



## **Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)**

### **Acromégalie**

Argumentaire

**Centre de Référence des Maladies rares de l'Hypophyse  
(CRMR HYPO)**

**2021**

Cet argumentaire a été élaboré par le centre de référence des maladies rares de l'hypophyse. Il a servi de base à l'élaboration du PNDS Acromégalie.  
Le PNDS est téléchargeable sur le site du centre de référence  
<http://fr.ap-hm.fr/site/defhy>

# Sommaire

<b>Liste des abréviations .....</b>	<b>6</b>
<b>Préambule .....</b>	<b>7</b>
<b>Argumentaire .....</b>	<b>8</b>
<b>1 Introduction : définition et épidémiologie .....</b>	<b>8</b>
1.1 Définition	14
1.2 Principales études épidémiologiques	14
1.3 Incidence/ prévalence des formes particulières d'acromégalie	14
1.3.1 Micromégalie	14
1.3.2 Acromégalie par sécrétion ectopique de Growth Hormone-Releasing Hormone (GHRH)	15
1.3.3 Formes pédiatriques	15
1.3.4 Femme enceinte	15
1.4 Facteurs responsables d'acromégalie	15
1.4.1 Facteurs génétiques responsable d'acromégalie	15
1.4.2 Facteurs d'environnement	16
<b>2 Diagnostic et évaluation initiale.....</b>	<b>16</b>
2.1 Diagnostic clinique	25
2.1.1 Atteinte spécifique : le syndrome dysmorphique	25
2.1.2 Autres atteintes associées	26
2.2 Diagnostic biologique et imagerie	26
2.2.1 Diagnostic biologique	26
2.2.2 Imagerie	27
2.3 Diagnostic génétique	29
2.3.1 Familial Isolated Pituitary Adenomas (FIPA ; OMIM 605555)	29
2.3.2 La Néoplasie Endocrinienne Multiple de type 1 (NEM1 ; OMIM 131100)	29
2.3.3 La Néoplasie Endocrinienne Multiple de type 4 (NEM4 ; OMIM 610755)	30
2.3.4 Le Complexe de Carney (CNC1 ; OMIM 160980)	30
2.3.5 X-Linked Acrogigantism (X-LAG ; OMIM 300942)	30
2.3.6 Contexte clinique pour l'analyse génétique	30
2.4 Diagnostic anatomopathologique	31
<b>3 Prise en charge .....</b>	<b>32</b>
3.1 Traitements médicamenteux	67
3.1.1 Analogues de la somatostatine de première génération (octréotide, lanréotide)	67
3.1.2 Agonistes dopaminergiques	68
3.1.3 Analogue retard de la somatostatine de deuxième génération (Pasiréotide)	69
3.1.4 Antagoniste de l'hormone de croissance (Pegvisomant)	69
3.1.5 Autres approches médicamenteuses potentielles dans l'acromégalie	70
3.1.14	70
3.1.5.1. Les œstrogènes ou SERMs	70
3.1.5.2. Les traitements médicaux émergents	71
3.1.6 Modalités thérapeutiques médicamenteuses particulières	71
3.1.6.1 Les traitements associés	71
3.1.6.2 Le traitement médical préchirurgical	72
3.2 Traitements chirurgicaux	73
3.2.1 Introduction	73
3.2.2 Efficacité de la chirurgie, utilisée comme seul traitement	73
3.2.3 Efficacité de la chirurgie associée à un traitement médical	74
3.2.4 Complications de la chirurgie	75
3.2.5 Récidive après chirurgie	75
3.2.6 Deuxième chirurgie (réinterventions)	75
3.2.7 Indications de la chirurgie hypophysaire de l'acromégalie	76
3.3 Radiothérapie	76
3.3.1 Radiothérapie et radiochirurgie : principes et indications techniques idéales	76
3.3.2 Indications	77

3.3.3	Efficacité anti-sécrétoire et anti-tumorale	78
3.3.4	Effets indésirables de la radiothérapie hypophysaire	78
3.4	Education thérapeutique	78
<b>4</b>	<b>Suivi.....</b>	<b>79</b>
4.1	Suivi à long terme	121
4.1.1	Suivi à long terme après chirurgie	121
4.1.2	Suivi à long terme après radiothérapie	122
4.1.3	Traitement médical	123
4.2	Prise en charge et suivi des complications	124
4.2.1	Complications endocriniennes	124
4.2.2	Complications respiratoires et sommeil	124
4.2.3	Complications cardiovasculaire	126
4.2.4	Complications Maxillo-faciales	128
4.2.5	Complications rhumatologiques	130
4.2.6	Complications ophtalmologiques	133
4.2.7	Complications gastro-entérologiques	135
4.2.8	Complications métaboliques	137
4.2.9	Complications néoplasiques	138
4.2.10	Complications psychologiques et sociales	142
<b>5</b>	<b>Situations particulières .....</b>	<b>144</b>
5.1	Formes génétiques	154
5.1.1	Particularités diagnostiques et évolutives	154
5.1.2	Particularités dans le traitement (conduisant à modifier l'algorithme chirurgical, médical et/ou radiothérapie)	155
5.2	Tumeurs somatotropes agressives et carcinomes	156
5.2.1	Les carcinomes somatotropes	157
5.2.2	Les Traitements	157
5.3	Grossesse	158
5.3.1	Troubles des cycles et fertilité	158
5.3.2	Evolution des taux de GH/IGF-I pendant la grossesse	158
5.3.3	Influence de la grossesse sur la masse tumorale	159
5.3.4	Conséquences de l'acromégalie sur le déroulement de la grossesse, le fœtus et/ou le nouveau-né	159
5.3.5	Impact des traitements de l'acromégalie pendant la grossesse	159
5.3.6	En pratique : conduite à tenir en pré-conceptionnel	159
5.3.7	Conduite à tenir si le diagnostic d'acromégalie est établi pendant la grossesse	159
5.3.8	Quel suivi de grossesse chez une femme acromégale ?	160
5.3.9	Conclusion	160
5.4	Particularités pédiatriques dans l'acromégalie	160
5.4.1	Particularités diagnostiques	160
5.4.2	Particularités thérapeutiques	161
5.5	Transition Enfant/Adulte	162
5.5.1	Prise en charge diagnostique	162
5.5.2	Prise en charge thérapeutique	162
5.5.3	Prise en charge thérapeutique de l'insuffisance hypophysaire	162
5.5.4	Prise en charge thérapeutique des syndromes associés à l'acromégalie	163
5.5.5	Les enjeux au moment de la transition	163
<b>6</b>	<b>Rôle des associations de patients.....</b>	<b>163</b>
<b>Annexe 1.</b>	<b>Recherche documentaire et sélection des articles .....</b>	<b>165</b>
<b>Annexe 2.</b>	<b>Liste des participants .....</b>	<b>166</b>
<b>Annexe 3.</b>	<b>Diagnostic génétique.....</b>	<b>169</b>
<b>Annexe 4.</b>	<b>Médicaments disponibles dans l'acromégalie .....</b>	<b>173</b>

<b>Annexe 5. Indications chirurgicales dans les adénomes somatotropes en fonction de l'invasion du sinus caverneux (grade de Knosp).....</b>	<b>174</b>
<b>Références bibliographiques.....</b>	<b>175</b>

## Liste des abréviations

<i>AIP</i>	Aryl hydrocarbon receptor Interacting Protein
ALD	Affection de Longue Durée
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ARS	Agence Régionale de Santé
AS	analogues de la somatostatine
AS1G	analogues de la somatostatine de 1 <sup>ère</sup> génération
CCMR	Centre de Compétences Maladies Rares
CRMR	Centre de Référence Maladies Rares
ETP	Education thérapeutique du patient
FIPA	syndrome d'adénomes hypophysaires familiaux isolés (Familial Isolated Pituitary Adenoma)
GK	Gamma Knife
GH	« Growth Hormone », Hormone de Croissance
GHRH	Growth Hormone Releasing Hormone
HAS	Haute Autorité de Santé
HPO	Hyperglycémie Provoquée par voie Orale
IGF-I	Insulin-like Growth Factor -I
IMC	Index de Masse Corporelle
NEM1	Néoplasie Endocrinienne Multiple de type 1
PNDS	Protocole National de Diagnostic et de Soins
PRL	Prolactine
RT	Radiothérapie
SAOS	Syndrome d'apnées obstructives du sommeil
SERM	Modulateur Sélectif des Récepteurs aux Estrogènes
SFE	Société Française d'Endocrinologie
SSTR	Récepteur de la somatostatine

## Préambule

Le PNDS sur l'Acromégalie a été élaboré selon la « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS : [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)). Le présent argumentaire comporte l'ensemble des données bibliographiques analysées pour la rédaction du PNDS.

