

UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER
FACULTÉS DE MÉDECINE

ANNÉE 2019

2019 TOU3 1665

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
MÉDECINE SPÉCIALISÉE CLINIQUE

Présentée et soutenue publiquement

par

Naia GRANDGEORGE

le 29 novembre 2019

Evaluation de l'intérêt de la surveillance par IRM hypophysaire des patients présentant une acromégalie traitée au long cours par analogues de la somatostatine de première génération.

Directrice de thèse : Dr Solange GRUNENWALD

JURY

Monsieur le Professeur Philippe CARON

Président

Monsieur le Professeur Pierre GOURDY

Assesseur

Monsieur le Professeur Fabrice BONNEVILLE

Assesseur

Madame le Docteur Solange GRUNENWALD

Assesseur

Monsieur le Docteur Antoine BENNET

Suppléant



FACULTÉ DE MÉDECINE PURPAN

TABLEAU du PERSONNEL HU
des Facultés de Médecine de l'Université Paul Sabatier Toulouse III
au 1^{er} septembre 2018

Professeurs Honoraires

Doyen Honoraire	M. CHAP Hugues	Professeur Honoraire	M. FREXINOS Jacques
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur Honoraire	Mme GENESTAL Michèle
Doyen Honoraire	M. LAZORTHES Yves	Professeur Honoraire	M. GERAUD Gilles
Doyen Honoraire	M. PUEL Pierre	Professeur Honoraire	M. GHISOLFI Jacques
Doyen Honoraire	M. ROUGE Daniel	Professeur Honoraire	M. GOUZI Jean-Louis
Doyen Honoraire	M. VINEL Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. GUIRAUD CHAUMEIL Bernard
Professeur Honoraire	M. ABBAL Michel	Professeur Honoraire	M. HOFF Jean
Professeur Honoraire	M. ADER Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. JOFFRE Francis
Professeur Honoraire	M. ALBAREDE Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. LACOMME Yves
Professeur Honoraire	M. ARBUS Louis	Professeur Honoraire	M. LAGARRIGUE Jacques
Professeur Honoraire	M. ARLET Jacques	Professeur Honoraire	Mme LARENG Marie-Blanche
Professeur Honoraire	M. ARLET Philippe	Professeur Honoraire	M. LARENG Louis
Professeur Honoraire	M. ARLET-SUAU Elisabeth	Professeur Honoraire	M. LAURENT Guy
Professeur Honoraire	M. ARNE Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. LAZORTHES Franck
Professeur Honoraire	M. BARRET André	Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE Paul
Professeur Honoraire	M. BARTHE Philippe	Professeur Honoraire	M. MAGNAVAL Jean-François
Professeur Honoraire	M. BAYARD Francis	Professeur Honoraire	M. MANELFE Claude
Professeur Honoraire	M. BOCCALON Henri	Professeur Honoraire	M. MANSAT Michel
Professeur Honoraire	M. BONAFÉ Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. MASSIP Patrice
Professeur Honoraire	M. BONEU Bernard	Professeur Honoraire	Mme MARTY Nicole
Professeur Honoraire	M. BOUNHOURE Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. MAZIERES Bernard
Professeur Honoraire	M. BOUTAULT Franck	Professeur Honoraire	M. MONROZIES Xavier
Professeur Honoraire	M. BUGAT Roland	Professeur Honoraire	M. MOSCOVICI Jacques
Professeur Honoraire	M. CAHUZAC Jean-Philippe	Professeur Honoraire	M. MURAT
Professeur Honoraire	M. CARATERO Claude	Professeur Honoraire	M. OLIVES Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CARLES Pierre	Professeur Honoraire	M. PAGES B.
Professeur Honoraire	M. CARRIERE Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. PASCAL Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CARTON Michel	Professeur Honoraire	M. PESSEY Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. CATHALA Bernard	Professeur Honoraire	M. PLANTE Pierre
Professeur Honoraire	M. CHABANON Gérard	Professeur Honoraire	M. PONTONNIER Georges
Professeur Honoraire	M. CHAMONTIN Bernard	Professeur Honoraire	M. POURRAT Jacques
Professeur Honoraire	M. CHAP Hugues	Professeur Honoraire	M. PRADERE Bernard
Professeur Honoraire	M. CHAVOIN Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. PRIS Jacques
Professeur Honoraire	M. CLANET Michel	Professeur Honoraire	Mme PUEL Jacqueline
Professeur Honoraire	M. CONTE Jean	Professeur Honoraire	M. PUEL Pierre
Professeur Honoraire	M. COSTAGLIOLA Michel	Professeur Honoraire	M. PUJOL Michel
Professeur Honoraire	M. COTONAT Jean	Professeur Honoraire	M. QUERLEU Denis
Professeur Honoraire	M. DABERNAT Henri	Professeur Honoraire	M. RAILHAC Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. DALOUS Antoine	Professeur Honoraire	M. REGIS Henri
Professeur Honoraire	M. DALY-SCHWEITZER Nicolas	Professeur Honoraire	M. REGNIER Claude
Professeur Honoraire	M. DAVID Jean-Frédéric	Professeur Honoraire	M. REME Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. DELSOL Georges	Professeur Honoraire	M. ROCHE Henri
Professeur Honoraire	Mme DELISLE Marie-Bernadette	Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI Pierre
Professeur Honoraire	Mme DIDIER Jacqueline	Professeur Honoraire	M. ROLLAND Michel
Professeur Honoraire	M. DUCOS Jean	Professeur Honoraire	M. ROQUE-LATRILLE Christian
Professeur Honoraire	M. DUFFAUT Michel	Professeur Honoraire	M. RUMEAU Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. DUPRE M.	Professeur Honoraire	M. SALVADOR Michel
Professeur Honoraire	M. DURAND Dominique	Professeur Honoraire	M. SALVAYRE Robert
Professeur Honoraire associé	M. DUTAU Guy	Professeur Honoraire	M. SARRAMON Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. ESCANDE Michel	Professeur Honoraire	M. SIMON Jacques
Professeur Honoraire	M. ESCHAPASSE Henri	Professeur Honoraire	M. SUC Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. ESCOURROU Jean	Professeur Honoraire	M. THOUVENOT Jean-Paul
Professeur Honoraire	M. ESQUERRE J.P.	Professeur Honoraire	M. TKACZUK Jean
Professeur Honoraire	M. FABIÉ Michel	Professeur Honoraire	M. TREMOULET Michel
Professeur Honoraire	M. FABRE Jean	Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE Pierre
Professeur Honoraire	M. FAUVEL Jean-Marie	Professeur Honoraire	M. VAYSSE Philippe
Professeur Honoraire	M. FOURNIAL Gérard	Professeur Honoraire	M. VIRENQUE Christian
Professeur Honoraire	M. FOURNIE Bernard	Professeur Honoraire	M. VOIGT Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. FOURTANIER Gilles		
Professeur Honoraire	M. FRAYSSE Bernard		

Professeurs Émérites

Professeur ADER Jean-Louis
 Professeur ALBAREDE Jean-Louis
 Professeur ARBUS Louis
 Professeur ARLET-SUAU Elisabeth
 Professeur BOCCALON Henri
 Professeur BONEU Bernard
 Professeur CARATERO Claude
 Professeur CHAMONTIN Bernard
 Professeur CHAP Hugues
 Professeur CONTÉ Jean
 Professeur COSTAGLIOLA Michel
 Professeur DABERNAT Henri
 Professeur FRAYSSE Bernard
 Professeur DELISLE Marie-Bernadette
 Professeur GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard
 Professeur JOFFRE Francis

Professeur LARENG Louis
 Professeur LAGARRIGUE Jacques
 Professeur LARENG Louis
 Professeur LAURENT Guy
 Professeur LAZORTHES Yves
 Professeur MAGNAVAL Jean-François
 Professeur MANELFE Claude
 Professeur MASSIP Patrice
 Professeur MAZIERES Bernard
 Professeur MOSCOVICI Jacques
 Professeur MURAT
 Professeur ROQUES-LATRILLE Christian
 Professeur SALVAYRE Robert
 Professeur SARRAMON Jean-Pierre
 Professeur SIMON Jacques

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-RANGUEIL

133, route de Narbonne - 31062 TOULOUSE Cedex

Doyen : E. SERRANO

P.U. - P.H. Classe Exceptionnelle et 1 ^{ère} classe		P.U. - P.H. 2 ^{ème} classe	
M. ACAR Philippe	Pédiatrie	M. ARBUS Christophe	Psychiatrie
M. ACCADBLED Franck	Chirurgie Infantile	M. AUSSEIL Jérôme	Biochimie et biologie moléculaire
M. ALRIC Laurent (C.E)	Médecine Interne	M. BERRY Antoine	Parasitologie
Mme ANDRIEU Sandrine	Epidémiologie	M. BONNEVILLE Fabrice	Radiologie
M. ARNAL Jean-François	Physiologie	M. BOUNES Vincent	Médecine d'urgence
Mme BERRY Isabelle (C.E)	Biophysique	Mme BOURNET Barbara	Gastro-entérologie
M. BUJAN Louis (C.E)	Urologie-Andrologie	M. CHAPUT Benoit	Chirurgie plastique et des brûlés
Mme BURA-RIVIERE Alessandra	Médecine Vasculaire	M. CHAYNES Patrick	Anatomie
M. BUSCAIL Louis (C.E)	Hépatogastro-entérologie	Mme DALENC Florence	Cancérologie
M. CANTAGREL Alain (C.E)	Rhumatologie	M. DECRAMER Stéphane	Pédiatrie
M. CARON Philippe (C.E)	Endocrinologie	M. DELOBEL Pierre	Maladies Infectieuses
M. CHAUFOUR Xavier	Chirurgie Vasculaire	M. FAGUER Stanislas	Néphrologie
M. CHIRON Philippe (C.E)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie	M. FRANCHITTO Nicolas	Addictologie
M. CONSTANTIN Amaud	Rhumatologie	M. GARRIDO-STÖWHAS Ignacio	Chirurgie Plastique
M. COURBON Frédéric	Biophysique	M. GATIMEL Nicolas	Médecine de la reproduction
Mme COURTADE SAIDI Monique	Histologie Embryologie	Mme GOMEZ-BROUCHET Anne-Muriel	Anatomie Pathologique
M. DAMBRIN Camille	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire	M. HUYGHE Eric	Urologie
M. DELABESSE Eric	Hématologie	Mme LAPRIE Anne	Radiothérapie
M. DELORD Jean-Pierre	Cancérologie	M. LAURENT Camille	Anatomie Pathologique
M. DIDIER Alain (C.E)	Pneumologie	M. MARCHEIX Bertrand	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Mme DULY-BOUHANICK Béatrice	Thérapeutique	M. MAURY Jean-Philippe	Cardiologie
M. ELBAZ Meyer	Cardiologie	M. MEYER Nicolas	Dermatologie
M. GALINIER Michel (C.E)	Cardiologie	M. MUSCARI Fabrice	Chirurgie Digestive
M. GLOCK Yves (C.E)	Chirurgie Cardio-Vasculaire	M. REINA Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M. GOURDY Pierre	Endocrinologie	M. SILVA SIFONTES Stein	Réanimation
M. GRAND Alain (C.E)	Epidémiologie. Eco. de la Santé et Prévention	M. SOLER Vincent	Ophthalmologie
M. GROLLEAU RAOUX Jean-Louis	Chirurgie plastique	Mme SOMMET Agnès	Pharmacologie
Mme GUIMBAUD Rosine	Cancérologie	Mme SOTO-MARTIN Maria-Eugénia	Gériatrie et biologie du vieillissement
Mme HANAIRE Hélène (C.E)	Endocrinologie	M. TACK Ivan	Physiologie
M. KAMAR Nassim	Néphrologie	M. VERGEZ Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
M. LARRUE Vincent	Neurologie	M. YSEBAERT Loic	Hématologie
M. LAUWERS Frédéric	Anatomie		
M. LEVADE Thierry (C.E)	Biochimie		
M. MALECAZE François (C.E)	Ophthalmologie	P.U. Médecine générale	
M. MARQUE Philippe	Médecine Physique et Réadaptation	Mme ROUGE-BUGAT Marie-Eve	
Mme MAZEREEUW Juliette	Dermatologie		
M. MINVILLE Vincent	Anesthésiologie Réanimation	Professeur Associé de Médecine Générale	
M. OTAL Philippe	Radiologie	M. BOYER Pierre	
M. RAYNAUD Jean-Philippe (C.E)	Psychiatrie Infantile	M. STILLMUNKES André	
M. RITZ Patrick	Nutrition		
M. ROLLAND Yves (C.E)	Gériatrie	Professeur Associé en Pédiatrie	
M. ROUGE Daniel (C.E)	Médecine Légale	Mme CLAUDET Isabelle	
M. ROUSSEAU Hervé (C.E)	Radiologie		
M. ROUX Franck-Emmanuel	Neurochirurgie		
M. SAILLER Laurent	Médecine Interne		
M. SCHMITT Laurent (C.E)	Psychiatrie		
M. SENARD Jean-Michel (C.E)	Pharmacologie		
M. SERRANO Elie (C.E)	Oto-rhino-laryngologie		
M. SOULAT Jean-Marc	Médecine du Travail		
M. SOULIE Michel (C.E)	Urologie		
M. SUC Bertrand	Chirurgie Digestive		
Mme TAUBER Marie-Thérèse (C.E)	Pédiatrie		
Mme URO-COSTE Emmanuelle	Anatomie Pathologique		
M. VAYSSIERE Christophe	Gynécologie Obstétrique		
M. VELLAS Bruno (C.E)	Gériatrie		

M.C.U. - P.H.

M. ABBO Olivier	Chirurgie infantile
M. APOIL Pol Andre	Immunologie
Mme ARNAUD Catherine	Epidémiologie
Mme BERTOLI Sarah	Hématologie, transfusion
M. BIETH Eric	Génétique
Mme CASPAR BAUGUIL Sylvie	Nutrition
Mme CASSAGNE Myriam	Ophthalmologie
Mme CASSAING Sophie	Parasitologie
M. CAVAIGNAC Etienne	Chirurgie orthopédique et traumatologie
Mme CHANTALAT Elodie	Anatomie
M. CONGY Nicolas	Immunologie
Mme COURBON Christine	Pharmacologie
Mme DAMASE Christine	Pharmacologie
Mme de GLISEZENSKY Isabelle	Physiologie
Mme DE MAS Véronique	Hématologie
M. DUBOIS Damien	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme FILLAUX Judith	Parasitologie
M. GANTET Pierre	Biophysique
Mme GENNERO Isabelle	Biochimie
Mme GENOUX Annelise	Biochimie et biologie moléculaire
M. HAMDJ Safouane	Biochimie
Mme HITZEL Anne	Biophysique
M. IRIART Xavier	Parasitologie et mycologie
Mme JONCA Nathalie	Biologie cellulaire
M. KIRZIN Sylvain	Chirurgie générale
Mme LAPEYRE-MESTRE Maryse	Pharmacologie
M. LHERMUSIER Thibault	Cardiologie
M. LHOMME Sébastien	Bactériologie-virologie
Mme MONTASTIER Emilie	Nutrition
Mme MOREAU Marion	Physiologie
Mme NOGUEIRA M.L.	Biologie Cellulaire
M. PILLARD Fabien	Physiologie
Mme PUISSANT Bénédicte	Immunologie
Mme RAYMOND Stéphanie	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme SABOURDY Frédérique	Biochimie
Mme SAUNE Karine	Bactériologie Virologie
M. TAFANI Jean-André	Biophysique
M. TREINER Emmanuel	Immunologie
Mme VAYSSE Charlotte	Cancérologie
M. VIDAL Fabien	Gynécologie obstétrique

M.C.U. Médecine générale

M. BRILLAC Thierry
Mme DUPOUY Julie

M.C.U. - P.H

Mme ABRAVANEL Florence	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme BASSET Céline	Cytologie et histologie
Mme CAMARE Caroline	Biochimie et biologie moléculaire
M. CAMBUS Jean-Pierre	Hématologie
Mme CANTERO Anne-Valérie	Biochimie
Mme CARFAGNA Luana	Pédiatrie
Mme CASSOL Emmanuelle	Biophysique
Mme CAUSSE Elizabeth	Biochimie
M. CHASSAING Nicolas	Génétique
M. CLAVEL Cyril	Biologie Cellulaire
Mme COLOMBAT Magali	Anatomie et cytologie pathologiques
Mme CORRE Jill	Hématologie
M. DE BONNECAZE Guillaume	Anatomie
M. DEDUIT Fabrice	Médecine Légale
M. DELPLA Pierre-André	Médecine Légale
M. DESPAS Fabien	Pharmacologie
M. EDOUARD Thomas	Pédiatrie
Mme ESQUIROL Yolande	Médecine du travail
Mme EVRARD Solène	Histologie, embryologie et cytologie
Mme GALLINIER Anne	Nutrition
Mme GALLINI Adeline	Epidémiologie
Mme GARDETTE Virginie	Epidémiologie
M. GASQ David	Physiologie
M. GATIMEL Nicolas	Médecine de la reproduction
Mme GRARE Marion	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme GUILBEAU-FRUGIER Céline	Anatomie Pathologique
M. GUILLEMINAULT Laurent	Pneumologie
Mme GUYONNET Sophie	Nutrition
M. HERIN Fabrice	Médecine et santé au travail
Mme INGUENEAU Cécile	Biochimie
M. LEANDRI Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
M. LEPAGE Benoit	Biostatistiques et Informatique médicale
Mme MAUPAS SCHWALM Françoise	Biochimie
M. MIEUSSET Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
M. MOULIS Guillaume	Médecine interne
Mme NASR Nathalie	Neurologie
M. RIMAILHO Jacques	Anatomie et Chirurgie Générale
M. RONGIERES Michel	Anatomie - Chirurgie orthopédique
Mme VALLET Marion	Physiologie
M. VERGEZ François	Hématologie

M.C.U. Médecine générale

M. BISMUTH Michel
Mme ESCOURROU Brigitte

Maitres de Conférences Associés de Médecine Générale

Dr BIREBENT Jordan
Dr BOURGEOIS Odile
Dr CHICOULAA Bruno

Dr FREYENS Anne
Dr IRI-DELAHAYE Motoko
Dr LATROUS Leila

A Monsieur le Professeur Philippe CARON

En premier lieu, merci de me faire l'honneur de présider ce jury.

Merci infiniment pour votre aide précieuse, votre disponibilité et pour la confiance que vous m'avez accordée tout au long de ce travail.

Merci d'avoir à cœur de nous transmettre chaque jour vos larges connaissances et votre passion pour l'endocrinologie et la médecine, qui nous pousse à être curieux et à nous investir pleinement dans notre travail.

Soyez assuré de ma profonde admiration et de ma gratitude.

A Monsieur le Professeur Pierre GOURDY

Merci de me faire l'honneur d'accepter de siéger au sein de ce jury.

Votre rigueur, votre disponibilité, votre pertinence intellectuelle, ainsi que vos capacités à mener à bien différents projets conjointement, tout en préservant votre sympathie et vos qualités humaines, forcent le respect.

Je suis admirative de tout votre travail et honorée de pouvoir poursuivre ma formation à vos côtés.

Soyez assuré de mon sincère respect et de mon admiration.

A Monsieur le Professeur Fabrice BONNEVILLE

Merci d'avoir accepté mon invitation en tant que membre du jury, j'en suis honorée.

Merci pour votre implication et votre expertise précieuse, nécessaires à la réalisation de ce travail.

Merci pour le partage de vos connaissances neuroradiologiques.

Soyez assuré de ma profonde considération.

A Monsieur le Docteur Antoine BENNET

Merci d'avoir accepté de juger ce travail.

Je suis sincèrement impressionnée par l'étendue de votre savoir et reconnaissante de votre volonté de le partager.

Soyez assuré de ma profonde estime.

A Madame le Docteur Solange GRUNENWALD

Merci d'avoir accepté de m'épauler tout au long de ce travail !

Merci infiniment pour tes conseils avisés, ta pertinence et ta justesse d'analyse.

Par ta disponibilité, ta bonne humeur constante et communicative, tu participes grandement à notre épanouissement. Merci de nous faire évoluer et de nous donner confiance en nous.

Tu es un sacré exemple de wonder woman !

Sois assurée de mon admiration et de ma profonde reconnaissance.

Merci à l'ensemble des médecins qui ont participé à ma formation jusque-là :

Madame le Professeur Hélène Hanaire, merci pour votre enseignement. Vous êtes un tel exemple d'écoute et d'empathie avec les patients, merci de nous communiquer ces qualités.

Merci à l'ensemble des médecins du service de Diabétologie qui contribuent à notre formation.

Merci plus particulièrement à Vincent Melki pour ces multiples discussions pendant mon passage dans le service de pompes à insuline, toujours très enrichissantes, qui m'ont permis de découvrir un talent pour la recherche numérique, car une question ne peut rester sans réponse.

Merci à toutes les chefs de clinique : Blandine merci de me transmettre ta rigueur oh combien nécessaire à notre profession, merci d'être si disponible et attentionnée, merci de toujours m'aider à prendre les bonnes décisions. Céline merci pour ton écoute, ta disponibilité avec le sourire en toute circonstance, merci d'avoir toujours des mots rassurants en période de doutes. Claire, Camille et Sarah, merci de participer à nous donner confiance en nous et d'être toujours réconfortantes. Et Magali, je suis ravie de faire ce dernier stage d'endocrinologie sous ton aile.

Merci au Docteur Frédérique Olivier et au Docteur Florence Ayon, je n'aurai pas pu rêver meilleur stage ni meilleures encadrantes pour débiter mon internat. Merci de m'avoir armée de toutes vos compétences et connaissances avant d'aller affronter le CHU.

Merci à l'ensemble de l'équipe infirmière d'endocrinologie, vous contribuez grandement à l'ambiance si chaleureuse de ce service. Merci à chacune d'entre vous pour votre bonne humeur, vos oreilles attentives et vos conseils.

Merci à l'ensemble de l'équipe infirmière de diabétologie qui participe fortement à notre formation.

Un immense merci à Giovanni Barchetti, mon relecteur d'IRM, mon interprète anglais, sans qui ce travail n'aurait jamais pu voir le jour. Merci d'avoir été aussi performant, efficace, disponible, toujours dans la bonne humeur.

A mes parents, Papou et Mamou, vous en avez passé du temps à me remonter le moral, à essuyer mes larmes, à me rebooster mais aussi à rigoler à mes blagues même les plus nulles, enfin quoi que pas tout le temps parce que « j'ai pas le monopole de l'humour non plus » ! Merci pour votre bienveillance de tous les instants, votre confiance et votre soutien infailibles. Vous êtes d'incroyables modèles, merci pour TOUT !

A Toto mon grand frère, je suis impressionnée et admirative de tout ton chemin parcouru. Merci à toi et à Laura pour votre réconfort à coup notamment de gaufres au nutella, toujours des épaules sûres sur lesquelles on peut se reposer. Vivement que vous veniez me rejoindre à Toulouse, je vous attends de pied ferme !

A Amatxi, le prêt de ton bureau a certainement contribué à l'obtention de cette P1. Quel exemple de détermination, de ténacité et de courage, merci de nous transmettre ces qualités.

A la famille des Basurde aux présents comme aux absents.

Aux vieux, Jeannot, Isa, Annie, Jean-Pierre, Annie, Michel, Béatrice, Maria. Merci à tous nos parents (« oncles et tantes ») d'avoir construit cette si belle histoire. On a tous grandi, évolués ensembles dans la joie, la bonne humeur, la fête et surtout le patxaran et ça va continuer encore pour de nombreuses générations.

Aux jeunes, Maitena, Vincent, Laetitia, Laure, Alexandre, Claire, Romain, Laura, Melen, Guillaume, Jon, Marion. On peut dire que la relève est largement assurée !! Merci pour tous ces si bons moments passés tous ensembles !

A mes deux winneuses de HDL (faites pas trop les malignes) voire de CRP !! A ma Mai, mon plus bel exemple de générosité, merci d'être toujours, toujours là. A Laura, ma wordeuse en chef, merci de toujours nous faire profiter de tes multiples talents qui ont notamment contribués aux finitions de cette thèse, merci infiniment !

A la colonie. A Lisou, ma hermana, ma moitié, merci pour ton amitié inconditionnelle, tellement de choses que je n'aurai jamais faites sans toi. A Titicoco, mon âme sœur du collègue, l'altruisme à l'état pur, merci d'avoir toujours été là. A Vavou, notre babychou et pourtant notre organisatrice en chef, quelle maturité, j'ai une confiance aveugle en toi. A Nelloch', notre boute en train, merci pour ta joie de vivre communicative. A Pull-in, notre rouquine au grand coeur, qui laisse des traces (vertes) sur son passage (si vous voyez ce que je veux dire ;). Tellement de souvenirs, merci pour ces belles années de scoot, de fêtes (surtout Itxassou), de Mondarrain, de Bastan, de rires et j'en passe. Je ne sais pas pour vous mais je pense que mon meilleur souvenir restera le sauvetage d'Itsasu en Tortue Ninjou !!! Une amitié qui date déjà, de presque 20 ans pour les espeletardes et qui je l'espère commence à peine.

A Floflo, la personne la plus rayonnante que je connaisse, merci de toujours réussir à me redonner le sourire Partenaire. A Carole, notre Billy Elliot au féminin, merci d'être toujours catastrophiquement drôle et tellement bienveillante. A Marie, notre magnifique danseuse, toujours attentionnée. A Ida, toujours enthousiaste et motivée, surtout pour finir les soirées en peña, merci pour ton soutien pendant toutes ces années d'études. A Clémence, notre petit cœur d'artichaut qui joue la dure. A Marion, notre blagueuse carambar, notre clubeuse tout droit sortie des années disco. Merci pour tous ces moments passés ensemble. Dès le lycée, dans la forêt de Sherwood, à papoter ou plutôt commérer (oupsiii). Aux fêtes de Bayonne, à retourner le bar François. A la fac et à

Bordeaux pour la majorité, toutes présentes les unes pour les autres pour débiter notre vie d'adulte responsable, ou pas... J'espère qu'on continuera dans cette lancée encore longtemps.

Aux mimis.

A Julie, j'ai vécu avec toi une des plus belles expériences et certainement l'anniversaire le plus mémorable, à contempler le Machu Picchu, une Cusqueña à la main (qui avait fortement alourdi ton sac à en voir l'état de ton T-shirt rouge après l'ascension !!).

A Marion, l'initiatrice du mimi (ok je l'avoue...). Vivre ensemble quasiment H-24 ces dernières années d'externat les a rendues tellement plus belles.

Quelle rencontre les filles !!! Merci pour ces années de fac bordelaises. On n'aurait pas pu rêver mieux je pense. On a toujours pu compter les unes sur les autres, aussi bien pour décompresser en chouffant au Mushroom que pour se soutenir et s'entraider pendant ces heures, journées, années interminables à la BU.

Merci aussi à Alexis, Charly, Thomas, Timothée, Benoît et Xavier. Même si pour certains on s'est un peu perdu de vue, ces années d'externat tous ensembles ont été tellement formidables grâce à vous aussi que je ne pouvais vous oublier. Les post soirées Disney à la coloc' me manquent !

A Charles, merci pour ces stages d'externat et ces conf' à se pisser dessus de rire, tu rendais tous ces moments soit disant sérieux voire stressant tellement cools !!! Trop contente de te retrouver à Toulouse.

A Marion et Louloue, mes premières co-internes, et ce fut quelque chose !

Marion, mon coup de foudre amicale de l'internat, compatibles à 99,999%. Merci pour ta bonne humeur constante, pour ces soirées de jeter de cheveux à Cahors city, ces remontages de moral et

j'en passe. Louloue, notre boute en train, merci pour ta joie de vivre et pour tous ces fous rires.

Même si je kiffe ton ruthénois et ton quercinois, égoïstement, j'aurai préféré qu'ils soient toulousains.

Et merci à toute l'équipe de l'UGADE de nous avoir fait vivre ce premier stage mémorable !

A Marie, merci pour ton grain de folie qui redonne toujours le sourire. Merci de m'avoir intégré dans cette talentueuse équipe de foot où avec Vivi et Lucia on touche le ballon comme personne.

A Mathilde, merci d'avoir illuminé mon stage en HTA. Merci pour ton enthousiasme et tes attentions, « la brune jamais sans sa blonde ».

A mes co-internes de promo de rêve, Héloïse, Pauline et Marine, toujours solidaires.

Héloïse, ma « quasi jumelle », quel honneur d'être confondu avec toi si souvent !

Pauline, à peine rencontrée et déjà tellement proches (si tu vois ce que je veux dire ;) !

Marine, ce petit grain de créativité, surtout chorégraphique permettant de combiner danse et tâches ménagères, quelle découverte !

Merci pour ces 4 belles années d'amitié, de rires et d'entraide qui je l'espère ne vont pas s'achever là !

A toutes mes autres co-internes, Pauline, Hélène, Chloé (merci pour ces duos Voulzyens), Aurore (merci pour cette année de M2R qui n'aurait jamais été la même sans toi), Alex et Pauline (merci de m'avoir invité à bouger le coco, quel plaisir de faire ça avec vous !), Laurie, Mélanie, Charlotte,

Faustine, Ana (une belle découverte dès l'externat), Marine, Mathilde (belle rencontre de ce dernier stage de diabétologie) et Manon. Girl power !!!

A Blandine et Alexandra, merci infiniment pour cette année, tellement enrichissante. Alex, merci pour ta patience, ta passion communicative (sois en certaine) et tes conseils toujours avisés. On ne se perdra pas, c'est certain.

Aux Toulousains, Thibault et Alexia (quel premier semestre à Cahors, naissance d'une belle amitié), Jean-Baptiste (mon sauveur de cuisse), Pauline (promis on se remettra à la course, un jour peut-être...), Claire et Julien (la famille d'accueil, toujours les bienvenues chez vous), Simon (vivement qu'on vienne te voir dans l'océan indien, toi et ta magnifique paire de lunettes) et Pierre. Merci pour votre accueil chaleureux, vous êtes une bande de oufs (particulièrement les +1 ;) !!

Merci à la famille Radovitch, Hélène, Eric, Pauline, Santiago et Clémence, de m'avoir accueilli à bras ouverts. Merci à Clémence pour ces parties de squash endiablées.

A Hugues, évidemment ma plus belle rencontre de l'internat, arrivé juste au bon moment (tu comprendras j'espère ;). Merci pour ta patience (et il en faut...) et ton soutien. J'espère que ce n'est que le début, longue vie à nous !

Merci à tous d'être présents ce soir, ça fait quelque chose à mon petit cœur !

