, Sheppard MC, Stewart PM, Bates AS. Growth hormone and pituitary radiotherapy, but not serum insulin-like growth factor-I concentrations, predict excess mortality in patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:1613–7.
42. 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.
43. Cheng-Chia Lee, Mary Lee Vance, et al. Stereotactic Radiosurgery for Acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*, April 2014, 99(4):1273–1281. doi: 10.1210/jc.2013-3743
44. Gheorghiu ML. Updates in outcomes of stereotactic radiation therapy in acromegaly. *Pituitary*. 2017;20:154-68.

45. Ding D, Mehta GU, Patibandla MR, Lee C-C, Liscak R, Kano H, et al. Stereotactic Radiosurgery for Acromegaly: An International Multicenter Retrospective Cohort Study. *Neurosurgery*. 2018.
46. Lavrentaki A, Paluzzi A, Wass JAH & Karavitaki N 2017. Epidemiology of acromegaly: review of population studies. *Pituitary* 20 4–9. 2016 (doi:10.1007/s11102-016-0754-x)
47. Esposito D, Ragnarsson O, Granfeldt D, Marlow T, Johannsson G & Olsson DS. Decreasing mortality and changes in treatment patterns in patients with acromegaly from a nationwide study. *European Journal of Endocrinology* 2018 **178** 459–469. (<https://doi.org/10.1530/EJE-18-0015>)
48. Bolfi F, Neves AF, Boguszewski CL & Nunes-Nogueira VS. Mortality in acromegaly decreased in the last decade: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Endocrinology* 2018 **179** 59–71. (<https://doi.org/10.1530/EJE-18-0255>)
49. Dal J, Feldt-Rasmussen U, Andersen M, Kristensen LØ, Laurberg P, Pedersen L, Dekkers OM, Sorensen HT & Jorgensen JO. Acromegaly incidence, prevalence, complications and long-term prognosis: a nationwide cohort study. *European Journal of Endocrinology* 2016 **175** 181–190. (<https://doi.org/10.1530/EJE-16-0117>)
50. Jedidi H, Jedidi Z, Beckers A.— The history of the pituitary gland: evolution of mental representation and concepts over time. *Rev Med Liège*, 2014, 69, 89-93. 3.
51. Ezzat S, Asa SL, Couldwell WT, et al.— The prevalence of pituitary adenomas. *Cancer*, 2004, 101, 613- 619.

52. Caron P, Brue T, Raverot G, Tabarin A, Cailleux A, Delemer B, Renoult PP, Houchard A, Elaraki F & Chanson P. Signs and symptoms of acromegaly at diagnosis: the physician's and the patient's perspectives in the ACRO-POLIS study. *Endocrine* 2019 63 120–129. (<https://doi.org/10.1007/s12020-018-1764-4>)
53. Nachtigall L, Delgado A, Swearingen B, Lee H, Zerikly R & Klibanski A. Changing patterns in diagnosis and therapy of acromegaly over two decades. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2008 93 2035–2041. (<https://doi.org/10.1210/jc.2007-2149>)
54. Maione L, Brue T, Beckers A, Delemer B, Petrossians P, Borson- Chazot F, Chabre O, Francois P, Bertherat J, Cortet-Rudelli C et al. Changes in the management and comorbidities of acromegaly over three decades: the French Acromegaly Registry. *European Journal of Endocrinology* 2017 176 645–655. (<https://doi.org/10.1530/EJE-16-1064>)
55. Portocarrero-Ortiz LA, Vergara-Lopez A, Vidrio-Velazquez M, Uribe-Diaz AM, García-Dominguez A, Reza-Albarrán AA, Cuevas-Ramos D, Melgar V, Talavera J, Rivera-Hernandez A de J, et al. The Mexican Acromegaly Registry: clinical and biochemical characteristics at diagnosis and therapeutic outcomes. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2016.101: 3997–4004. (<https://doi:10.1210/jc.2016-1937>)
56. Sesmilo G, Gaztambide S, Venegas E, Pico A, Del Pozo C, Blanco C, Torres E, Alvarez-Escola C, Fajardo C, Garcia R, et al. 2013 Changes in acromegaly treatment over four decades in Spain: analysis of the Spanish Acromegaly Registry (REA). *Pituitary* 16 115–121. ([doi:10.1007/s11102-012-0384-x](https://doi.org/10.1007/s11102-012-0384-x))