# Argumentaire

## 1 Introduction : définition et épidémiologie

**Nombre d'études recensées** avec les mots clés Acromegaly AND epidemiology/ definition/ prevalence / incidence: 115

**Nombre de publications retenues : 26**

Source Référence article	Objectif	Méthodologie Gradation	Populations et techniques (ou produits étudiées)	Résultats et commentaires
Chanson P, Arnoux A, Mavromati M, Brailly-Tabard S, Massart C, Young J, et al. J Clin Endocrinol Metab. 1 sept2016;101(9):3450-8. doi:10.1210/jc.2016-1257.	Etablir des données normatives pour six kits de dosage de l'IGF-I à partir d'un large échantillon aléatoire de la population générale adulte française.	Etude comparative (grade C)	Etude de cohorte transversale multicentrique, l'IGF-1 a été mesuré chez 911 adultes en bonne santé à l'aide de six immunodosages. La concordance entre les dosages a été évaluée à l'aide de diagrammes de Bland-Altman, ainsi qu'à l'aide du pourcentage de concordance observé et du coefficient de Kappa pondéré pour les SDS d'IGF-I catégorisés.	Les données normatives comprennent l'intervalle des valeurs données par les six dosages d'IGF-I en fonction du groupe d'âge et du sexe. Une formule pour le calcul du SDS est fournie. Bien qu'ils aient été obtenus dans la même population saine, les intervalles de référence des six kits commerciaux de dosage de l'IGF-1 présentaient des différences notables. La concordance entre les méthodes était modérée à bonne.
Gatto F, Trifirò G, Lapi F, Cocchiara F, Campana C, Dell'Aquila C, et al. Endocrine. sept 2018;61(3):533-41. doi:10.1007/s12020-018-1630-4.	Estimer l'incidence et la prévalence de l'acromégalie en Italie ainsi que l'impact des comorbidités et les taux d'hospitalisation par rapport à la population générale.	Etude rétrospective (grade C)	Étude épidémiologique rétrospective (de 2000 à 2014) et étude cas-témoins. Les données ont été extraites de la base de données Health Search Database (HSD) qui couvre à travers l'Italie une population de plus d'un million de patients. Elle comprend des informations sur les données démographiques et médicales des patients	Cette étude épidémiologique sur l'acromégalie, réalisée à partir d'une large base de données de médecins généralistes, a mis en évidence une prévalence de la maladie d'environ 7 cas pour 100 000 habitants. Globalement, l'incidence au cours de la période d'étude était de 0,31 pour 100 000 personnes par an. L'hypertension et le diabète de type II étaient les comorbidités les plus fréquemment associées à l'acromégalie (31,3 et 14,6 %, respectivement) avec un taux élevé d'hospitalisation.
Caputo M, Ucciero A, Mele C, De Marchi L, Magnani C, Cena T, et al. J Endocrinol Invest. avr2019;42(4):397-402. doi: 10.1007/s40618-018-0928-7	Estimer la prévalence et l'incidence de l'acromégalie dans la région du Piémont, en Italie.	Etude rétrospective (Grade C)	Etude menée au Piémont entre 2012 et 2016 sur les bases de données administratives de santé pour les patients acromégales de tout âge.	369 personnes (M = 146, F = 223) répondaient aux critères de l'étude. L'incidence globale était de 5,3 par million personnes/ an, et la prévalence de 83 cas par million d'habitants. L'âge moyen était de 50,9 ans. L'incidence et la prévalence étaient légèrement plus élevées chez les femmes. L'incidence spécifique à l'âge était similaire entre les sexes jusqu'à 39 ans et augmentait ensuite chez les hommes. La prévalence était plus élevée chez les femmes de 40 à 79 ans, et augmentait jusqu'à 79 ans dans les deux sexes.

## Argumentaire PND5 Acromégalie

<p>Burton T, Le Nestour E, Neary M, Ludlam WH. Pituitary. juin 2016;19(3):262-7. doi: 10.1007/s11102-015-0701-2.</p>	<p>Estimer l'incidence et la prévalence de l'acromégalie dans une vaste population américaine globale et répartie par âge, sexe et région géographique, en utilisant les données de 2008 à 2012.</p>	<p>Etude rétrospective (Grade C)</p>	<p>Les estimations d'incidence et de prévalence entre 2008 et 2012 ont été établies en fonction de l'âge (0-17, 18-44, 45-64, 65+ ans), du sexe (homme, femme) et de la région géographique américaine du plan de santé (Midwest, Nord-Est, Sud, Ouest). L'approche utilisée est basée sur les demandes de remboursement liée à l'acromégalie.</p>	<p>Cette étude a examiné 5 années de données récentes pour estimer l'incidence et la prévalence de l'acromégalie dans une grande population géographiquement diversifiée. Les taux d'incidence étaient en moyenne plus élevés que les taux publiés en dehors des États-Unis (11 contre 3,3 par an), mais les estimations de prévalence étaient conformes aux rapports précédents. L'incidence et la prévalence augmentaient toutes deux avec l'âge, ne différaient pas entre les hommes et les femmes, et variaient légèrement selon la région géographique.</p>
<p>Placzek H, Xu Y, Mu Y, Begelman SM, Fisher M. J Manag Care Spec Pharm. déc 2015;21(12):1106-14. doi: 10.18553/jmcp.2015.21.12.1106.</p>	<p>Déterminer le fardeau clinique et économique de l'acromégalie en utilisant les données de réclamations administratives aux États-Unis et estimer les comorbidités les plus fréquentes ainsi que les coûts des soins de santé liées à l'acromégalie.</p>	<p>Etude observationnelle restrospective (Grade C)</p>	<p>Cette étude de cohorte rétrospective et observationnelle a utilisé les données de réclamations administratives de la base de données de recherche intégrée HealthCore. Les résultats évalués comprenaient la prévalence du diagnostic d'acromégalie et l'incidence des nouveaux diagnostics d'acromégalie pendant la période d'étude (1er janvier 2008-31 juillet 2013), les comorbidités liées à l'acromégalie et l'utilisation de la pharmacothérapie.</p>	<p>Au total, 757 patients d'acromégales répondaient aux critères de sélection de cette étude, avec un âge moyen de 49,3 ans. La prévalence de l'acromégalie était de 41,7 cas/million. L'incidence était de 15,0, 13,3 et 9,5 cas par million en 2009, 2010 et 2011, respectivement. Les principales comorbidités liées à l'acromégalie étaient l'hypertension, le diabète, l'hypothyroïdie, l'arthropathie/arthralgie/synovite et l'apnée du sommeil. 51 % des patients ont utilisé un traitement pharmacologique lié à l'acromégalie, les plus courants étant la cabergoline et l'octréotide. 18,8 % de la population étudiée a dû être hospitalisée au cours des 12 mois, probablement en raison des comorbidités.</p>
<p>Aikaterini Lavrentaki, Alessandro Paluzzi, John A. H. Wass, Niki Karavitaki. Pituitary. 2017 Feb;20(1):4-9. doi:10.1007/s11102-016-0754-x.</p>	<p>Analyser systématiquement le profil épidémiologique de l'acromégalie</p>	<p>Revue de la littérature</p>	<p>Le profil épidémiologique de l'acromégalie sur la base d'études de population récemment publiées dans diverses zones géographiques</p>	<p>La prévalence totale varie entre 2,8 et 13,7 cas pour 100 000 personnes et les taux d'incidence annuels varient entre 0,2 et 1,1 cas / 100 000 personnes. Au moment de la détection, la plupart des tumeurs sont des macroadénomes pouvant être liés à des retards diagnostiques et poser des défis dans la prise en charge chirurgicale.</p>
<p>Day PF, Loto MG, Glerean M, Picasso MFR, Lovazzano S, Giunta DH. Arch Endocrinol Metab. déc 2016;60(6):554-61. doi: 10.1590/2359-3997000000195.</p>	<p>Estimer le taux d'incidence et la prévalence des adénomes hypophysaires associés à un dysfonctionnement endocrinien et/ou à un effet de masse dans la zone urbaine et suburbaine de la ville de Buenos Aires.</p>	<p>Etude rétrospective (Grade C)</p>	<p>Etude de cohorte ouverte rétrospective a été menée, du 1er janvier 2003 au 1er janvier 2014. Les taux d'incidence ont été standardisés à la population standard (RSI). La prévalence a été estimée au 1er janvier 2014.</p>	<p>Le RSI global était de 7,39/100 000/an significativement plus élevé chez les femmes. En ce qui concerne la taille des tumeurs, 61,4 % étaient des microadénomes, et l'âge moyen au moment du diagnostic était de 46,4 ans. Les prolactinomes avaient le RSI le plus élevé, suivis par l'acromégalie et les adénomes non fonctionnels. Le taux de prévalence global était de 97,76/100 000. Les prolactinomes avaient la</p>

## Argumentaire PND5 Acromégalie

				prévalence la plus élevée, suivis par les NFA, les Acro et les CD.
Holdaway IM, Rajasoorya C. juin 1999;2(1):29-41. doi:10.1023/a:1009965803750.	Epidémiologie de l'acromégalie	Revue de la littérature	Le profil épidémiologique de l'acromégalie	L'acromégalie est la conséquence d'un excès de GH, dû dans la majorité des cas à un adénome hypophysaire, et se produisant avec une prévalence de 60/ million et une incidence de 3-4 par million par an. Les hommes et les femmes semblent être touchés de manière égale, l'âge moyen de 44 ans. La variable pronostique la plus importante semble être la concentration sérique de GH atteinte par le traitement, avec un consensus croissant sur le fait qu'elle doit être < 2,5 ug/L (5 mU/L) pour obtenir la guérison de l'affection.
Bengtsson B-åKe, Edén S, Ernest I, Odén A, SjöGren B.. Acta Med Scand. 24 avr 2009;223(4):327-35.doi: 10.1111/j.09546820.1988.tb15881.x	Estimer l'incidence et la prévalence de l'acromégalie chez 166 cas d'acromégalie diagnostiqués entre 1955 and 1984 en Suède.	Etude rétrospective (Grade C)	En 1985, une enquête de suivi a été réalisée sur tous les patients atteints d'acromégalie (n = 166, 89 femmes et 77 hommes) vus sur une période de 30 ans (1955-1984) dans l'unité d'endocrinologie, centre de référence pour la région occidentale de la Suède.	A la fin de 1984, la prévalence de la maladie était de 6,9 pour 100000 habitants, l'incidence moyenne par an était de 3,3 par million de personnes. L'âge moyen au diagnostic était de 46,3 ans et au décès de 64,1 ans. Environ un tiers des patients (50/153, ont survécu pendant plus de 25 ans. La mortalité était cependant plus élevée que dans la population générale.
Dal J, Feldt-Rasmussen U, Andersen M, Kristensen LØ, Laurberg P, Pedersen L, et al. Eur J Endocrinol. Sept2016;175(3):181-90 . doi: 10.1530/EJE-16-0117.	Evaluer l'incidence, la prévalence, les complications et la mortalité de l'acromégalie dans une étude de cohorte basée sur la population.	Etude de cohorte rétrospective (Grade C)	Les cas incidents d'acromégalie au Danemark (1991-2010) ont été identifiés à partir des registres de santé et validés par l'examen des dossiers.	Le taux d'incidence annuel et l'âge moyen de diagnostic sont restés stables. La prévalence en 2010 était de 85 cas/million. Les patients présentaient un risque accru de diabète sucré, d'insuffisance cardiaque, de thromboembolie veineuse, d'apnée du sommeil et d'arthropathie. Le risque de complication était également accru avant le diagnostic d'acromégalie. Le risque de mortalité globale était élevé mais n'était pas influencé par la modalité de traitement.
Crisafulli S, Luxi N, Sultana J, Fontana A, Spagnolo F, Giuffrida G, et al. Eur J Endocrinol. 1 juill2021;185(2):251-63. doi: 10.1530/EJE-21-0216.	Fournir une revue systématique et une méta-analyse de l'épidémiologie mondiale de l'acromégalie et d'évaluer la qualité des rapports des études identifiées.	Méta-analyse (Grade A)	Recherche dans les bases de données MEDLINE, EMBASE et The Cochrane Library les études évaluant l'épidémiologie de l'acromégalie depuis leur création jusqu'au 31 janvier 2020. Les estimations groupées de prévalence et d'incidence ont été obtenues en effectuant une méta-analyse à effets aléatoires.	Au total, 32 études ont été incluses dans l'examen systématique, et 22 d'entre elles ont été incluses dans la méta-analyse. La prévalence combinée de l'acromégalie était de 5,9 pour 100 000 personnes, tandis que le taux d'incidence était de 0,38 cas pour 100 000 personnes-années. Pour la prévalence et le taux d'incidence, une hétérogénéité considérable entre les études a été constatée. La qualité des rapports d'études a été jugée moyenne pour 20 études et