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ABREVIATIONS	1
INTRODUCTION	2
I. Acromégalie et généralités	2
A. Données physiopathologiques	2
1) L'Hormone de croissance (GH).....	2
2) L'IGF-1	3
3) Hypophyse et adénome hypophysaire	3
4) Autres formes.....	5
B. Données historiques.....	6
C. Données épidémiologiques.....	6
II. Diagnostic de l'acromégalie.....	7
A. Clinique	7
B. Biologique	7
C. Radiologique.....	8
D. Génétique.....	9
E. Le bilan de retentissement hypophysaire.....	10
F. Le bilan des complications	10
1) Les complications néoplasiques.....	11
2) Les complications cardiovasculaires.....	12
3) Les complications métaboliques	13
4) Les complications respiratoires.....	14
5) Les complications ostéoarticulaires et musculo-squelettiques	14
III. Prise en charge de l'acromégalie	16
A. Chirurgicale	16
B. Médicale	18
1) Les agonistes dopaminergiques	18
2) Les analogues de la somatostatine	19
a) La somatostatine et ses sous-types de récepteurs.....	19
b) Les analogues de la somatostatine de première génération.....	21
c) Le pasiréotide	23
d) Les effets secondaires.....	25
e) La nouveauté	26

3) Les antagonistes des récepteurs de la GH.....	27
4) Les associations de traitements médicaux	28
C. La radiothérapie.....	29
D. La stratégie thérapeutique.....	30
1) Les critères de guérison et de contrôle.....	30
2) La cascade thérapeutique recommandée.....	31
E. La surveillance.....	34
1) Hormonale.....	34
2) Tumorale	36
OBJECTIFS.....	38
PATIENTS ET METHODES	39
RESULTATS	42
I. Description de la population acromégale suivie au CHU de Toulouse.....	42
II. Evaluation du traitement par analogues de la somatostatine de première génération après une chirurgie hypophysaire trans-sphénoïdale	43
A. Description de la population traitée chirurgicalement.....	43
B. Etude des 27 patients traités par SMSa en post-opératoire	44
1) Comparaison des patients traités chirurgicalement en première intention à ceux traités chirurgicalement en seconde intention (dans les suites d'un traitement médical par SMSa) .	45
2) Comparaison des patients contrôlés vs non contrôlés.....	47
III. Evaluation du traitement par analogues de la somatostatine de première génération en première intention.....	50
A. Description de la population traitée par SMSa en traitement primaire	50
B. Caractéristiques de la population au diagnostic	52
C. Evolution hormonale au cours du traitement par SMSa de première intention.....	53
D. Evolution tumorale au cours du traitement par SMSa de première intention	53
IV. Comparaison de l'évolution hormonale et tumorale au cours du traitement par SMSa initié en première intention vs seconde intention dans les suites d'une prise en charge chirurgicale	55
DISCUSSION	57
CONCLUSION.....	65
BIBLIOGRAPHIE	66
ANNEXES.....	75
ARTICLE ACCEPTE EN ATTENTE DE PUBLICATION DANS « EUROPEAN JOURNAL OF ENDOCRINOLOGY », Indice de citation 5,10.	79

LISTE DES ABREVIATIONS

GH : hormone de croissance

IGF-1 : insulin-like growth factor

GHRH : Growth Hormon Releasing Hormon

IGFBP3 : insulin-like growth factor binding protein 3

GNAS 1 : guanine nucleotide binding protein (G protein) alpha stimulating polypeptide 1

AMPc : adénosine monophosphate cyclique

FIPA : familial isolated pituitary adenomas

NEM1 : néoplasie endocrinienne multiple de type 1

AIP : aryl hydrocarbon receptor interacting protein

HTA : hypertension artérielle

HGPO : hyperglycémie provoquée orale

IRM : imagerie par résonance magnétique

SMSa : analogue de la somatostatine

ATCD : antécédent

TSH : thyroid stimulating hormon

T3L : triiodothyronine libre

T4L : thyroxine libre

LH : hormone lutéinisante

FSH : hormone folliculo-stimulante

ACTH : adreno corticotrophic hormone

PRL : prolactine

HR : hazard ratio

FEVG : fraction d'éjection ventriculaire gauche

ETT : échographie trans-thoracique

HbA1c : hémoglobine glyquée

HDL : lipoprotéine de haute densité

EAL : exploration des anomalies lipidiques

Sst : sous type de récepteur à la somatostatine

LAR : long acting release

DA : agoniste dopaminergique

DS : déviation standard

CV : champ visuel

INTRODUCTION

I. Acromégalie et généralités

A. Données physiopathologiques

L'acromégalie est une pathologie endocrinienne rare caractérisée par une sécrétion excessive et autonome de GH, liée dans la grande majorité des cas au développement d'un adénome hypophysaire, à l'origine d'une hypersécrétion d'IGF-1. Une exposition prolongée à une hypersécrétion somatotrope est associée à des modifications morphologiques ainsi qu'à de multiples manifestations systémiques à l'origine d'une augmentation de la morbi-mortalité (1).

1) L'Hormone de croissance (GH)

La GH est une hormone polypeptidique produite par les cellules somatotropes de l'antéhypophyse. Sa synthèse est induite par la GHRH d'origine hypothalamique. Elle est également régulée positivement par les glucocorticoïdes, la grheline et négativement par les hormones thyroïdiennes et la somatostatine. La GH est ensuite stockée dans des granules de sécrétion dans l'antéhypophyse et est libérée sous l'influence de différents stimuli. Chez l'Homme, la sécrétion de GH est pulsatile avec en moyenne un pic toutes les 5h. Entre ces pics, elle est quasiment indétectable. Sa sécrétion dépend de deux hormones hypothalamiques : la GHRH activatrice et la somatostatine inhibitrice. La pulsatilité de la sécrétion résulte donc de la balance entre les taux de GHRH et de somatostatine (2). La GHRH stimule la libération de GH qui par rétrocontrôle entraîne le relargage hypothalamique de somatostatine. Celle-ci exerce alors son action inhibitrice via la liaison à ses différents sous type de récepteur, notamment le sous type 2, présents à la surface des cellules somatotropes hypophysaires (3), effondrant ainsi la sécrétion de GH.

La GH participe au maintien de l'homéostasie glucidique et favorise la rétention azotée ainsi que la lipolyse. Elle conditionne la croissance tissulaire en stimulant la synthèse protéique et agit

également sur la sélection et la prolifération des chondrocytes au niveau du cartilage et de l'os. Avant tout, elle stimule la synthèse de l'IGF-1, au niveau hépatique mais également au niveau d'autres tissus comme les reins, les muscles et les os. Les effets de la GH sont principalement médiés par l'IGF-1, il est donc difficile de distinguer leur rôle respectif.

2) L'IGF-1

L'IGF-1 est un polypeptide proche structurellement de la pro insuline, ce qui lui confère son nom « insulin-like growth factor-1 ». Elle agit sur ses tissus cibles par le biais de récepteurs tyrosine kinase qui ont une structure similaire au récepteur à l'insuline. Son expression dépend directement de la GH mais peut être influencée par d'autres facteurs tels que les hormones stéroïdiennes, thyroïdiennes ou encore l'état nutritionnel. L'IGF-1 exerce elle-même un rétro contrôle négatif sur la synthèse et la sécrétion de GH. Environ 80 % de l'IGF-1 circulante provient de la production hépatique. En raison de sa forte affinité pour les IGF-binding protein et notamment l'IGFBP3, seulement 5% circulent sous forme libre (4). Cette liaison spécifique régule l'activité du peptide en limitant sa biodisponibilité. Contrairement à la GH, la sécrétion d'IGF-1 est constante pendant la journée de telle sorte que les taux sanguins d'IGF-1 fournissent un excellent reflet de la sécrétion de GH par l'hypophyse.

3) Hypophyse et adénome hypophysaire

L'hypophyse est localisée au sein de la selle turcique de l'os sphénoïdale, entre les deux sinus caverneux et sous le chiasma optique. Elle est reliée à l'hypothalamus par la tige pituitaire. Cette glande endocrine est à l'origine de la synthèse d'un grand nombre d'hormones de l'organisme et de ce fait régule un large panel de fonctions biologiques, sous le contrôle de l'hypothalamus. Elle se divise en deux lobes : l'antéhypophyse qui sécrète la GH, la TSH, l'ATCH, la PRL, la FSH et la LH et la post hypophyse qui elle stocke l'hormone anti diurétique (ADH) d'origine hypothalamique et l'ocytocine.

Pour plus de 95% des patients l'hypersécrétion hormonale à l'origine de l'acromégalie provient d'un adénome hypophysaire sporadique développé à partir de cellules somatotropes, sécrétant de la GH (1). Cet adénome hypophysaire est la conséquence d'une différenciation et prolifération accrues de cellules somatotropes qui elles-mêmes synthétisent et sécrètent de la GH de manière excessive et autonome. Bien que la pathogénie ne soit pas totalement élucidée, différents mécanismes ont été mis en évidence. On peut citer par exemple la mutation somatique du gène GNAS1 qui est présente dans 40% des adénomes somatotropes. Elle est à l'origine d'une production constitutive d'AMPc qui stimule la transcription du gène GH1 qui code pour la GH.(5).

Plus rarement, les adénomes hypophysaires peuvent être multisécrétants ou qualifiés de « mixtes », le plus fréquent étant l'association d'une hypersécrétion somatotrope à une hypersécrétion lactotrope.

Ces adénomes bénins n'induisent pas de métastase mais peuvent être agressifs de par leur caractère localement invasif. Ils peuvent être classés en fonction de la morphologie cellulaire, de leur signature génique, du niveau de granulation et de leur caractère invasif. Ainsi les adénomes de type 1, de plus petite taille, présentant des granulations denses, prédominent chez les sujets âgés et sont associés à une pathologie de moindre sévérité. Alors que les adénomes de type 3, caractérisés par des granulations plus éparpillées, une taille plus importante et un comportement invasif, sont plus agressifs et présentent une résistance aux traitements médicaux beaucoup plus marquée que les types 1 et 2 (forme intermédiaire). Ils sont majoritairement retrouvés chez des sujets jeunes qui présentent alors des comorbidités plus importantes (6).

Des formes génétiques voir familiales d'adénomes hypophysaires à l'origine d'une acromégalie sont également décrites. Globalement, elles représentent 5% des adénomes hypophysaires tout venant. Elles peuvent se diviser en deux sous-groupes, avec d'un côté les adénomes hypophysaires s'intégrant dans des syndromes connus et de l'autre les adénomes hypophysaires survenant de

manière isolée ou FIPA pour "Familial Isolated Pituitary Adenomas". Au sein du premier sous-groupe, on retrouve principalement la néoplasie endocrinienne multiple de type 1 ou NEM1 qui concerne 2,7% des adénomes hypophysaires et le syndrome de Carney qui est plus rare. La NEM1 est due à une anomalie du gène de la ménine, pour laquelle de multiples mutations inactivatrices ont été décrites. Bien que les prolactinomes soient les adénomes les plus représentés dans ce syndrome, tous les types d'adénomes ont été rapportés. Le second sous-groupe est principalement marqué par des mutations inactivatrices du gène codant la protéine AIP. Contrairement à la NEM1, les adénomes dus à cette mutation sont somatotropes dans 80% des cas. Quelle que soit la mutation impliquée dans la pathologie hypophysaire, ces adénomes sont plus volumineux, plus agressifs, plus résistants aux traitements et se déclarent plus précocement (7,8). D'ailleurs en cas de gigantisme, le pourcentage de mutation AIP atteint 50%. Bien que s'intégrant majoritairement dans un contexte familial, les mutations de la ménine sont de novo dans environ 10% des cas et la pénétrance de la mutation AIP est incomplète. Comme autre forme génétique on peut citer le syndrome de McCune Albright. Cette maladie, due à la mutation du gène GNAS, s'avère sporadique et ne permet pas de rendre compte d'éventuelles tumeurs hypophysaires familiales. Outre les atteintes cutanées et osseuses, cette pathologie est marquée par différentes atteintes endocriniennes. Ainsi une hyperplasie mammosomatotrope est à l'origine d'une acromégalie dans 20% des cas. Comme pour les autres mutations génétiques, dans ce contexte l'acromégalie se déclare plus précocement et est plus résistante aux traitements (9).

4) Autres formes

Dans moins de 5% des cas, une hypersécrétion de GHRH provenant d'une tumeur hypothalamique ou neuroendocrine, principalement du pancréas ou du poumon, peut conduire à une hyperplasie somatotrope et ainsi à une acromégalie. En France, entre 1983 et 2008, à partir de l'analyse de registres disponibles au sein de laboratoires réalisant des dosages plasmatiques de GHRH, 21 cas

ont été identifiés (10). De manière encore plus rare, l'acromégalie peut être la conséquence d'une production ectopique de GH par une tumeur abdominale ou hématopoïétique (11).

B. Données historiques

Cette pathologie est décrite depuis l'Antiquité et est nommée Acromégalie pour la première fois en 1886 par le médecin neurologue français Pierre Marie. Il choisit ce terme qui décrit l'élargissement (« megalie ») des extrémités (« acro ») évocateur de cette pathologie (1). A la fin du 19ème siècle, grâce aux confrontations de différentes données autopsiques post mortem issues de plusieurs sujets présentant les signes évocateurs de cette pathologie, un lien étroit entre acromégalie et anomalie hypophysaire au moins macroscopique est établi. Une chirurgie transphénoïdale de résection de la partie hypertrophiée de l'hypophyse est réalisée pour la première fois avec succès par l'autrichien Julius (von) Hochenegg en 1907, après avoir identifié le caractère vital de cette glande qui ne peut être ablatée totalement. De manière quasi concomitante se développe la radiothérapie pour le traitement de ces tumeurs.

Les fonctions endocriniennes de cette glande ont ensuite été établies et la GH a été isolée en 1921. Sa structure moléculaire est ensuite déterminée en 1945. En 1970 il est admis que la somatomédine C (IGF-1) médie les effets de la GH et en 1979 a été développé un dosage radio-immunologique pour monitorer la concentration de ce peptide dans l'acromégalie. Dans les années 1980 la somatomédine C est finalement nommée IGF-1 (12).

C. Données épidémiologiques

Une méta analyse incluant une dizaine de cohortes majoritairement européennes, de patients acromégales décrit une prévalence actuelle de 2,8 à 13,7 cas pour 100 000 sujets (13). La plupart des études retiennent une distribution équivalente entre les hommes et les femmes. L'incidence annuelle de 0,2 à 1,1 cas pour 100 000 sujets est stable au cours des dernières décennies. L'âge moyen au diagnostic est de 40,5 à 47 ans, avec un diagnostic légèrement plus précoce chez les

hommes (36,5 à 48,5) comparés aux femmes (38 à 56). Le caractère insidieux de la symptomatologie de cette pathologie retarde en moyenne son diagnostic de 4,5 à 5 ans, et ce retard peut même s'élever à 25 ans. Ainsi de nombreuses comorbidités peuvent être identifiées dès le diagnostic. Il a été rapporté 48 % d'hypertension artérielle, 19% d'intolérance au glucose, 10 % d'insuffisance cardiaque (14). Les données du « Danish health care system » ont permis de mettre en évidence un taux de mortalité plus important chez les sujets acromégales comparativement à la population générale avec un HR à 1,3 (15).

II. Diagnostic de l'acromégalie

A. Clinique

La symptomatologie de l'acromégalie est très riche mais d'apparition très progressive. Les signes physiques évocateurs sont principalement un élargissement des extrémités, avec une difficulté de retrait des bagues et la nécessité de changement de pointure de chaussures. Le visage peut également prendre un aspect typique impliquant un élargissement du nez, des arcades sourcilières et des pommettes saillantes avec un front paraissant bas et ridé ainsi qu'un prognathisme. Les lèvres sont épaissies, la langue hypertrophiée, les dents écartées et la voix est rauque et grave. Les patients rapportent fréquemment une asthénie, des céphalées, des douleurs articulaires ainsi que des sueurs diurnes et nocturnes.

B. Biologique

Le diagnostic est établi grâce aux dosages hormonaux. Selon le consensus français de 2009, une concentration d'IGF-1 très élevée pose à elle seule le diagnostic, lorsque la suspicion clinique est élevée (16). Un test dynamique de freination de la GH par une hyperglycémie provoquée orale (HGPO) à l'aide de 75 g de glucose est recommandé par le consensus international de 2014 (17).

L'absence de freination de la GH au cours de l'HGPO confirme le diagnostic, avec un seuil au moment du nadir fixé à 0,3 µg/L (soit 0,9 mUI/L) en cas de dosage ultrasensible (méthode la plus utilisée en France), qui correspond au seuil de 1µg/L des anciens dosages type RIA (radioimmunoassay). Outre la confirmation diagnostique, l'HGPO permet d'identifier le niveau de GH avant traitement et de dépister un trouble de la tolérance au glucose.

En cas de suspicion clinique modérée, la réalisation d'un dosage d'IGF-1 et une mesure statique de GH sont conseillés. Une concentration sérique d'IGF-1 normale pour le sexe et pour l'âge associée à une concentration de GH inférieure à 0,4 µg/L (<1,2 mUI/L) éliminent le diagnostic (18).

Un dosage d'IGF-1 est également recommandé dans le bilan d'une masse hypophysaire de découverte fortuite, pour éliminer le diagnostic d'acromégalie.

Pour l'IGF-1, il est important de prendre en compte différents paramètres qui peuvent rendre l'interprétation de son dosage difficile. La grossesse et la puberté augmentent l'IGF-1 alors que l'insuffisance hépatique, le jeûne et la dénutrition, l'insuffisance rénale, l'hypothyroïdie, un diabète déséquilibré, un traitement par œstrogènes per os ainsi que des maladies intercurrentes sévères diminuent l'IGF-1.

C. Radiologique

Une fois le diagnostic posé, il est recommandé de réaliser une imagerie hypophysaire pour identifier et caractériser la tumeur. L'IRM est l'examen radiologique de choix. Des coupes de 2 à 3 mm en écho de spin dans le plan coronal et sagittal, en pondération T1 et T2, avec et sans injection de gadolinium doivent être réalisées. L'IRM hypophysaire au diagnostic permet de repérer l'adénome hypophysaire mais aussi l'hypophyse saine. Elle est indispensable à l'appréciation de l'envahissement tumoral notamment au niveau des sinus caverneux ainsi qu'à la recherche d'une compression du chiasma optique. Cette évaluation initiale est d'autant plus importante qu'elle peut

être décisive pour le choix de la prise en charge. Une expansion suprasellaire avec compression chiasmatique incite à une prise en charge chirurgicale afin de préserver les voies visuelles. Au contraire, une taille supérieure à 15 mm, une extension suprasellaire sans compression chiasmatique et infrasellaire ainsi qu'une invasion des sinus caverneux sont associées à une plus faible probabilité de guérison post opératoire et pourraient décourager la prise en charge chirurgicale (19). D'autre part, les paramètres IRM de base peuvent aussi influencer la décision thérapeutique. En effet, il a été montré à plusieurs reprises que l'intensité du signal pondéré en T2 est un marqueur assez fiable, corrélé aux caractéristiques initiales de la maladie et de l'adénome ainsi qu'aux réponses au traitement médical (20–22). Ainsi les adénomes présentant un hyposignal T2 caractéristique des adénomes somatotropes richement granulaire répondent plus favorablement au traitement par analogues de la somatostatine (SMSa) (23).

Bien que l'IRM soit l'examen de référence, le consensus international de 2014 (17) propose la réalisation d'un scanner en cas de contre-indication ou de non faisabilité de l'IRM.

En présence d'un diagnostic biologique sans anomalie hypophysaire authentifiée, bien que des adénomes de très petite taille puissent ne pas être individualisés avec les techniques d'imagerie actuelles, il ne faut pas méconnaître une sécrétion ectopique de GHRH. Dans ces conditions, il est donc recommandé de réaliser un dosage plasmatique de GHRH ainsi qu'une imagerie thoraco-abdominale voir un octréoscan (16).

D. Génétique

Enfin, dans certains cas, une étude génétique peut être envisagée. Avant l'âge de 18 ans, l'analyse génétique de NEM1 et AIP est nécessaire devant tout adénome hypophysaire isolé sporadique quel que soit le phénotype. Avant l'âge de 30 ans, ces analyses génétiques sont aussi recommandées chez les patients porteurs d'un macroadénome hypophysaire sporadique isolé. L'analyse du gène de

la ménine doit également être pratiquée en présence d'ATCD familiaux ou personnels d'atteintes endocrines associées faisant partie du spectre de ce syndrome. L'analyse du gène AIP doit être également réalisée en cas d'ATCD familiaux ou de gigantisme. Enfin en présence de signes évocateurs, un syndrome de McCune Albright ou un complexe de Carney peuvent aussi être recherchés.

E. Le bilan de retentissement hypophysaire

Cette masse hypophysaire peut retentir sur les autres fonctions hypophysaires et sur les structures adjacentes. Ainsi lorsque l'imagerie hypophysaire retrouve un adénome au contact du chiasma optique, le consensus international de 2014 recommande l'évaluation du champ visuel qui peut être réalisé par périmétrie Goldmann. En présence d'un envahissement du sinus caverneux, il est également important de pratiquer un test de Lancaster à la recherche d'atteintes oculomotrices.

L'ensemble des autres axes hormonaux doivent être évalués, à la recherche d'éventuels déficits hypophysaires associés. Le dosage de la TSH, T4L, LH, FSH, la testostérone ou l'estradiol, ainsi que de la cortisolémie ou d'éventuels tests de stimulation doivent d'être réalisés. Ces dosages associés à ceux de la prolactine et de la sous unité alpha permettent non seulement de rechercher une insuffisance anté hypophysaire (en cas de macro-adénome) mais également d'identifier une éventuelle hypersécrétion associée.

F. Le bilan des complications

Au vu du développement progressif et insidieux de la pathologie à l'origine d'un retard diagnostic conséquent, il est important de dépister d'éventuelles complications liées à l'hypersécrétion somatotrope dès le diagnostic et d'instaurer ensuite une surveillance annuelle (24). Les atteintes cardiovasculaires sont les comorbidités les plus fréquentes. Jusqu'à cette dernière décennie elles étaient la principale cause de mortalité. Mais en 2015, une étude rétrospective avec 20 ans de

recule, estime que la mortalité cardiovasculaire qui représentait 44% de la mortalité totale contre 28% pour la mortalité néoplasique, diminue progressivement au cours de la seconde décennie pour atteindre 23%, au détriment de la mortalité néoplasique qui augmente à 35% (25). Une étude supplémentaire identifie les complications néoplasiques comme cause majeure de mortalité devant la mortalité cardiovasculaire, sans impact significatif des complications métaboliques (26).

1) Les complications néoplasiques

Il est actuellement difficile d'attribuer directement l'augmentation de la mortalité néoplasique à l'acromégalie puisque cette même cause de mortalité progresse dans la population générale au cours de cette dernière décennie. Toutefois, plusieurs études convergent dans le sens d'une augmentation du risque de cancer en lien avec l'hypersécrétion somatotrope (27,28). Seuls les cancer du côlon et de la thyroïde semblent significativement associés à l'acromégalie et il persiste un doute quant au cancer du sein (29).

Au niveau colique, l'augmentation des concentrations de GH et d'IGF-1 circulantes induisent par différents mécanismes (prolifération cellulaire, induction d'expression de proto-oncogènes, activité anti apoptotique) la croissance d'une tumeur préexistante ou l'apparition de nouvelles lésions. D'autres facteurs pouvant même être des complications de l'acromégalie, telle que l'hyperinsulinémie secondaire à l'insulinorésistance, augmentent le risque d'apparition de ce type de cancer (30). Ainsi l'acromégalie est à l'origine d'un risque 2,4 fois et 7,4 fois plus élevé de développer respectivement un adénome colique et un adénocarcinome en comparaison à la population générale. La prévalence du cancer colorectal atteint 3,7% dans la population acromégale (31). Le consensus français préconise donc la réalisation d'une colonoscopie lors du diagnostic chez l'adulte, dès l'âge de 20 à 30 ans.

Au niveau thyroïdien, plusieurs études montrent une augmentation du risque de goitre, de nodule et de cancer thyroïdien (32,33). Ainsi dans la méta-analyse de Wolinski il est retrouvé un odds ratio à

3,1 concernant les lésions thyroïdiennes et à 4,5 concernant les cancers (32). La prévalence du cancer de la thyroïde est évaluée entre 1,2 et 7,2% (34,35). Le consensus français préconise la réalisation d'une échographie cervicale en cas de goitre retrouvé à la palpation et propose la pratique de cet examen de manière assez large.

2) Les complications cardiovasculaires

Les complications cardiovasculaires caractéristiques de l'acromégalie sont représentées par une hypertrophie ventriculaire gauche, une dysfonction diastolique et systolique, une diminution de la fraction d'éjection du ventricule gauche, des troubles du rythme, des valvulopathies, une dysfonction endothéliale ainsi qu'une hypertension artérielle. Différentes données expérimentales montrent que, de manière indépendante, l'IGF-1 et la GH peuvent stimuler l'hypertrophie des cardiomyocytes. Par ailleurs, l'IGF-1 stimulerait également la synthèse de protéines contractiles telles que la myosine et l'actine et aurait des effets sur les canaux calciques (36). L'hypertrophie ventriculaire gauche et la dysfonction diastolique sont les atteintes cardiaques les plus fréquentes. Le consensus français recommande donc la réalisation d'une échographie cardiaque trans-thoracique (ETT) dès le diagnostic précisant : la fonction diastolique, la FEVG, l'épaisseur du septum interventriculaire et de la paroi postérieure.

Le résultat de l'ETT doit également préciser l'état des valves puisque des régurgitations aortique et mitrale seraient respectivement observées chez 30 et 5% des patients avec un risque augmenté par la durée d'exposition à l'hypersécrétion somatotrope (37).

Concernant les troubles du rythme, la présence d'un sur-risque d'arythmie ventriculaire chez les patients acromégales est toujours débattue (38). Ce sur-risque pourrait être lié à un allongement du QT (39). Un électrocardiogramme doit être réalisé systématiquement lors du diagnostic d'acromégalie et bien que recommandé de manière systématique par certains consensus

internationaux, le consensus français ne réserve la réalisation d'un holter ECG qu'en cas de points d'appel cliniques ou à l'ECG.

La prévalence de l'hypertension artérielle (HTA) dans la population acromégale atteindrait 18 à 60% (40). La physiopathologie de l'HTA dans l'acromégalie reste non élucidée mais la GH pourrait jouer un rôle direct par son effet anti-natriurétique. Le consensus français recommande la réalisation de mesures tensionnelles répétées au moment du diagnostic et limite la prescription d'un holter tensionnel en cas de signes clinique évocateurs.

3) Les complications métaboliques

L'acromégalie est fréquemment associée à des troubles de l'homéostasie glucidique et lipidique. En 2011, la prévalence du diabète est estimée à 22,3% dans le registre français de l'acromégalie (41) et la majorité des études retrouvent un diabète chez 17 à 30% des patients acromégales ainsi qu'une intolérance au glucose chez environ 20%. Au niveau physiopathologique, c'est principalement la GH qui par son action lipolytique contribue à l'insulinorésistance hépatique et périphérique (38). Ainsi, toujours d'après les données du registre français, le diabète apparaît plus précocement chez les patients acromégales comparés au diabète de type 2 dans la population générale bien que les niveaux de GH et d'IGF-1 ne semblent pas être prédictifs de l'apparition d'un diabète. Le consensus français recommande donc le dosage de la glycémie à jeun et de l'HbA1c lors du diagnostic en plus de l'HGPO réalisée pour confirmer l'hypersécrétion somatotrope.

Au niveau lipidique, l'acromégalie est associée à une hypertriglycéridémie et une diminution de l'HDL cholestérol. La prévalence de l'hypertriglycéridémie est 3 fois plus importante que pour la population générale et atteint 33 à 40 % dans la population acromégale. C'est principalement l'excès de GH qui serait impliqué dans l'hypertriglycéridémie, toujours du fait de ses effets lipolytiques mais également par son action inhibitrice sur la lipoprotéine lipase qui empêche l'incorporation des triglycérides dans le tissu adipeux. Le HDL-cholestérol bas atteint une

prévalence de 39 à 47% et est principalement due à l'action de l'IGF-1 qui empêche l'estérification du cholestérol libre dans les HDL (38). Le consensus français recommande l'exploration d'anomalie lipidique (EAL) dès le diagnostic de l'acromégalie.

L'ensemble de ces dysfonctions métaboliques, associées à l'hypertension artérielle augmentent fortement le risque cardiovasculaire des patients acromégales (42)

4) Les complications respiratoires

Elles sont représentées par le syndrome d'apnée du sommeil et l'insuffisance respiratoire. Ces complications résultent principalement des modifications anatomiques induites par l'hypersécrétion somatotrope. Elles impliquent la macroglossie, la protrusion mandibulaire, l'épaississement du pharynx, voire même les atteintes vertébrales modifiant l'expansion de la cage thoracique ainsi que l'augmentation du volume pulmonaire. L'apnée du sommeil affecte 20 à 80% des patients (43) et est associée à des troubles du sommeil, une réduction de la qualité de vie et des dysfonctions cognitives (44). Le consensus français recommande donc la réalisation d'une polysomnographie dès le diagnostic car ni l'oxymétrie ni l'évaluation par le score d'Epworth ne semblent suffisamment spécifiques.

5) Les complications ostéoarticulaires et musculo-squelettiques

Au niveau osseux, la GH et l'IGF-1 stimulent la différenciation des ostéoblastes et donc la formation osseuse. Ainsi les patients acromégales présentent un « turnover » osseux plus élevé que la population générale mais les éventuelles conséquences pathologiques de cette stimulation osseuse ont longtemps été incertaines et débattues. Les dernières études retrouvent une fragilité osseuse chez les patients acromégales et estiment la prévalence des fractures vertébrales entre 39 à 49% (45,46), même en présence d'une densité minérale osseuse normale. En 2015, dans la méta-analyse de Mazziotti, un risque fracturaire 8 fois plus élevé au niveau vertébral est retrouvé chez les patients

acromégales, en lien étroit avec l'activité de la maladie, le sexe masculin et la présence d'un hypogonadisme (47). Ce sur-risque fracturaire pourrait être expliqué par une modification de la microarchitecture trabéculaire non directement évaluable par la DXA (absorptiométrie biphotonique à rayons X) qui mesure donc dans la majorité des cas une densité minérale osseuse normale (45). Une atteinte articulaire est retrouvée chez 75% des patients acromégales (48). Toutes les jonctions articulaires peuvent être affectées, en allant de l'arthralgie, à l'arthrose. Le consensus français propose la réalisation d'un bilan phosphocalcique au diagnostic, de radiographies osseuses orientées en fonction de la symptomatologie ainsi qu'une ostéodensitométrie en cas d'hypogonadisme. Certains consensus internationaux proposent même la réalisation de ces derniers examens de manière systématique au diagnostic de la maladie (49).

Le syndrome du canal carpien est également très fréquent, avec une prévalence allant jusqu'à 64% (50). Il est souvent recherché au diagnostic puisque très caractéristique de la pathologie acromégale. Le consensus français propose de rechercher une neuropathie du nerf médian par électromyogramme en cas de signes cliniques évocateurs.

L'ensemble de ces complications systémiques ainsi que les modifications morphologiques liées à l'hypersécrétion somatotrope entravent la qualité de vie des patients. Pour évaluer celle-ci le questionnaire AcroQol (Acromegaly Quality of Life Questionnaire) est diffusé en 2004 (51) (Annexe 1). Le consensus français propose son utilisation, selon l'appréciation de l'examineur, afin d'apporter des solutions aux problèmes soulevés (problèmes psychologiques, sexuels nécessitant une orientation spécifique : psychologue ou psychiatre). La grande majorité de ses complications s'améliorent voir disparaissent avec le contrôle de l'hypersécrétion hormonale (38) bien que la relation entre obtention du contrôle hormonal et amélioration de la qualité de vie n'ait pu être clairement démontrée (52).