57. Petrossians P, Daly AF, Natchev E, Maione L, Blijdorp K, Sahnoun-Fathallah M, Auriemma R, Diallo AM, Hulting AL, Ferone D *et al.* Acromegaly at diagnosis in 3173 patients from the Liege Acromegaly Survey (LAS) Database. *Endocrine-Related Cancer* 2017 **24** 505–518. (<https://doi.org/10.1530/ERC-17-0253>)
58. Fukuda I, Hizuka N, Murakami Y, *et al.* Clinical Features and Therapeutic Outcomes of 65 patients with acromegaly at Tokyo Women's Medical University. *Internal Medicine* Vol.40:987-992, 2001.
59. Melmed S, Bronstein MD, Chanson P, Klibanski A, Casanueva FF, Wass JAH, Strasburger CJ, Luger A, Clemmons DR & Giustina A. A Consensus Statement on acromegaly therapeutic outcomes. *Nature Reviews: Endocrinology* 2018 **14** 552–561. (<https://doi.org/10.1038/s41574-018-0058-5>)
60. Katznelson L, Laws ER Jr, Melmed S, Molitch ME, Murad MH, Utz A, Wass JA & Endocrine Society. Acromegaly: an endocrine society clinical practice guideline. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2014 **99** 3933–3951. (<https://doi.org/10.1210/jc.2014-2700>)
61. Wang YY, Higham C, Kearney T, Davis JR, Trainer P & Gnanalingham KK. Acromegaly surgery in Manchester revisited – the impact of reducing surgeon numbers and the 2010 consensus guidelines for disease remission. *Clinical Endocrinology* 2012 **76** 399–406. (<https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2011.04193.x>)

62. Shen M, Tang Y, Shou X, Wang M, Zhang Q, Qiao N, Ma Z, Ye Z, He W, Zhang Y et al. Surgical results and predictors of initial and delayed remission for growth hormone-secreting pituitary adenomas using the 2010 consensus criteria in 162 patients from a single center. *World Neurosurgery* 2018 **24** e39-e50. (<https://doi.org/10.1016/j.wneu.2018.11.179>)
63. Abu Dabrh AM, Mohammed K, Asi N, Farah WH, Wang Z, Farah MH, Prokop LJ, Katznelson L & Murad MH. Surgical interventions and medical treatments in treatment-naive patients with acromegaly: systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2014 **99** 4003–4014. (<https://doi.org/10.1210/jc.2014-2900>)
64. Buchfelder M & Schlaffer SM. The surgical treatment of acromegaly. *Pituitary* 2017 **20** 76–83. (<https://doi.org/10.1007/s11102-016-0765-7>)
65. Fahlbusch R, Kleinberg D, Biller B, Bonert V, Buchfelder M, Cappabianca P, Carmichael J, Chandler W, Colao A, George A et al. Surgical debulking of pituitary adenomas improves responsiveness to octreotide lar in the treatment of acromegaly. *Pituitary* 2017 **20** 668–675. (<https://doi.org/10.1007/s11102-017-0832-8>)
66. Petrossians P, Borges-Martins L, Espinoza C, Daly A, Betea D, Valdes-Socin H, Stevenaert A, Chanson P & Beckers A. Gross total resection or debulking of pituitary adenomas improves hormonal control of acromegaly by somatostatin analogs. *European Journal of Endocrinology* 2005 **152** 61–66. (<https://doi.org/10.1530/eje.1.01824>)