## Argumentaire PND5 Acromégalie

				faible pour 12 études.
Petrossians P, Daly AF, Natchev E, Maione L, Blijdorp K, Sahnoun-Fathallah M, et al. Endocr Relat Cancer. oct 2017;24(10):505-18.doi: 10.1530/ERC-17-0253	Evaluer le profil des patients acromégales au moment du diagnostic et du suivi à long terme dans plusieurs centres de prise en charge	Etude retrospective (Grade C)	Database LAS (The Liège Acromegaly Survey) pour tous les patients acromégales diagnostiqués entre 30 September, 2012, et le 1 January, 2015. La population étudiée se composait de 3173 patients atteints d'acromégalie provenant de dix pays dont 54,5% étaient des femmes.	Les hommes étaient plus jeunes que les femmes au moment du diagnostic. Le délai médian entre les premiers symptômes et le diagnostic était de 2 ans plus long chez les femmes. Les âges au moment du diagnostic et des premiers symptômes ont augmenté de manière significative au fil du temps. Les tumeurs étaient plus grandes chez les hommes que chez les femmes ; la taille et l'invasion des tumeurs étaient inversement liées à l'âge du patient. La GH était inversement liée à l'âge dans les deux sexes.
Tjörnstrand A, Gunnarsson K, Evert M, Holmberg E, Ragnarsson O, Rosén T, et al. Eur J Endocrinol. oct 2014;171(4):519-26.doi: 10.1530/EJE-14-0144.	Evaluer le taux d'incidence standardisé des adénomes hypophysaires dans l'ouest de la Suède.	Etude retrospective (Grade C)	Patients adultes diagnostiqués avec des adénomes hypophysaires entre 2001-2011 en Suède.	L'incidence totale pour les adénomes hypophysaires était de 3,9/100 000. Elle augmentait avec l'âge chez les hommes, tandis que chez les femmes, elle atteignait un pic entre 25 et 34 ans, principalement en raison des prolactinomes. Les adénomes non fonctionnels étaient les plus fréquents, suivis des prolactinomes, de l'acromégalie, de la maladie de Cushing et des adénomes à TSH.
Raappana A, Koivukangas J, Ebeling T, Pirilä T. J Clin Endocrinol Metab. Sept 2010;95(9):4268-75.doi: 10.1210/jc.2010-0537	Décrire l'incidence spécifique à l'âge et au sexe de tous les sous-groupes d'adénomes hypophysaires.	Etude retrospective (Grade C)	Patients avec adénomes hypophysaires diagnostiqués de 1992 à 2007 dans le nord de la Finlande (NFi).	Les prolactinomes avaient l'incidence la plus élevée (2,2 pour 100 000), suivis par les adénomes non fonctionnels (1,0), sécrétant de la GH (0,34), sécrétant de l'ACTH (0,17) et sécrétant de la TSH (0,03)
Daly AF, Rixhon M, Adam C, Dempegioti A, Tichomirowa MA, Beckers A. J Clin Endocrinol Metab. 1déc2006;91(12):4769-75. doi: 10.1210/jc.2006-1668	Mesurer la prévalence des adénomes hypophysaires cliniquement pertinents dans une population bien définie.	Etude retrospective (Grade C)	Etude transversale, réalisée dans trois régions de la province de Liège, en Belgique, afin de mesurer la prévalence des adénomes hypophysaires au 30 septembre 2005	La prévalence moyenne était de 94 +/- 19,3 cas pour 100 000 habitants; avec un âge moyen au moment du diagnostic de 40,3 ans. 42,6 % avaient des macroadénomes et 55,9 % ont été opérés. Les prolactinomes représentaient 66 % du groupe, les autres ayant des tumeurs non sécrétantes (14,7 %), des somatotropinomes (13,2 %), la maladie de Cushing (5,9 %), 20,6 % avaient un hypopituitarisme.
Maione L, Chanson P. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. avr2019;33(2):101264. doi: 10.1016/j.beem.2019.02.001.	Collecte systématique de données, partage des connaissances, standardisation des pratiques médicales pour des soins optimaux	Revue de la littérature	Des données concernant 19 registres nationaux d'acromégalie sont disponibles, impliquant plus de 16 000 patients.	L'âge moyen du diagnostic est de 45,2 ans et semble stable dans le temps. Un macroadénome est trouvé dans 75% des cas. La proportion de patients opérés (>80%) n'a pas évolué dans le temps. En revanche, le recours à la radiothérapie a diminué tandis que le recours au traitement médical a augmenté. Si l'on se base sur les taux d'IGF-I,

## Argumentaire PND5 Acromégalie

				l'acromégalie est contrôlée chez 61,3% des patients. Les comorbidités les plus signalées sont l'hypertension artérielle et le diabète.
Mestron A, Webb S, Astorga R, Benito P, Catala M, Gaztambide S, et al. Eur J Endocrinol. 1 oct 2004;439-46. doi: 10.1530/eje.0.1510439.	Entreprendre une étude épidémiologique multicentrique reflétant l'acromégalie en Espagne.		Déclaration volontaire des données sur les patients atteints d'acromégalie dans une base de données en ligne, par le médecin traitant.	1 219 patients (60,8 % de femmes) dont l'âge moyen au diagnostic de 45 ans ; la prévalence était de 36 c.p.m; 81% de ces patients opérés, 45% ont reçu une radiothérapie et 65% ont reçu un traitement médical. Des guérisons ont été observées chez 40,3% après chirurgie et 28,2% après radiothérapie. L'hypertension, le diabète sucré, l'hypopituitarisme, le goitre, le syndrome du canal carpien et l'apnée du sommeil ont été signalés comme les morbidités les plus fréquentes.
Dimaraki EV, Jaffe CA, DeMott-Friberg R, Chandler WF, Barkan AL. J Clin Endocrinol Metab. août2002;87(8):3537-42. doi: 10.1210/jcem.87.8.8658	Diagnostiquer des patients atteints d'acromégalie cliniquement active avec des taux plasmatiques d'IGF-I anormalement élevés.	Etude retrospective (Grade C)	16 patients (6 femmes et 10 hommes) diagnostiqués entre 1996 et 2000 qui présentaient des symptômes cliniques et des signes d'acromégalie, des taux plasmatiques d'IGF-I élevés mais des taux plasmatique de GH normaux	Les critères de GH plasmatique pour le diagnostic et le suivi de l'acromégalie doivent être redéfinis. Il est important de poser le diagnostic d'acromégalie chez ces patients car la normalisation de l'IGF-I plasmatique, même en présence de taux de GH apparemment normaux, entraîne une amélioration de la morbidité et, espérons-le, de la mortalité de l'acromégalie.
Espinosa de los Monteros AL, Sosa-Eroza E, Gonzalez B, Mendoza V, Mercado M. J Clin Endocrinol Metab. 1oct2018;103(10):3919-24. doi: 10.1210/jc.2018-01113.	Évaluer la prévalence, le spectre clinique et le résultat thérapeutique de l'acromégalie avec une GH normale au moment du diagnostic.	Etude retrospective (Grade C)	Patients atteints d'acromégalie diagnostiqués et traités dans les services d'endocrinologie au Mexique entre 1990 et 2017.	Sur la cohorte de 528 patients atteints d'acromégalie, la fréquence des symptômes, signes et comorbidités étaient similaires dans les quatre groupes de patients. Les taux de réussite chirurgicale étaient similaires entre les patients des groupes 1 (53,8 %), 2 (54,1 %) et 3 (36,9 %), alors que seuls 13,3 % des patients du groupe 4 ont obtenu une rémission.
Butz LB, Sullivan SE, Chandler WF, Barkan AL. Pituitary. déc 2016;19(6):547- 51.doi: 10.1007/s11102-016-0735-0.	Mettre à jour les données relatives aux patients atteints d'acromégalie.	Etude retrospective (Grade C)	157 patients atteints d'acromégalie ayant subi une résection d'un adénome hypophysaire somatotrope entre 2001 et 2015	La prévalence globale des patients acromégales avec des niveaux de GH «normaux», définis comme GH <4,7 ng/mL, était de 31%. Les microadénomes étaient plus élevées dans le groupe avec GH "normale" que dans le groupe avec GH élevée.
Ribeiro-Oliveira A, Faje AT, Barkan AL. Eur J Endocrinol. janv 2011;164(1):17-22. doi: 10.1530/EJE-10-0744	Evaluer la performance de l'HGPO chez les patients souffrant d'acromégalie et de taux de GH variables.	Etude retrospective (Grade C)	40 adultes acromégales non traitées, récemment diagnostiqués avec taux élevés d'IGF1 ont été étudiés. Prélèvement de GH toutes les 10 minutes pendant 24 heures, suivi d'une HGPO entre 1996 et 2002.	Les données montrent que la suppression de la GH par le glucose dans l'acromégalie est fonction du degré d'hypersécrétion de GH et que l'HGPO n'a qu'une valeur diagnostique limitée chez les patients présentant une acromégalie biochimiquement active mais une production de GH légèrement accrue.