Complications		Prévalence	Physiopathologie		Consensus français au diagnostic	
			Effets de IGF1	Effets de la GH		
Néoplasiques	Cancer colorectal	3,7%	Prolifération cellulaire Expression proto-oncogène Activité anti apoptotique		Colonoscopie dès l'âge de 20 ans	
	Cancer thyroïdien	1,2 à 7,2%			Echographie thyroïdienne	
Cardiovasculaires	Hypertrophie ventriculaire gauche	80%	Stimulation de la croissance des cardiomyocytes		Echographie trans-thoracique précisant: la fonction diastolique; la FEVG; l'épaisseur du septum interventriculaire et de la paroi postérieure; l'état des valves	
	Valvulopathies	5 à 30%	n.r.	n.r.		
	Troubles du rythme	n.r.	Modification de l'activité des canaux Ca ²⁺ Induction de fibrose interstitielle	Induction de fibrose interstitielle	Electrocardiogramme Holter ECG sur point d'appel	
	Hypertension artérielle	35 à 60%	∅	Effet anti natriurétique	Mesures tensionnelles répétées Holter tensionnel sur point d'appel	
Métaboliques	Glucidique	Intolérance au glucose	20%	∅	Activation de la lipolyse	Glycémie à jeun, HbA1c et HGPO
		Diabète secondaire	17 à 30%	∅		
	Lipidique	Hypertriglycéridémie	33 à 40%	∅	Activation de la lipolyse Inhibition de la LPL	Exploration des anomalies lipidiques
		HDL cholestérol bas	39 à 47%	Inhibition de l'estérification du cholestérol libre dans les HDL	∅	
Respiratoires	Syndrome d'apnée du sommeil	20 à 80%	Modifications anatomiques : macroglossie, protrusion mandibulaire, épaissement du pharynx etc...		Polysomnographie	
Ostéo-articulaires	Fractures vertébrales	39 à 49%	Sélection et prolifération des ostéoblastes : augmentation du turnover osseux		Bilan phosphocalcique, radiographie osseuse et ostéodensitométrie sur point d'appel	
	Arthralgies	75%	Sélection et prolifération des chondrocytes		Radiographie standard sur point d'appel	
Syndrome du canal carpien		64%	Œdème du nerf médian		Electromyogramme en présence de signes cliniques	

Tableau 1. Tableau récapitulatif des complications liées à l'hypersécrétion somatotrope.

III. Prise en charge de l'acromégalie

Bien que l'objectif principal de la prise en charge de l'acromégalie soit l'obtention d'une rémission, dans la majorité des cas, elle vise à réduire la morbi-mortalité par deux biais :

- Le contrôle de l'hypersécrétion somatotrope pour limiter les complications systémiques
- Le contrôle du volume tumoral pour limiter le retentissement sur les fonctions hypophysaires et les voies visuelles.

Et ceci peut être obtenu par différentes approches.

A. Chirurgicale

L'exérèse chirurgicale est le moyen le plus rapide de réduire les concentrations de GH et d'IGF-1 et constitue le seul traitement curatif. Elle permet également d'obtenir un échantillon tissulaire afin de mieux caractériser la tumeur via l'étude anatomo-pathologique. Actuellement elle est réalisée par

voie trans-sphénoïdale endoscopique endonasale. Cette technique endoscopique, en comparaison à la microscopique antérieurement pratiquée, a permis l'obtention d'une meilleure information visuelle per opératoire principalement de par l'élargissement du champ visuel ainsi que la réduction du taux de certaines complications (53). L'intervention dure en moyenne 30 à 45 minutes et la durée d'hospitalisation est d'environ 3 à 4 jours.

Une rémission de la maladie est observée dans 42,5 à 78% des cas (19,54–56). Ces résultats dépendent de différents facteurs. La taille initiale de la tumeur est à prendre en compte puisque les microadénomes ont plus de chance d'être guéris. En effet, dans la méta-analyse de Staronni, une rémission est observée pour 77,9% des microadénomes contre 52,7% des macroadénomes (54). Le caractère invasif de la tumeur conditionne également le résultat du geste chirurgical. Ainsi dans cette même méta-analyse la rémission concerne 68,8% des adénomes non invasifs contre 29% des adénomes invasifs (54). Les concentrations pré opératoires de GH semblent également impacter l'efficacité de la chirurgie. Gaillard rapporte de sa cohorte de patients acromégales primo-traités par chirurgie une rémission pour 88,9% des patients présentant une $GH \leq 10 \mu\text{g/L}$ contre un taux de 56,1% pour les patients ayant une $GH \geq 30 \mu\text{g/L}$ au diagnostic (57). Finalement Gaillard comme Staronni estiment un taux global de rémission post-opératoire à 50-55%. Outre ces différents paramètres, la définition de la rémission peut également expliquer la variabilité du taux de rémission entre les études puisqu'elle a beaucoup évolué entre 2000 et 2010, notamment grâce à l'augmentation de la sensibilité des trousse de dosage.

Les complications post-opératoires sont assez rares. Les plus fréquentes sont les complications endocriniennes. Un diabète insipide, majoritairement transitoire, est rapporté dans 5 à 17,8% des cas et l'apparition d'un déficit hypophysaire non préexistant à la chirurgie, principalement représenté par un hypogonadisme, dans 3,2 à 29% (53,57,58). Les complications infectieuses comme la méningite et la sinusite sont observées respectivement dans 0,9 à 1,5% et 2 à 30% des cas (53,57). Les complications les plus graves, telles qu'une plaie carotidienne ou une perte des

fonctions visuelles sont rarissimes. En revanche, les plaintes naso-sinusiennes à type d'épistaxis, de congestion ou d'écoulement nasal ou encore d'altération de la perception du goût peuvent atteindre 60% dans certaines études (58). En plus de son fort impact sur l'efficacité de la chirurgie en terme de rémission, l'expérience du neurochirurgien est un facteur déterminant dans la survenue de ces complications périopératoires (59) puisqu'elles sont retrouvées à un pourcentage bien plus élevé lorsque les praticiens ont effectué moins de 500 opérations (53). L'ensemble des consensus nationaux et internationaux insistent donc sur la nécessité d'une prise en charge multidisciplinaire avec la collaboration d'un neurochirurgien expérimenté au sein d'un centre expert.

B. Médicale

1) Les agonistes dopaminergiques

Les agonistes dopaminergiques représentent le traitement médical historique de l'acromégalie. Les récepteurs D2 relayant certains effets de la dopamine sont non seulement présents à la surface des cellules mammosomatotropes des adénomes mixtes mais également retrouvés au sein des adénomes à GH pures. Ces récepteurs sont des récepteurs à sept domaines transmembranaires couplés aux protéines G qui, inhibitrices de l'adénylate cyclase, limitent la formation d'AMPc et ainsi la libération de la GH. La bromocriptine a longtemps été le seul traitement médical disponible mais son efficacité était modeste. Les agonistes dopaminergiques plus récents tel que la cabergoline ayant une spécificité plus marquée pour le récepteur D2 de la dopamine ont permis d'obtenir des résultats plus encourageants mais qui restent limités. Une étude belge portant sur 64 patients acromégales traités par cabergoline en première intention retrouve une normalisation de l'IGF-1 chez 39% et une diminution du volume tumoral chez 20% des patients, avec une meilleure efficacité pour les sujets présentant un adénome mixte (GH/PRL) et des niveaux de GH et IGF-1 pré-thérapeutiques modérés (60). Une normalisation du taux d'IGF-1 et une régression tumorale au cours du traitement par cabergoline sont observées dans les mêmes proportions dans la méta-

analyse de Sandret et lorsqu'il est ajouté au traitement par analogues de la somatostatine une amélioration du contrôle hormonal est objectivée dans 50% des cas (61). Ce traitement s'administre par voie orale, de manière hebdomadaire, il est disponible en comprimé de 0,5 mg. Les principaux effets secondaires sont d'ordre gastro-intestinaux et le risque de valvulopathie cardiaque décrit chez les patients parkinsoniens n'a pas été retrouvé lorsque la cabergoline est prescrite aux doses usuelles du traitement des adénomes hypophysaires (62). Bien que non recommandée par les consensus nationaux et internationaux, des ETT de surveillance sont régulièrement réalisées en pratique clinique.

2) Les analogues de la somatostatine

a) La somatostatine et ses sous-types de récepteurs

La somatostatine est un neuropeptide ubiquitaire découvert en 1973. Elle est synthétisée par l'hypothalamus, initialement sous la forme d'un précurseur et subit une dégradation tissu-spécifique aboutissant à deux formes matures constituées respectivement de 14 et 28 acides aminés : la somatostatine 14 et la somatostatine 28. Elle possède des propriétés inhibitrices sur de nombreuses fonctions sécrétoires endocrines et exocrines mais aussi sur des processus de neurotransmission et de prolifération cellulaire. C'est en 1995, que ses différents sites de liaison ont été identifiés. Puis très rapidement 5 sous-types de récepteurs, à sept domaines transmembranaires couplés aux protéines-G, différents ont été clonés et caractérisés chez l'homme et le rongeur, désignés de sst1 à sst5 (63). Ils sont exprimés au niveau du système nerveux central et périphérique, du tractus gastro-intestinal ainsi que dans les organes endocrines. Par le biais de ces récepteurs, l'action de la somatostatine est particulièrement remarquable au niveau de l'hypophyse puisqu'elle inhibe la libération de la GH mais aussi au niveau digestif où elle inhibe la sécrétion de la gastrine, de l'insuline, du glucagon ou encore de la cholécystokinine. A la surface des cellules hypophysaires somatotropes, ces sous-types de récepteurs sont exprimés de manière très hétérogène même s'il

semblerait que les sst5 mais surtout les sst2 soient majoritaires. L'ensemble de ces découvertes ont abouti, dès le début des années 1980, au développement de nouveaux traitements médicaux : les analogues de la somatostatine (SMSa) que sont l'octréotide, le lanréotide puis le pasiréotide. Ces analogues ont certes une demi-vie plus longue que le peptide naturel mais ils possèdent une affinité variable pour les différents sous types de récepteurs.

La somatostatine et ses analogues ont donc des effets anti sécrétoires notamment concernant la GH mais également des effets anti prolifératifs sur les lésions adénomateuses. Les effets anti sécrétoires sont directement médiés par la liaison à leurs différents sous type de récepteurs couplés à la protéine Gi inhibitrice de l'adénylate cyclase. Celle-ci inhibée ne pourra plus activer l'AMPc limitant alors la sécrétion de GH. Cette liaison est également à l'origine d'une modification des flux de calcium et de potassium intracellulaires qui participe à l'inhibition de la sécrétion de GH dépendante de la protéine G (Figure1A).

Les effets anti prolifératifs résultent de plusieurs mécanismes, directs et indirects. De manière indirecte, par ces mêmes voies de signalisation, la somatostatine et ses analogues inhibent également la libération de facteurs de croissance impliqués dans des processus angiogéniques comme le VEGF (Figure1A). De manière directe, tous les sous types de récepteurs suite à leur activation par leur ligand sont capables d'induire un blocage du cycle cellulaire en phase G1, via l'activation d'une phosphotyrosine phosphatase comme SHP2, à l'origine de l'expression de différentes kinases cycline-dépendante inhibitrices du cycle cellulaire, par la régulation de plusieurs voies de signalisation telle que la voie ERK (Figure 1B). Certains sous-types de récepteurs, le sst2 et le sst3 sont responsables d'une induction de l'apoptose via l'activation de la protéine 53. Enfin, ces sous-types de récepteurs participent également à la fonctionnalité des jonctions communicantes essentielles pour le maintien des cellules à un stade différencié et la restauration de l'inhibition de contact cellulaire, mécanismes également impliqués dans les effets antiprolifératifs de la somatostatine et de ses analogues (Figure 1C) (64).

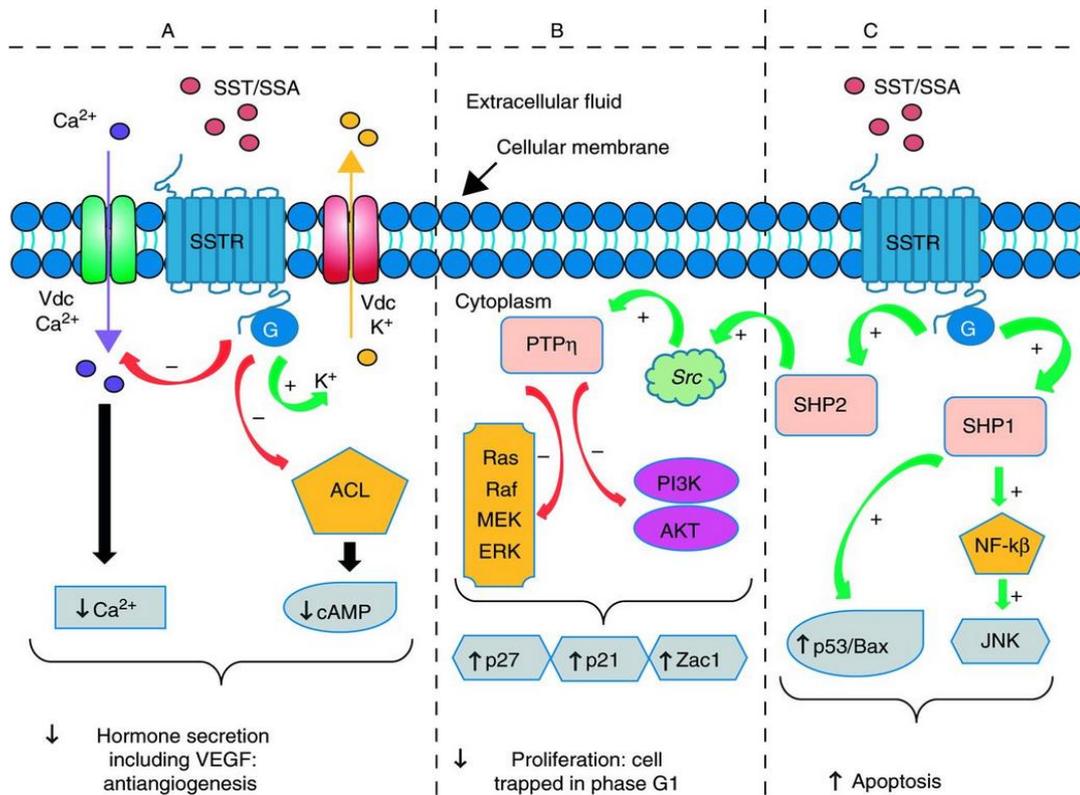


Figure 1. Représentation des effets anti sécrétoire et anti prolifératif de la somatostatine et de ses analogues via la liaison aux récepteurs de la somatostatine (SSTR). Figure extraite de la référence (65). SSAs, analogues de la somatostatine ; SSTR, récepteur de la somatostatine ; Ca^{2+} , calcium; K^+ , potassium; Vdc, canal voltage-dépendant ; G, protéine G ; ACL, adényl cyclase ; VEGF, facteur de croissance vasculaire endothéliale; Src, Rous sarcoma oncogene ; SHP1, Src homology phosphatase 1 ; SHP2, Src homology phosphatase 2; PTP η , phosphotyrosine phosphatase ; ras, RAS kinase ; raf, rapidly accelerated fibrosarcoma kinase; MEK, mitogen-activated protein kinase; PI3K, phosphoinositide 3 kinase; AKT, protein kinase B ; Zac1, zinc finger protein regulator of apoptosis and cell cycle arrest ; p, protein; NF κ B, facteur nucléaire kappa B; BAX, B-cell lymphoma 2 (BCL2)-associated X protein; JNK, c-Jun N-terminal kinases; +/flèches vertes, activation; -/flèches rouges, inhibition.

b) Les analogues de la somatostatine de première génération

L'octréotide (Sandostatine) fut le premier à être développé et représente une avancée majeure dans les possibilités thérapeutiques de différentes pathologies dont l'acromégalie (66). Il était alors utilisé à des doses allant de 100 à 200 μ g injectées 2 à 3 fois par jour en sous cutanée. Le lanréotide (Somatuline) est le premier peptide de synthèse à être commercialisé sous forme retard. Le lanréotide LP 30 mg était alors administré par injection intra musculaire tous les 10 à 14 jours, ce délai dépendant des concentrations de GH obtenues en réponse au traitement.

A l'heure actuelle ces deux analogues, dits analogues de première génération, existent en libération prolongée, permettant une administration mensuelle du traitement.

L'octréotide LAR disponible sous 3 dosages (10, 20 et 30 mg) est administré en injection intramusculaire. Le lanréotide Autogel, injecté lui par voie sous cutanée profonde, existe également sous 3 dosages (60, 90 et 120 mg). Ces traitements ont largement amélioré le confort et la qualité de vie des patients et sont quasiment les seuls utilisés de nos jours. Ils sont la plupart du temps initiés à la dose maximale et ajustés en fonction de la réponse hormonale. Cet ajustement peut se faire sur les doses mais surtout sur la fréquence d'administration, qui peut même s'espacer jusqu'à 56 jours pour le lanréotide Autogel. Ces deux analogues agissent en se liant aux sous-types de récepteurs 2 (sst2) et 5 (sst5), avec une affinité plus importante pour sst2, et ont fait la preuve de leur efficacité aussi bien concernant le contrôle hormonal que le contrôle tumoral.

Ainsi au niveau hormonal, un contrôle satisfaisant est obtenu dans 40 à 75% des cas (67–72). Ce pourcentage variable selon les études peut être expliqué par plusieurs facteurs. Par la durée du suivi, puisqu'en effet ce sont les études ayant réalisées le plus long suivi qui objectivent un meilleur contrôle (67,68,72). Par la définition du contrôle hormonal, qui peut varier d'une étude à l'autre. Ainsi l'utilisation des critères internationaux de 2014 (IGF-1 normale pour l'âge et le sexe et GH < 1µg/L) permet d'identifier un contrôle seulement pour 45% des patients (56). Alors que dans la cohorte de Colao, une GH < 2,5µg/L est observée pour 100% des patients et une IGF-1 normale pour le sexe et l'âge pour 97,8% (67). D'autre part, dans la cohorte de Maiza, une GH < 2µg/L est observée dans 70% des cas à l'issue du suivi, l'IGF-1 est normalisée dans 67% des cas et lorsque ces deux critères sont combinés le contrôle hormonal concerne finalement 58% de la cohorte (72). Il est d'ailleurs important de noter qu'il est décrit qu'environ 35% des patients en cours de traitement présentent une discordance entre les concentrations de GH et d'IGF-1 (73) rendant l'interprétation du bilan hormonal difficile. En revanche l'administration des analogues en traitement primaire ou

en seconde intention après une chirurgie ne modifierait pas leur efficacité sur le contrôle hormonal (70).

Au niveau tumoral, une régression de la taille de l'adénome est objectivée dans 50 à 75% des cas (67–69,74,75). De manière assez homogène c'est le volume tumoral qui est étudié, mais différentes approches peuvent être utilisées. Une réduction est jugée significative lorsqu'elle est supérieure ou égale à 20 voire 25% du volume initial. Plusieurs méta-analyses s'accordent à dire que la réduction du volume tumoral est plus importante lorsque les analogues de la somatostatine sont administrés en première intention en comparaison à leur utilisation en traitement adjuvant (76,77). Il semblerait également que la régression tumorale soit plus importante pour les macro que pour les microadénomes (78). L'existence d'une corrélation entre l'obtention du contrôle hormonal et une réduction tumorale est controversée. Alors que Lucas n'identifie que le contrôle hormonal comme facteur prédictif d'une régression tumorale significative (79), la plupart des études ne retrouvent pas cette corrélation (72,78). La majeure partie de l'effet anti tumoral est généralement obtenu dans les 3 premiers mois de traitement et se poursuit progressivement par la suite. En effet, dans l'étude Primarys, après 12 semaines de traitement une réduction de 20% du volume tumoral initial est observée, elle s'élève à 25% à la 24^{ème} semaine pour atteindre 27% à 48 semaines de traitement (75).

De manière intéressante, il ne semble pas exister de différence entre l'octréotide et le lanréotide en terme d'efficacité anti sécrétoire et anti proliférative (67,72,74).

c) Le pasiréotide

Selon les critères pris en compte, 10 à 25% des patients traités par octréotide ou lanréotide pourraient être considérés comme résistants aux analogues de la somatostatine de première génération (80). Cette résistance pourrait être liée à l'expression en proportion variable des différents sous-types de récepteurs au sein des adénomes hypophysaires. L'hétérodimérisation des

sous-types de récepteurs sst2 et sst5 pourrait également constituer un mécanisme de résistance puisqu'il serait à l'origine d'une internalisation des sst2 qui, séquestrés dans la cellule, deviendraient inaccessibles aux SMSa alors qu'ils en sont la principal cible (64). Des analogues de la somatostatine plus puissants avec un spectre d'action plus large (Figure 2), capables de contrecarrer ce phénomène d'internalisation du sst2 ont alors été développés. Le pasiréotide (Signifor), analogue multivalent, étudié depuis le début des années 2000, possède une haute affinité pour les sst1, 2, 3 et 5 et la capacité de recycler rapidement les sst2 internalisés à la membrane plasmique pour les rendre ainsi accessibles à leur ligand.

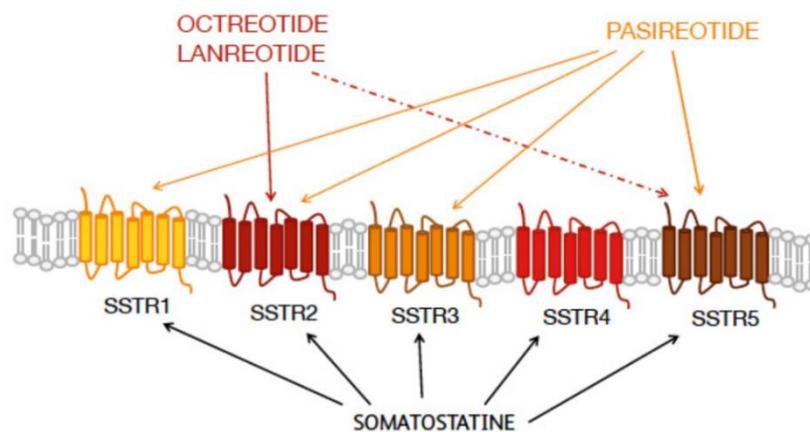


Figure 2. Liaison de la somatostatine et de ses analogues aux différents sous-types de récepteurs à la somatostatine.

Actuellement il est disponible sous forme retard à des dosages de 40 et 60 mg et doit être administré par injection intra musculaire tous les 28 jours. La dose initiale recommandée est de 40 mg. Ce traitement a fait la preuve de son action anti sécrétoire et anti proliférative en tant que traitement de première intention (81) et semblerait plus efficace que les analogues de la somatostatine de première génération. Ainsi, dans un essai prospectif, randomisé, 31% des patients néo-traités avec du pasiréotide sont contrôlés au niveau hormonal contre 19% néo-traités avec de l'octréotide,

$p=0,007$ (82). Mais il est aussi particulièrement intéressant pour le traitement des patients résistants à l'octréotide ou au lanréotide. En effet, dans un essai multicentrique, randomisé, aucun contrôle hormonal n'est obtenu pour les patients résistants aux analogues de première génération ayant poursuivi leur traitement initial alors que 20% des patients résistants secondairement traités par pasiréotide sont finalement contrôlés (83). Au niveau tumoral, il ne semble pas exister de différence d'efficacité entre les analogues de première génération et le pasiréotide en traitement primaire (82), en revanche les résultats obtenus en traitement secondaire renforcent son intérêt pour les sujets résistants à l'octréotide ou au lanréotide. En effet, après 3 mois de traitement par pasiréotide 40 et 60 mg, une réduction significative du volume tumorale est observée pour respectivement 18% et 11% des patients résistants aux analogues de première génération contre 1,5% des patients résistants ayant poursuivi leur traitement initial (83). Des essais croisés confirment l'ensemble de ces résultats (84).

d) Les effets secondaires

Les analogues de la somatostatine peuvent être à l'origine d'effets indésirables principalement au niveau du tractus digestif et du métabolisme glucidique en lien avec la localisation des différents sst. Au niveau digestif, les effets secondaires sont marqués par de simples douleurs abdominales, majoritairement transitoires, des diarrhées, mais également par des anomalies vésiculaires, le plus souvent lithiasiques pouvant aller jusqu'à la cholécystite. Ces dernières peuvent survenir après l'interruption du traitement et seraient même plus fréquentes après l'arrêt des SMSa. Le consensus international de 2014 comme le consensus français ne recommandent pas la réalisation systématique d'une échographie abdominale chez les patients traités par SMSa mais seulement en cas de symptomatologie évocatrice.

Une élévation de la glycémie (possiblement compensée par la baisse de l'insulinorésistance liée à l'amélioration de l'hypersécrétion somatotrope), en lien avec l'action inhibitrice des SMSa sur la

sécrétion insulinique et sur l'effet incrétine, est également rapportée. Elle serait plus importante au cours du traitement par pasiréotide qu'avec les analogues de la somatostatine de première génération, observée respectivement pour 53,7% et 21,7% des sujets dans l'étude de Colao (82). Le dernier consensus international de 2018 recommande une surveillance étroite de la glycémie, hebdomadaire pendant les 3 premiers mois d'initiation du traitement et pendant 4 à 6 semaines à la suite d'une augmentation de dose (85).

e) La nouveauté

Une forme orale de l'octréotide est actuellement en cours de validation. Un essai de phase III a déjà été mené et une nouvelle étude est en cours. Cette forme galénique est rendue possible grâce à une nouvelle technologie, nommée TPE pour "transient permeability enhancer". L'octréotide est alors encapsulé dans un enrobage entérique (composé d'acides gras libres à chaîne moyenne, du caprylate de sodium et autres excipients) empêchant sa dégradation avant son arrivée dans l'intestin grêle et facilitant son absorption. Suite à l'étude de phase I, une dose de 20 mg d'octréotide est administrée par voie orale 2 fois par jour, à distance des repas, chez 155 patients acromégales présentant un contrôle hormonal satisfaisant avec la forme injectable, au cours d'un essai de phase III. Les résultats sont prometteurs, puisqu'après 7 mois d'administration 65% des patients ont maintenu un bon contrôle hormonal et à 13 mois, 85% des volontaires qui ont accepté de poursuivre l'étude ont conservé une IGF-1 < 1,3 ULN et une GH < 2,5µg/L. Ces résultats nécessitent d'être confirmés. La dissociation marquée entre les niveaux de GH et d'IGF-1 motive des explorations supplémentaires et les effets au niveau tumoral doivent être étudiés. Une nouvelle étude de phase III est d'ailleurs en cours (86).

3) Les antagonistes des récepteurs de la GH

Le pegvisomant (Somavert) est un peptide synthétique, version modifiée de la GH, présentant une affinité plus importante pour le récepteur à la GH que le peptide naturel. Sa liaison empêche la dimérisation du récepteur de la GH bloquant ainsi la transduction du signal et donc la production périphérique d'IGF-1.

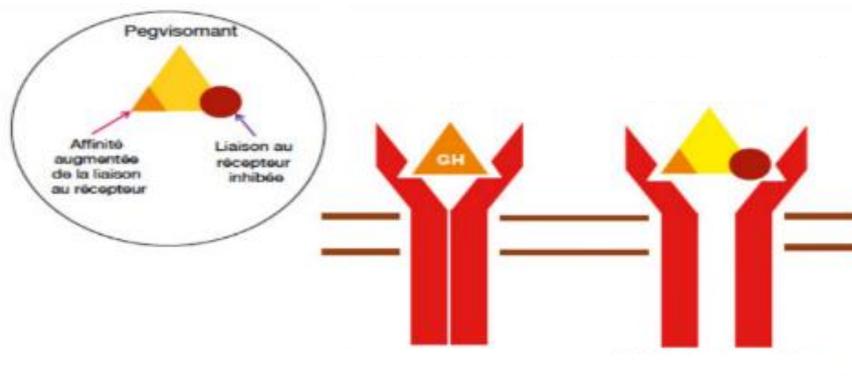


Figure 3. Illustration des mécanismes d'action de l'antagoniste du récepteur à la GH, le pegvisomant.

Les doses disponibles vont de 10 à 30 mg par palier de 5 mg et sont administrées par voie sous cutanée, de manière quotidienne. Ce traitement ne ciblant pas la sécrétion hypophysaire de GH, une élévation de la GH persiste. Le niveau de GH ne peut donc pas être pris en compte pour évaluer le contrôle de la maladie, d'autant plus que les immuno-dosages détectent le peptide de synthèse.

Dans les essais cliniques, il fait la preuve de son efficacité sur le contrôle hormonal avec une normalisation de l'IGF-1 pouvant concerner 90% de la population étudiée après 12 semaines de traitement (87). Cependant, dans les études reflétant la pratique clinique, ce pourcentage atteint 57 à 76% en fonction de la durée du traitement (88,89). Dans une étude plus récente, 67,5% de la population présente un niveau normal d'IGF-1 après 5 ans de traitement (90). En revanche, ses effets sur le volume tumoral sont controversés. Il n'est initialement pas retrouvé d'impact du traitement sur le volume tumoral (87) mais dans l'étude italienne ACROSTUDY une diminution de la taille de l'adénome est rapportée dans 13,7%, une augmentation pour 8,8% et une alternance

augmentation/diminution pour 6,4% (90). Ce phénomène d'augmentation voire d'alternance augmentation/diminution pourrait être expliqué par le changement de thérapeutique, interprété comme un effet rebond secondaire à l'arrêt des analogues de la somatostatine. En effet, il est observé dans l'année suivant la mise en place du pegvisomant en remplacement des SMSa et finalement aucune modification significative de la taille de l'adénome n'est identifiée à l'issue des 24 mois de pegvisomant seul (91).

Une élévation généralement modérée et transitoire des transaminases est le principal effet secondaire. Dans l'étude ACROSTUDY, une augmentation significative supérieure à 5 fois la normale des ALAT et des ASAT a été rapportée pour 0,9% des patients après 3 mois de traitement. Ces taux se normalisent ensuite spontanément ou à l'arrêt du traitement. Les consensus français et internationaux s'accordent pour réaliser un bilan hépatique avant la mise en place du traitement et le surveiller régulièrement ensuite avec une réévaluation tous les mois pendant les 6 premiers mois puis tous les 6 mois. Le traitement doit être arrêté si les ASAT et/ou les ALAT sont supérieures à 5 fois la limite de la normale. Concernant le métabolisme du glucose, bien que son mode d'action soit controversé, le pegvisomant améliore la glycémie à jeun, la tolérance au glucose et contribue à diminuer l'HbA1c chez les patients diabétiques (92). Il est donc particulièrement intéressant dans cette population de patients.

4) Les associations de traitements médicaux

Lorsque les critères de contrôle ne sont pas atteints, des associations de traitements médicaux sont possibles. La combinaison d'analogue de la somatostatine et d'agoniste dopaminergique permet d'obtenir une normalisation de l'IGF-1 pour 25 à 48% et une GH < 2,5µg/L pour 58 à 67% des patients insuffisamment contrôlés par les SMSa seuls, en fonction de l'analogue et des doses de cabergoline utilisés (93,94). Cette efficacité pourrait résulter d'une hétérodimérisation des récepteurs dopaminergiques D2 et des sst5 (61). L'association du pegvisomant avec des SMSa chez

des patients non suffisamment répondeurs aux analogues seuls semble encore plus performante et aboutit à une normalisation de l'IGF-1 dans 62 à 70% des cas (94,95). De plus cette association permet de limiter le nombre d'injections de pegvisomant puisqu'il est alors administré une à deux fois par semaine. Aucune différence significative n'est observée concernant l'efficacité du pegvisomant seul comparée à celle de l'association (respectivement 56% vs 62% des patients atteignent une IGF1 normale), en revanche l'association serait plus pourvoyeuse de cytolyse hépatique (95). Ces combinaisons ont aussi un effet bénéfique sur le volume tumoral puisqu'une réduction est observée pour 20,5% des patients traités avec l'association SMSa - cabergoline et pour 7% à 19% de ceux recevant l'association SMSa – pegvisomant (95,96). L'association du pegvisomant à la cabergoline est également possible mais présente une efficacité moindre.