67. Wilson TJ, McKean EL, Barkan AL, Chandler WF & Sullivan SE. Repeat endoscopic transsphenoidal surgery for acromegaly: remission and complications. *Pituitary* 2013 **16** 459–464. (<https://doi.org/10.1007/s11102-012-0457-x>)
68. Yamada S, Fukuhara N, Oyama K, Takeshita A & Takeuchi Y. Repeat transsphenoidal surgery for the treatment of remaining or recurring pituitary tumors in acromegaly. *Neurosurgery* 2010 **67** 949–956. (<https://doi.org/10.1227/NEU.0b013e3181ec4379>)
69. Tugrul Cem Unal, Aydin Aydoseli, Utku Ozgen, Ilyas Dolas, Pulat Akin Sabanci, Yavuz Araw et al. A single-center experience of trans-sphenoidal endoscopic surgery for acromegaly in 73 patients: results and predictive factors for remission. *Br J Neurosurg* 2021;9:1-6. Doi: 10.1080/2688697.2021.1947977.
70. Kai Li, Jun Zhang, Xin-Sheng Wang, Xun Ye, Yuan-Li Zhao et al. A Systematic review of effects and complications after transsphenoidal pituitary surgery: endoscopic versus microscopic approach. *Minim Invasive Ther Allied Technol* 2020;29 (6):317-325. Doi: 10.1080/13646706.2019.1660369.
71. Alessia Cozzolino, Tizania Feola, Iliaia simoneli, Giulia Puliani, Valeria Hasenmajer et al. Metabolic complications in acromegaly after neurosurgery: a meta-analysis. *Eur J Endocrinol* 2020.183(6):597-606. Doi:10.1530/EJE-20-0497.

72. Carmichael JD, Bonert VS, Nuno M, Ly D & Melmed S. Acromegaly clinical trial methodology impact on reported biochemical efficacy rates of somatostatin receptor ligand treatments: a meta-analysis. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2014 **99** 1825–1833. (<https://doi.org/10.1210/jc.2013-3757>)
73. Zahr R & Fleseriu M. Updates in diagnosis and treatment of acromegaly. *European Endocrinology* 2018 **14** 57–61. (<https://doi.org/10.17925/EE.2018.14.2.57>)
74. Carlsen SM, Svartberg J, Schreiner T, Aanderud S, Johannesen O, Skeie S, Lund-Johansen M, Fougner SL, Bollerslev J & POTA study group. Six-month preoperative octreotide treatment in unselected, de novo patients with acromegaly: effect on biochemistry, tumour volume, and postoperative cure. *Clinical Endocrinology* 2011 **74** 736–743. (<https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2011.03982.x>)
75. Losa M & Bollerslev J. Pros and cons in endocrine practice: pre- surgical treatment with somatostatin analogues in acromegaly. *Endocrine* 2016 **52** 451–457. (<https://doi.org/10.1007/s12020-015-0853-x>)
76. Sandret L, Maison P & Chanson P. Place of cabergoline in acromegaly: a meta-analysis. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2011 **96** 1327–1335. (<https://doi.org/10.1210/jc.2010-2443>)
77. Abd Moain Abu Dabrh, Asi N, Farah WH, Mohammed K, Wang Z, Farah MH, Prokop LJ, Katznelson L & Murad MH. Radiotherapy VERSUS radiosurgery in treating patients WITH acromegaly: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine Practice* 2015 **21** 943–956. (<https://doi.org/10.4158/EP14574.OR>)

78. Trifiletti DM, Xu Z, Dutta SW, Quinones-Hinojosa A, Peterson J, Vance ML & Sheehan JP. Endocrine remission after pituitary stereotactic radiosurgery: differences in rates of response for matched cohorts of Cushing disease and acromegaly patients. *International journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 2018 **101** 610–617. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2018.02.023>.
79. Carlsen SM, Lund-Johansen M, Schreiner T, Aanderud S, Johannesen O, Svartberg J, et al. Preoperative octreotide treatment in newly diagnosed acromegalic patients with macroadenomas increases cure short-term postoperative rates: a prospective, randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:2984–90.