## Argumentaire PND5 Acromégalie

<p>Garby L, Caron P, Claustrat F, Chanson P, Tabarin A, Rohmer V, et al. J Clin Endocrinol Metab. 1juin2012;97(6):2093-104. doi: 10.1210/jc.2011-2930</p>	<p>Identifier des cas de sécrétion ectopique de GHRH présentant une acromégalie entre 1983 et 2008.</p>	<p>Etude retrospective (Grade C)</p>	<p>Registre du seul laboratoire réalisant des dosages plasmatiques de GHRH en France. Vingt et un patients âgés de 14 à 77 ans ont été identifiés dans 12 hôpitaux français.</p>	<p>La tumeur neuroendocrine primaire a été identifiée pour 20 des 21 patients (12 pancréatiques, sept bronchiques, un appendiculaire). Aucune corrélation n'a été trouvée entre les taux de GHRH et le site ou la taille de la tumeur ou l'existence de métastases. L'identification d'une augmentation du taux plasmatique de GHRH pendant le suivi était un indicateur précis de récurrence.</p>
<p>Beckers A, Petrossians P, Hanson J, Daly AF. Nat Rev Endocrinol. déc 2018;14(12):705-20. doi: 10.1038/s41574-018-0114-1</p>	<p>Déterminer les causes et conséquences du gigantisme hypophysaire</p>	<p>Revue de la littérature</p>	<p>Patients atteints de gigantisme hypophysaire.</p>	<p>Près de 50% des patients atteints de gigantisme hypophysaire ont une cause génétique sous-jacente connue. Un diagnostic précoce et une orientation rapide vers un traitement efficace semblent améliorer les résultats chez les patients atteints de gigantisme hypophysaire.</p>
<p>Hannon AM, O'Shea T, Thompson CA, Hannon MJ, Dineen R, Khattak A, et al. Eur J Endocrinol. avr 2019;180(4):K21-9. doi: 10.1530/EJE-18-0688.</p>	<p>Présenter une série de cas de 17 grossesses chez 12 femmes atteintes d'acromégalie.</p>	<p>Etude retrospective (Grade C)</p>	<p>Etude irlandaise où 12 femmes atteintes d'acromégalie avaient mené leur grossesse à terme entre 1995 et 2017.</p>	<p>Aucune patiente n'a développé de nouvelles anomalies du champ visuel, ou des symptômes suggérant une expansion tumorale pendant la grossesse. 15 bébés en bonne santé sont nés à terme. La pression artérielle est restée dans les limites normales pour le reste des grossesses. Le diabète gestationnel ne s'est développé dans aucune des grossesses.</p>
<p>Jallad RS, Shimon I, Fraenkel M, Medvedovsky V, Akirov A, Duarte FH, et al. Clin Endocrinol (Oxf). juin2018;88(6):896-907. doi: 10.1111/cen.13599</p>	<p>Évaluer l'issue des grossesses dans une large cohorte de femmes atteintes d'acromégalie.</p>	<p>Etude retrospective (Grade C)</p>	<p>31 grossesses chez 20 patientes d'une cohorte de 293 patientes avec acromégalie de 3 centres.</p>	<p>27 grossesses ont donné lieu à une progéniture saine, et 4 ont abouti à un avortement. 15 cas ont été suivis pendant la grossesse sans aucun traitement médical ou chirurgical, et 13 d'entre eux ont présenté des taux d'IGF-1 normaux. Il n'y a eu aucun décès maternel ou néonatal. Deux cas de malformations congénitales et un cas de macrosomie fœtale ont été observés. Une césarienne a été pratiquée dans seize cas.</p>
<p>Dias M, Boguszewski C, Gadelha M, Kasuki L, Musolino N, Vieira JGH, et al. Eur J Endocrinol. févr2014;170(2):301-10. doi:10.1530/EJE-13-0460.</p>	<p>Evaluer l'interaction entre l'acromégalie et la grossesse à travers des données prospectives</p>	<p>Etude retrospective (Grade C)</p>	<p>Dix grossesses chez huit patients atteints d'acromégalie ont été incluses selon les critères suivants : diagnostic antérieur de l'acromégalie ; et de l'acromégalie active avant la grossesse.</p>	<p>La prévalence de l'IGF1 contrôlé a augmenté de manière significative, passant de 2/10 (20 semaines) à 9/10 (30 semaines) .Lorsque la maladie est non contrôlée avant la grossesse, elle peut présenter un risque plus élevé de diabète et d'hypertension.</p>

## 1.1 Définition

L'acromégalie regroupe l'ensemble des manifestations cliniques induites par une exposition chronique à un excès endogène d'hormone de croissance (GH). La majorité est liée à une production primitive de GH par un adénome hypophysaire. Quelques cas exceptionnels sont rapportés à une production de GHRH (growth hormone releasing hormone) par une tumeur neuroendocrine. Non traitée, l'acromégalie induit une surmortalité et une morbidité significative, notamment cardiovasculaire et tumorale. Son diagnostic, essentiellement clinique, demeure délicat avec un retard non négligeable entre les premiers symptômes et la confirmation diagnostique (environ 5 ans).

## 1.2 Principales études épidémiologiques

Au cours des dernières décennies, les critères biologiques diagnostiques de l'acromégalie ont évolué, avec un abaissement des seuils diagnostiques de GH et un affinement de l'interprétation des concentrations d'IGF-I en fonction de l'âge et du sexe d'une part, et des techniques de dosage d'autre part (1). De ce fait, le nombre de cas diagnostiqués a augmenté (2), au profit de formes cliniques moins sévères.

L'incidence de la maladie est désormais estimée entre 3 et 15 cas par million d'habitants et par an (3–7), alors qu'elle était estimée entre 3 et 4 dans les études plus anciennes (8,9). La prévalence dans différentes études rétrospectives menées depuis 2000 serait de 70 à 140 cas par million d'habitants en Europe (2,3,10) tandis qu'elle est de l'ordre de 40 à 80 dans deux études américaines (4,5). Une méta-analyse publiée en 2021 (11) a montré que l'incidence de l'acromégalie variait selon les études et la valeur médiane retenue était de 3,8 par million d'habitants par an et que la prévalence est estimée à 59 cas par million d'habitants (11).

Une légère prédominance féminine est fréquemment constatée, surtout avant 65 ans (2–5,12), mais il n'y a pas de différence d'incidence, d'âge au diagnostic ou de taille de l'adénome entre les hommes et les femmes (6,10). L'âge moyen de diagnostic est de 50 ans mais la prévalence augmente avec l'âge (3,4). Lorsque l'acromégalie est découverte à un âge plus jeune, la maladie est souvent plus marquée d'un point de vue biologique (IGF-I et nadir de GH sous hyperglycémie provoquée par voie orale (HPO)) avec un macro-adénome plus volumineux et potentiellement plus agressif (10,12).

L'acromégalie représente 9% des adénomes hypophysaires. Il s'agit de la 3<sup>ème</sup> cause d'adénome hypophysaire, après les adénomes non sécrétants et les prolactinomes (13–15). Dans 75% des cas l'acromégalie est en lien avec un macro-adénome (13,14,16,17). Les comorbidités les plus fréquentes sont le diabète (15%) et l'hypertension (30% des cas), suivies par l'hypothyroïdie, les arthropathies et le syndrome d'apnée du sommeil (2,5).

## 1.3 Incidence/ prévalence des formes particulières d'acromégalie

### 1.3.1 Micromégalie

Le concept dit de « micromégalie » est né de la discordance entre un phénotype clinique évocateur d'acromégalie associé à des concentrations d'IGF-I élevées en regard de concentrations de GH normales (18). La plupart des patients avec ce profil biologique (19,20) ont un phénotype clinique et des co-morbidités similaires à celles observées dans le groupe « classique » avec GH et IGF-I élevées, suggérant qu'il ne s'agit pas d'une maladie débutante. On notera cependant que ces publications sont chacune basées sur des normes de concentration en GH qui ne sont plus d'actualité aujourd'hui (freinage à l'HPO < 2 ng/mL ou GH moyenne sur 24 h normale si inférieure à 4,7 ng/ml). Il existe des cas bien documentés de micromégalie avec nadir GH < 0.4 µg/L à l'HGPO (19,21).

L'étude rétrospective mexicaine (19), portant sur 528 patients acromégales, montre une prévalence de 3% chez des sujets plus âgés, avec une légère prédominance masculine, l'étude américaine (20) une prévalence de 31% chez 157 patients, avec dans les 2 cas une majorité de micro-adénomes (64 à 75%), en comparaison aux acromégalies « classiques ». Cette population « IGF-I élevée + GH normale » peut être considérée comme un état de transition d'un adénome

somatotrope silencieux vers un adénome somatotrope classique. La littérature a montré que l'intensité des signes cliniques de l'acromégalie est plus corrélée aux concentrations d'IGF-I qu'aux concentrations de GH avec en cas de normalisation de l'IGF-I une amélioration clinique significative. La GH apparaît comme le reflet de l'activité sécrétoire de la tumeur tandis que l'IGF-I est le reflet de l'activité biochimique de la maladie.

### 1.3.2 Acromégalie par sécrétion ectopique de Growth Hormone-Releasing Hormone (GHRH)

L'acromégalie par sécrétion ectopique de GHRH est très rare avec moins de 100 cas rapportés dans la littérature. L'excès de GHRH peut provenir d'une tumeur hypothalamique (hamartome, choristome, gliome) ou d'une tumeur extra-hypothalamique : tumeur endocrine pancréatique souvent volumineuse ou carcinoïde pulmonaire (70% des cas) qui doivent faire évoquer une NEM1, phéochromocytome ou tumeur carcinoïde digestive (moins de 5% des cas). L'hypophyse est soit normale, soit hyperplasique et parfois pseudo-adénomateuse. On observe très souvent une hyperprolactinémie associée. D'authentiques adénomes somatotropes ont été décrits, associés à des gangliocytomes hypothalamiques sécrétant de la GHRH mais ces descriptions restent exceptionnelles. Malgré sa rareté, une acromégalie par sécrétion ectopique de GHRH peut être évoquée surtout si la tumeur primitive est connue, ce qui est le cas chez 40 % des patients. Dans l'étude rétrospective lyonnaise portant sur 21 cas d'acromégalie paranéoplasique, les patients avaient tous un taux de GHRH supérieur à 250 ng/ml (normale <30), conférant à cette valeur seuil une excellente spécificité (22).

### 1.3.3 Formes pédiatriques

Le gigantisme, ou acromégalo-gigantisme, forme pédiatrique de l'acromégalie, est lié à une hypersécrétion de GH survenant avant la puberté lorsque les cartilages de croissances ne sont pas encore soudés, ce qui entraîne une grande taille. La prévalence est de 3 à 8 cas par million d'enfants < 17 ans (4). Il existerait une prédominance masculine dans l'acromégalo-gigantisme. Cinquante pour cent des gigantismes ont une origine génétique connue (notamment gène *AIP* 30 %, X-LAG 10%) (23).