C. La radiothérapie

Lorsque les critères de contrôle de la maladie ne sont pas atteints, la radiothérapie constitue une autre option thérapeutique. Au niveau hypophysaire elle doit comporter une irradiation de 45 Gy. La radiothérapie conventionnelle fractionnée initialement pratiquée a fait la preuve de son efficacité. Dans une étude multicentrique britannique, incluant 884 patients présentant une acromégalie non contrôlée malgré un traitement chirurgical préalable, elle permet d'obtenir, à distance de l'irradiation (20 ans), une GH < 2,5µg/L et une IGF1 dans les limites de la normale respectivement pour 77% et 55% des sujets (97). En revanche, elle était associée à beaucoup d'effets secondaires, comme l'apparition de troubles cognitifs, de déficits hypophysaires, ainsi qu'à des complications graves telles que des atteintes visuelles, des accidents vasculaires cérébraux ou le développement de tumeurs secondaires. Actuellement pour limiter les effets secondaires, l'alternative à la radiothérapie conventionnelle est la radiothérapie stéréotaxique ou radiochirurgie délivrée grâce au système Gamma knife. Cet appareil libère des rayons gamma, plus puissants que les rayons X, issus de sources différentes qui convergent vers la lésion permettant de délivrer un

maximum de rayonnement sur l'adénome en limitant l'exposition des zones cérébrales et hypophysaires saines. Grâce à cette technique, la dose peut être administrée en une seule séance. Dans la cohorte de Castinetti, elle permet d'obtenir une rémission de l'acromégalie chez des patients résistants au traitement chirurgical et/ou médical dans 42% des cas (98). Quelle que soit la technique utilisée la concentration de GH est prédictive de l'efficacité de ce traitement (97,98). Bien que les effets secondaires graves cités précédemment n'aient pas été retrouvés dans cette cohorte à l'exception de trois épisodes neurologiques transitoires (troubles oculomoteurs), le risque d'apparition de déficit hypophysaire reste élevé et concerne 21% des sujets. Les consensus français et internationaux recommandent donc une surveillance annuelle du bilan hormonal complet.

D. La stratégie thérapeutique

1) Les critères de guérison et de contrôle

Année (ref)	IGF-1	GH	GH après HGPO	Sensibilité des dosages immunologiques
1980 (99)	-	< 5µg/L	-	
2000 (18)	normale pour le sexe et l'âge	< 2,5µg/L	< 1µg/L	
2009 (16)	normale pour le sexe et l'âge	< 2,5µg/L	< 0,4 µg/L	
2014 (17)	normale pour le sexe et l'âge	< 1,0µg/L	< 0,4µg/L à réaliser seulement si GH > 1µg/L en dosage aléatoire	
2018 (85)	normale pour le sexe et l'âge	-	< 0,4µg/L	

Tableau 2. Evolution des critères de guérison en période post-opératoire.

Les critères de guérison et de contrôle de la maladie ont beaucoup évolué sur les 30-40 dernières années notamment avec l'augmentation de la performance des dosages immunoradiométriques (Tableaux 2 et 3).

Concernant les critères de guérison, les différents consensus sont unanimes depuis 2009 pour définir la guérison par l'association d'une IGF-1 normale pour le sexe et l'âge et une GH après HGPO inférieure à 0,4µg/L, bien que le consensus international de 2014 ne propose la réalisation de l'HGPO qu'en cas de GH > 1µg/L dosée de manière aléatoire.

Mais ces critères ne peuvent bien sûr s'appliquer qu'après un traitement possiblement curatif, donc seulement en conditions post-opératoires à 3 à 6 mois de distance de la chirurgie.

Ainsi, pour la surveillance des traitements médicaux, le consensus international de 2014 propose la combinaison normalisation des concentrations d'IGF-1 et GH < 1µg/L (seuil associé à une diminution du risque de mortalité) pour caractériser l'obtention du contrôle hormonal (17).

Finalement le dernier consensus international de 2018 définit pour objectif principal la normalisation de la concentration d'IGF-1 qui est le meilleur reflet du contrôle de la maladie (85).

Année (ref)	IGF-1	GH
2000 (18)	normale pour le sexe et l'âge	< 1,0µg/L
2009 (16)	normale pour le sexe et l'âge	< 2,5µg/L
2014 (17)	normale pour le sexe et l'âge	< 1,0µg/L
2018 (85)	normale pour le sexe et l'âge	-

Tableau 3. Evolution des critères de contrôle hormonal au cours d'un traitement médical.

2) La cascade thérapeutique recommandée

L'acromégalie doit être prise en charge dans un centre d'excellence permettant une concertation multidisciplinaire entre des endocrinologues, des neuroradiologues, des neurochirurgiens voire même des neuro-oncologues et des radiothérapeutes.

L'ensemble des consensus se rejoignent sur les grandes lignes de la prise en charge mais le dernier consensus international propose une cascade thérapeutique plus précise et globalement une

approche plus personnalisée à chaque patient (85).

Si tous s'accordent pour une prise en charge chirurgicale en première intention pour les microadénomes et les adénomes ayant un retentissement sur les voies optiques, une discussion s'impose pour les macroadénomes qui représentent la majorité des lésions hypophysaires dans l'acromégalie (72 à 86%). Ainsi le dernier consensus international insiste sur la sélection des patients éligibles à la chirurgie pour que celle-ci soit un succès dans la plupart des cas. Il propose donc de prendre en compte différents paramètres pour le choix de la prise en charge initiale. Les caractéristiques de l'adénome : sa taille, son intensité en pondération T2, sa localisation par rapport aux sinus caverneux ainsi que la concentration initiale de GH sont décisifs. L'avis du patient et ses comorbidités liées ou non à l'acromégalie qui pourraient contre indiquer une intervention chirurgicale doivent également être considérés.

Lorsque les critères de guérison n'ont pas été atteints après la chirurgie ou que l'indication chirurgicale n'a pas été retenue, le traitement médical de première intention réside en l'utilisation des analogues de la somatostatine de première génération, indifféremment le lanréotid Autogel ou l'octréotide LAR. Le dernier consensus international propose la prescription de la cabergoline en première intention lorsque la concentration d'IGF-1 reste modérée, inférieure 2,5 fois la limite de la normale.

Si le contrôle de l'hypersécrétion somatotrope n'est pas obtenu, le dernier consensus international propose différentes stratégies en fonction des caractéristiques du patient et de sa pathologie :

- Si le patient est partiellement répondeur aux SMSa : leur dose et/ou leur fréquence d'administration peuvent être augmentées. Si dans ce même contexte, la concentration résiduelle d'IGF-1 est en fait modeste, la cabergoline peut aussi être ajoutée aux SMSa.
- Si le patient est peu répondeur et que l'adénome hypophysaire est préoccupant, l'analogue de première génération peut être remplacé par du pasiréotide.
- Si le patient est peu répondeur et qu'il présente un trouble du métabolisme du glucose, les

SMSa peuvent être substitués par le pegvisomant.

- Si le patient est peu répondeur, qu'il présente un trouble du métabolisme du glucose et que l'adénome hypophysaire est préoccupant, les SMSa peuvent être associés au pegvisomant.

Si le contrôle hormonal n'est toujours pas atteint, une radiochirurgie stéréotaxique ou une intervention (voire réintervention) chirurgicale doivent être discutées.

Le Temozolomide (Temodal) est réservé aux adénomes inhabituellement agressifs et doit être utilisé en collaboration étroite avec les neuro-oncologistes.

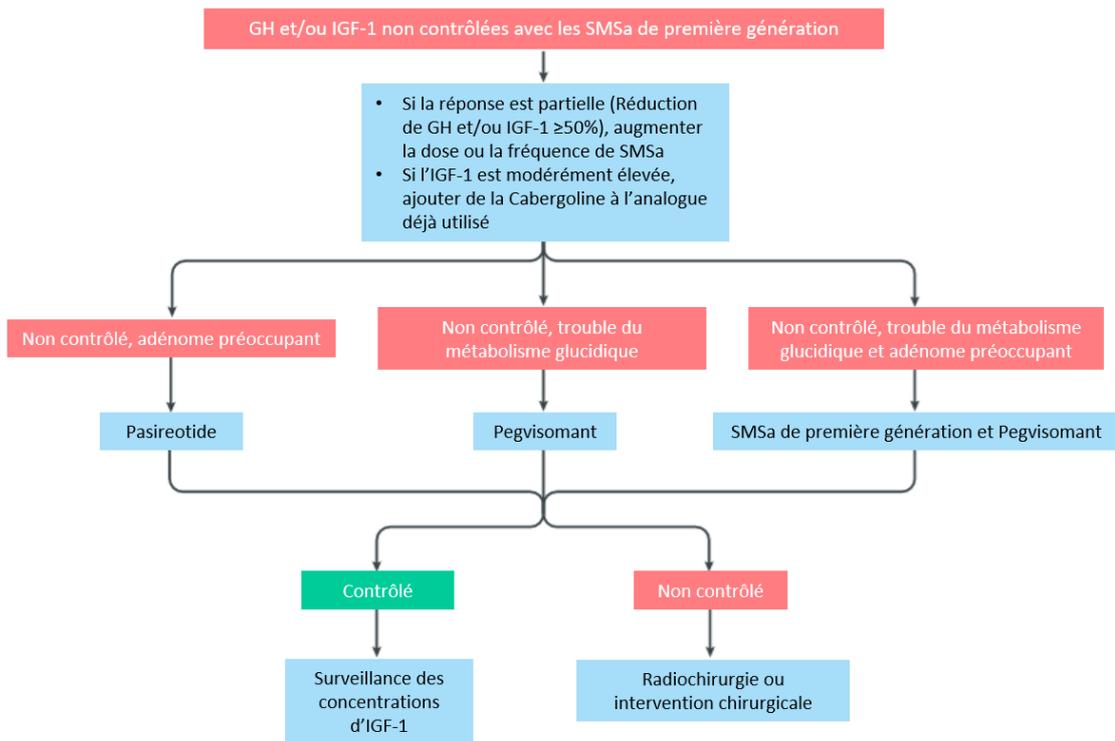


Figure 4. Synthèse de la cascade thérapeutique en l'absence de contrôle hormonal en cours de traitement médicale, adaptée en français de la référence (86).

Le traitement pré-chirurgical par les analogues de la somatostatine a longtemps été et est toujours débattu. Ce prétraitement pourrait améliorer les conditions anesthésiques c'est-à-dire par exemple faciliter l'intubation en cas d'épaississement important du pharynx ou améliorer les comorbidités en lien avec l'hypersécrétion somatotrope telles que l'HTA ou le diabète. Il pourrait également modifier la consistance du tissu hypophysaire en le rendant plus souple et donc plus facilement

résécable (100). Ainsi il augmenterait l'efficacité de la chirurgie en termes de rémission de la maladie. Mais tout cela reste très controversé. En effet, une méta-analyse récente, reprenant les données de 261 patients, conclut à des chances de rémission 2,15 à 2,27 fois plus grande grâce au traitement préchirurgical (101). Alors qu'une étude prospective randomisée, retrouve des résultats plus nuancés avec un impact positif du traitement pré-chirurgical concernant la rémission des patients présentant un macroadénome (50% vs 16% avec $p = 0,017$) mais sans supériorité significative sur son efficacité globale (45% vs 23% avec $p = 0,11$) en comparaison à un traitement chirurgical direct (102). Ces derniers résultats concordent avec ceux d'une étude antérieure qui ne retrouvait aucun bénéfice de ce prétraitement que ce soit sur le taux de rémission ou sur la survenue de complications post-opératoires (103). Pour l'ensemble des consensus, ce traitement pré-chirurgical par SMSa n'est donc pas recommandé de manière systématique. D'après les consensus français et international de 2014, cette approche peut surtout être discutée pour des patients fragiles, qui présentent des comorbidités importantes, afin d'améliorer les conditions pré et péri-opératoires. Le traitement médical doit alors être initié 3 mois avant la chirurgie.

E. La surveillance

1) Hormonale

Concernant la surveillance hormonale les différents consensus sont assez unanimes (16,17,85).

- ✓ En cas de traitement chirurgical de première intention, ils préconisent d'évaluer l'impact hormonal seulement à 3 mois de l'intervention. En effet, l'IGF-1 étant liée à sa protéine de transport pour sa majeure partie, sa concentration reflète celle de la GH seulement après un certain laps de temps. Le dosage de l'IGF-1 doit être associé à celui de la GH plus ou moins après HGPO pour authentifier une éventuelle guérison.

- ✓ En cas d'initiation d'un traitement médical par SMSa en première intention ou en seconde, ils recommandent de réaliser les premiers dosages d'IGF-1 et de GH en fin de dose, soit juste avant (≤ 3 jours) ou le jour de la quatrième injection et évidemment avant celle-ci.

La surveillance au cours du traitement médical se fait ensuite en fonction du contrôle hormonal obtenu. Si le bilan répond aux critères de bon contrôle, la surveillance peut être espacée tous les 6 mois. En revanche, si une escalade thérapeutique est nécessaire avec une augmentation des doses ou un raccourcissement du délai d'administration, un schéma de surveillance identique à celui de l'initiation doit être repris. D'après le dernier consensus international, le dosage de l'IGF-1 suffit, et si les précédents consensus prenaient en compte la concentration de GH aucun ne retenaient la nécessité d'évaluer la GH après une HGPO au cours d'un traitement médical.

Tout patient considéré comme guéri devra être suivi à vie d'après les différents consensus et ce de manière annuelle.

Il est important de souligner que l'interprétation des dosages d'IGF-1 demeure complexe et que les concentrations d'IGF-1 objectivées à l'aide de différentes trousse de dosage ne sont pas interchangeables. Les concentrations d'IGF-1 varient en fonction de l'âge et du sexe. Les valeurs de références doivent donc être déterminées en fonction de ces paramètres mais également selon la trousse de dosage utilisée. Grâce à une large cohorte de 911 sujets sains représentatifs de la population générale, une étude multicentrique nationale de 2009 établit les valeurs de référence et exprime les concentrations d'IGF-1 mesurées en SDS-score, pour chacune des 6 trousse de dosage étudiées, à l'aide d'un calculateur mis à disposition sur internet (104). Finalement, malgré la conversion des concentrations d'IGF-1 en SDS-score et donc la prise en compte de l'ensemble de ces paramètres, des discordances persistent. La précision intra-essai des trousse étant bonne, ceci suggère que pour un même patient, la surveillance du taux d'IGF-1 doit être réalisée dans un même

centre mais surtout à l'aide d'une même trousse de dosage pour pouvoir apprécier correctement l'évolution hormonale, ce que recommandent les différents consensus (16,17,85).

2) Tumorale

Concernant la surveillance tumorale, les différents consensus partagent également les mêmes recommandations. Que ce soit après un traitement chirurgical ou suite à l'initiation d'un traitement médical, la tumeur ne doit être réévaluée qu'après 3 mois. Suite à la prise en charge chirurgicale c'est un délai raisonnable pour obtenir une nouvelle image de référence en s'affranchissant des stigmates opératoires. Pour le traitement médical, c'est à l'issue de ces 3 mois que l'on observe la majeure partie de l'effet anti-tumoral des analogues de la somatostatine (75). Les consensus internationaux (17,85) ne se prononcent pas sur les modalités de suivi IRM à plus long terme. De son côté, le consensus français propose (16) :

- La réalisation d'une IRM de contrôle tous les ans si le contrôle hormonal n'est pas atteint.
- En revanche si le contrôle hormonal est satisfaisant, la surveillance IRM peut être espacée, avec une imagerie tous les 2 ans. Ce délai peut même être encore allongé si une réduction était observée initialement.
- Enfin aucune indication à répéter des évaluations IRM chez un patient guéri biologiquement n'est retenue.

Diverses méthodes sont utilisées pour évaluer et surveiller la taille de l'adénome. L'élaboration du volume de l'adénome est principalement utilisée à des fins de recherche clinique pour juger de l'efficacité des traitements. Il peut être calculé par différents procédés, l'index volumique semblant être le meilleur. Cependant, en pratique clinique, la mesure précise du volume peut être contrainte par les méthodes utilisées, la forme de la tumeur ou encore les incohérences inter-observateurs. Ainsi en pratique clinique standard, le consensus français et le dernier consensus international

considèrent la mesure et surtout la comparaison d'un seul diamètre tout à fait suffisantes pour authentifier un changement significatif de la masse (105). Il est donc recommandé de faire pratiquer les examens, dans la mesure du possible, dans le même centre et par le même neuroradiologue pour un patient donné (16,85).

OBJECTIFS

Actuellement, dans le cadre de la prise en charge de l'acromégalie, grâce à leurs propriétés anti-sécrétoires et anti-prolifératives, les analogues de la somatostatine de première génération sont non seulement indiqués en traitement secondaire mais également recommandés en première intention, dans différentes situations prenant en compte les caractéristiques de l'adénome, les éventuelles contre-indications opératoires ainsi que le choix du patient. Les analogues de la somatostatine de première génération sont ainsi largement utilisés dans le traitement de l'acromégalie. En revanche les modalités de surveillance du volume de l'adénome hypophysaire par IRM de la région sellaïre, au cours de ce traitement médical, ne sont pas décrites dans les derniers consensus internationaux.

L'objectif principal de cette étude est donc d'évaluer les variations du volume adénomateux au cours d'un traitement prolongé par analogues de la somatostatine de première génération, qu'il soit prescrit en première ou en seconde intention, chez les patients présentant une acromégalie liée à un adénome somatotrope, prise en charge au sein du service d'endocrinologie du CHU de Toulouse. Le but étant in fine d'évaluer l'intérêt d'une surveillance IRM au long cours chez ces patients.

L'objectif secondaire est de comparer l'effet anti-prolifératif des SMSa lorsqu'ils sont initiés en première intention chez un patient naïf de traitement, à leur utilisation secondaire en traitement adjuvant d'une prise en charge chirurgicale.

PATIENTS ET METHODES

Dans le cadre d'une étude descriptive, rétrospective, ont été inclus les patients pour qui un diagnostic d'acromégalie (IGF-1 augmentée par rapport aux valeurs de référence pour l'âge et le sexe, GH non freinable au cours de l'HGPO avec un nadir $> 0,3$ ng/ml) liée à un adénome hypophysaire a été posé entre 1995 et 2015. Ils devaient avoir bénéficié d'une surveillance clinique, hormonale et neuroradiologique régulière avec, sur au moins 3 années, un dosage d'IGF-1 et de GH annuel et une IRM hypophysaire tous les 12 à 18 mois au sein du CHU de Toulouse. Les patients devaient avoir reçu un traitement par un analogue de la somatostatine de première génération (octréotide LAR ou lanréotide Autogel) seul, soit en première intention, soit en traitement adjuvant d'une prise en charge chirurgicale initiale.

Les patients ayant un adénome mixte diagnostiqué sur les données biologiques (hypersécrétion de GH associée soit à une PRL > 100 ng/ml, soit à un syndrome de Cushing ACTH dépendant, soit à une hyperthyroïdie TSH-dépendante), un adénome hypophysaire non visualisé sur l'IRM au diagnostic, un traitement initial par agonistes dopaminergiques ou par radiothérapie ont été exclus.

Dans le cadre des patients traités par analogues de la somatostatine en traitement primaire, les patients présentant une altération du champ visuel ont également été exclus.

Les données des patients ont été recueillies grâce aux dossiers informatisés ou aux archives papiers, au moment du diagnostic de l'acromégalie, à l'initiation du traitement par analogue de la somatostatine et jusqu'à un éventuel changement thérapeutique. Au cours du suivi ces modifications thérapeutiques peuvent consister en une optimisation du traitement médical, (association d'un SMSa à un agoniste dopaminergique (DA) ou au pegvisomant, remplacement du SMSa par du pegvisomant), voire une intervention ou une réintervention chirurgicale éventuellement complétée par une radiothérapie.

Les données cliniques concernant les signes secondaires à l'hypersécrétion somatotrope ou un éventuel syndrome tumoral (céphalées, troubles visuels) ont été recueillies tous les 6 à 12 mois.

Dans le cadre des patients ayant bénéficié d'une intervention chirurgicale en amont de la mise en place des SMSa, les niveaux d'IGF-1 et de GH ont été recueillis au diagnostic, au moment de l'initiation de ce traitement médical puis tous les 6 mois. Pour les patients traités par SMSa en traitement primaire, les concentrations d'IGF-1 et de GH ont été recueillies au diagnostic puis lors de chaque évaluation clinique.

Les dosages plasmatiques de GH et d'IGF-1 ont été réalisés en utilisant les techniques de routine du laboratoire de Biochimie de notre CHU et mesurés le plus souvent dans les 24 ou 48 heures avant une injection de SMSa chez les patients traités.

L'hypersécrétion somatotrope au cours d'un traitement par SMSa est considérée comme contrôlée quand l'IGF-1 se maintient dans les normes pour l'âge et le sexe et que la GH est inférieure à 2,5 ng/ml au cours du suivi. Un patient est considéré comme résistant aux SMSa si la diminution de la concentration d'IGF-1 est inférieure à 10% après administration du traitement à posologie maximale pendant 3 à 6 mois. Pour les autres patients, il s'agit de patients partiellement répondeurs.

L'exploration des autres axes hypophysaires (corticotrope, thyrotrope et gonadotrope) a été recueillie lors du diagnostic et au cours du suivi du traitement, pour objectiver la présence voire l'apparition d'une insuffisance antéhypophysaire partielle ou complète.

Concernant la surveillance tumorale, l'ensemble des examens IRM de cette étude ont été réinterprétés par un seul et même neuroradiologue, en aveugle de l'histoire clinique du patient et du compte rendu initial. Pour apprécier l'évolution tumorale au cours du traitement par SMSa, la hauteur des adénomes hypophysaires a été mesurée dans le plan coronal, perpendiculairement au chiasma optique, sur les images où l'adénome est le plus visible, (images pondérées en T2 ou en pondération T1 post-gadolinium), en prenant en compte le plus grand diamètre mesuré. Le chiasma

optique a été choisi comme référence car la complication tumorale majeure, qui motiverait une modification dans la stratégie thérapeutique, est la compression chiasmatique. De manière arbitraire et pour s'affranchir des aléas de mesure, une variation de ce diamètre supérieure ou égale à 2 mm au cours du suivi est considérée comme cliniquement significative.

Pour les patients traités par analogues de la somatostatine dans les suites d'une prise en charge chirurgicale, l'IRM post-opératoire (à 3 mois de l'intervention) a été comparée à la dernière IRM en date en cas d'obtention d'un bon contrôle hormonal grâce aux SMSa, ou à l'IRM réalisée avant toute modification thérapeutique si le contrôle hormonal n'était toujours pas atteint.

Concernant les patients traités par analogues de la somatostatine en traitement primaire, l'IRM hypophysaire au diagnostic a été comparée à la dernière IRM du suivi en cas d'obtention d'un bon contrôle hormonal ou à la dernière IRM réalisée avant modification de la stratégie thérapeutique pour les patients non contrôlés.

Dans tous les cas, lorsqu'une alternance diminution/augmentation de la taille de l'adénome avait été mentionnée sur les comptes rendus initiaux, l'ensemble des IRM a été revu pour l'étude.

Les analyses statistiques ont été effectuées avec le logiciel Stata©. Les descriptions sont faites à partir de moyennes et de déviations standards. Les variables qualitatives ont été comparées par un test du Chi-2 lorsque les effectifs théoriques étaient supérieurs à 5 sinon par un test de Fisher. Les variables quantitatives ont été comparées par un test T de Student lorsque les conditions d'utilisation étaient respectées sinon par un test de Mann Whitney. Les corrélations ont été effectuées par un test non paramétrique de Spearman. Un test était considéré comme significatif pour un $p < 0,05$.

RESULTATS

I. Description de la population acromégale suivie au CHU de Toulouse

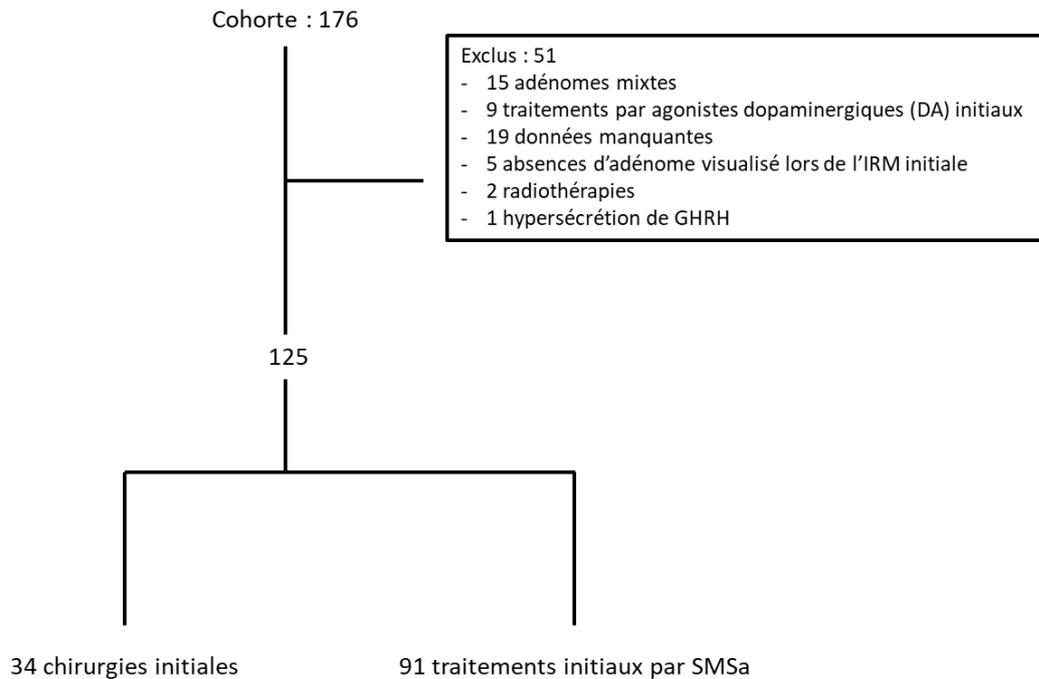


Figure 5. Diagramme de flux 1.

Représentation de la méthode d'inclusion de la population présentant une hypersécrétion somatotrope pure liée à un adénome visible à l'IRM, diagnostiquée entre 1995 et 2015 et suivie régulièrement au sein du service d'endocrinologie du CHU de Toulouse.

176 patients pour qui un diagnostic d'acromégalie a été posé entre 1995 et 2015 ont été suivis au sein du service d'endocrinologie du CHU de Toulouse. 51 patients ont été exclus de la totalité des analyses. L'ensemble de la démarche d'inclusion est détaillée dans la Figure 5.

Les principales caractéristiques des 125 patients étudiés sont résumées dans le Tableau 4. Le seul paramètre significativement différent entre les 34 patients traités initialement par chirurgie et les 91 traités médicalement par SMSa de première génération est l'âge au diagnostic. Les patients du groupe traitement chirurgical initial étant plus jeunes, âgés de $39,88 \pm 13,43$ ans contre $50,34 \pm 12,33$ ans pour les sujets traités médicalement en première intention ($p < 0,001$).

	Population totale (n=125)
Age au diagnostic (ans)	46,65±13,57
Sexe (féminin)	73 (58,4%)
IGF-1 au diagnostic (ULN)	277,7±111,1
GH au diagnostic (ng/ml)	18,43±24,19
Hauteur de l'adénome au diagnostic (mm)	13,68±5,97
Macroadénomes	100 (80%)
NEM 1	3 (2%)
Mc Cune Albright	1 (0,8%)

Tableau 4. Caractéristiques de la population acromégale incluse dans l'ensemble de l'étude.

Les données sont exprimées en moyenne ±DS.

II. Evaluation du traitement par analogues de la somatostatine de première génération après une chirurgie hypophysaire trans-sphénoïdale

A. Description de la population traitée chirurgicalement

La population traitée chirurgicalement compte 60 sujets qui se divisent en deux groupes. D'une part se distinguent les patients ayant bénéficié d'une chirurgie en première intention (34 sujets) et d'autre part ceux traités par SMSa plus ou moins associés à d'autres traitements médicaux avant la prise en charge chirurgicale (26 sujets), celle-ci ayant pour indication dans la totalité des cas l'absence d'obtention du contrôle hormonal par le traitement médical. L'ensemble de la population traitée chirurgicalement est décrite dans le Tableau 5. Il ne semble exister aucune différence statistiquement significative entre ces deux groupes concernant les paramètres étudiés au diagnostic.

	Population totale (n=60)	Chirurgie primaire (n=34)	Chirurgie secondaire (n=26)	P
Age (ans)	40,8±13,1	39,87±2,33	42,15±2,54	0,53
Sexe féminin	31 (51,6%)	16 (47%)	15 (55,6%)	0,29
IGF1 au diagnostic (en ULN)	264,38±106,43	241,59±23,75	281,03±21,06	0,35
GH au diagnostic (en ng/ml)	21,31±29,38	15,34±4,96	26,03±6,94	0,16
Hauteur de l'adénome (mm)	15,27±7,40	15,24±4,96	15,3±5,98	0,56
Macroadénomes	51 (85%)	28 (82%)	23 (88%)	0,71
Guérison post-chirurgie	21 (35%)	10 (29,4%)	11 (42,3%)	0,41

Tableau 5. Description de la population traitée chirurgicalement.

Comparaison des patients ayant bénéficié d'une chirurgie primaire (groupe chirurgie primaire) à ceux ayant été traités médicalement en amont de la chirurgie (groupe chirurgie secondaire). Les données sont exprimées en moyenne (\pm DS).

Au sein des 34 patients traités chirurgicalement en première intention, 24 présentent une persistance de l'hypersécrétion somatotrope en post-opératoire dont 19 seront traités secondairement par SMSa seul. Parmi les 26 patients traités par SMSa avant la prise en charge chirurgicale, 8 des 15 sujets non guéris par la chirurgie seront traités par SMSa seul en période post-opératoire (Figure 6).

B. Etude des 27 patients traités par SMSa en post-opératoire

Au total, 27 patients, majoritairement des hommes (59,2%) âgés de $39,46 \pm 12,21$ ans ont bénéficié d'un traitement par SMSa en post-opératoire pendant $6,1 \pm 4,5$ années. Ils présentent une hypersécrétion somatotrope au diagnostic marquée par une IGF-1 (ULN) à $287,1 \pm 108,1\%$ et une GH à $24,53 \pm 33,49$ ng/ml, liée pour 74% des cas à un macroadénome hypophysaire mesurant en moyenne $13,9 \pm 6,87$ mm de hauteur.

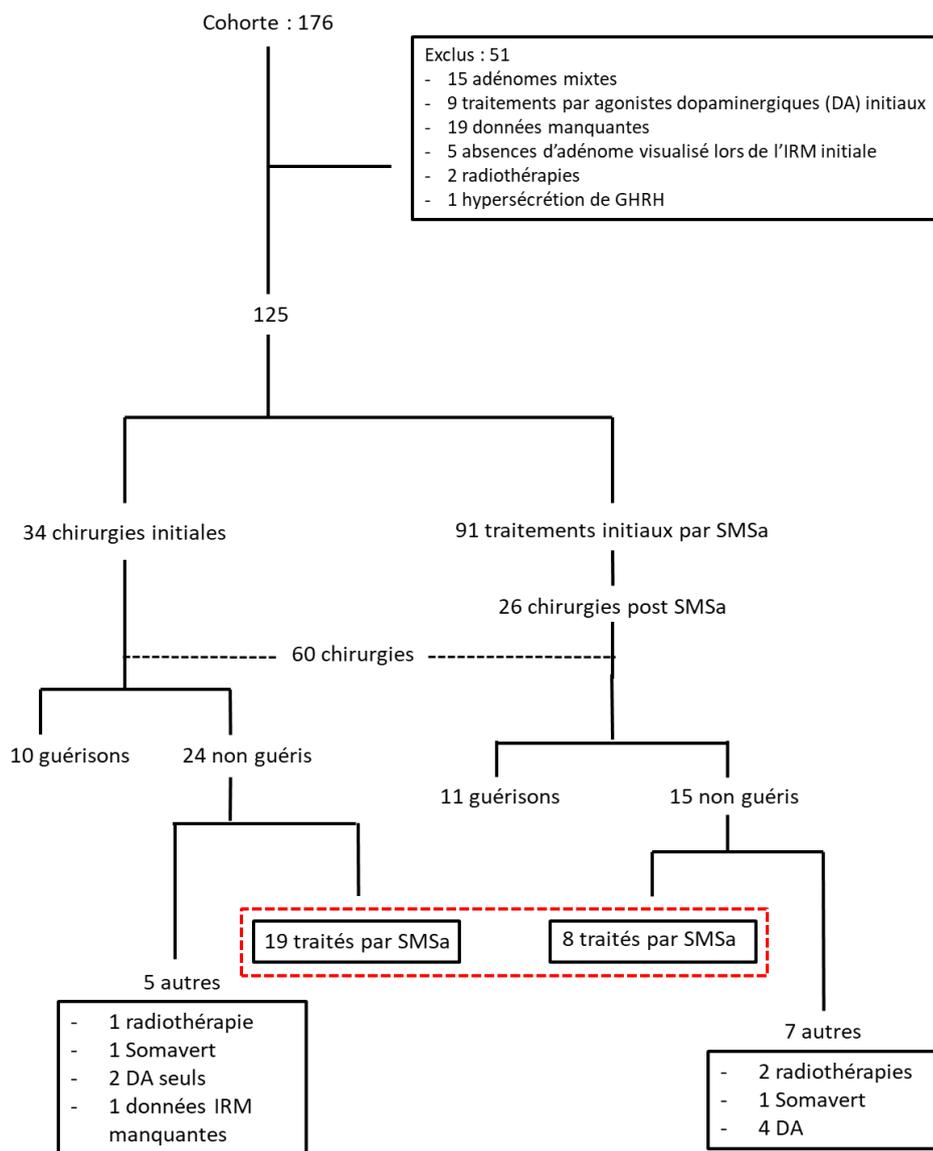


Figure 6. Diagramme de flux 2.

Suivi et détail de la population acromégale traitée chirurgicalement, en première ou en seconde intention. Identification des patients traités par SMSa en post-opératoire.

- 1) Comparaison des patients traités chirurgicalement en première intention à ceux traités chirurgicalement en seconde intention (dans les suites d'un traitement médical par SMSa)

Au sein des 27 patients traités par SMSa en traitement adjuvant d'une chirurgie, 19 ont bénéficié d'une prise en charge chirurgicale en première intention (groupe chirurgie primaire) et 8 avaient été primo traités par SMSa avant la chirurgie (groupe chirurgie secondaire). Aucune différence significative concernant l'âge au diagnostic ou le sexe n'est objectivée entre ces deux groupes

(Tableau 6). En revanche, les concentrations au diagnostic d'IGF-1 et de GH sont statistiquement plus élevées dans le groupe chirurgie secondaire en comparaison au groupe chirurgie primaire respectivement $352 \pm 111,38\%$ vs $239 \pm 80,82\%$, $p = 0,047$ et $42,25 \pm 46,09$ vs $12,71 \pm 14,31$ ng/ml, $p = 0,015$. Au niveau tumoral, les macroadénomes représentent 81,25% des lésions hypophysaires dans le bras chirurgie secondaire contre 63,63% dans le bras chirurgie primaire, sans qu'il n'y ait de différence significative $p = 0,39$.

	Patients traités par SMSa en post op (n=27)	Chirurgie initiale (n=19)	Chirurgie secondaire (n=8)	P
Age (ans)	39,46±12,21	38,94±12,13	40,63±13,123	0,71
Sexe féminin	11 (40,74%)	8 (42,10%)	3 (37,5%)	0,59
Durée du traitement	6,1±4,5	7,31±4,85	3,5±2,13	0,057
IGF1 au diagnostic (ULN)	287,1±108,1	239±80,82	352±111,38	0,047
GH au diagnostic (ng/ml)	24,53±33,49	12,71±14,31	42,25±46,09	0,015
Hauteur de l'adénome au diagnostic (mm)	13,9±6,87	12,56±7,1	14,92±6,8	0,44
Macroadénomes	20 (74%)	7 (63,63%)	13 (81,25%)	0,39

Tableau 6. Caractéristiques au diagnostic des 27 patients traités par SMSa en post-opératoire. Comparaison des patients traités chirurgicalement en première intention (groupe chirurgie initiale) et des patients traités chirurgicalement en seconde intention après un traitement médical par SMSa préalable (groupe chirurgie secondaire). Les données sont exprimées en moyenne ±DS.

De manière non significative, l'hypersécrétion hormonale en post-opératoire est plus importante dans le bras chirurgie secondaire avec une IGF-1 à $222 \pm 95,27\%$ et une GH à $7,98 \pm 15,97$ ng/ml contre respectivement $147 \pm 41,15\%$, ($p=0,056$) et $1,93 \pm 1,87$ ng/ml, ($p=0,059$) dans le bras chirurgie primaire. Un meilleur contrôle hormonal est ensuite obtenu lorsque les SMSa sont utilisés en traitement adjuvant d'une chirurgie primaire. Les critères de bon contrôle hormonal sont atteints pour 52,63% des patients de ce groupe contre 12,5% des sujets traités par SMSa après une chirurgie

secondaire ($p = 0,038$) avec une IGF-1 respectivement à $94,16 \pm 39,92$ ULN et $166,71 \pm 64,31$ ULN ($p = 0,003$) au terme du suivi (Annexe 2).

Au niveau tumoral, à 3 mois de la prise en charge chirurgicale, il n'y a aucune différence concernant la hauteur adénomateuse entre ces deux groupes soit une hauteur à $10,14 \pm 4,56$ mm dans le bras chirurgie primaire et à $8,76 \pm 5,83$ dans le bras chirurgie secondaire ($p = 0,19$). En termes de diminution de la hauteur au cours du traitement secondaire par SMSa, que la chirurgie ait été initiale ou secondaire, il n'y a également aucune différence avec respectivement une régression de $0,31 \pm 2,31$ mm contre $1,12 \pm 2,29$ mm, $p = 0,73$ (Annexe 3).

2) Comparaison des patients contrôlés vs non contrôlés

Au cours du traitement par SMSa initié en complément de la prise en charge chirurgicale, parmi les 27 patients, 11 (40,7%) sont contrôlés et 16 (59,3%) n'atteignent pas les critères de contrôle hormonal, aucun patient n'étant résistant aux SMSa.

La concentration d'IGF-1 au diagnostic semble plus élevée chez les patients non contrôlés comparés aux patients contrôlés au terme du suivi, respectivement $330,4 \pm 123,2\%$ vs $239 \pm 65,38\%$ mais sans que cela ne soit statistiquement significatif ($p = 0,06$).

Par ailleurs, sur l'ensemble des paramètres étudiés, il n'existe aucune différence significative au moment du diagnostic de l'acromégalie entre les patients contrôlés et non contrôlés par les SMSa à l'issue d'une chirurgie hypophysaire (Annexe 4).

En période post-opératoire, on ne retrouve aucune différence entre ces deux groupes concernant les concentrations d'IGF-1 ($148 \pm 33,29\%$ vs $196,6 \pm 91,01\%$, $p = 0,31$) et de GH ($1,8 \pm 1,5$ ng/ml vs $6,4 \pm 13,56$ ng/ml, $p = 0,28$) avant la mise en place des SMSa (Annexe 5). Il n'existe également aucune différence concernant la hauteur de l'adénome à 3 mois de la chirurgie, entre les patients contrôlés et les non contrôlés, respectivement $8 \pm 5,06$ mm vs $9,78 \pm 5,54$ mm, $p = 0,22$ (Annexe 6).

Globalement, concernant les 27 patients au cours du traitement par SMSa en période post opératoire, la concentration d'IGF-1 diminue de manière significative, passant de $174,5 \pm 73,67\%$ à $118,4 \pm 59,32\%$, $p < 0,01$ (Figure 7A). En revanche aucune diminution significative de la GH n'est observée (Figure 7B).

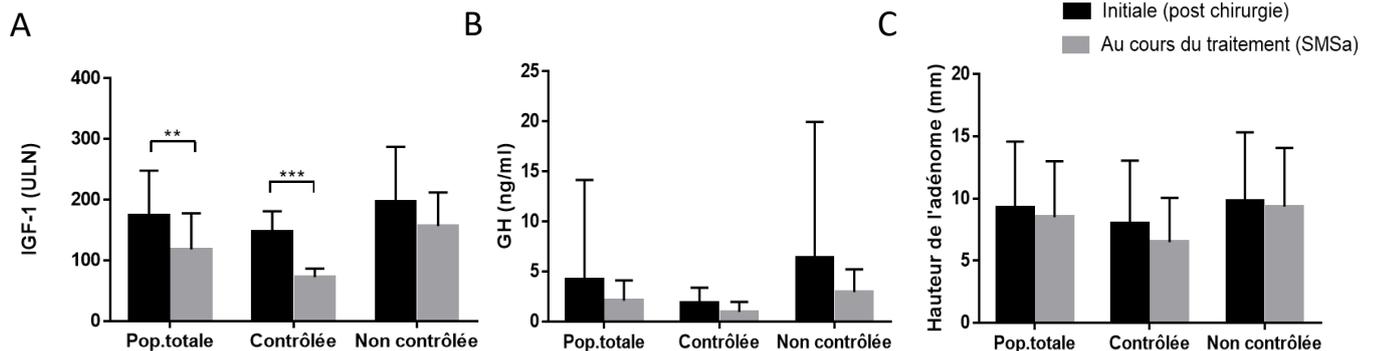


Figure 7. Evolution hormonale et tumorale au cours du traitement par SMSa administré en complément d'une prise en charge chirurgicale.

Comparaison de la concentration d'IGF-1 (A), de GH (B) et de la hauteur adénomateuse (C) avant et après traitement par analogues de la somatostatine au sein de la population totale, contrôlée et non contrôlée sur le plan hormonal par les analogues de la somatostatine. Les données sont exprimées en moyenne \pm déviation standard. **, $p < 0.01$; ***, $p < 0.001$.

La durée du traitement par SMSa est évidemment plus longue pour les patients contrôlés $8,8 \pm 4,8$ années en comparaison aux patients non contrôlés $4,3 \pm 3,3$ années ($p = 0,009$) pour qui de nouvelles stratégies thérapeutiques ont dû être mises en place.

Au niveau tumoral, au cours du traitement par SMSa une légère réduction non significative de la hauteur adénomateuse est mise en évidence avec un diamètre variant de $9,25 \pm 5,34$ à $8,5 \pm 4,5$ mm, $p = 0,37$ (Figure 7C). Selon les critères de variation significative de la hauteur adénomateuse choisis (≥ 2 mm), 6 diminutions (22,3%), 20 stabilités (74%) et 1 augmentation (3,7%) sont observées. A noter que pour 7 adénomes qualifiés de stables, il n'est en fait retrouvé aucune lésion résiduelle à l'issue de la chirurgie, sans développement ultérieur au cours du suivi. En moyenne une diminution

de $0,75 \pm 2,65$ mm est mesurée soit $1,5 \pm 2,34$ mm dans le bras contrôlés contre $0,42 \pm 2,79$ mm dans le bras non contrôlés, sans qu'il n'y ait de différence statistiquement significative ($p = 0,34$).

La seule augmentation significative du volume tumoral observée concerne un patient de sexe masculin, âgé de 51 ans au diagnostic de l'acromégalie. Celle-ci s'est révélée en 2013 par le biais d'une apoplexie hypophysaire. Le patient présentait alors des céphalées importantes associées à une atteinte du champ visuel avec une hypersécrétion somatotrope et une insuffisance anté-hypophysaire. Le bilan radiologique faisait état d'un macroadénome hypophysaire de 20 mm de hauteur, à extension suprasellaire avec déformation du chiasma optique, sans envahissement des sinus caverneux. Dans ces conditions, le patient a bénéficié d'une prise en charge chirurgicale primaire en quasi-urgence. L'examen anatomo-pathologique décrivait un adénome somatotrope pur, présentant à l'examen microscopique de nombreuses calcifications en son sein, ainsi que des signes de nécrose débutante. En période post-opératoire, l'IGF-1 certes diminuée reste largement supérieure à la normale. Au niveau tumoral, le champ visuel est normalisé et la hauteur adénomateuse réduite à 8 mm. Un traitement par lanréotide est alors débuté.

Au cours des 4 années de traitement médical, une amélioration du bilan biologique est obtenue sans que les critères de contrôle hormonal ne soient atteints. En revanche au niveau tumoral, la hauteur adénomateuse augmente de 8 à 14 mm motivant une nouvelle prise en charge chirurgicale en 2017. L'examen anatomo-pathologique confirme alors la présence d'un adénome monohormonal à GH, envahissant la paroi de la selle turcique. Cet examen permet également de mieux caractériser cette tumeur qui présente des signes histologiques d'agressivité avec un p53 à environ 10% et une fraction de prolifération atteignant 4% dans les zones les plus immunoréactives. Au vu de l'évolution clinique, radiologique et des conclusions anatomo-pathologiques, le patient a ensuite bénéficié d'une radiothérapie adjuvante aboutissant à une rémission de la maladie.

III. Evaluation du traitement par analogues de la somatostatine de première génération en première intention.

Au sein des 91 patients traités par analogues de la somatostatine en traitement primaire, 8 présentaient une atteinte du champ visuel dès le diagnostic et ont donc été exclus de ces analyses.

A. Description de la population traitée par SMSa en traitement primaire

83 patients ayant une hypersécrétion somatotrope liée à un adénome hypophysaire traités en première intention par analogues de la somatostatine et suivis pendant au moins 3 ans ont été inclus. 36 (43%) patients ont un bon contrôle hormonal (IGF-1 normal pour l'âge et le sexe et GH < 2,5 ng/ml) au cours du traitement par analogues de la somatostatine jusqu'au terme du suivi (groupe contrôlé). 47 (57%) patients n'ont pas été contrôlés sur le plan hormonal par les analogues de la somatostatine seuls et ont nécessité des adaptations thérapeutiques (groupe non contrôlé). Au sein de ce dernier groupe, 12 patients ont été traités par des analogues de la somatostatine seuls pendant au moins 3 ans et 35 ont bénéficié d'une modification thérapeutique avant 3 ans. 34 de ces 47 patients ont été traités secondairement par une association analogues de la somatostatine et agonistes dopaminergiques. 7 patients ont été traités par pegvisomant seul ou en association avec un analogue de la somatostatine. Enfin, 21 patients ont finalement bénéficié d'une prise en charge chirurgicale. Parmi ces 47 patients, 4 présentent une baisse de l'IGF-1 < 10% 3 à 6 mois après les premières injections de l'analogue et sont considérés comme résistants : 1 de ces patients a bénéficié en deuxième intention d'une chirurgie, 3 ont été traités par l'association analogues de la somatostatine/agonistes dopaminergiques avant de bénéficier d'une chirurgie pour 2 d'entre eux. L'ensemble de ces données sont résumées dans la Figure 8.

2 patients (2,4%) présentent une NEM 1 et sont contrôlés sur le plan hormonal. 1 patient (1,2%) présente un syndrome de McCune Albright et sera traité par analogue de la somatostatine seul pendant moins de 3 ans avant de l'être par l'association analogue de la somatostatine /agoniste dopaminergique.

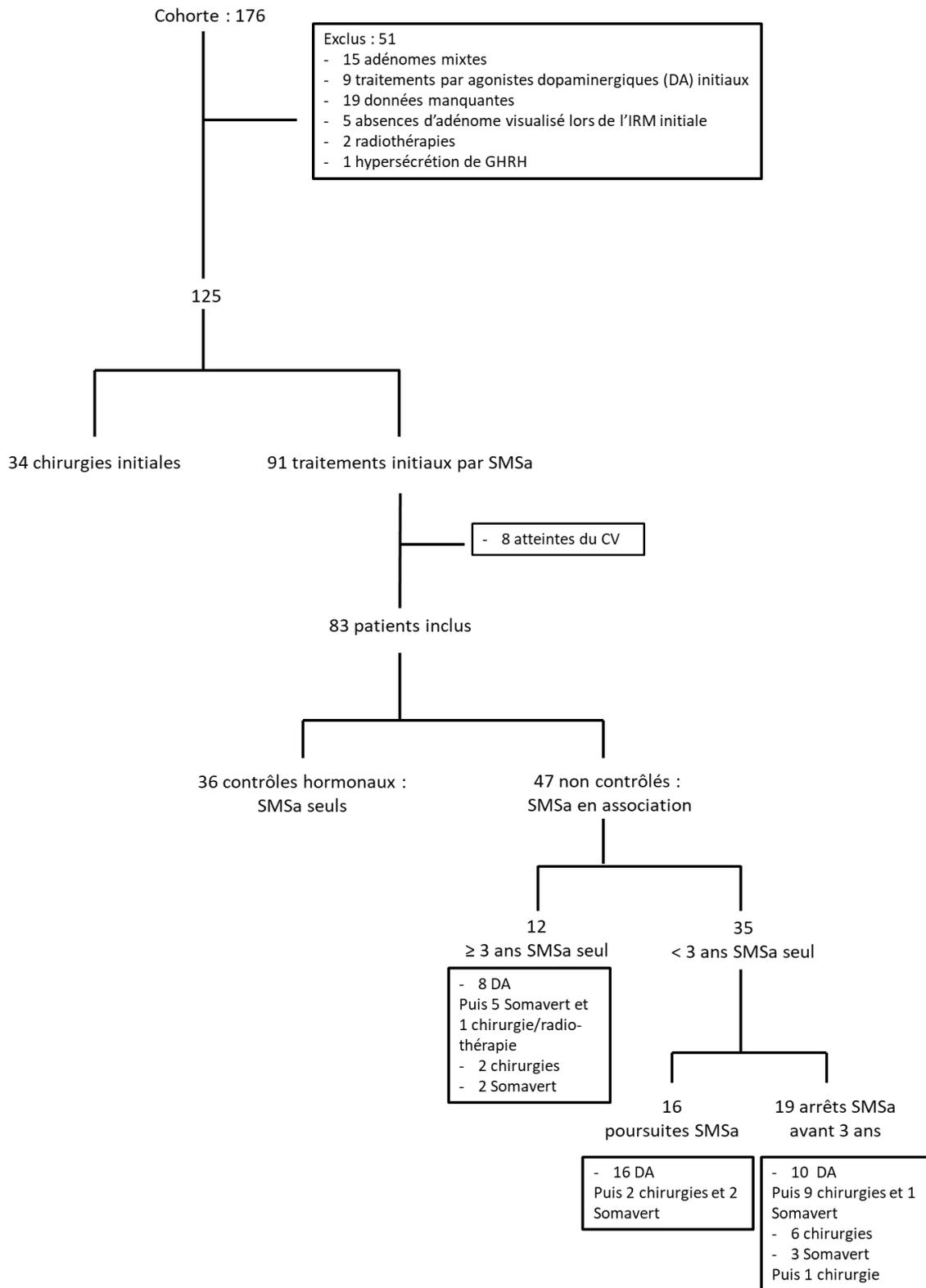


Figure 8. Diagramme de flux 2.

Représentation de la distribution de la population de patients acromégales traités par analogue de la somatostatine en première intention, en fonction du contrôle hormonal obtenu et de la durée du traitement par SMSa.

B. Caractéristiques de la population au diagnostic

Les 83 patients inclus ont été traités par analogues de la somatostatine de première génération pendant $5,0 \pm 4,8$ ans. 16 patients (19,2%) ont eu des injections intramusculaires mensuelles d'Octreotide LAR et 67 patients (80,7%) ont été traités par Lanreotide Autogel, une injection sous-cutanée toutes les 4 semaines. Les principales caractéristiques de la population sont résumées dans le Tableau 7. Il s'agit de 51 femmes (61,5%), âgés en moyenne de $50,1 \pm 12,1$ ans ayant le plus souvent un macroadénome hypophysaire (N = 65 ; 78%) responsable d'une hypersécrétion somatotrope (moy GH $19,3 \pm 25,6$ ng/ml, IGF-1 ULN $283,7 \pm 110\%$).

	Pop totale (n=83)	Contrôlés (n=36)	Non contrôlés (n=47)	P
Age au diagnostic (ans)	50,1+/-12,1	54,4+/-10,6	46,8+/-12,3	0,004
Femmes (N %)	51(61,5%)	26 (72,2%)	25(53,2%)	0,06
Durée de suivi (ans)	5,0+/-4,8	8,9+/-4,9	2,0+/-1,6	<0,0001
IGF1 au diagnostic (ULN)	283,7+/-110,2	266,2+/-129,9	297+/-91,9	0,03
GH au diagnostic (ng/ml)	19,3+/-25,6	12,5+/-16,5	24,1+/-29,7	0,03
Hauteur de l'adénome au diagnostic (mm)	12,9+/-4,7	11,9+/-4,8	13,6+/-4,5	0,03
Macroadénomes	65 (78%)	26 (72%)	39 (82%)	0,28

Tableau 7. Caractéristiques au diagnostic des patients traités par SMSa en première intention.

Comparaison des groupes de patients contrôlés et non contrôlés sur le plan hormonal par les SMSa.

Les données sont exprimées en moyenne (\pm SD).

Les patients contrôlés par les analogues de la somatostatine sont plus âgés ($p = 0,004$), ont des concentrations d'IGF-1 et de GH au diagnostic plus basses ($p < 0,03$) et une hauteur de adénomateuse moindre ($p = 0,03$). Il existe une tendance non significative à un moins bon contrôle hormonal chez les hommes ($p = 0,06$).

C. Evolution hormonale au cours du traitement par SMSa de première intention

Au cours du traitement primaire par les analogues de la somatostatine chez les 83 patients, une diminution des concentrations d'IGF-1 et de GH est observée, statistiquement plus importante chez les sujets contrôlés (Figure 9A et 9B).

Concernant les fonctions antéhypophysaires, il n'existe aucune différence significative en termes de présence au diagnostic ou d'apparition au cours du suivi d'une insuffisance antéhypophysaire (thyroïdienne, gonadotrope, corticotrope) entre les patients contrôlés ou non contrôlés.

D. Evolution tumorale au cours du traitement par SMSa de première intention

En moyenne, les patients contrôlés ont bénéficié de 6,5 IRM au cours d'un suivi de $8,9 \pm 4,9$ ans, alors que les patients non contrôlés ont eu 2,4 IRM sur une période de traitement par SMSa seuls de $2,0 \pm 1,6$ ans. Parmi ces 83 patients, aucune augmentation significative (≥ 2 mm) de la hauteur de l'adénome n'est objectivée lors de la surveillance IRM, que le traitement primaire par SMSa normalise ou non l'hypersécrétion somatotrope.

33 patients présentent une diminution (≥ 2 mm) de la hauteur de l'adénome (39,8%) et 50 ont un adénome stable au cours du suivi (60,2%). Une diminution moyenne de la hauteur adénomateuse est observée au sein du groupe de patients contrôlés ainsi qu'au sein du groupe de patients non contrôlés avec respectivement une hauteur variant de $11,9 \pm 4,8$ mm à $9,6 \pm 3,3$ mm ($p = 0,01$) et de $13,6 \pm 4,5$ mm à $11,5 \pm 4,5$ mm ($p = 0,02$) (Figure 9C) sans différence significative concernant la diminution de la hauteur de l'adénome entre ces deux groupes, respectivement de $2,4 \pm 3,5$ mm vs $2,1 \pm 2,6$ mm ($p = 0,9$). D'autre part, il existe une corrélation significative entre la diminution de la hauteur de l'adénome au cours du traitement et la mesure initiale de ce diamètre ($r = 0,49$ $p = 0,0002$) (Figure 10).

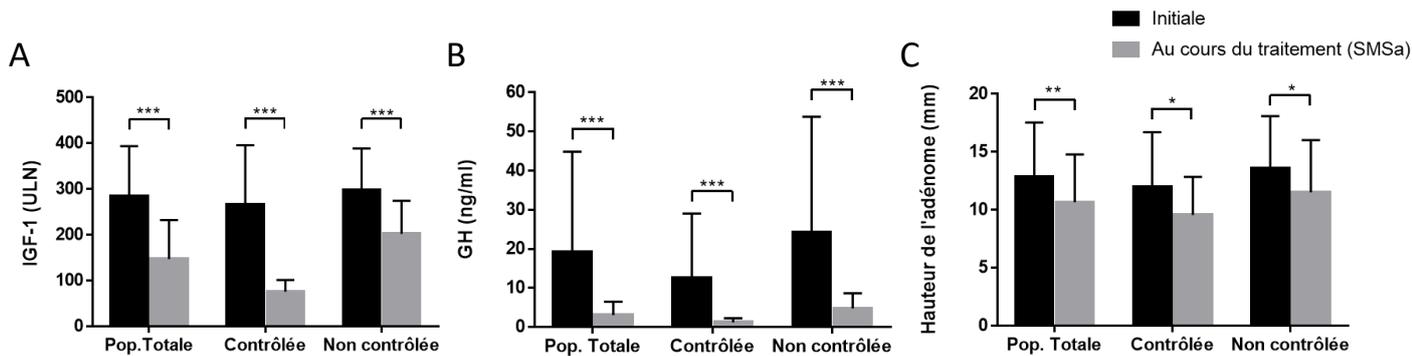


Figure 9. Evolution hormonale et tumorale au cours du traitement primaire par SMSa.

Comparaison de la concentration d'IGF-1 (A), de GH (B) et de la hauteur adénomateuse (C) avant et après traitement par SMSa au sein de la population totale, contrôlée et non contrôlée sur le plan hormonal.

Les données sont exprimées en moyenne \pm déviation standard. *, $p < 0.05$; **, $p < 0.01$; ***, $p < 0.001$.

A noter que chez un seul patient présentant un micro-adénome somatotrope contrôlé sur le plan hormonal par un analogue de la somatostatine, la surveillance IRM met en évidence une diminution initiale de la hauteur de l'adénome (de 9 à 5 mm) avec secondairement une augmentation de cette hauteur (5 à 8 mm) suite à des remaniements hémorragiques asymptomatiques sur le plan clinique. La comparaison de l'IRM initiale et de la dernière IRM ne met pas en évidence de variation significative du diamètre de cet adénome au cours du traitement par analogue de la somatostatine (variation de 9 à 8 mm).

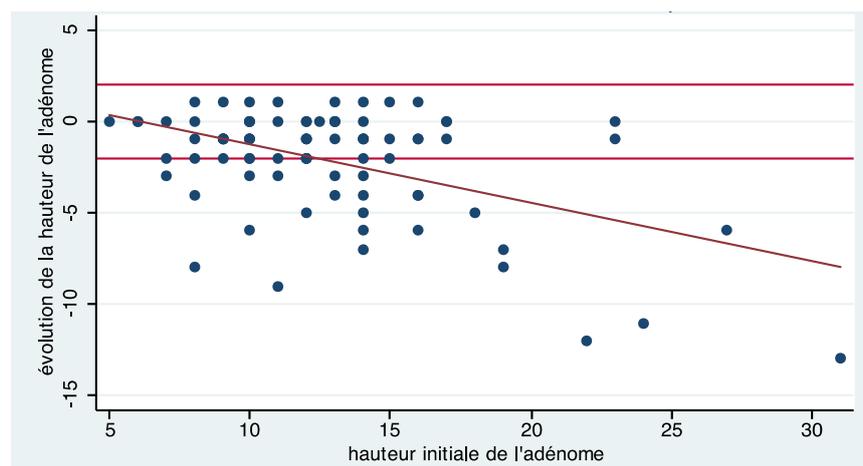


Figure 10. Corrélation entre la hauteur adénomateuse initiale et son évolution au cours du traitement par SMSa. $r=0.49$ et $p=0.0002$.

IV. Comparaison de l'évolution hormonale et tumorale au cours du traitement par SMSa initié en première intention vs seconde intention dans les suites d'une prise en charge chirurgicale

	Traitement par SMSa primaire (n=83)	Traitement par SMSa secondaire (n=27)	P
Diminution IGF1 (ULN)	135,3±123	55,75±52,93	<0,001
Diminution GH (ng/ml)	14,98±24,48	2,15±8,83	<0,001
Diminution hauteur IRM (mm)	2,20±3,03	0,75±2,65	0,02

Tableau 8. Evolution hormonale et tumorale au cours du traitement par SMSa.

Comparaison de l'administration des SMSa en traitement primaire à leur utilisation en traitement secondaire, adjuvant d'une chirurgie hypophysaire. Les données sont exprimées en moyenne ±DS.

Au total, 83 patients ont bénéficié d'un traitement par SMSa en première intention et 27 ont reçu les SMSa en complément du traitement chirurgical, 8 ayant été traités par SMSa avant la prise en charge opératoire.

De manière intéressante, au niveau hormonal, une diminution statistiquement plus importante de l'IGF-1 et de la GH est observée lorsque ce traitement médical est administré en première intention. L'IGF-1 diminue de $135,3 \pm 123\%$ à l'issue du traitement primaire par SMSa, contre $55,75 \pm 52,93\%$ au terme d'un traitement secondaire par SMSa ($p < 0,001$). La GH diminue de $14,98 \pm 24,48$ ng/ml contre $2,15 \pm 8,83$ ng/ml au cours d'un traitement secondaire, $p < 0,001$ (Tableau 8). Mais finalement le pourcentage de sujets contrôlés par les SMSa initiés en traitement primaire (43,37%) ne diffère pas de celui obtenu pour les patients traités par SMSa dans les suites d'une prise en charge chirurgicale (40,74%), $p = 0,9$.

Enfin, au niveau tumoral, nous observons le même phénomène, soit une diminution de la hauteur adénomateuse significativement plus marquée à l'issue du traitement primaire par SMSa, de $2,20 \pm$

3,03 mm contre $0,75 \pm 2,65$ au cours d'un traitement par SMSa secondaire à une chirurgie hypophysaire, $p = 0,02$ (Tableau 8). En termes de nombre de diminution, aucune différence significative n'est retrouvée entre les deux groupes. Elle concerne 39,76% des adénomes du groupe traitement primaire par SMSa et 22,22% du groupe traitement par SMSa secondaire à une chirurgie hypophysaire, $p = 0,11$.