### 1.3.4 Femme enceinte

Les grossesses chez les patientes atteintes d'acromégalie sont peu fréquentes compte tenu de la rareté de la maladie, de l'âge moyen au diagnostic élevé (40-50 ans) et de l'infertilité qui peut être secondaire à plusieurs mécanismes : un hypogonadisme central, une hyperprolactinémie et un syndrome des ovaires polykystiques. Il existe seulement quelques cas rapportés dans la littérature ou de petites séries. Une revue récente de la littérature collige 147 grossesses (24–26).

## 1.4 Facteurs responsables d'acromégalie

### 1.4.1 Facteurs génétiques responsable d'acromégalie

Cinq à 10% des adénomes hypophysaires sont d'origine familiale. La survenue d'une acromégalie avant 30 ans (et a fortiori d'un acromégalogigantisme), avec une présentation d'un volumineux adénome résistant au traitement, une présentation syndromique (autre tumeur endocrine associée) ou une histoire familiale (antécédents familiaux d'adénome hypophysaire) doivent faire rechercher la présence d'une anomalie génétique (recommandations du groupe d'oncogénétique des tumeurs endocrines TENGEN).

Dans l'acromégalie avec gigantisme, une mutation du gène *AIP* est retrouvée chez 30% des patients, un syndrome de X-Lag (une microduplication de l'X) chez 10% d'entre eux, un syndrome de McCune Albright (syndrome en mosaïque non héréditaire) chez 5 %, une NEM1 chez 1% et un complexe de Carney chez 1% des patients. De manière plus rare une acromégalie peut survenir en cas de néoplasie endocrinienne multiple de type 4. Les acromégalies associées à une mutation génétique sont préférentiellement des formes agressives et résistantes aux traitements par analogues de la somatostatine.

### 1.4.2 Facteurs d'environnement

Des facteurs d'environnement ont été suspectés compte tenu d'une prévalence régionale variable au sein d'un même pays (2–4,17). Les déterminants n'en sont pas précisément connus.

## 2 Diagnostic et évaluation initiale

**Nombre d'études recensées** avec les mots clés Acromegaly AND diagnosis/ gigantism/ Clinical features/ MRI/ genetics/ classification : 392

**Nombre de publications retenues : 46**

Source Référence article	Objectif	Méthodologie Gradation	Populations et techniques (ou produits étudiées)	Résultats et commentaires
Colao A, Grasso LFS, Giustina A, Melmed S, Chanson P, Pereira AM, et al. doi:10.1038/s41572-019-0071-6.	Passer en revue les principaux aspects de l'acromégalie, notamment les avancées scientifiques pour améliorer le contrôle de la maladie.	Revue de la littérature	Patients acromégales	Elargissement des connaissances sur la pathogenèse de l'acromégalie, amélioration dans la prise en charge de la maladie et les nouvelles thérapies médicales disponibles et en cours de développement.
Kreitschmann-Andermahr I, Siegel S, Kleist B, Kohlmann J, Starz D, Buslei R, et al. Pituitary. juin 2016;19(3):268-76. doi:10.1007/s11102-015-0702-1.	Evaluer le processus de diagnostic, la mise en œuvre du traitement et les changements dans la situation de vie des patients atteints d'acromégalie, en se concentrant sur les différences spécifiques au sexe	Grade C	165 patients atteints d'acromégalie interrogés sur le diagnostic et l'utilisation des soins de santé au moyen d'une enquête postale standardisée comprenant des questions sur les symptômes d'acromégalie ressentis avant le diagnostic, le nombre et la spécialité des médecins consultés, le délai de diagnostic et le suivi.	Le diagnostic a duré 2,9 ans, pendant lesquels 3,4 médecins ont été consultés. Les femmes ont attendu plus longtemps que les hommes pour obtenir le bon diagnostic, et ont consulté plus de médecins au cours du processus. Chez 48,5 % des patients, l'acromégalie a été diagnostiquée par un endocrinologue. La durée globale de la maladie, depuis l'apparition des symptômes jusqu'à la dernière intervention chirurgicale, était de 5,5 ans, sans différence entre les sexes. Un changement de statut professionnel était l'événement le plus fréquemment rapporté après le diagnostic et un quart des patients ont déclaré que la maladie avait changé leur vie.
Vilar L, Vilar CF, Lyra R, Lyra R, Naves LA. Pituitary. févr 2017;20(1):22-32. doi:10.1007/s11102-016-0772-8.	Passer en revue les caractéristiques cliniques de l'acromégalie au moment du diagnostic.	Revue de la littérature	Patients acromégales	L'acromégalie touche aussi bien les hommes que les femmes et l'âge moyen au moment du diagnostic varie entre 40 et 50 ans (jusqu'à 5% des cas < 20 ans). En raison de son apparition insidieuse et

				de sa lente progression, l'acromégalie est souvent diagnostiquée cinq à plus de dix ans après son apparition.
Ketha H, Singh RJ. <i>Methods</i> San Diego Calif. 15 juin 2015;81:93-8. doi: 10.1016/j.ymeth.2015.04.029.	Définir les tests cliniques disponibles et sur l'utilité clinique de l'évaluation quantitative de l'IGF1	Revue de la littérature	méthodologie de dosage utilisée pour quantifier l'IGF1	La quantification de l'IGF1 à l'aide de diverses plateformes de dosage, notamment l'immunodosage, la LC-MS/MS et la LC-HRAMS a été détaillée.
Kos S, Cobbaert CM, Kuijper TM, Oostdijk W, Hannema SE, Wit JM, et al. <i>Eur J Endocrinol.</i> nov 2019;181(5):L1-4. doi: 10.1530/EJE-19-0458	Discuter de la relation entre les performances analytiques des tests d'IGF-1 et les performances cliniques acceptables.	Grade C	l'interprétation des résultats de l'IGF-1 et le calcul du score de déviation standard de l'IGF-1.	Il est nécessaire de poursuivre la normalisation pour pouvoir comparer les SDS d'IGF-1 entre laboratoires. L'avis de l'expert en endocrinologie, le contexte clinique et la connaissance du test utilisé sont cruciaux pour l'interprétation des résultats de l'IGF-1.
Katznelson L, Laws ER, Melmed S, Molitch ME, Murad MH, Utz A, et al. <i>J Clin Endocrinol Metab.</i> nov 2014;99(11):3933-51. doi:10.1210/jc.2016-1257.	Etablir des données normatives pour six kits de dosage de l'IGF-I à partir d'un large échantillon aléatoire de la population générale adulte française.	étude de cohorte transversale multicentrique (Grade B)	IGF-1 mesuré chez 911 adultes en bonne santé à l'aide de six immunodosages (iSYS, LIAISON XL, IMMULITE, IGFI RIACT, Mediagnost ELISA et Mediagnost RIA).	Bien que les limites inférieures des intervalles de référence des six tests soient similaires, les limites supérieures varient de façon marquée. Les concordances par paires étaient modérées à bonnes (0,38-0,70).
Clemmons DR. <i>Clin Chem.</i> avr 2011;57(4):555-9. doi:10.1373/clinchem.2010.150631.	Normaliser les dosages GH, IGF-1), les variables qui affectent l'interprétation des dosages, les facteurs techniques affectant les performances des dosages, les critères de validation des dosages, ainsi que le développement et l'utilisation de données normatives.	consensus	représentants de la Growth Hormone Research Society, de l'IGF Society et de l'IFCC	La déclaration de consensus conclut que des améliorations majeures sont nécessaires dans les domaines de la performance et de la comparabilité des tests. Ce groupe recommande qu'une norme commutable pour chaque test soit mise en œuvre pour une utilisation mondiale et que ses recommandations soient appliquées pour accomplir la tâche de fournir des résultats fiables et cliniquement utiles.

<p>Bidlingmaier M, Friedrich N, Emeny RT, Spranger J, Wolthers OD, Roswall J, et al. J Clin Endocrinol Metab. mai 2014;99(5):1712-21. doi:10.1210/jc.2013-3059.</p>	<p>Developper et valider un nouveau dosage immunologique automatisé de l'IGF-I, ajusté en fonction de l'âge et du sexe, et analyse de leur robustesse.</p>	<p>Etude multicentrique (Grade B)</p>	<p>A partir de 12 cohortes des États-Unis, du Canada et d'Europe comprenant 15 014 sujets (6697 hommes et 8317 femmes, âgés de 0 à 94 ans).</p>	<p>L'utilisation de grandes cohortes de sujets bien caractérisés provenant de différents centres a permis de construire des plages de référence robustes pour un nouveau dosage automatisé de l'IGF-I. Le respect strict des critères de consensus récents pour les tests d'IGF-I pourrait faciliter l'application clinique des résultats.</p>
<p>Varewijck AJ, van der Lely AJ, Neggers SJCMM, Hofland LJ, Janssen J a. MJL. Clin Endocrinol (Oxf). mars2018;88(3):409-14. doi:10.1111/cen.13491.</p>	<p>étudier si les données normatives de la cohorte VARIETE entraînent des différences dans les scores Z pour l'IGF-I total et l'interprétation clinique par rapport aux données normatives de Bidlingmaier et al.</p>	<p>Grade C</p>	<p>IGF-I total mesuré par le test IDS-iSYS chez 102 sujets déficients en GH avant de commencer le traitement par GH et après 12 mois de traitement par GH</p>	<p>Les scores Z de l'IGF-I chez 102 sujets déficients en GH différaient significativement lorsque des données normatives provenant de deux sources différentes étaient utilisées. Dans la pratique clinique quotidienne, cela aurait très probablement conduit à des interprétations cliniques différentes et à des ajustements de la dose de GH.</p>
<p>Mavromati M, Kuhn E, Agostini H, Brailly-Tabard S, Massart C, Piketty M-L, et al. J Clin Endocrinol Metab. 1 août2017;102(8):2844-52. doi:10.1210/jc.2017-00202.</p>	<p>Comparer les données individuelles des patients et les classifications obtenues avec six kits différents de dosage de l'IGF-I.</p>	<p>Etude transversale (Grade C)</p>	<p>mesure d'IGF-I à l'aide de six immunodosages chez 102 patients atteints d'acromégalie active ou traitée ou de déficit en GH.</p>	<p>variabilité marquée à la fois entre les données brutes d'IGF-I de chaque individu et entre les valeurs d'IGF-I SDS obtenues avec chacun des six immunodosages.</p>
<p>Chanson P, Reynaud R, Coutant R, Linglart A, Nicolino M, Rodien P, et al.. Ann Biol Clin (Paris). 1 avr 2018;76(2):133-4.</p>	<p>calibrer tous les kits contre le standard international et exprimer les résultats en microg/l</p>	<p>Editorial, recommandation</p>	<p>SFE, SFEDP, GBS, SFMN, et des membres du groupe de la SFBC</p>	<p>Exprimer les résultats de GH en microg/L</p>
<p>Melmed S, Bronstein MD, Chanson P, Klibanski A, Casanueva FF, Wass JAH, et al. Nat Rev Endocrinol.</p>	<p>Examiner la littérature actuelle et évalué les changements dans les approbations de médicaments, les normes de pratique clinique et</p>	<p>Recommandations consensuelles</p>	<p>Trente-sept experts de la prise en charge des patients atteints d'acromégalie</p>	<p>objectifs actuels en matière de résultats du traitement avec accès sur l'impact des ligands actuels et émergents des récepteurs de la somatostatine, des antagonistes des récepteurs de l'hormone de croissance et</p>