DISCUSSION

Les modalités de surveillance morphologique des patients acromégales traités par SMSa au long cours ne sont pas précisées dans les derniers consensus internationaux. En pratique, la majorité de ces patients bénéficie d'une surveillance régulière par IRM hypophysaire tous les 12 à 24 mois. Cette étude cherche à préciser la pertinence de ce suivi.

Dans notre étude, un traitement prolongé par SMSa de première génération utilisé en première intention ou en traitement adjuvant d'une chirurgie hypophysaire, dans le cadre d'une hypersécrétion somatotrope liée à un adénome hypophysaire, conduit à un contrôle hormonal dans 40-45% des cas. Leur administration participe également au contrôle du volume tumoral. Une diminution significative (≥ 2 mm) de la hauteur adénomateuse est observée chez 40% des patients traités en première intention par les SMSa. De manière encore plus intéressante, nous n'objectivons aucune augmentation (≥ 2 mm) de ce diamètre dans cette population de patients, que les critères de contrôle hormonal soient obtenus ou non. La régression de la hauteur de l'adénome est d'ailleurs d'autant plus significative que la taille de l'adénome est importante au diagnostic. Au sein du groupe de patients traités par SMSa en complément d'une prise en charge chirurgicale, la régression du volume adénomateux est non significative ($0,75 \pm 2,65$ mm), 22% régressant d'au moins 2 mm et la majorité des adénomes restant stables (74%). A l'issue du suivi, la seule augmentation significative de la hauteur adénomateuse objectivée dans cette étude concerne un patient traité par SMSa en deuxième intention, ne permettant de contrôler l'hypersécrétion hormonale en période post-opératoire. Il présentait des caractéristiques cliniques particulières dès le diagnostic (apoplexie hypophysaire), en lien avec un adénome ayant des critères histologiques d'agressivité.

Notre cohorte de patients acromégales diagnostiqués entre 1995 et 2015 et suivis régulièrement au CHU de Toulouse est représentative de la population acromégale. En effet, l'âge au diagnostic ($46,65 \pm 13,57$ ans), le sexe ratio (58,4% de femmes), la proportion de macroadénomes (80%) ainsi

que l'établissement d'une origine génétique/familiale (3%) rejoignent les données de la littérature (13,54).

Alors qu'une adénomectomie par voie endoscopique représente le traitement de première intention chez les patients ayant un micro-adénome, un adénome hypophysaire enclos ou une atteinte du champ visuel, la présence des sous-types des récepteurs de la somatostatine sur les cellules somatotropes doit faire discuter le traitement par SMSa pour leurs effets anti-sécrétoires et anti-tumoraux, même en première intention chez certains patients acromégales.

Dans notre étude, un traitement primaire par SMSa de première génération entraîne un contrôle de l'hypersécrétion somatotrope (IGF-1 normale pour l'âge et le sexe, GH < 2,5 ng/ml) chez 36/83 patients (43%) lors d'un traitement de $8,9 \pm 4,9$ ans. Dans l'étude Primarys, le traitement primaire par lanréotide Autogel 120 mg/mois, administré pendant un an chez des patients ayant un macroadénome somatotrope, entraîne un contrôle hormonal chez 34,1 % des patients (75). Cette différence peut être secondaire aux divers protocoles thérapeutiques utilisés ou essentiellement à la durée du traitement médical, le contrôle hormonal augmentant au cours du traitement (72). Mais finalement ce pourcentage est cohérent avec les données de la littérature, d'autant plus quand les critères de contrôle hormonal combinent la normalisation de l'IGF-1 et la baisse de la GH inférieure à 2,5µg/L (56,72). Dans notre étude nous avons choisi ces critères car ils répondent à la définition du contrôle hormonal donnée par le consensus français (16) et sont les critères les plus utilisés dans la littérature et en pratique clinique.

Toujours dans cette même cohorte de patients, le contrôle de l'hypersécrétion somatotrope par les SMSa utilisés en traitement primaire est plus fréquent chez les sujets âgés ($p < 0,004$), lorsque l'IGF-1 au diagnostic est moins importante ($p = 0,03$), avec une tendance favorable pour les patients de sexe féminin ($p = 0,06$), ce qui est retrouvé dans la littérature (106–108).

Leur utilisation en traitement secondaire pendant $6,1 \pm 4,5$ années aboutit à un contrôle hormonal pour 11 des 27 patients traités par SMSa après une chirurgie hypophysaire (40,7%) reproduisant l'absence de différence d'efficacité de ces traitements selon leur moment d'administration dans la stratégie thérapeutique concernant le contrôle de l'hypersécrétion hormonale (70). En revanche nous retrouvons, une diminution des concentrations d'IGF-1 et de GH significativement plus importante dans la population de patients traités par SMSa en première intention comparés aux patients traités par SMSa en complément d'une chirurgie hypophysaire ($p < 0,001$). Ceci peut être expliqué par une amélioration partielle des concentrations d'IGF-1 et de GH par la chirurgie à l'origine d'une amélioration de l'hypersécrétion somatotrope et donc de valeurs de GH et d'IGF1 moins importantes à l'initiation des SMSa en traitement secondaire.

Bien qu'il n'existe pas de corrélation entre la réponse hormonale et l'effet anti-tumoral, les SMSa de première génération (sandostatine LAR, lanréotide Autogel) peuvent également induire une diminution du volume de l'adénome somatotrope (76,105). Dans la méta-analyse de Giustina, une diminution significative du volume de l'adénome est observée chez 53 % (45-61%) des patients acromégales traités par octréotide et 66 % de ceux traités par l'octréotide LAR (105). L'étude de Mazziotti (76) rapporte également une diminution variable du volume adénomateux (de 10 à 77% du volume initial) chez 32,8% des patients traités par lanréotide SR ou lanréotide Autogel. Dans l'étude Primarys (75) un traitement primaire par lanréotide Autogel 120 mg entraîne une diminution significative du volume pour 54,1% des macroadénomes somatotropes dès le 3^{ème} mois. Au cours de la surveillance neuro-radiologique s'étendant jusqu'à 1 an de traitement, une augmentation du volume adénomateux était observée chez 9 des 89 patients et évaluée significative, de plus de 20%, pour 2 d'entre eux (2 patients étant résistants aux SMSa avec une diminution de l'IGF-1 $< 10\%$ par rapport au niveau basal). Dans notre étude nous rapportons une diminution significative de la hauteur adénomateuse chez les patients répondeurs au traitement par SMSa initié en première intention, qu'ils soient contrôlés ou partiellement répondeurs, diminution qui concerne 39,7% de

cette population. Mais surtout aucun patient n'a présenté au cours du suivi un syndrome tumoral hypophysaire clinique ou une augmentation significative et persistante de la hauteur adénomateuse. L'utilisation de différentes modalités d'évaluation de la taille de l'adénome entre l'étude Primarys (calcul du volume tumoral avec une technique semi-automatisée) et la nôtre (comparaison de la hauteur adénomateuse) pourrait participer à expliquer l'absence de mise en évidence d'augmentation significative dans notre étude. Dans la méta-analyse de Giustina (105) bien qu'une grande hétérogénéité en termes de diminution adénomateuse soit décrite, celle-ci n'est pas expliquée par les mesures réalisées, qu'elles soient linéaires ou volumétriques. Le volume adénomateux est principalement utilisé dans les essais cliniques, quand l'objectif est de déterminer l'efficacité des SMSa sur le plan adénomateux. Or notre étude a pour but d'évaluer en pratique clinique l'intérêt d'une surveillance IRM régulière. En routine, les volumes ne sont que très rarement calculés, et l'évolution adénomateuse est appréciée par le biais de comparaison de diamètres. Nous avons choisi de ne comparer qu'un seul diamètre : la hauteur adénomateuse au niveau du chiasma qui semble être le diamètre le plus pertinent cliniquement. En effet, au niveau tumoral, le risque de compression du chiasma optique constitue le seul argument motivant une modification de la stratégie thérapeutique. Le dernier consensus international de 2018 valide et recommande la mesure d'un diamètre unique dans la surveillance tumorale en routine, qui permet à elle seule de mettre en évidence des modifications cliniquement significatives du volume adénomateux (85). Cette technique est d'ailleurs utilisée dans une publication récente ayant un objectif similaire à notre étude mais concernant les macroprolactinomes (109). Elle est également retrouvée dans des publications plus anciennes, par exemple en 1997, dans une étude visant à évaluer les effets notamment anti-prolifératifs du lanréotide SR sur 3 ans de suivi (110).

La diminution du volume adénomateux dans la cohorte de sujets traités en première intention par SMSa est plus fréquente chez les patients présentant un macroadénome (76), et dans notre étude il

existe une corrélation positive ($p < 0,001$) entre la diminution de la hauteur de l'adénome au cours du traitement par les SMSa et la taille initiale de l'adénome somatotrope.

A noter que, la seule augmentation de la hauteur de l'adénome (3 mm) observée dans cette population de patients apparaît dans les suites d'une diminution initiale (aboutissant à un adénome stable au cours du suivi), et a été secondaire à des remaniements hémorragiques asymptomatiques d'un micro-adénome somatotrope. Dans l'essai multicentrique portant sur la surveillance IRM des macroprolactinomes contrôlés sur le plan sécrétoire au cours d'un traitement médical primaire par les agonistes dopaminergiques, une augmentation significative de la taille de l'adénome est rapportée pour seulement 2 des 115 patients étudiés. Ces 2 patients font d'ailleurs partie des 18 % ayant présentés des remaniements hémorragiques asymptomatiques (109). Bien que les effets sur la réduction du volume tumoral soient moins importants lors d'un traitement primaire par SMSa dans le cadre de la prise en charge de l'acromégalie, nos résultats se rapprochent fortement de ceux obtenus dans cette étude (109).

Les méta-analyses de Giustina et Mazziotti (76,105) s'accordent pour dire que l'effet anti-tumoral des SMSa est plus important lors d'un traitement primaire qu'au cours d'un traitement secondaire à une chirurgie hypophysaire, une radiothérapie ou à un autre traitement médical. Dans l'étude de Mazziotti, une réduction du volume tumoral est objectivée pour en moyenne 50% des patients traités par SMSa en traitement primaire contre 9 à 42 % des patients traités par SMSa en traitement secondaire. Dans une étude évaluant notamment le suivi radiologique sur 3 années de patients acromégales traités par SMSa, une réduction du volume tumoral est observée pour seulement 13% de la population, cette cohorte comptant peu d'effectifs et étant principalement constituée de patients traités par chirurgie ou radiothérapie avant l'introduction des SMSa (110). Notre étude compare pour la première fois les deux démarches thérapeutiques, initiées dans un même centre instaurant une prise en charge et une surveillance similaire pour l'ensemble des patients acromégales. Elle permet de confirmer ces données et retrouve une diminution de la hauteur

adénomateuse significative chez les patients traités par SMSa en traitement primaire de $2,20 \pm 3,03$ mm contre une régression de $0,75 \pm 2,65$ mm pour les patients traités secondairement par SMSa ($p = 0,02$). Les pourcentages de patients concernés par une diminution de la hauteur de l'adénome ne sont pourtant pas significativement différents entre les sujets traités par SMSa en première ou en seconde intention 39,7% vs 22,2%, $p = 0,11$. Ceci pourrait être expliqué par un manque de puissance, le bras traitement secondaire par SMSa ne comptant que 27 patients.

Pour ces 27 patients traités par SMSa en adjuvant d'une prise en charge chirurgicale, bien qu'une diminution globale non significative soit objectivée, une augmentation significative de la hauteur adénomateuse n'est mise en évidence que chez un seul patient dans un contexte de non contrôle hormonal. Le patient concerné présentait des caractéristiques particulières dès la découverte de la pathologie, pouvant constituer des signes d'agressivité de l'adénome (apoplexie hypophysaire, atteinte du champ visuel) qui ont ensuite été confirmés par les données anatomo-pathologiques plus récentes. Outre ces signes d'agressivités histologiques, ce patient présentait au niveau hormonal, une réponse partielle aux SMSa de première génération, pouvant être liée aux sous types de récepteurs à la somatostatine présents à la surface des cellules l'adénome. L'immunohistochimie anti-sst n'étant pas réalisée en routine dans les laboratoires d'anatomo-pathologie du CHU de Toulouse, cette hypothèse ne peut être confirmée mais soulève la nécessité de cette évaluation immuno-histologique au cas par cas, pour mieux adapter la stratégie thérapeutique. L'utilisation d'un SMSa à plus large spectre d'action comme le pasiréotide en post-opératoire chez ce patient aurait peut-être permis de contrôler l'expansion adénomateuse ultérieure.

Cette étude porte sur une cohorte importante, surtout concernant les patients ayant bénéficiés d'un traitement primaire par SMSa de première génération, incluant non seulement les patients contrôlés sur le plan hormonal et traités au long cours par les SMSa mais également les patients partiellement contrôlés ayant nécessité une intensification thérapeutique. Ainsi, aucune modification thérapeutique motivée par une augmentation du volume tumoral n'a pu être méconnue.

Le caractère rétrospectif de notre étude constitue sa principale limite. Cependant la relecture des IRM a été réalisée par un seul neuroradiologue, en aveugle de l'histoire clinique du patient, et la totalité des patients ayant un suivi minimal de 3 ans et traités par les SMSa ont été inclus, quel que soit le contrôle hormonal obtenu.

Les SMSa de première génération sont donc une alternative médicale à la chirurgie hypophysaire chez les patients présentant un macro-adénome hypophysaire plus ou moins invasif, si la chirurgie hypophysaire ne semble pas pouvoir guérir l'hypersécrétion de GH/IGF-1 et chez les patients présentant une contre-indication à la chirurgie. Ainsi outre leur utilisation en seconde intention, leur place paraît plus importante dans les arbres décisionnels récents (85). Cependant les critères de surveillance neuroradiologique par IRM lors d'un traitement médical par les analogues de la somatostatine ne sont pas précisés par les consensus internationaux (17,85). Une IRM hypophysaire est recommandée au diagnostic chez tous les patients présentant un adénome hypophysaire sécrétant ou non sécrétant, mais la fréquence et les modalités pratiques des IRM dans le suivi post-chirurgical ou au cours des traitements médicaux varient selon le type de l'adénome et la prise en charge du patient. Les résultats de cette étude pourraient modifier les modalités de surveillance des patients acromégales en diminuant la fréquence des IRM hypophysaires au cours du traitement prolongé par les analogues de la somatostatine.

D'après les résultats de notre étude, la surveillance radiologique régulière pour les patients présentant un contrôle hormonal au cours d'un traitement primaire par SMSa ne semble pas nécessaire. Pour les patients non contrôlés par cette même stratégie thérapeutique, d'après nos résultats cette surveillance ne semble pas indispensable. Toutefois dans l'étude Primarys, la réponse tumorale objectivée à 3 mois de traitement est identifiée comme prédictive de la réponse à long terme puisque le pourcentage de diminution à 3 mois est très proche de celui observé après 1 an de traitement (75). Ainsi une évaluation IRM à 3 mois semble être pertinente pour tous les patients traités par SMSa en traitement primaire et d'autant plus pour ceux partiellement ou non répondeurs

d'un point de vue hormonal pour qui la mise en évidence d'une réduction tumorale initiale pourrait dissuader une surveillance régulière ultérieure.

Une conduite à tenir similaire pourrait être proposée pour les patients traités par SMSa en complément d'une prise en charge chirurgicale initiale.

En revanche une vigilance particulière semble être requise concernant les patients présentant dès le diagnostic des manifestations singulières, de type apoplexie hypophysaire ou anomalies du champ visuel, ce d'autant plus lorsqu'un contrôle hormonal n'est pas obtenu avec les SMSa. Bien que la description d'une régression sur l'IRM à 3 mois de la mise en place des SMSa pourrait également prédire d'une évolution favorable ultérieure, dans cette population il semble raisonnable de poursuivre une surveillance IRM plus rapprochée.

Les remaniements hémorragiques asymptomatiques possibles au cours du traitement par SMSa ne justifient en rien une surveillance IRM régulière. A l'inverse, il est évident que l'apparition de signes cliniques évocateurs d'apoplexie hypophysaire impose la réalisation d'une IRM hypophysaire.

Dans le contexte actuel de prise en charge globale de la santé, ces conclusions pourraient également être intéressantes. Bien que cela ne constitue pas l'objectif de notre étude, ce travail nous permet d'envisager de diminuer les dépenses de santé dédiées à la surveillance IRM globalement pratiquée annuellement dans cette pathologie (une IRM cérébrale coûtant en moyenne 300€) et de libérer des créneaux horaires dans un contexte de demande importante en termes d'imagerie médicale et de planifications surchargées des examens radiologiques au CHU (une IRM cérébrale durant entre 20 et 45 minutes).

CONCLUSION

Grâce à son recul important, allant jusqu'à $8,9 \pm 4,9$ ans, notre étude permet d'envisager une réduction nette de la surveillance par IRM hypophysaire des patients acromégales traités au long cours par analogues de la somatostatine de première génération. En effet, lorsqu'ils sont administrés en traitement primaire, aucune augmentation significative (≥ 2 mm) de la hauteur adénomateuse n'est objectivée. Au cours de leur utilisation en traitement de deuxième intention, une seule expansion adénomateuse significative est authentifiée. Celle-ci survient chez un patient présentant un adénome hypophysaire ayant des caractéristiques cliniques et histologiques d'agressivité. En pratique, il est donc important d'identifier ces rares patients qui requièrent une vigilance particulière.

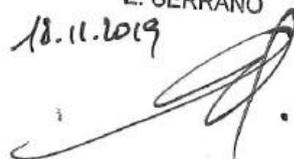
Notre étude compare pour la première fois, au sein d'un même centre, l'efficacité anti-proliférative d'une administration initiale des SMSa à leur utilisation secondaire en traitement adjuvant d'une chirurgie. Elle confirme les données des méta-analyses en identifiant une réduction plus importante de la hauteur adénomateuse lors de l'instauration des SMSa dès le diagnostic. Ceci pourrait être expliqué par une modification du tissu adénomateux suite à la prise en charge chirurgicale.

Des études prospectives, augmentant la robustesse de ces observations, seraient nécessaires à l'évolution des pratiques cliniques actuelles en termes de surveillance par imagerie hypophysaire des adénomes à GH traités par SMSa au long cours.

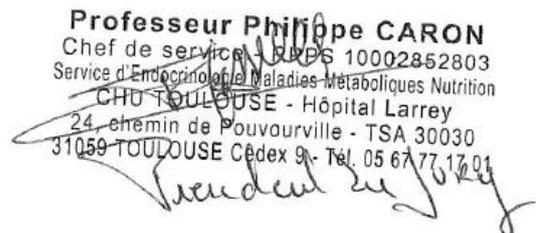
Vu permis d'imprimer
Le Doyen de la Faculté
De Médecine Rangueil

E. SERRANO

18.11.2019



Professeur Philippe CARON
Chef de service - RPPS 10002852803
Service d'Endocrinologie Maladies Métaboliques Nutrition
CHU TOULOUSE - Hôpital Larrey
24, chemin de Pouvoirville - TSA 30030
31059 TOULOUSE Cédex 9 - Tél. 05 67 77 17 01



BIBLIOGRAPHIE

1. **Colao A, Grasso LFS, Giustina A, Melmed S, Chanson P, Pereira AM, Pivonello R.** Acromegaly. *Nat. Rev. Dis. Primer* 2019;5(1):1–17.
2. **Vance ML, Kaiser DL, Evans WS, Furlanetto R, Vale W, Rivier J, Thorner MO.** Pulsatile growth hormone secretion in normal man during a continuous 24-hour infusion of human growth hormone releasing factor (1-40). Evidence for intermittent somatostatin secretion. *J. Clin. Invest.* 1985;75(5):1584–1590.
3. **Ben-Shlomo A, Pichurin O, Khalafi R, Zhou C, Chesnokova V, Ren S-G, Liu N-A, Melmed S.** Constitutive somatostatin receptor subtype 2 activity attenuates GH synthesis. *Endocrinology* 2013;154(7):2399–2409.
4. **Melmed S.** Acromegaly pathogenesis and treatment. *J. Clin. Invest.* 2009;119(11):3189–3202.
5. **Ronchi CL, Peverelli E, Herterich S, Weigand I, Mantovani G, Schwarzmayr T, Sbiera S, Allolio B, Honegger J, Appenzeller S, Lania AG, Reincke M, Calebiro D, Spada A, Buchfelder M, Flitsch J, Strom TM, Fassnacht M.** Landscape of somatic mutations in sporadic GH-secreting pituitary adenomas. *Eur. J. Endocrinol.* 2016;174(3):363–372.
6. **Cuevas-Ramos D, Carmichael JD, Cooper O, Bonert VS, Gertych A, Mamelak AN, Melmed S.** A structural and functional acromegaly classification. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2015;100(1):122–131.
7. **Trouillas J, Labat-Moleur F, Sturm N, Kujas M, Heymann M-F, Figarella-Branger D, Patey M, Mazucca M, Decullier E, Vergès B, Chabre O, Calender A, Groupe d'études des Tumeurs Endocrines.** Pituitary tumors and hyperplasia in multiple endocrine neoplasia type 1 syndrome (MEN1): a case-control study in a series of 77 patients versus 2509 non-MEN1 patients. *Am. J. Surg. Pathol.* 2008;32(4):534–543.
8. **Beckers A, Aaltonen LA, Daly AF, Karhu A.** Familial Isolated Pituitary Adenomas (FIPA) and the Pituitary Adenoma Predisposition due to Mutations in the Aryl Hydrocarbon Receptor Interacting Protein (AIP) Gene. *Endocr. Rev.* 2013;34(2):239–277.
9. **Salenave S, Boyce AM, Collins MT, Chanson P.** Acromegaly and McCune-Albright Syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014;99(6):1955–1969.
10. **Garby L, Caron P, Claustrat F, Chanson P, Tabarin A, Rohmer V, Arnault G, Bonnet F, Chabre O, Christin-Maitre S, du-Boullay H, Murat A, Nakib I, Sadoul J-L, Sassolas G, Claustrat B, Raverot G, Borson-Chazot F, GTE Group.** Clinical characteristics and outcome of acromegaly induced by ectopic secretion of growth hormone-releasing hormone (GHRH): a French nationwide series of 21 cases. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012;97(6):2093–2104.
11. **Somatotroph hyperplasia. Successful treatment of acromegaly by removal of a pancreatic islet tumor secreting a growth hormone-releasing factor.** - PubMed - NCBI. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6290540>. Accessed September 12, 2019.
12. **Herder WW de.** The History of Acromegaly. *Neuroendocrinology* 2016;103(1):7–17.
13. **Lavrentaki A, Paluzzi A, Wass JAH, Karavitaki N.** Epidemiology of acromegaly: review of population studies. *Pituitary* 2017;20(1):4.

14. **Hoskuldottir GT, Fjalldal SB, Sigurjonsdottir HA.** The incidence and prevalence of acromegaly, a nationwide study from 1955 through 2013. *Pituitary* 2015;18(6):803–807.
15. **Dal J, Feldt-Rasmussen U, Andersen M, Kristensen LØ, Laurberg P, Pedersen L, Dekkers OM, Sørensen HT, Jørgensen JOL.** Acromegaly incidence, prevalence, complications and long-term prognosis: a nationwide cohort study. *Eur. J. Endocrinol.* 2016;175(3):181–190.
16. **Chanson P, Bertherat J, Beckers A, Bihan H, Brue T, Caron P, Chabre O, Cogne M, Cortet-Rudelli C, Delemer B, Dufour H, Gaillard R, Gueydan M, Morange I, Souberbielle J-C, Tabarin A.** Consensus français sur la prise en charge de l'acromégalie. /data/revues/00034266/v70i2/S000342660900002X/ 2009. Available at: <https://www.em-consulte.com/en/article/211786>. Accessed September 12, 2019.
17. **Katznelson L, Laws ER, Melmed S, Molitch ME, Murad MH, Utz A, Wass JAH, Endocrine Society.** Acromegaly: an endocrine society clinical practice guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014;99(11):3933–3951.
18. **Giustina A, Barkan A, Casanueva FF, Cavagnini F, Frohman L, Ho K, Veldhuis J, Wass J, Von Werder K, Melmed S.** Criteria for cure of acromegaly: a consensus statement. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000;85(2):526–529.
19. **Bourdelot A, Coste J, Hazebroucq V, Gaillard S, Cazabat L, Bertagna X, Bertherat J.** Clinical, hormonal and magnetic resonance imaging (MRI) predictors of transsphenoidal surgery outcome in acromegaly. *Eur. J. Endocrinol.* 2004;150(6):763–771.
20. **Potorac I, Petrossians P, Daly AF, Schillo F, Slama CB, Nagi S, Sahnoun M, Brue T, Girard N, Chanson P, Nasser G, Caron P, Bonneville F, Raverot G, Lapras V, Cotton F, Delemer B, Higel B, Boulin A, Gaillard S, Luca F, Goichot B, Dietemann J-L, Beckers A, Bonneville J-F.** Pituitary MRI characteristics in 297 acromegaly patients based on T2-weighted sequences. *Endocr. Relat. Cancer* 2015;22(2):169–177.
21. **Heck A, Emblem KE, Casar-Borota O, Ringstad G, Bollerslev J.** MRI T2 characteristics in somatotroph adenomas following somatostatin analog treatment in acromegaly. *Endocrine* 2016;53(1):327–330.
22. **Potorac I, Beckers A, Bonneville J-F.** T2-weighted MRI signal intensity as a predictor of hormonal and tumoral responses to somatostatin receptor ligands in acromegaly: a perspective. *Pituitary* 2017;20(1):116–120.
23. **Heck A, Ringstad G, Fougner SL, Casar-Borota O, Nome T, Ramm-Pettersen J, Bollerslev J.** Intensity of pituitary adenoma on T2-weighted magnetic resonance imaging predicts the response to octreotide treatment in newly diagnosed acromegaly. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 2012;77(1):72–78.
24. **Colao A, Ferone D, Marzullo P, Lombardi G.** Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management. *Endocr. Rev.* 2004;25(1):102–152.
25. **Ritvonen E, Löyttyniemi E, Jaatinen P, Ebeling T, Moilanen L, Nuutila P, Kauppinen-Mäkelin R, Schalin-Jääntti C.** Mortality in acromegaly: a 20-year follow-up study. *Endocr. Relat. Cancer* 2016;23(6):469–480.
26. **Mercado M, Gonzalez B, Vargas G, Ramirez C, de los Monteros ALE, Sosa E, Jervis P, Roldan P, Mendoza V, López-Félix B, Guinto G.** Successful mortality reduction and control of comorbidities in patients with acromegaly followed at a highly specialized multidisciplinary clinic. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014;99(12):4438–4446.

27. **Baris D, Gridley G, Ron E, Weiderpass E, Mellekjær L, Ekblom A, Olsen JH, Baron JA, Fraumeni JF.** Acromegaly and cancer risk: a cohort study in Sweden and Denmark. *Cancer Causes Control CCC* 2002;13(5):395–400.
28. **Wolinski K, Stangierski A, Dyrda K, Nowicka K, Pelka M, Iqbal A, Car A, Lazizi M, Bednarek N, Czarnywojtek A, Gurgul E, Ruchala M.** Risk of malignant neoplasms in acromegaly: a case-control study. *J. Endocrinol. Invest.* 2017;40(3):319–322.
29. **Ruchala M, Wolinski K.** Health-Related Complications of Acromegaly—Risk of Malignant Neoplasms. *Front. Endocrinol.* 2019;10. doi:10.3389/fendo.2019.00268.
30. **Colao A, Pivonello R, Auriemma RS, Galdiero M, Ferone D, Minuto F, Marzullo P, Lombardi G.** The association of fasting insulin concentrations and colonic neoplasms in acromegaly: a colonoscopy-based study in 210 patients. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007;92(10):3854–3860.
31. **Dworakowska D, Grossman AB.** Colonic Cancer and Acromegaly. *Front. Endocrinol.* 2019;10. doi:10.3389/fendo.2019.00390.
32. **Woliński K, Stangierski A, Gurgul E, Bromińska B, Czarnywojtek A, Lodyga M, Ruchala M.** Thyroid lesions in patients with acromegaly - case-control study and update to the meta-analysis. *Endokrynol. Pol.* 2017;68(1):2–6.
33. **Dal J, Leisner MZ, Hermansen K, Farkas DK, Bengtson M, Kistorp C, Nielsen EH, Andersen M, Feldt-Rasmussen U, Dekkers OM, Sørensen HT, Jørgensen JOL.** Cancer Incidence in Patients With Acromegaly: A Cohort Study and Meta-Analysis of the Literature. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2018;103(6):2182–2188.
34. **Gullu BE, Celik O, Gazioglu N, Kadioglu P.** Thyroid cancer is the most common cancer associated with acromegaly. *Pituitary* 2010;13(3):242–248.
35. **Dogan S, Atmaca A, Dagdelen S, Erbas B, Erbas T.** Evaluation of thyroid diseases and differentiated thyroid cancer in acromegaly patients. *Endocrine* 2014;45(1):114–121.
36. **Sharma MD, Nguyen AV, Brown S, Robbins RJ.** Cardiovascular Disease in Acromegaly. *Methodist DeBakey Cardiovasc. J.* 2017;13(2):64–67.
37. **Pereira AM, van Thiel SW, Lindner JR, Roelfsema F, van der Wall EE, Morreau H, Smit JWA, Romijn JA, Bax JJ.** Increased prevalence of regurgitant valvular heart disease in acromegaly. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004;89(1):71–75.
38. **Gatto F, Campana C, Cocchiara F, Corica G, Albertelli M, Boschetti M, Zona G, Criminelli D, Giusti M, Ferone D.** Current perspectives on the impact of clinical disease and biochemical control on comorbidities and quality of life in acromegaly. *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 2019. doi:10.1007/s11154-019-09506-y.
39. **Unubol M, Eryilmaz U, Guney E, Ture M, Akgullu C.** QT dispersion in patients with acromegaly. *Endocrine* 2013;43(2):419–423.
40. **Pivonello R, Auriemma RS, Grasso LFS, Pivonello C, Simeoli C, Patalano R, Galdiero M, Colao A.** Complications of acromegaly: cardiovascular, respiratory and metabolic comorbidities. *Pituitary* 2017;20(1):46–62.

41. **Fieffe S, Morange I, Petrossians P, Chanson P, Rohmer V, Cortet C, Borson-Chazot F, Brue T, Delemer B.** Diabetes in acromegaly, prevalence, risk factors, and evolution: data from the French Acromegaly Registry. *Eur. J. Endocrinol.* 2011;164(6):877–884.
42. **Berg C, Petersenn S, Lahner H, Herrmann BL, Buchfelder M, Droste M, Stalla GK, Strasburger CJ, Roggenbuck U, Lehmann N, Moebus S, Jöckel K-H, Möhlenkamp S, Erbel R, Saller B, Mann K, Investigative Group of the Heinz Nixdorf Recall Study and the German Pegvisomant Observational Study Board and Investigators.** Cardiovascular risk factors in patients with uncontrolled and long-term acromegaly: comparison with matched data from the general population and the effect of disease control. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010;95(8):3648–3656.
43. **Weiss V, Sonka K, Pretl M, Dostálová S, Klozar J, Rambousek P, Marek J, Haas T.** Prevalence of the sleep apnea syndrome in acromegaly population. *J. Endocrinol. Invest.* 2000;23(8):515–519.
44. **Wennberg A, Lorusso R, Dassie F, Benavides-Varela S, Parolin M, De Carlo E, Fallo F, Mioni R, Vettor R, Semenza C, Maffei P.** Sleep disorders and cognitive dysfunction in acromegaly. *Endocrine* 2019. doi:10.1007/s12020-019-02061-1.
45. **Wassenaar MJE, Biermasz NR, Hamdy N a. T, Zillikens MC, van Meurs JBJ, Rivadeneira F, Hofman A, Uitterlinden AG, Stokkel MPM, Roelfsema F, Kloppenburg M, Kroon HM, Romijn JA, Pereira AM.** High prevalence of vertebral fractures despite normal bone mineral density in patients with long-term controlled acromegaly. *Eur. J. Endocrinol.* 2011;164(4):475–483.
46. **Padova G, Borzi G, Incorvaia L, Siciliano G, Migliorino V, Vetri M, Tita P.** Prevalence of osteoporosis and vertebral fractures in acromegalic patients. *Clin. Cases Miner. Bone Metab.* 2011;8(3):37–43.
47. **Mazziotti G, Biagioli E, Maffezzoni F, Spinello M, Serra V, Maroldi R, Floriani I, Giustina A.** Bone turnover, bone mineral density, and fracture risk in acromegaly: a meta-analysis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2015;100(2):384–394.
48. **Killinger Z, Payer J, Lazúrová I, Imrich R, Homérová Z, Kužma M, Rovenský J.** Arthropathy in acromegaly. *Rheum. Dis. Clin. North Am.* 2010;36(4):713–720.
49. **Melmed S, Casanueva FF, Klibanski A, Bronstein MD, Chanson P, Lamberts SW, Strasburger CJ, Wass JAH, Giustina A.** A consensus on the diagnosis and treatment of acromegaly complications. *Pituitary* 2013;16(3):294–302.
50. **Tagliafico A, Resmini E, Nizzo R, Bianchi F, Minuto F, Ferone D, Martinoli C.** Ultrasound measurement of median and ulnar nerve cross-sectional area in acromegaly. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008;93(3):905–909.
51. **Badia X, Webb SM, Prieto L, Lara N.** Acromegaly Quality of Life Questionnaire (AcroQoL). *Health Qual. Life Outcomes* 2004;2:13.
52. **Geraedts VJ, Andela CD, Stalla GK, Pereira AM, van Furth WR, Sievers C, Biermasz NR.** Predictors of Quality of Life in Acromegaly: No Consensus on Biochemical Parameters. *Front. Endocrinol.* 2017;8. doi:10.3389/fendo.2017.00040.
53. **Cappabianca P, Cavallo LM, Colao A, de Divitiis E.** Surgical complications associated with the endoscopic endonasal transsphenoidal approach for pituitary adenomas. *J. Neurosurg.* 2002;97(2):293–298.

54. **Starnoni D, Daniel RT, Marino L, Pitteloud N, Levivier M, Messerer M.** Surgical treatment of acromegaly according to the 2010 remission criteria: systematic review and meta-analysis. *Acta Neurochir. (Wien)* 2016;158(11):2109–2121.
55. **Briceno V, Zaidi HA, Doucette JA, Onomichi KB, Alreshidi A, Mekary RA, Smith TR.** Efficacy of transsphenoidal surgery in achieving biochemical cure of growth hormone-secreting pituitary adenomas among patients with cavernous sinus invasion: a systematic review and meta-analysis. *Neurol. Res.* 2017;39(5):387–398.
56. **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-naïve patients with acromegaly: systematic review and meta-analysis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014;99(11):4003–4014.
57. **Gaillard S, Aqqad A, Aniba K, Foubert L.** [Endoscopic treatment of pituitary adenomas]. *Bull. Acad. Natl. Med.* 2009;193(7):1573–1586; discussion 1587-1588.
58. **Jane JA, Starke RM, Elzoghby MA, Reames DL, Payne SC, Thorner MO, Marshall JC, Laws ER, Vance ML.** Endoscopic transsphenoidal surgery for acromegaly: remission using modern criteria, complications, and predictors of outcome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011;96(9):2732–2740.
59. **Wass JA, Turner HE, Adams CB.** The importance of locating a good pituitary surgeon. *Pituitary* 1999;2(1):51–54.
60. **Abs R, Verhelst J, Maiter D, Van Acker K, Nobels F, Coolens JL, Mahler C, Beckers A.** Cabergoline in the treatment of acromegaly: a study in 64 patients. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1998;83(2):374–378.
61. **Sandret L, Maison P, Chanson P.** Place of cabergoline in acromegaly: a meta-analysis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011;96(5):1327–1335.
62. **Maione L, Garcia C, Bouchachi A, Kallel N, Maison P, Salenave S, Young J, Assayag P, Chanson P.** No evidence of a detrimental effect of cabergoline therapy on cardiac valves in patients with acromegaly. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012;97(9):E1714-1719.
63. **Hoyer D, Bell GI, Berelowitz M, Epelbaum J, Feniuk W, Humphrey PP, O'Carroll AM, Patel YC, Schonbrunn A, Taylor JE.** Classification and nomenclature of somatostatin receptors. *Trends Pharmacol. Sci.* 1995;16(3):86–88.
64. **Chalabi M, Duluc C, Caron P, Vezzosi D, Guillermet-Guibert J, Pyronnet S, Bousquet C.** Somatostatin analogs: does pharmacology impact antitumor efficacy? *Trends Endocrinol. Metab. TEM* 2014;25(3):115–127.
65. **Abdel-Rahman O, Lamarca A, Valle JW, Hubner RA.** Somatostatin receptor expression in hepatocellular carcinoma: prognostic and therapeutic considerations. *Endocr. Relat. Cancer* 2014;21(6):R485-493.
66. **Lamberts SW, van der Lely AJ, de Herder WW, Hofland LJ.** Octreotide. *N. Engl. J. Med.* 1996;334(4):246–254.
67. **Colao A, Auremma RS, Galdiero M, Lombardi G, Pivonello R.** Effects of initial therapy for five years with somatostatin analogs for acromegaly on growth hormone and insulin-like growth factor-I levels, tumor shrinkage, and cardiovascular disease: a prospective study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009;94(10):3746–3756.

68. **Cozzi R, Montini M, Attanasio R, Albizzi M, Lasio G, Lodrini S, Doneda P, Cortesi L, Pagani G.** Primary treatment of acromegaly with octreotide LAR: a long-term (up to nine years) prospective study of its efficacy in the control of disease activity and tumor shrinkage. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006;91(4):1397–1403.
69. **Mercado M, Borges F, Bouterfa H, Chang T-C, Chervin A, Farrall AJ, Patocs A, Petersenn S, Podoba J, Safari M, Wardlaw J, SMS995B2401 Study Group.** A prospective, multicentre study to investigate the efficacy, safety and tolerability of octreotide LAR (long-acting repeatable octreotide) in the primary therapy of patients with acromegaly. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 2007;66(6):859–868.
70. **Lombardi G, Minuto F, Tamburrano G, Ambrosio MR, Arnaldi G, Arosio M, Chiarini V, Cozzi R, Grottoli S, Mantero F, Bogazzi F, Terzolo M, Tita P, Boscani PF, Colao A.** Efficacy of the new long-acting formulation of lanreotide (Lanreotide Autogel) in somatostatin analogue-naive patients with acromegaly. *J. Endocrinol. Invest.* 2009;32(3):202–209.
71. **Caron P, Beckers A, Cullen DR, Goth MI, Gutt B, Laurberg P, Pico AM, Valimaki M, Zgliczynski W.** Efficacy of the new long-acting formulation of lanreotide (lanreotide Autogel) in the management of acromegaly. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002;87(1):99–104.
72. **Maiza JC, Vezzosi D, Matta M, Donadille F, Loubes-Lacroix F, Cournot M, Bennet A, Caron P.** Long-term (up to 18 years) effects on GH/IGF-1 hypersecretion and tumour size of primary somatostatin analogue (SSTa) therapy in patients with GH-secreting pituitary adenoma responsive to SSTa. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 2007;67(2):282–289.
73. **Alexopoulou O, Bex M, Abs R, T'Sjoen G, Velkeniers B, Maiter D.** Divergence between growth hormone and insulin-like growth factor-i concentrations in the follow-up of acromegaly. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008;93(4):1324–1330.
74. **Auriemma RS, Pivonello R, Galdiero M, De Martino MC, De Leo M, Vitale G, Lombardi G, Colao A.** Octreotide-LAR vs lanreotide-SR as first-line therapy for acromegaly: A retrospective, comparative, head- to- head study. *J. Endocrinol. Invest.* 2008;31(11):956–965.
75. **Caron PJ, Bevan JS, Petersenn S, Flanagan D, Tabarin A, Prévost G, Maisonobe P, Clermont A, PRIMARYS Investigators.** Tumor shrinkage with lanreotide Autogel 120 mg as primary therapy in acromegaly: results of a prospective multicenter clinical trial. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014;99(4):1282–1290.
76. **Mazziotti G, Giustina A.** Effects of lanreotide SR and Autogel on tumor mass in patients with acromegaly: a systematic review. *Pituitary* 2010;13(1):60–67.
77. **Colao A, Auriemma RS, Pivonello R.** The effects of somatostatin analogue therapy on pituitary tumor volume in patients with acromegaly. *Pituitary* 2016;19(2):210–221.
78. **Amato G, Mazziotti G, Rotondi M, Iorio S, Doga M, Sorvillo F, Mangarella G, Di Salle F, Giustina A, Carella C.** Long-term effects of lanreotide SR and octreotide LAR on tumour shrinkage and GH hypersecretion in patients with previously untreated acromegaly. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 2002;56(1):65–71.
79. **Lucas T, Astorga R, Catalá M, Spanish Multicentre Lanreotide Study Group on Acromegaly.** Preoperative lanreotide treatment for GH-secreting pituitary adenomas: effect on tumour volume and predictive factors of significant tumour shrinkage. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 2003;58(4):471–481.

80. **Colao A, Auriemma RS, Lombardi G, Pivonello R.** Resistance to somatostatin analogs in acromegaly. *Endocr. Rev.* 2011;32(2):247–271.
81. **Cuevas-Ramos D, Fleseriu M.** Pasireotide: a novel treatment for patients with acromegaly. *Drug Des. Devel. Ther.* 2016;10:227–239.
82. **Colao A, Bronstein MD, Freda P, Gu F, Shen C-C, Gadelha M, Fleseriu M, van der Lely AJ, Farrall AJ, Hermosillo Reséndiz K, Ruffin M, Chen Y, Sheppard M.** Pasireotide Versus Octreotide in Acromegaly: A Head-to-Head Superiority Study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014;99(3):791–799.
83. **Gadelha MR, Bronstein MD, Brue T, Coculescu M, Fleseriu M, Guitelman M, Pronin V, Raverot G, Shimon I, Lievre KK, Fleck J, Aout M, Pedroncelli AM, Colao A, Pasireotide C2402 Study Group.** Pasireotide versus continued treatment with octreotide or lanreotide in patients with inadequately controlled acromegaly (PAOLA): a randomised, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2(11):875–884.
84. **Bronstein MD, Fleseriu M, Neggers S, Colao A, Sheppard M, Gu F, Shen C-C, Gadelha M, Farrall AJ, Hermosillo Reséndiz K, Ruffin M, Chen Y, Freda P.** Switching patients with acromegaly from octreotide to pasireotide improves biochemical control: crossover extension to a randomized, double-blind, Phase III study. *BMC Endocr. Disord.* 2016;16. doi:10.1186/s12902-016-0096-8.
85. **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. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2018;14(9):552–561.
86. **Biermasz NR.** New medical therapies on the horizon: oral octreotide. *Pituitary* 2017;20(1):149–153.
87. **van der Lely AJ, Hutson RK, Trainer PJ, Besser GM, Barkan AL, Katznelson L, Klibanski A, Herman-Bonert V, Melmed S, Vance ML, Freda PU, Stewart PM, Friend KE, Clemmons DR, Johannsson G, Stavrou S, Cook DM, Phillips LS, Strasburger CJ, Hackett S, Zib KA, Davis RJ, Scarlett JA, Thorner MO.** Long-term treatment of acromegaly with pegvisomant, a growth hormone receptor antagonist. *Lancet Lond. Engl.* 2001;358(9295):1754–1759.
88. **Colao A, Pivonello R, Auriemma RS, De Martino MC, Bidlingmaier M, Briganti F, Tortora F, Burman P, Kourides IA, Strasburger CJ, Lombardi G.** 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(3):467–477.
89. **Schreiber I, Buchfelder M, Droste M, Forssmann K, Mann K, Saller B, Strasburger CJ, German Pegvisomant Investigators.** 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(1):75–82.
90. **Freda PU, Gordon MB, Kelepouris N, Jonsson P, Koltowska-Haggstrom M, van der Lely AJ.** Long-term treatment with pegvisomant as monotherapy in patients with acromegaly: experience from ACROSTUDY. *Endocr. Pract. Off. J. Am. Coll. Endocrinol. Am. Assoc. Clin. Endocrinol.* 2015;21(3):264–274.
91. **Buhk J-H, Jung S, Psychogios MN, Göricke S, Hartz S, Schulz-Heise S, Klingebiel R, Forsting M, Brückmann H, Dörfler A, Jordan M, Buchfelder M, Knauth M.** Tumor volume of growth hormone-secreting pituitary adenomas during treatment with pegvisomant: a prospective multicenter study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010;95(2):552–558.

92. **Giustina A, Arnaldi G, Bogazzi F, Cannavò S, Colao A, De Marinis L, De Menis E, Degli Uberti E, Giorgino F, Grottolli S, Lania AG, Maffei P, Pivonello R, Ghigo E.** Pegvisomant in acromegaly: an update. *J. Endocrinol. Invest.* 2017;40(6):577–589.
93. **Valea A, Ghervan C, Carsote M, Morar A, Iacob I, Tomesc F, Pop DD, Georgescu C.** Effects of combination therapy: somatostatin analogues and dopamine agonists on GH and IGF1 levels in acromegaly. *Clujul Med. 1957* 2015;88(3):310–313.
94. **Puig-Domingo M, Soto A, Venegas E, Vilchez R, Blanco C, Cordido F, Lucas T, Marazuela M, Casany R, Cuatrecasas G, Fajardo C, Gálvez MÁ, Maraver S, Martín T, Romero E, Paja M, Picó A, Bernabeu I, Resmini E, ACROCOMB study group.** Use of lanreotide in combination with cabergoline or pegvisomant in patients with acromegaly in the clinical practice: The ACROCOMB study. *Endocrinol. Nutr. Organo Soc. Espanola Endocrinol. Nutr.* 2016;63(8):397–408.
95. **Trainer PJ, Ezzat S, D’Souza GA, Layton G, Strasburger CJ.** A randomized, controlled, multicentre trial comparing pegvisomant alone with combination therapy of pegvisomant and long-acting octreotide in patients with acromegaly. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 2009;71(4):549–557.
96. **Neggens SJMM, de Herder WW, Janssen J a. MJL, Feelders RA, van der Lely AJ.** Combined treatment for acromegaly with long-acting somatostatin analogs and pegvisomant: long-term safety for up to 4.5 years (median 2.2 years) of follow-up in 86 patients. *Eur. J. Endocrinol.* 2009;160(4):529–533.
97. **Jenkins PJ, Bates P, Carson MN, Stewart PM, Wass J a. H.** Conventional pituitary irradiation is effective in lowering serum growth hormone and insulin-like growth factor-I in patients with acromegaly. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006;91(4):1239–1245.
98. **Castinetti F, Nagai M, Morange I, Dufour H, Caron P, Chanson P, Cortet-Rudelli C, Kuhn J-M, Conte-Devolx B, Regis J, Brue T.** Long-term results of stereotactic radiosurgery in secretory pituitary adenomas. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009;94(9):3400–3407.
99. **Abosch A, Tyrrell JB, Lamborn KR, Hannegan LT, Applebury CB, Wilson CB.** Transsphenoidal microsurgery for growth hormone-secreting pituitary adenomas: initial outcome and long-term results. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1998;83(10):3411–3418.
100. **Abe T, Lüdecke DK.** Effects of preoperative octreotide treatment on different subtypes of 90 GH-secreting pituitary adenomas and outcome in one surgical centre. *Eur. J. Endocrinol.* 2001;145(2):137–145.
101. **Nunes VS, Correa JMS, Puga MES, Silva EMK, Boguszewski CL.** Preoperative somatostatin analogues versus direct transsphenoidal surgery for newly-diagnosed acromegaly patients: a systematic review and meta-analysis using the GRADE system. *Pituitary* 2015;18(4):500–508.
102. **Carlsen SM, Lund-Johansen M, Schreiner T, Aanderud S, Johannesen O, Svartberg J, Cooper JG, Hald JK, Fougner SL, Bollerslev J, Preoperative Octreotide Treatment of Acromegaly study group.** 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(8):2984–2990.
103. **Kristof RA, Stoffel-Wagner B, Klingmüller D, Schramm J.** Does octreotide treatment improve the surgical results of macro-adenomas in acromegaly? A randomized study. *Acta Neurochir. (Wien)* 1999;141(4):399–405.

104. **Chanson P, Arnoux A, Mavromati M, Brailly-Tabard S, Massart C, Young J, Piketty M-L, Souberbielle J-C.** Reference Values for IGF-I Serum Concentrations: Comparison of Six Immunoassays. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2016;101(9):3450–3458.
105. **Giustina A, Mazziotti G, Torri V, Spinello M, Floriani I, Melmed S.** Meta-Analysis on the Effects of Octreotide on Tumor Mass in Acromegaly. *PLoS ONE* 2012;7(5). doi:10.1371/journal.pone.0036411.
106. **Bhayana S, Booth GL, Asa SL, Kovacs K, Ezzat S.** The implication of somatotroph adenoma phenotype to somatostatin analog responsiveness in acromegaly. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005;90(11):6290–6295.
107. **Colao A, Pivonello R, Cappabianca P, Briganti F, Tortora F, Auriemma RS, De Martino MC, Marzullo P, Lombardi G.** Effect of gender and gonadal status on the long-term response to somatostatin analogue treatment in acromegaly. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 2005;63(3):342–349.
108. **Colao A, Pivonello R, Auriemma RS, Briganti F, Galdiero M, Tortora F, Caranci F, Cirillo S, Lombardi G.** Predictors of tumor shrinkage after primary therapy with somatostatin analogs in acromegaly: a prospective study in 99 patients. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006;91(6):2112–2118.
109. **Eroukhmanoff J, Tejedor I, Potorac I, Cuny T, Bonneville JF, Dufour H, Weryha G, Beckers A, Touraine P, Brue T, Castinetti F.** MRI follow-up is unnecessary in patients with macroprolactinomas and long-term normal prolactin levels on dopamine agonist treatment. *Eur. J. Endocrinol.* 2017;176(3):323–328.
110. **Caron P, Morange-Ramos I, Cogne M, Jaquet P.** Three year follow-up of acromegalic patients treated with intramuscular slow-release lanreotide. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1997;82(1):18–22.

ANNEXES

Item
1 My legs are weak*
2 I feel ugly**
3 I get depressed*
4 I look awful in photographs**
5 I avoid going out very much with friends because of my appearance***
6 I try to avoid socializing***
7 I look different in the mirror**
8 I feel rejected by people because of my illness***
9 I have problems carrying out my usual activities*
10 People stare at me because of my appearance***
11 Some part of my body (nose, feet, hands,...) are too big**
12 I have problems doing things with my hands, for example, sewing or handling tools**
13 The illness affects my performance at work or in my usual tasks*
14 My joints ache*
15 I am usually tired*
16 I snore at night**
17 It is hard for me to articulate words due to the size of my tongue**
18 I have problems with sexual relationships***
19 I feel like a sick person*
20 The physical changes produced by my illness govern my life***
21 I have little sexual appetite***
22 I feel weak*

Frequency of occurrence (always, most of the time, sometimes, rarely, never) or degree of agreement with the items (completely agree, moderately agree, neither agree nor disagree, moderately disagree, completely disagree) are the response choices. * Scale 1 (Physical) ** Scale 2-1 (Psychological/ appearance) *** Scale 2-2 Psychological/ personal relations)

Annexe 1. Questionnaire AcroQol

	Patients traités par SMSa en post op (n=27)	Chirurgie initiale (n=19)	Chirurgie secondaire (n=8)	P Comparaison contrôlés vs non contrôlés
IGF1 avant SMSa (ULN)	174,5±73,67	147±41,15	222±95,27	0,056
GH avant SMSa (ng/ml)	4,2±9,9	1,93±1,87	7,98±15,79	0,059
IGF1 dernière éval (ULN)	118,4±59,32	94,16±39,92	166,71±64,31	0,0033
GH dernière éval (ng/mg)	2,09±2,05	1,79±2,01	2,72±2,12	0,14
Diminution IGF1	55,75±52,93	56±50,96	55,29±59,83	1,0
Diminution GH	2,15±8,83	0,23±2,01	5,26±14,06	0,71
Contrôle hormonal	11 (40,74%)	10 (52,63%)	1 (12,5%)	0,038

Annexe 2. Evolution hormonale des patients traités par SMSa en période post opératoire.

Comparaison des patients traités par initialement par une chirurgie à ceux traités chirurgicalement en seconde intention dans les suites d'un traitement médical. Les données sont exprimées en moyenne (±DS).

	Patients traités par SMSa en post op (n=27)	Chirurgie initiale (n=19)	Chirurgie secondaire (n=8)	P Comparaison contrôlés vs non contrôlés
Hauteur IRM post op (mm)	9,25±5,34 (n=20)	8,76±5,83 (n=13)	10,14±4,56 (n=7)	0,19
Hauteur IRM dernière éval (mm)	8,5±4,5 (n=20)	8,30±4,93 (n=13)	8,85±3,93 (n=7)	0,63
Diminution hauteur IRM (mm)	0,75±2,65	0,31±2,31	1,12±2,29	0,73

Annexe 3. Evolution tumorale des patients traités par SMSa en période post opératoire.

Comparaison des patients traités par initialement par une chirurgie à ceux traités chirurgicalement en seconde intention dans les suites d'un traitement médical. Les données sont exprimées en moyenne (±DS).

	Patients traités par SMSa en post op (n=27)	Patients contrôlés (n=11)	Patients non contrôlés (n=16)	P Comparaison 11 vs 16
Age	39,46±12,21	37,45±11,89	40,93±12,63	0,48
Sexe féminin	11 (40,74%)	5 (45,45%)	6 (37,5%)	0,71
Durée du traitement	6,1±4,5	8,8±4,8	4,3±3,3	0,0009
IGF1 au diagnostic (ULN)	287,1±108,1	239±65,38	330,4±123,2	0,06
GH au diagnostic (ng/ml)	24,53±33,49	12,2±10,05	34,62±42,45	0,18
Hauteur de l'adénome (mm)	13,9±6,87	12,56±7,1	14,92±6,8	0,44
Macroadénomes	20 (74%)	7 (63,63%)	13 (81,25%)	0,39

Annexe 4. Description de la population traitée par SMSa en période post-opératoire.

Comparaison des patients contrôlés et des patients non contrôlés par les SMSa initiés dans les suites d'une chirurgie hypophysaire. Les données sont exprimées en moyenne (±DS).

	Patients traités par SMSa en post op (n=27)	Patients contrôlés (n=11)	Patients non contrôlés (n=16)	P Comparaison contrôlés vs non contrôlés
IGF1 avant SMSa (ULN)	174,5±73,67	148±33,29	196,6±91,01	0,31
GH avant SMSa (ng/ml)	4,2±9,9	1,8±1,5	6,4±13,56	0,28
IGF1 dernière éval (ULN)	118,4±59,32	72,76±13,96	156,9±55,35	<0,001
GH dernière éval (ng/mg)	2,09±2,05	0,97±0,99	2,9±2,26	0,008
Diminution IGF1	55,75±52,93	75,13±40,49	39,59±58,14	0,11
Diminution GH	2,15±8,83	0,8±1,2	3,3±12,29	0,37

Annexe 5. Evolution hormonale des patients traités par SMSa en période post-opératoire.

Comparaison des patients contrôlés et des patients non contrôlés par les SMSa initiés dans les suites d'une chirurgie hypophysaire. Les données sont exprimées en moyenne (±DS).

	Patients traités par SMSa en post op (n=27)	Patients contrôlés (n=11)	Patients non contrôlés (n=16)	P Comparaison contrôlés vs non contrôlés
Hauteur IRM post op (mm)	9,25±5,34 (n=20)	8±5,06 (n=6)	9,78±5,54 (n=14)	0,22
Hauteur IRM dernière éval (mm)	8,5±4,5 (n=20)	6,5±3,5 (n=6)	9,35±4,71 (n=14)	0,12
Diminution hauteur IRM (mm)	0,75±2,65 (n=20)	1,5±2,34 (n=6)	0,42±2,79 (n=14)	0,34

Annexe 6. Evolution tumorale des patients traités par SMSa en période post-opératoire.

Comparaison des patients contrôlés et des patients non contrôlés par les SMSa initiés dans les suites d'une chirurgie hypophysaire. Les données sont exprimées en moyenne (\pm DS).

ARTICLE ACCEPTE EN ATTENTE DE PUBLICATION DANS
« EUROPEAN JOURNAL OF ENDOCRINOLOGY », Indice de citation

5,10.

Manuscript submitted for review to European Journal of Endocrinology



Is MRI follow-up relevant in patients with GH-secreting pituitary adenomas primarily treated and responsive to long-acting somatostatin analogues (SMSa)?

Journal:	<i>European Journal of Endocrinology</i>
Manuscript ID	EJE-19-0681.R1
mstype:	Clinical Study
Date Submitted by the Author:	21-Oct-2019
Complete List of Authors:	Grandgeorge, Naïa; CHU Larrey, Endocrinology and Metabolic diseases Barchetti, Giovanni; CHU Purpan, Neuro-radiology Grunenwald, Solange; CHU Larrey, Endocrinology Bonneville, Fabrice; CHU Purpan, Department of Neuroradiology Caron, Philippe; CHU Toulouse, Endocrinology and Metabolic diseases;
Keywords:	acromegaly, somatostatin analogues, adenoma size, MRI follow-up

SCHOLARONE™
Manuscripts

eje@bioscientifica.com

**Is MRI follow-up relevant in patients with GH-secreting pituitary
adenomas primarily treated and responsive to long-acting
somatostatin analogues (SMSa)?**

Nadia Grandgeorge¹, Giovanni Barchetti², Solange

Grunenwald¹, Fabrice Bonneville², Philippe Caron¹

¹ CHU Larrey, Department of endocrinology and metabolic diseases,
Toulouse

² CHU Purpan, Neuroradiology department, Toulouse

Naia Grandgeorge, Endocrinologie, maladies métaboliques et nutrition, Pôle
cardiovasculaire et métabolique, Hôpital Larrey, 24 chemin de Pouvoirville - TSA
30030 - 31059 Toulouse cedex 9. naiagrandgeogre@yahoo.fr

Giovanni Barchetti, Neuroradiologie diagnostique et thérapeutique, Pôle imagerie
médicale, Hôpital Pierre-Paul Riquet, Place du Docteur Baylac - TSA 40031 - 31059
Toulouse cedex 9 giovanni.barchetti2@gmail.com

Solange Grunenwald, Endocrinologie, maladies métaboliques et nutrition, Pôle
cardiovasculaire et métabolique, Hôpital Larrey, 24 chemin de Pouvoirville - TSA 30030 -
31059 Toulouse. grunenwald.s@chu-toulosue.fr

Fabrice Bonneville, Neuroradiologie diagnostique et thérapeutique, Pôle imagerie médicale, Hôpital Pierre-Paul Riquet, Place du Docteur Baylac - TSA 40031 - 31059 Toulouse cedex 9. bonneville.f@chu-toulouse.fr

Philippe Caron, Endocrinologie, maladies métaboliques et nutrition, Pôle cardiovasculaire et métabolique, Hôpital Larrey, 24 chemin de Pouvoirville - TSA 30030 - 31059 Toulouse, France. caron.p@chu-toulouse.fr

Corresponding author's postal and email address:

Professeur Philippe Caron, MD.

Endocrinologie, maladies métaboliques et nutrition Pôle cardiovasculaire et métabolique, Hôpital Larrey, 24 chemin de Pouvoirville - TSA 30030 - 31059 Toulouse, France caron.p@chu-toulouse.fr

Key words: Acromegaly, Somatostatin analogues, MRI follow-up, adenoma size.

Word count: 2808 words.

Abstract

Objective: Primary SMSa treatment can be associated with hormonal control and tumor shrinkage in patients with GH-secreting pituitary adenomas. The aim of this study was to evaluate whether regular MRI follow-up was necessary in patients with acromegaly treated and responsive to first generation long-acting SMSa.

Patients and Methods: In this retrospective monocentric study we included patients with GH/IGF-1 hypersecretion and pituitary adenomas with normal visual field, primarily treated with first generation long-acting SMSa between 1995 and 2015, and regularly monitored (clinical evaluation, GH/IGF-1 levels and pituitary MRI) for at least 3 years.

Results: We included 83 patients (32 men and 51 women, mean age at diagnosis 50 ± 12 years) with mean GH = 19.3 ± 25.6 ng/ml, IGF-1 = 284 ± 110 % ULN and pituitary adenoma height = 12.9 ± 4.7 mm. Mean follow-up was 8.9 ± 4.9 years in 36 controlled patients and 2.0 ± 1.6 years in 47 partial responders to SMSa alone. No significant increase in pituitary adenoma height was observed. Pituitary adenoma height decreased significantly in controlled patients (diagnosis: 11.9 ± 4.8 mm, SMSa: 9.6 ± 3.3 mm, $p < 0.001$), and in partially responders (diagnosis: 13.6 ± 4.5 mm, SMSa: 11.5 ± 4.5 mm, $p < 0.001$).

Conclusion: During SMSa treatment, no significant increase in GH-secreting adenoma size was observed. Primary SMSa treatment was associated with a significantly decrease in adenoma height in our population. Our cohort data suggest that regular MRI follow-up does not seem relevant in patients with acromegaly who are responsive to SMSa treatment.

For Review Only

Introduction

Acromegaly, defined as autonomous hypersecretion of GH/IGF-1, is linked to pituitary adenoma in the majority of patients. GH/IGF-1 hypersecretion causes an increase in morbidity and mortality due to the

possible metabolic, cardiovascular and neoplastic complications (1). Moreover, adenomatous growth can cause tumor complications, the most frequent of which is optic chiasm compression.

The treatment of patients with acromegaly should normalize hormonal hypersecretion while controlling pituitary tumor growth. First-line treatment consists of endoscopic pituitary surgery performed by an expert neurosurgeon. Pituitary surgery, particularly in patients with macroadenoma, may be non-curative with incomplete adenomatous resection requiring adjuvant medical treatment and may cause complications including partial or complete pituitary insufficiency requiring lifelong hormonal supplementation (2,3).

The presence of somatostatin receptor subtypes on GH-secreting cells is the basis for the use of somatostatin analogues in patients with acromegaly. The long-acting forms of first-generation SMSa (octreotide LAR and lanreotide Autogel) have proven their efficacy, in the short and long term, in controlling both GH/IGF-1 hypersecretion (4–6) and adenoma size (4,7,8). The decrease in adenoma size induced by SMSa is greater when they are prescribed as first-line therapy than as adjuvant therapy after pituitary surgery (9). Therefore, first-generation SMSa,

which are widely used in postoperative care, are also indicated for primary treatment in some patients with acromegaly and are even recommended in cases of invasive adenoma that cannot be cured by surgery, and when there are contraindications or refusal of surgical management (10,11).