sept2018;14(9): 552-61.doi:10.1038/s41574-018-0058-5.	l'opinion clinique			des agonistes de la dopamine sur les résultats biochimiques, cliniques, de la masse tumorale et de la chirurgie.
Schilbach K, Gar C, Lechner A, Nicolay SS, Schwerdt L, Haenelt M, et al. Eur J Endocrinol. juill2019;181(1): 55-67.doi:10.1530/EJE-19-0139.	Définir les concentrations normales de GHnadir pour un test moderne, sensible et spécifique de la 22 kD-GH.	Etude multicentrique prospective et restrospective (Grade B)	525 adultes en bonne santé : 405 femmes et 120 hommes.Les concentrations de GH ont été mesurées par le test immunologique IDS-iSYS après application orale de 75 g de glucose.	L'IMC, le sexe et la prise d'OC-EE sont les principaux déterminants du GHnadir pendant l'OGTT chez les adultes en bonne santé. En utilisant un dosage moderne et sensible de la GH, les concentrations de GHnadir chez les sujets sains sont nettement inférieures aux seuils utilisés dans les directives précédentes pour le diagnostic et le suivi de l'acromégalie.
Borson-Chazot F, Garby L, Raverot G, Claustrat F, Raverot V, Sassolas G, et al. Ann Endocrinol. déc 2012;73(6):497-502. doi:10.1016/j.ando.2012.09.004.	résumer les connaissances actuelles sur la présentation clinique, le diagnostic et le pronostic de l'acromégalie ectopique.	Revue	Acromégalie ectopique diagnostic et prise en charge.	L'acromégalie ectopique est très rare et depuis la découverte de l'hormone de libération de la croissance (GHRH), il y a 30 ans, seuls 74 cas ont été rapportés dans la littérature. À l'exception d'une série française récente de 21 cas, la plupart d'entre eux étaient des rapports de cas.
Potorac I, Beckers A, Bonneville J-F. Pituitary. févr 2017;20(1):116-20. doi:10.1007/s11102-017-0788-8.	passer en revue les études qui ont traité de l'intensité du signal pondéré en T2 et développer les détails de cette voie de recherche prometteuse.	Revue	Des tumeurs hypophysaires sécrétant de la GH et signal en T2	L'intensité du signal IRM pondéré en T2 des adénomes hypophysaires sécrétant de la GH est de plus en plus reconnue comme un marqueur des caractéristiques de la maladie et pourrait être un facteur prédictif de la réponse au traitement de l'acromégalie.
Puig-Domingo M, Resmini E, Gomez-Anson B, Nicolau J, Mora M, Palomera E, et al. J Clin Endocrinol Metab. nov2010;95(11): 4973-8.doi:10.1210/jc.2010-0573. Epub 2010 Aug 25.	évaluer si le signal de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) pouvait prédire la réponse à long terme au SSA chez les patients atteints d'acromégalie active après une neurochirurgie.	Etude rétrospective (Grade C)	62 patients acromégaux actifs après la chirurgie ont été inclus dans cette étude rétrospective. Un traitement par SSA aux doses maximales efficaces a été prescrit et évalué à 6 et 12 mois en contrôlant l'IGF-I, la GH et l'IRM T2.	chez les patients acromégaux actifs après chirurgie, un signal IRM hypointense pondéré en T2 est associé à une meilleure réponse au traitement par SSA à 6 et 12 mois.

<p>Heck A, Ringstad G, Fougner SL, Casar-Borota O, Nome T, Ramm-Pettersen J, et al. Clin Endocrinol (Oxf). juill2012;77(1):72-8. doi:10.1111/j.1365-2265.2011.04286.x.</p>	<p>évaluer si l'intensité du signal T2 pouvait déterminer la réponse à long terme au traitement de première ligne par SA</p>	<p>Grade C</p>	<p>Chez 45 patients nouvellement diagnostiqués, l'intensité du signal en T2 de la tumeur a été classée en hypo-, iso- ou hyperintense.</p>	<p>Chez les patients atteints d'acromégalie, l'intensité du signal T2 au moment du diagnostic est en corrélation avec les caractéristiques histologiques et prédit le résultat biochimique du traitement de première ligne par SA.</p>
<p>Bonneville F, Rivière L-D, Petersenn S, Bevan J, Houchard A, Sert C, et al. Eur J Endocrinol. 1 déc 2018;doi:10.1530/EJE-18-0254.</p>	<p>déterminer si l'intensité du signal T2 de base permet de prédire la réponse au traitement médical primaire avec un SSA à longue durée d'action.</p>	<p>étude prospective multicentrique (Grade B)</p>	<p>Etude PRIMARYS dans laquelle des patients atteints de macroadénomes à GH et n'ayant jamais été traités ont reçu une dose fixe de lanréotide autogel (120 mg) toutes les 4 semaines pendant 48 semaines.</p>	<p>Les patients présentant des macroadénomes hypointense par rapport à isointense sécrétant de la GH présentaient des réductions plus importantes de l'IGF-1 après un traitement primaire par lanréotide autogel, et étaient plus susceptibles d'obtenir une réponse tumorale. L'évaluation de l'intensité du signal T2 au départ peut aider à prédire les réponses à long terme au traitement primaire par les SSA.</p>
<p>Potorac I, Petrossians P, Daly AF, Schillo F, Ben Slama C, Nagi S, et al. Endocr Relat Cancer. avr 2015;22(2):169-77. doi:10.1530/ERC-14-0305.</p>	<p>clarifier la relation entre le signal de l'adénome en T2 sur l'IRM et les caractéristiques cliniques et biologiques au moment du diagnostic de l'acromégalie.</p>	<p>Etude rétrospective multicentrique (Grade C)</p>	<p>population de 297 patients acromégales récemment diagnostiqués avec des évaluations IRM diagnostiques disponibles.</p>	<p>Le signal pondéré en T2 pourrait représenter un facteur de classification des patients acromégales dans les études futures.</p>
<p>Potorac I, Petrossians P, Daly AF, Alexopoulou O, Borot S, Sahnoun-Fathallah M, et al. Endocr Relat Cancer. nov 2016;23(11):871-81. doi:10.1530/ERC-16-0356.</p>	<p>Analyser la relation entre l'intensité du signal pondéré en T2 sur l'IRM et les réponses hormonales et tumorales aux analogues de la somatostatine (ASS) en monothérapie primaire.</p>	<p>Essai clinique</p>	<p>Patients atteints d'acromégalie recevant un ASS primaire pendant au moins 3 mois ont été inclus dans l'étude. Des évaluations hormonales, cliniques et générales par IRM ont été réalisées et évaluées de manière centralisée.</p>	<p>L'intensité du signal pondéré en T2 des adénomes sécrétant de la GH au moment du diagnostic est en corrélation avec la réduction hormonale et le rétrécissement de la tumeur en réponse au traitement primaire du SSA dans l'acromégalie.</p>
<p>Hagiwara A, Inoue Y, Wakasa K,</p>	<p>Identifier les caractéristiques des adénomes</p>	<p>Etude rétrospective (Grade C)</p>	<p>174 adénomes hypophysaires ont été évalués</p>	<p>Sur les images IRM pondérées en T2, l'hypointensité a été observée plus fréquemment</p>

Haba T, Tashiro T, Miyamoto T. Radiology. août 2003;228(2):533-8. doi:10.1148/radiol.2282020695.	hypophysaires produisant l'hormone de croissance (GH).		rétrospectivement sur des images de résonance magnétique (RM).	dans les adénomes produisant de la GH (16 des 40 cas).
Knosp E, Steiner E, Kitz K, Matula C. Neurosurgery. oct 1993;33(4):610-7; discussion 617-618. doi:10.1227/00006123-199310000-00008.	Comparer les résultats chirurgicaux aux résultats de l'IRM préopératoire. Proposer une classification	Grade C	Présenter 25 adénomes hypophysaires qui ont été confirmés chirurgicalement pour avoir envahi l'espace des sinus caverneux	Le grade 0 représente l'état normal et le grade 4 correspond à l'invasion intracaverneuse. Selon cette classification, une invasion chirurgicale de l'espace des sinus caverneux était présente dans tous les grade 4 et de grade 3 et dans tous les grades 2 sauf un; aucune invasion n'était présente dans les cas de grade 0 et de grade 1
Bakhtiar Y, Hanaya R, Tokimura H, Hirano H, Oyoshi T, Fujio S, et al. Pituitary. avr 2014;17(2):142-9.	comparer les différences d'imagerie entre les adénomes à GH (GHoma) et les adénomes non fonctionnels (NFoma)	Etude comparative (Grade C)	50 patients avec GHoma et 50 patients NFoma (65 femmes, 35 hommes; tranche d'âge, 19–86 ans) diagnostiqués histologiquement et endocrinologiquement.	Il s'agit de la première évaluation géométrique systémique de la croissance des GHoma par rapport à NFoma, qui a clairement montré une différence entre la croissance des GHoma et NFoma conduisant à la différence de paramètres géométriques autour de selle turcique.
Grandgeorge N, Barchetti G, Grunenwald S, Bonneville F, Caron P. Eur J Endocrinol. janv2020;182(1):123-30. doi:10.1530/EJE-19-0681.	Evaluer si un suivi IRM régulier était nécessaire chez les patients acromégales traités par analogues de somatostatine SMSa à longue durée d'action.	Etude rétrospective monocentrique (Grade C)	Patients présentant une hypersécrétion de GH / IGF-1 et des adénomes hypophysaires avec un champ visuel normal.	Pendant le traitement par SMSa, aucune augmentation significative de la taille de l'adénome à GH n'a été observée. Le traitement SMSa primaire a été associé à une diminution significative de l'adénome.
Guerrero-Pérez F, Fajardo C, Torres Vela E, Giménez-Palop O, Lisbona Gil A, Martín T, et al. Eur J Intern Med. nov 2019;69:14-9. doi:10.1016/j.ejim.2019.08.005.	rapporter les données cliniques, chirurgicales, les résultats génétiques d'une grande série de cas et de faire le point sur les connaissances actuelles sur ce sujet.	Etude multicentrique	10 patients avec adénomes hypophysaires (6 acromégalie, 3 prolactinome et 1 PA non fonctionnel). Parmi les Pheo/PGL, 7 patients avaient une seule tumeur (4 Pheo et 3 PGL) et 3 patients avaient une maladie multiple ou bilatérale (2 PGL et 1 Pheo).	3 mutations pathogènes germinales ont été trouvées : 2 dans SDHB et 1 SDHD. Deux variantes de signification incertaine : 1 dans MEN1 et 1 dans RET, et enfin une mutation somatique RETM918T dans un tissu Phéo. Il est suggéré activement d'envisager la possibilité d'une maladie héréditaire dans tous les cas de 3PA et de réaliser une étude génétique complète.