The modalities for monitoring the size of pituitary adenoma by MRI of the sellar region were not described in the latest international (11) and Endocrine society (12) consensus for patients with acromegaly eligible for first-line treatment with first generation SMSa.

The objectives of this clinical study were to evaluate variations in adenoma height in patients with GH-secreting adenoma during primary and prolonged treatment with first generation SMSa, and to question the value of regular MRI monitoring in these patients.

Patients and methods

In this descriptive and retrospective study, patients were included for whom a diagnosis of acromegaly (increased IGF-1, lack of GH suppression during OGTT) related to pituitary adenoma was made between 1995 and 2015. Patients had first-line treatment with first-generation SMSa (lanreotide Autogel, octreotide LAR) alone. Concerning

GH-secreting macro-adenoma, patients with extension into the cavernous sinus, and/or high GH/IGF-1 levels were primarily treated with SMSa. Other patients have been included in an international clinical study in order to evaluate the tumoral response to primary medical treatment with lanreotide autogel 120 mg every 4 weeks (14). Finally patients with contraindications to surgery were treated with SMSa as primary treatment. For micro-adenomas the main indication of primary treatment with somatostatin analog was patient's refusal of surgery, and rarely contact of the GH-secreting microadenoma with the homolateral sinus cavernous. Patients also had regular clinical, hormonal and neuro-radiological monitoring with an annual IGF-1 and GH assay and pituitary MRI every 12 to 18 months, for at least 3 years.

Patients with a diagnosis of mixed-cell adenoma based on biological data (GH hypersecretion associated with PRL > 100 ng/ml, co-secretion of ACTH, TSH-dependent hyperthyroidism), a visual field defect or a normal pituitary MRI on diagnosis were excluded.

Patient data were collected through computerized records or paper archives until a change in treatment, if any. During follow-up, these therapeutic modifications could consist of an optimization of medical treatment (association of SMSa with dopamine agonist (DA) or pegvisomant, replacement of the SMSa by pegvisomant), or even pituitary surgery, possibly supplemented by radiotherapy.

Clinical data on signs secondary to hormonal hypersecretion or a possible tumor syndrome (headache, visual field abnormalities) were collected during patient follow-up. Concentrations of IGF-1 and GH were collected at diagnosis and then at each clinical assessment. GH/IGF-1 hypersecretion was considered to be control when IGF-1 remained within the normal range for age and gender and GH was less than 2.5 ng/ml during follow-up. A patient was considered to be resistant to SMSa therapy if the concentration of IGF-1 did not decrease by more than 10% after treatment at a maximum dose for 3 to 6 months. The other patients were uncontrolled (or partial responders). Data for the exploration of the other pituitary axes (corticotrophic, thyrotrophic and gonadotrophic) were collected during diagnosis and treatment follow-up to assess the presence or appearance of partial or complete anterior pituitary insufficiency.

Plasma GH and IGF-1 determinations were performed using standard techniques at the Biochemistry Laboratory of our University Hospital and were most often measured within 24 to 48 hours before SMSa injections in treated patients.

Image analysis

MRI scans were reviewed by the same radiologist who was blinded to history and clinical data. To compare the MRI images, the height of pituitary adenomas was measured along the coronal plane, perpendicularly to the optic chiasm, where the adenoma was most visible (usually T2-weighted images or post-gadolinium T1-weighted images). The optic chiasm was chosen as the reference because the major complication that would motivate a therapeutic modification is optic chiasm compression. For controlled patients, the MRI images at diagnosis and the last MRI scan available were reviewed and compared. With regard to uncontrolled patients who needed a treatment change, the first MRI scan was compared to the last available scan before treatment modification. When an alternating decrease/increase in adenoma size was mentioned in the routine follow-up, all MRI images were reviewed and compared for the study. Arbitrarily and by reference to clinical practice, for this study any difference in height of 2 mm or more was considered as clinically significant.

Statistical analysis

The statistics were performed with the Stata software©. Descriptions were based on averages and standard deviations. The qualitative variables were compared by a Chi-2 test when the theoretical numbers were greater than 5 or by a Fisher's test. The quantitative variables were compared by a Student T-test when the conditions of use were met or by a Mann Whitney test. Correlations were performed by a non-parametric Spearman test. A test was considered significant for $p < 0.05$.

This work conforms to the Declaration of Helsinki, Good Clinical practice Guideline. All patients have been informed and gave signed consent for clinical, hormonal and radiological analysis of their data after explanation of the purpose of the study.

Results

Description of the population

176 patients with acromegaly were seen in the endocrinology department between 1995 and 2015. 93 patients were excluded: 46 patients did not receive first-line treatment with SMSa, 35 were treated

surgically, 9 received dopamine agonist therapy and 2 received pituitary radiotherapy. A visual field alteration was present at diagnosis in 8 patients and for 5 patients no adenoma was noted on the initial MRI. A mixed-cell adenoma was found in 14 patients. A lack of initial data or lack of follow-up imaging data resulted in the exclusion of 18 patients. One patient had an initial stroke and another had acromegaly associated with GHRH secretion.

Therefore, 83 patients with GH/IGF-1 hypersecretion related to pituitary adenoma received first-line treatment with the long-acting forms of SMSa and were followed for at least 3 years. 36 (43%) patients had hormonal control (IGF-1 normal for age and sex and GH < 2.5 ng/ml) during treatment with SMSa until the end of follow-up (controlled group). 47 (57%) patients were not hormonally controlled by SMSa alone and required treatment adjustments (uncontrolled group). In this group, 12 patients were treated with SMSa alone for at least 3 years and 35 patients had a treatment modification before 3 years. 34 of these 47 patients were treated secondarily with a combination of SMSa and dopamine agonists. 7 patients were treated with pegvisomant alone or in combination with SMSa. Finally, 21 patients were surgically managed.

Among these patients, 4 had a decrease in IGF-1 of $< 10\%$ 3 to 6 months after the first injections of the analogue and were considered resistant: 1 of these patients had second-line surgery, 3 were treated with a SMSa/dopamine agonists combination, and this was before surgery for 2 of these patients.

Two patients (2.4%) had MEN 1 mutations and were hormonally controlled. One patient (1.2%) had McCune Albright syndrome and would be treated with a SMSa alone for less than 3 years before being treated with the SMSa/dopamine agonist combination.

Characteristics of the population at diagnosis

The 83 patients included were treated with first-generation SMSa for 5.0 ± 4.8 years. 16 patients (19.2%) had monthly intramuscular injections of LAR octreotide and 67 patients (80.7%) were treated with lanreotide Autogel, one subcutaneous injection every 4 weeks. The main characteristics of the population are summarized in Table 1. These were 51 women (61.5%) and 32 men, with an average age of 50.1 ± 12.1 years with pituitary adenoma [macro > 10 mm = 65 (78.3%), micro < 10

mm = 18 (21.7%)] responsible for growth hormone hypersecretion (mean GH 19.3 ± 25.6 ng/ml, IGF-1 ULN $283 \pm 110\%$).

Comparison of the controlled and uncontrolled groups

There was an insignificant trend towards poorer hormonal control in men than in women ($p = 0.06$). Patients controlled by SMSa were older ($p = 0.004$).

Concentrations of IGF-1 and GH at diagnosis were statistically higher in uncontrolled patients than in controlled patients, respectively IGF-1 = 297 ± 92 vs $266 \pm 130\%$ ULN ($p = 0.03$); GH = 24.1 ± 29.7 vs 12.5 ± 16.5 ng/ml ($p = 0.03$).

The height of the adenoma was greater in uncontrolled patients (13.6 ± 4.5 mm) than in controlled patients (11.9 ± 4.8 mm, $p = 0.03$).

Hormonal change during treatment with SMSa

During primary treatment with SMSa in all 83 patients, a decrease in IGF-1 and GH concentrations was observed. This was statistically more significant in controlled subjects (Table 2).

Hormonal control (normal IGF-1 for age and sex, GH < 2.5 ng/ml) was obtained in 36 (43%) patients and 47 (57%) patients had a decrease in GH/IGF-1 without being normalized (uncontrolled).

With regard to anterior pituitary function, there were no significant differences in terms of presence at diagnosis or appearance during follow-up of anterior pituitary insufficiency (thyroid, gonadotropic, corticotropic) between controlled and uncontrolled patients.

Change in adenoma height during treatment with SMSa

On average, controlled patients had 6.5 MRI scans over the course of follow-up of 8.9 ± 4.9 years, while uncontrolled patients had 2.4 MRI scans over a period of 2.0 ± 1.6 years of treatment with SMSa alone.

Among the 83 patients treated with somatostatin analogues, no significant increase (> 2 mm) in adenoma height was noted on MRI monitoring, regardless of whether primary treatment with SMSa normalized GH/IGF-1 hypersecretion.

33 patients had a decrease in adenoma height (39.7%) and 50 had a stable adenoma during follow-up (60.2%). A decrease in adenoma height was observed in the controlled and uncontrolled groups with heights

ranging from 11.9 ± 4.8 mm to 9.6 ± 3.3 mm ($p = 0.01$) and 13.6 ± 4.5 mm to 11.5 ± 4.5 mm ($p = 0.02$) respectively (Figure 2). There was no significant difference in the decrease in adenoma height between these two groups, which was 2.4 ± 3.5 mm vs 2.1 ± 2.6 mm ($p = 0.9$) respectively in the controlled and uncontrolled group. On the other hand, there was a significant correlation between the decrease in adenoma height during treatment and adenoma height at diagnosis ($r = 0.49$ $p = 0.0002$) (Figure 3). It should be noted that in a single patient with a hormonal control and GH-secreting microadenoma, MRI monitoring showed an initial decrease in adenoma height (from 9 to 5 mm) with a secondary increase in adenoma height (5 to 8 mm) due to clinically asymptomatic hemorrhagic transformation. Comparison of the initial MRI and the last MRI scans revealed no significant variation in the height of this adenoma during SMSa treatment (variation of 9 to 8 mm).

Discussion

Primary and prolonged treatment with first generation SMSa in 83 patients resulted in control of GH/IGF-1 hypersecretion in more than 40%

of the patients with an average decrease in pituitary adenoma height of more than 2 mm. In addition, in patients who responded hormonally to SMSa therapy, there was no significant increase in adenoma height during extended MRI monitoring.

While endoscopic adenectomy is the first-line treatment for patients with pituitary microadenoma or intra-sellar adenoma, the presence of somatostatin receptor subtypes on GH-secreting cells means that SMSa have anti-secretory and anti-tumor effects in some patients with acromegaly. Recent studies show that a response is observed in 25-45% of patients (11,13).

In our study, primary treatment with first-generation SMSa resulted in control of GH/IGF-1 hypersecretion (IGF-1 normal for age and sex, GH < 2.5 ng/ml) in 36/83 patients (43%) during treatment for 8.9 ± 4.9 years. In the Primarys study (14), primary treatment with lanreotide Autogel 120 mg/month for one year in patients with GH-secreting macroadenoma resulted in hormonal control in 34.1% of the patients, a difference that may be secondary to the different therapeutic protocols, the patients studied or essentially to the duration of medical treatment, with hormonal control increasing over the duration of the treatment (5). Control of

GH/IGF-1 hypersecretion was more frequent in the elderly ($p < 0.004$), when the IGF-1 at diagnosis was lower ($p = 0.03$) and was lower in women ($p = 0.06$) as reported in the literature (15–17).

Although there is no correlation between hormonal response and anti-tumor effect, first generation SMSa (octreotide LAR, lanreotide Autogel) may also induce a decrease in GH-secreting adenoma volume, and the anti-tumor effect is greater during primary treatment than after pituitary surgery, radiotherapy or other medical treatment (18,19). In the Guistina meta-analysis, a significant decrease in adenoma volume was observed in 53% (45-61%) of the patients with acromegaly treated with octreotide (18). Mazziotti G et al also reported a variable decrease (10 - 71%) in adenoma volume in 32.7% of patients treated with lanreotide SR or lanreotide Autogel, and a decrease in adenoma volume was more frequent in patients with macroadenoma (19). In our study there was a positive correlation ($p < 0.001$) between the decrease in adenoma height during treatment with SMSa and the initial height of the GH-secreting adenoma. Finally, in the Primarys study (14), monthly treatment with lanreotide Autogel 120 mg resulted in a significant decrease in the volume of GH-secreting macroadenomas as early as the 3rd month,

predicting the hormonal response at 48 weeks (20), and an increase in adenoma volume was observed in 9 of the 89 patients evaluated, and by more than 20% in 2 of them. The literature shows very extensive heterogeneity in the decrease in adenoma volume observed in 20 to 80% of patients treated with SMSa. This heterogeneity is not explained solely by the linear or volumetric method of assessing adenoma size (18,19). In our study, we used a linear method, one that is validated, simple and possible to use in daily practice to evaluate a significant change in the size of a pituitary adenoma (11). There was an average decrease in adenoma height in patients who responded to SMSa treatment, whether they were controlled or uncontrolled. But most importantly, no patient experienced clinical pituitary tumor syndrome or a significant and persistent increase in adenoma height during follow-up. It should be noted that the only increase in adenoma height (3 mm) after an initial decrease was secondary to a clinically asymptomatic hemorrhagic transformation of microadenoma. In a study of MRI monitoring of macroprolactinomas controlled by medical treatment with dopamine agonists, tumor shrinkage was observed in most patients and 18% had an increase in adenoma volume secondary to asymptomatic

hemorrhagic transformations (21). Therefore, in patients with acromegaly sensitive to SMSa, the effects on tumor volume reduction are less significant than those observed during treatment with dopaminergic agonists in prolactinoma (17). All of these data suggest the value of an early MRI examination (3 to 6 months), along with hormonal evaluation to eliminate the rare patients resistant to medical treatment with SMSa and to predict whether the patient will be sensitive to treatment with SMSa. However, the appearance of clinical signs suggestive of pituitary apoplexy during this medical treatment calls for a pituitary MRI.

This study involved a large cohort of patients who received primary treatment with first-generation SMSa, including not only hormonally controlled patients treated over the long term with SMSa, but also hormonally uncontrolled patients who required therapeutic intensification. No therapeutic intensification was justified in patients with insufficient hormone control due to an increase in adenoma volume.

The retrospective nature of our study is its main limitation. However, the MRI review was performed by a single neuro-radiologist, blinded to the patient's clinical history, and all patients treated with first-line SMSa were

included, regardless of hormonal control during a follow-up of at least 3 years.

~~Therefore first-generation SMSa are a medical alternative to pituitary surgery in patients with more or less invasive pituitary macro-adenoma, if pituitary surgery does not appear to be able to cure GH/IGF-1 hypersecretion and in patients with a contraindication to surgery. Finally,~~ the place of first generation SMSa in the treatment of patients with acromegaly seems more important in recent guidelines (11). However, the modalities of neuro-radiological monitoring by pituitary MRI during medical treatment with SMSa is not well specified, particularly during primary treatment (12). Pituitary MRI is recommended for diagnosis in all patients with secreting or non-secreting pituitary adenoma, but the frequency of follow-up MRIs during medical treatment varies according to the type of adenoma and the patient's treatment. The results of this study could modify the neuro-radiological monitoring of patients with acromegaly by decreasing the frequency of pituitary MRIs during primary and prolonged treatment with SMSa.

For Review Only

Declaration of interest:

The authors declare that there is no conflict of interest that could be perceived as prejudicing the impartiality of the research reported. Philippe Caron is on the editorial board of EJE. Philippe Caron was not involved in the review or editorial process for this paper, on which he is listed as an author.”

Funding:

This research did not receive any specific grant from any funding agency in the public, commercial or not-for-profit sector.

Author contribution statement:

N Grandgeorge was involved in: patients enrolment into the study, analysis and interpretation of the data; and drafting of the manuscript. G Barcetti was involved in: neuro-radiology study and review MRI scans of all patients. S Grunenwald was involved in: patient enrolment into the study, analysis and interpretation of the data; Ph Caron and F Bonneville were involved in: concept and design of the study; patient enrolment into the study; analysis and interpretation of the data. All authors additionally revised the work critically for important intellectual content, approved the

final version to be published, and agree to be accountable for all aspects of the study.

For Review Only

Legends

Figure 1: Flow chart

Figure 2: Change in adenoma height, GH and IGF-1 during treatment with somatostatin analogues

Comparison of adenoma height, GH and IGF-1 before and after treatment with somatostatin analogues in the total population, controlled and hormonally uncontrolled by somatostatin analogues. The data are expressed as an average \pm standard deviation.

*, $p < 0.05$; **, $p < 0.01$.

Figure 3: Correlation between the initial height of the adenoma and the decrease in the adenoma height during treatment with somatostatin analogues

For Review Only

References

1. Dal J, Feldt-Rasmussen U, Andersen M, Kristensen LØ, Laurberg P, Pedersen L, Dekkers OM, Sørensen HT, & Jørgensen JOL. Acromegaly incidence, prevalence, complications and long-term prognosis: a nationwide cohort study. *European Journal of Endocrinology* 2016 **175** 181–190. (doi:10.1530/EJE-16-0117)
2. Sudhakar N, Ray A, & Vafidis JA. Complications after transsphenoidal surgery: our experience and a review of the literature. *British Journal of Neurosurgery* 2004 **18** 507–512.
3. Mortini P, Losa M, Barzaghi R, Boari N, & Giovanelli M. Results of transsphenoidal surgery in a large series of patients with pituitary adenoma. *Neurosurgery*. 2005 **56** 1222-33.
4. Cozzi R, Montini M, Attanasio R, Albizzi M, Lasio G, Lodrini S, Doneda P, Cortesi L, & Pagani G. Primary treatment of acromegaly with octreotide LAR: a long-term (up to nine years) prospective study of its efficacy in the control of disease activity and tumor shrinkage.

The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2006 **91**
1397–1403. (doi:10.1210/jc.2005-2347)

5. Maiza JC, Vezzosi D, Matta M, Donadille F, Loubes-Lacroix F, Cournot M, Bennet A, & Caron P. Long-term (up to 18 years) effects on GH/IGF-1 hypersecretion and tumour size of primary somatostatin analogue (SSTa) therapy in patients with GH-secreting pituitary adenoma responsive to SSTa. *Clinical Endocrinology* 2007 **67** 282–289. (doi:10.1111/j.1365-2265.2007.02878.x)
6. Colao A, Auriemma RS, Galdiero M, Lombardi G, & Pivonello R. Effects of initial therapy for five years with somatostatin analogs for acromegaly on growth hormone and insulin-like growth factor-I levels, tumor shrinkage, and cardiovascular disease: a prospective study. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2009 **94** 3746–3756. (doi:10.1210/jc.2009-0941)
7. Colao A, Auriemma RS, Reborja A, Galdiero M, Resmini E, Minuto F, Lombardi G, Pivonello R, & Ferone D. Significant tumour shrinkage after 12 months of lanreotide Autogel-120 mg treatment given first-

- line in acromegaly. *Clinical Endocrinology* 2009 **71** 237–245. (doi:10.1111/j.1365-2265.2008.03503.x)
8. Mercado M, Borges F, Bouterfa H, Chang TC, Chervin A, Farrall AJ, Patocs A, Petersenn S, Podoba J, Safari M, et al, and SMS995B2401 Study Group. A prospective, multicentre study to investigate the efficacy, safety and tolerability of octreotide LAR (long-acting repeatable octreotide) in the primary therapy of patients with acromegaly. *Clinical Endocrinology* 2007 **66** 859–868. (doi:10.1111/j.1365-2265.2007.02825.x)
9. Bevan JS. Clinical review: The antitumoral effects of somatostatin analog therapy in acromegaly. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2005 **90** 1856–1863. (doi:10.1210/jc.2004-1093)
10. Giustina A, Chanson P, Kleinberg D, Bronstein MD, Clemmons DR, Klibanski A, Lely AJ van der, Strasburger CJ, Lamberts SW, Ho KK et al; Acromegaly Consensus Group. Expert consensus document: A consensus on the medical treatment of acromegaly. *Nature Reviews. Endocrinology* 2014 **10** 243–248. (doi:10.1038/nrendo.2014.21)

11. 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. (doi:10.1038/s41574-018-0058-5)
12. Katznelson L, Laws ER, Melmed S, Molitch ME, Murad MH, Utz A, Wass JAH, & Endocrine Society. Acromegaly: an endocrine society clinical practice guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2014 **99** 3933–3951. (doi:10.1210/jc.2014-2700)
13. Shanik MH, Cao PD, & Ludlam WH. Historical response rates of somatostatin analogues in the treatment of acromegaly: a systematic review. *Endocrine Practice: Official Journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists* 2016 **22** 350–356. (doi:10.4158/EP15913.RA)
14. Caron PJ, Bevan JS, Petersenn S, Flanagan D, Tabarin A, Prévost G, Maisonobe P, & Clermont A, and PRIMARYS Investigators. Tumor shrinkage with lanreotide Autogel 120 mg as primary therapy in acromegaly: results of a prospective multicenter clinical trial. *The*

Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2014 **99** 1282–1290. (doi:10.1210/jc.2013-3318)

15. Bhayana S, Booth GL, Asa SL, Kovacs K, & Ezzat S. The implication of somatotroph adenoma phenotype to somatostatin analog responsiveness in acromegaly. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2005 **90** 6290–6295. (doi:10.1210/jc.2005-0998)
16. Colao A, Pivonello R, Auriemma RS, Briganti F, Galdiero M, Tortora F, Caranci F, Cirillo S, & Lombardi G. Predictors of tumor shrinkage after primary therapy with somatostatin analogs in acromegaly: a prospective study in 99 patients. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2006 **91** 2112–2118. (doi:10.1210/jc.2005-2110)
17. Colao A, Pivonello R, Cappabianca P, Briganti F, Tortora F, Auriemma RS, De Martino MC, Marzullo P, & Lombardi G. Effect of gender and gonadal status on the long-term response to somatostatin analogue treatment in acromegaly. *Clinical Endocrinology* 2005 **63** 342–349. (doi:10.1111/j.1365-2265.2005.02351.x)

18. Giustina A, Mazziotti G, Torri V, Spinello M, Floriani I, & Melmed S. Meta-analysis on the effects of octreotide on tumor mass in acromegaly. *PloS One* 2012 **7** e36411. (doi:10.1371/journal.pone.0036411)
19. Mazziotti G & Giustina A. Effects of lanreotide SR and Autogel on tumor mass in patients with acromegaly: a systematic review. *Pituitary* 2010 **13** 60–67. (doi:10.1007/s11102-009-0169-z)
20. Eroukmanoff J, Tejedor I, Potorac I, Cuny T, Bonneville JF, Dufour H, Weryha G, Beckers A, Touraine P, Brue T et al. MRI follow-up is unnecessary in patients with macroprolactinomas and long-term normal prolactin levels on dopamine agonist treatment. *European Journal of Endocrinology* 2017 **176** 323–328. (doi:10.1530/EJE-16-0897)

Table 1. Characteristics of the population at diagnosis

	Total Pop n=83	Controlled n=36	Uncontrolled n=47	P
Age at diagnosis (years)	50.1 +/- 12.1	54.4+/-10.6	46.8+/-12.3	0.004
Women (N %)	51(61.5%)	26 (72.2%)	25(53.2%)	0.06
Follow-up period (years)	5.0 +/-4.8	8.9+/-4.9	2.0+/-1.6	<0.0001
IGF1 at diagnosis (ULN)	283.7 +/-110.2 (n=79)	266.2+/-129.9 (n=34)	297+/-91.9 (n=45)	0.03
GH at diagnosis (ng/ml)	19.3 +/-25.6 (n=77)	12.5+/-16.5 (n=32)	24.1+/-29.7 (n=45)	0.03
Diameter of the adenoma at diagnosis (mm)	12.9 +/-4.7	11.9+/-4.8	13.6+/-4.5	0.03

The calculation of p is based on the comparison between controlled and uncontrolled groups. The data are expressed as an average (\pm SD).

Table 2. Hormonal and tumor changes during SMSa treatment

	Total Pop n=83	Controlled n=36	Uncontrolled n=47	p
IGF1 decrease in 3-6 months (%)	48.6+/-25.3 (n=78)	63.8+/-19.1 (n=34)	37+/-23.5 (n=44)	<0.0001
IGF1 last evaluation (ULN)	147.4 +/- 84.7	76+/-25.6	202.1+/-72.3	<0.0001
GH last evaluation (ng/ml)	3.1 +/-3.4 (n=77)	1.2+/-0.8	4.8+/-3.9 (n=41)	<0.0001
Height of adenoma last evaluated (mm)	10.7 +/-4.1	9.6+/-3.3	11.5+/-4.5	0.02
Decrease in adenoma height (mm)	2.2+/-3	2.4+/-3.5	2.1+/-2.6	0.9

The calculation of p is based on the comparison of controlled vs. uncontrolled groups.

The data are expressed as an average (SD).

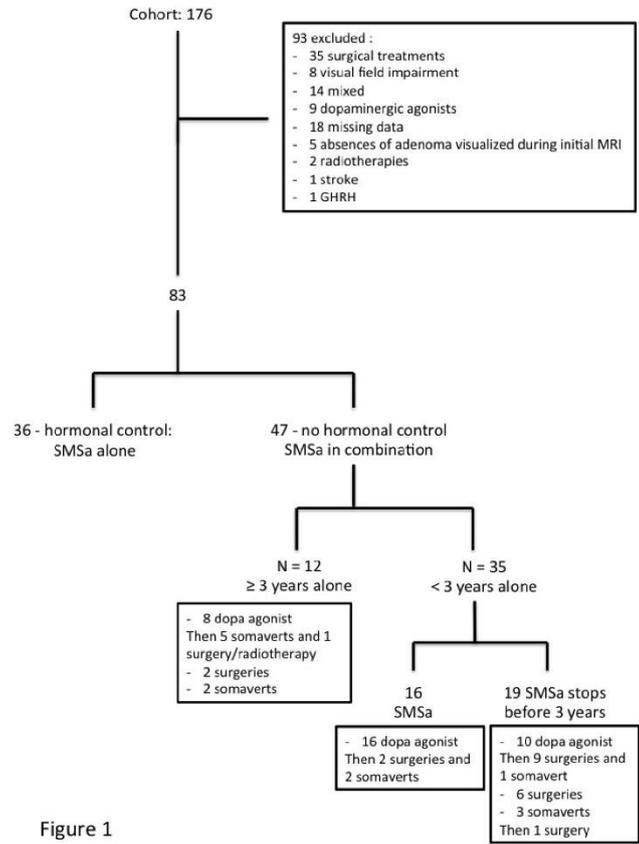


Figure 1

Figure 1

254x338mm (72 x 72 DPI)

Figure 2

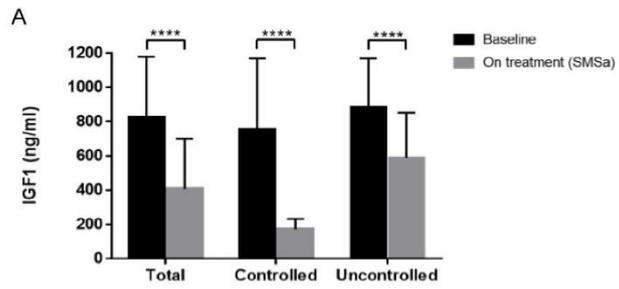


Figure 2A

254x338mm (72 x 72 DPI)

eje@bioscientifica.com

Figure 2
B

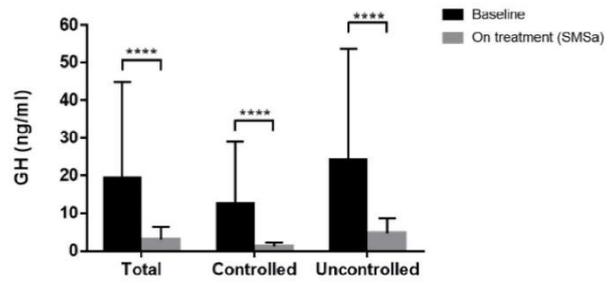


Figure 2B

254x338mm (72 x 72 DPI)

eje@bioscientifica.com

Figure 2

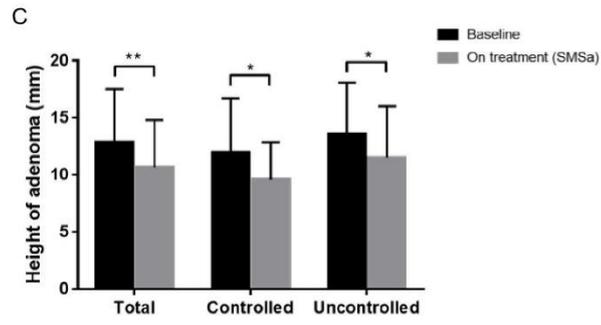


Figure 2C

254x338mm (72 x 72 DPI)

eje@bioscientifica.com

Figure 3

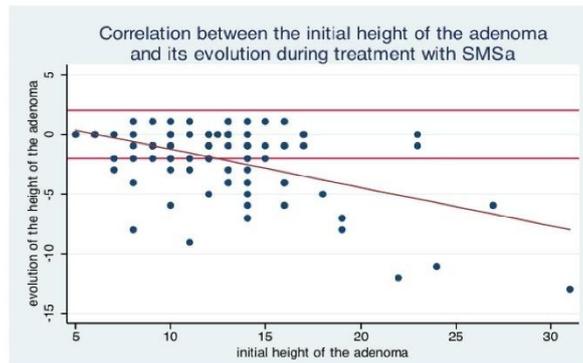


Figure 3

254x338mm (72 x 72 DPI)

eje@bioscientifica.com

Evaluation de l'intérêt de la surveillance par IRM hypophysaire des patients présentant une acromégalie traitée au long cours par analogues de la somatostatine de première génération.

RESUME EN FRANÇAIS :

L'objectif de ce travail est d'évaluer l'intérêt d'un suivi IRM régulier chez les patients atteints d'acromégalie, traités par analogues de la somatostatine (SMSa) de première génération. Dans cette étude monocentrique, rétrospective, ont été inclus 83 patients traités par SMSa en première intention (bras traitement primaire) et 27 ayant reçu les SMSa dans les suites d'une chirurgie hypophysaire (bras traitement secondaire). Dans le bras traitement primaire, la hauteur adénomateuse diminue significativement que les patients soient contrôlés (N=36) ou non (N=47) et aucune augmentation significative (>2mm) n'est objectivée. Dans le groupe traitement secondaire, la diminution de la hauteur adénomateuse est non significative mais une seule augmentation est observée et concerne un adénome ayant une présentation initiale particulière (apoplexie) et des signes histologiques d'agressivité.

La surveillance IRM chez les patients acromégaux traités par SMSa en première intention n'apparaît donc pas nécessaire, ce d'autant plus qu'un contrôle hormonal est obtenu, et semble peu utile suite à leur administration en période post-opératoire, sauf en présence de critères d'agressivité histologiques.

TITRE EN ANGLAIS : Interest of pituitary MRI follow-up in patients with acromegaly treated with long-term first generation somatostatin analogues.

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Médecine spécialisée clinique

MOTS-CLÉS : acromégalie, GH, IGF-1, analogues de la somatostatine, IRM, adénome, hypophyse, volume tumoral.

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Université Toulouse III-Paul Sabatier
Faculté de médecine Toulouse-Purpan,
37 Allées Jules Guesde 31000 Toulouse

Directrice de thèse : Docteur Solange GRUNENWALD