Rostomyan L, Daly AF, Petrossians P, Nachev E, Lila AR, Lecoq A-L, et al. Endocr Relat Cancer. oct 2015;22(5):745-57. doi: 10.1530/ERC-15-0320.	caractériser une grande série de patients atteints de gigantisme hypophysaire.	Etude multicentrique retrospective (grade C)	208 patients (163 hommes; 78,4%) présentant un excès d'hormone de croissance et une vitesse de croissance anormale actuelle / antérieure pour l'âge ou la taille finale > 2 sd au-dessus de la moyenne nationale	Les patients atteints de gigantisme hypophysaire sont caractérisés par une prédominance masculine et de grosses tumeurs difficiles à contrôler. Le retard du traitement augmente la taille finale et le fardeau des symptômes. Les mutations AIP et X-LAG expliquent de nombreux cas, mais aucune étiologie génétique n'est observée dans > 50% des cas.
Beckers A, Aaltonen LA, Daly AF, Karhu A. Endocr Rev. avr 2013;34(2):239-77. doi:10.1210/er.2012-1013.	Evaluer les caractéristiques cliniques et thérapeutiques actuelles de plus de 200 familles AIP	Revue de littérature	Adénomes hypophysaires familiaux isolés (FIPA)	Le gène AIP a été identifié comme étant à l'origine d'une prédisposition à l'adénome hypophysaire de pénétrance variable qui représente 20 % des familles FIPA.
Cazabat L, Bouligand J, Chanson P. N Engl J Med. 19 mai 2011;364(20):1973-4; author reply 1974-1975. doi: 10.1056/NEJMc1101859.	Les mutations AIP dans les adénomes hypophysaires	Grade C	Adénomes hypophysaires familiaux isolés (FIPA)	Le gigantisme peut être considéré comme un trouble congénital, alors que l'acromégalie peut être considérée comme acquise chez l'adulte.
Williams F, Hunter S, Bradley L, Chahal HS, Storr HL, Akker SA, et al. J Clin Endocrinol Metab. avr 2014; 99(4):1122-3. doi:10.1210/jc.2013-2868.	Identifier et cribler les porteurs de mutations dans la famille.	Grade C	Quarante-trois membres de la famille ont participé à l'étude.	18 porteurs de la mutation R304 *, trois membres de la famille avec un variant AIP A299V et deux membres de la famille qui ont eu les deux changements
Hernández-Ramírez LC, Gabrovska P, Dénes J, Stals K, Trivellin G, Tilley D, et al. J Clin Endocrinol Metab. sept 2015;100(9):E1242-54. doi:10.1210/jc.2015-1869.	Déterminer le statut mutationnel de l'AIP chez les patients atteints de FIPA et de jeunes adénomes hypophysaires	Etude observationnelle (Grade C)	Des familles FIPA (n 216) et des patients atteints d'adénome hypophysaire sporadique à début jeune (30 ans) (n 404) ont participé à l'étude	Un quart des porteurs de l'AIPmut dépistés ont reçu un diagnostic de maladie hypophysaire, ce qui justifie ce dépistage et suggère une évolution clinique variable pour les adénomes hypophysaires AIPmut-positifs.

Bilbao Garay I, Daly AF, Egaña Zunzunegi N, Beckers A. J Clin Med. 26 juin 2020; 9(6):2003. doi:10.3390/jcm9062003.	Présenter une vue d'ensemble de la compréhension actuelle de l'hypophysite liée à la mutation de l'AIP	Revue de la littérature	familles de FIPA positives à la mutation de l'AIP dans laquelle six membres affectés par la mutation ont été diagnostiqués avec une hypophysite.	Les difficultés rencontrées par ces patients porteurs d'une mutation de l'AIP en raison de leur maladie et les résultats à long terme chez les patients plus âgés sont discutés. De même, les pièges rencontrés en raison de la pénétrance incomplète des adénomes hypophysaires dans les lignées mutées par l'AIP sont discutés.
Thakker RV, Newey PJ, Walls GV, Bilezikian J, Dralle H, Ebeling PR, et al. J Clin Endocrinol Metab. sept 2012;97(9):2990-3011. doi:10.1210/jc.2012-1230.	Fournir des lignes directrices pour l'évaluation, le traitement et les tests génétiques de la néoplasie endocrinienne multiple de type 1 (MEN1).	Revue de la littérature	Les patients atteints de néoplasie endocrinienne multiple de type 1 (MEN1)	Les patients atteints de néoplasie endocrinienne multiple de type 1 (MEN1) et leurs familles doivent être pris en charge par une équipe multidisciplinaire (MDT) composée de spécialistes concernés ayant une expérience dans la gestion des tumeurs endocriniennes
Vergès B, Boureille F, Goudet P, Murat A, Beckers A, Sassolas G, et al. J Clin Endocrinol Metab. févr 2002;87(2):457-65. doi:10.1210/jcem.87.2.8145.	Clarifier les données sur l'hypophyse dans MEN1	Etude comparative	324 patients MEN1 issus d'une étude multicentrique française et belge. Les données ont été comparées à celles de 110 patients non MEN1 présentant des adénomes hypophysaires.	Les lésions hypophysaires chez les MEN1 sont caractérisées par une fréquence plus élevée de macroadénomes et une réponse plus mauvaise au traitement
Goudet P, Dalac A, Le Bras M, Cardot-Bauters C, Niccoli P, Lévy-Bohbot N, et al. J Clin Endocrinol Metab. avr 2015;100(4):1568-77. doi:10.1210/jc.2014-3659.	Améliorer la connaissance de l'histoire naturelle du MEN1 avant 21 ans.	Grade C	Groupe de 160 patients extraits du Groupe d'étude des tumeurs Cohorte endocrinienne MEN1.	Diverses lésions MEN1 se sont produites fréquemment avant 21 ans, mais principalement après 10 ans. Des tumeurs rares et agressives peuvent se développer à tout âge. L'hyperparathyroïdie était la lésion la plus fréquemment rencontrée mais n'était pas toujours la première anomalie biologique ou clinique à apparaître au cours du MEN1.
Cuny T, Pertuit M, Sahnoun-Fathallah M, Daly A, Occhi G, Odou MF, et al. Eur J Endocrinol. avr	Evaluer la prévalence des anomalies génétiques AIP et MEN1 (mutations et grandes délétions	Etude multicentrique (Grade C)	Jeunes patients (âge ≤ 30 ans) diagnostiqués avec un macroadénome sporadique et isolé, sans hypercalcémie et / ou lésions	Les mutations dans MEN1 peuvent être importantes chez les jeunes patients atteints de macroadénomes hypophysaires sporadiques isolés, en particulier PRL, et conjointement avec l'AIP, nous

2013;168(4):533-41. doi: 10.1530/EJE-12-0763.	génétiques)		associées à MEN1.	suggérons une analyse génétique de MEN1 dans une telle population.
Lee M, Pellegata NS. Front Horm Res. 2013;41:63-78. doi:10.1159/000345670.	Examiner les caractéristiques cliniques du syndrome MEN4 et le phénotype moléculaire des mutations p27Kip1 associées.	Revue de la littérature	Les patients atteints du syndrome MEN4	Bien que le nombre de patients MEN4 soit faible, la découverte de ce syndrome a démontré un nouveau rôle pour CDKN1B comme gène de susceptibilité tumorale pour les tumeurs neuroendocrines.
Chevalier B, Odou M-F, Demonchy J, Cardot-Bauters C, Vantyghem M-C. juin2020;81(2-3):124-5. doi:10.1016/j.ando.2020.04.002.	Présenter deux cas de MEN4 qui présentaient des anomalies immunologiques.	Case Report (Grade C)	deux patients MEN4, associant un phénotype de type MEN1 et une maladie auto-immune,	Le phénotype de ces deux patients ainsi que les données expérimentales de la littérature suggèrent que les variants de CDKN1B pourraient combiner une néoplasie endocrinienne multiple et une atteinte auto-immune.
Kirschner LS, Carney JA, Pack SD, Taymans SE, Giatzakis C, Cho YS, et al. Nat Genet. sept 2000;26(1):89-92. doi: 10.1038/79238.	Détecter une perte d'hétérozygotie au voisinage du gène PRKAR1A	Grade C	Familles avec complexe de Carney	Les mutations germinales dans <i>PRKAR1A</i> , un gène suppresseur de tumeur apparent, sont responsables du phénotype CNC chez un sous-groupe de patients atteints de cette maladie.
Cuny T, Mac TT, Romanet P, Dufour H, Morange I, Albarel F, et al. Pituitary.oct2019;22(5):456-66.	Rapporter le cas d'un patient acromégales qui a été diagnostiqué en concomitance avec le complexe de Carney.	Case Report (Grade C)	Patient de 43 ans acromégale avec un complexe de Carney, en raison d'une nouvelle mutation dans PRKAR1A	Bien qu'elle révèle rarement le complexe de Carney, l'acromégalie est diagnostiquée à un âge plus jeune dans ce contexte, avec une proportion plus élevée de microadénomes.
Trivellin G, Daly AF, Faucz FR, Yuan B, Rostomyan L, Larco DO, et al. N Engl J Med. 18 déc 2014;371(25):2363-74. doi:10.1056/NEJMoa1408028.	Déterminer les causes génétiques du gigantisme et de l'acromégalie	Grade C	Etude cliniques et génétiques d'échantillons obtenus de 43 patients atteints de gigantisme, puis séquençage des gènes impliqués chez 248 patients d'acromégales	Duplication génomique en Xq26.3 et qui est caractérisé par un gigantisme à apparition précoce résultant d'un excès d'hormone de croissance. La duplication de GPR101 est probablement à l'origine du X-LAG.
Beckers A, Lodish MB, Trivellin G, Rostomyan L, Lee M, Faucz FR, et al. Endocr Relat	Explorer le phénotype clinique, radiologique et hormonal et les réponses au traitement chez les patients atteints du	Grade C	18 patients (13 sporadic) avec X-LAG et microduplication du chromosome Xq26.3.	Le X-LAG est un nouveau syndrome de gigantisme à prédominance infantile dont le phénotype clinique sévère rend difficile la gestion de la maladie.

Cancer. juin 2015;22(3):353-67. doi: 10.1530/ERC-15-0038.	syndrome X-LAG.			
Asa SL, Casar-Borota O, Chanson P, Delgrange E, Earls P, Ezzat S, et al. Endocr Relat Cancer. avr 2017;24(4):C5-8. doi: 10.1530/ERC-17-0004.	Proposer une nouvelle terminologie, la tumeur neuroendocrine hypophysaire (PitNET), qui est cohérente avec celle utilisée pour d'autres néoplasmes neuroendocriniens		International Pituitary Pathology Club (groupe d'experts pathologistes, endocrinologues, neurochirurgiens et scientifiques)	reclasser les proliférations adénohypophysaires sous " tumeur neuroendocrine hypophysaire " (PitNET), un terme qui met l'accent sur le spectre biologique de ces néoplasmes endocriniens courants
The members of HYPOPRONOS , Trouillas J, Roy P, Sturm N, Dantony E, Cortet-Rudelli C, et al. Acta Neuropathol (Berl). juill2013;126(1): 123-35.doi:10.1007/s00401-013-1084-y.	Etudier la valeur pronostique d'une nouvelle classification clinicopathologique avec des notes basées sur l'invasion et la prolifération.	Etude multicentrique (Grade C)	410 patients qui ont subi une intervention chirurgicale pour une tumeur hypophysaire avec un suivi à long terme.	Cette nouvelle classification clinicopathologique facile à utiliser des tumeurs endocrines hypophysaires a démontré sa valeur pronostique en prédisant fortement la probabilité de rémission complète postopératoire ou de progression tumorale
Villa C, Vasiljevic A, Jaffrain-Rea ML, Ansorge O, Asioli S, Barresi V, et al. Virchows Arch. déc2019;475(6): 687-92.doi:10.1007/s00428-019-02655-0.	Etablir des groupes de tumeurs hypophysaires plus uniformes en fonction de leurs lignées cellulaires		L'European Pituitary Pathology Group (EPPG)	La définition de l'adénome atypique a été supprimée au profit d'un adénome à haut risque, et l'évaluation de l'activité proliférative et de l'invasion a été recommandée pour diagnostiquer les tumeurs agressives.

## 2.1 Diagnostic clinique

Le diagnostic de la maladie se fait avec un délai de 5 à plus de 10 ans par rapport aux premiers symptômes, le syndrome dysmorphique spécifique évoluant lentement. Un diagnostic précoce de la maladie est fondamental pour limiter d'une part les complications parfois irréversibles et d'autre part pour limiter la sévérité de la dysmorphie dont le retentissement est majeur sur la qualité de vie (27–29).

### 2.1.1 Atteinte spécifique : le syndrome dysmorphique

- Augmentation de taille des extrémités

Mains élargies en battoir, doigts et orteils épaissis et boudinés

Paume des mains et plante des pieds épaissies.

Augmentation de la taille de la bague et de la pointure de chaussures

➤ **Facies caractéristique**

Prognathisme avec perte d'articulé dentaire et écartement des dents. Lèvres épaisses. Élargissement du nez et des oreilles, pommettes saillantes, hypertrophie des sinus frontaux entraînant une saillie des arcades sourcilières.

➤ **Gigantisme** en cas de survenue de la maladie dans l'enfance ou l'adolescence (Avant la soudure des cartilages de conjugaison)

### **2.1.2 Autres atteintes associées**

➤ **Signes généraux**

Sueurs, surtout nocturnes. Céphalées (sans rapport avec la taille de l'adénome). Asthénie. Paresthésies des mains, syndrome du canal carpien. Douleurs articulaires. Syndrome de Raynaud.

➤ **Signes de complication de la maladie** (cf chapitres 4.2 sur les complications)

Ostéo-articulaires avec arthropathie périphérique et rachidienne et tassements vertébraux

Cardiovasculaires avec HTA, cardiomyopathie spécifique, dilatation aortique et valvulopathies

Pneumologiques avec le syndrome d'apnée du sommeil

Métaboliques avec intolérance au glucose ou diabète

Néoplasiques avec goitre, polypes, coliques...

➤ **Signes cliniques d'une sécrétion de prolactine associée sur adénome mixte (25%)**. chez l'homme : signes cliniques d'insuffisance gonadotrope (gynécomastie, troubles de libido, dysfonction érectile, infertilité, diminution de la fréquence des rasages...) et chez la femme: signes d'insuffisance gonadotrope (aménorrhée, troubles de libido...) avec galactorrhée à rechercher. Avant la puberté s'associe un impubérisme ; la sécrétion de prolactine est un facteur d'aggravation de la taille dans le gigantisme en maintenant une insuffisance gonadotrope bloquant la soudure des cartilages de croissance.

### **+/- Symptômes identiques aux autres macroadénomes hypophysaires**

➤ **Signes tumoraux hypophysaire** : céphalées, retentissement chiasmatique ou atteintes oculo-motrices

➤ **Signes d'insuffisance antéhypophysaire**

Les éléments de la dysmorphie sont souvent les premiers symptômes dont se plaignent les patients ; ce sont également ceux qui permettent d'évoquer le diagnostic. En moyenne 3 à 4 médecins ont été consultés avant que le diagnostic ne soit posé. Les soignants ayant fait en premier le diagnostic sont endocrinologues, généralistes, neurochirurgiens, neurologues, internistes, rhumatologues, ophtalmologues, dentistes ...

L'éducation des différents spécialistes (pneumologues, cardiologues, ORL...) aux symptômes de l'acromégalie est fondamentale pour un diagnostic plus précoce de la maladie.

Lors de la ou des première(s) consultation(s) de diagnostic, il est conseillé de proposer une consultation avec un psychologue, d'informer de l'existence d'associations de patients et de donner un support écrit sur l'acromégalie destiné aux patients.

## **2.2 Diagnostic biologique et imagerie**

Une fois le diagnostic d'acromégalie évoqué, une étape importante de la prise en charge concerne la confirmation diagnostique, qui passe par la validation biologique et la recherche d'une cible hypophysaire par les examens d'imagerie.

### **2.2.1 Diagnostic biologique**

Le diagnostic biologique de l'acromégalie repose en première intention sur le dosage de l'IGF-I qui est un marqueur très représentatif de la sécrétion pulsatile de la GH (30). Une concentration normale en IGF-I exclut dans la majorité des cas le diagnostic d'acromégalie.

*Il est compliqué d'établir des valeurs de référence pour l'IGF-I car les concentrations augmentent avec l'âge et le stade pubertaire chez l'enfant ; et diminuent avec l'âge chez l'adulte (31). Par ailleurs, la distribution des valeurs d'IGF-I dans une population apparemment saine n'est pas*

*gaussienne et nécessite de complexes transformations mathématiques pour obtenir des valeurs de référence adaptées à un groupe d'âge (32).*

*Des valeurs d'IGF-I faussement hautes, normales ou basses peuvent se rencontrer dans des cas de pathologies hépatiques ou rénales, dans l'hyperthyroïdie (IGF-I élevé) et l'hypothyroïdie (IGF-I bas), en cas de malnutrition, d'infections sévères et de diabète mal contrôlé (33). Les estrogènes oraux diminuent également les valeurs d'IGF-I.*

*Des recommandations analytiques ont été publiées pour améliorer les performances des dosages et surtout l'agrément entre les réactifs en préconisant notamment l'utilisation de certains standards internationaux pour les dosages de GH et d'IGF-I (34). Malgré des performances analytiques améliorées, les réactifs permettant le dosage de l'IGF-I ne sont pas tous comparables. De larges cohortes de sujets sains ont été étudiées sur les différents réactifs disponibles (32,35), permettant de déterminer des valeurs de référence adaptées à l'âge et au sexe. Malgré cet effort de standardisation, l'utilisation de valeurs de référence d'une étude ou d'une autre peut conduire à des différences de « classifications » des patients à fortiori si les valeurs d'IGF-I sont à la limite de la normalité (31,36,37).*

Une concentration en IGF-I élevée (en tenant compte de l'âge et du sexe) conduira à la réalisation d'un dosage de GH lors d'une hyperglycémie provoquée orale (HPO). Les résultats de GH sont à exprimer en  $\mu\text{g/L}$ , et non plus en  $\text{mUI/L}$  (38). Généralement, une concentration de GH lors d'une HPO (75 g de glucose) inférieure à  $0,4 \mu\text{g/L}$  exclut une acromégalie (39), sous réserve principalement d'une obésité associée comme indiqué plus loin. Dans des cas exceptionnels, il peut exister des cas d'authentique d'acromégalie (microadénomes peu sécréteurs) avec un freinage de GH en-dessous de  $0,4 \mu\text{g/L}$  (21) déjà mentionnés plus haut sous le terme de « micromégalie ».

Le nadir de GH au cours d'une HPO est influencé par le sexe, l'indice de masse corporelle et l'existence d'un traitement par estrogènes (40). Les seuils de nadir de GH recommandés sont de  $0,4 \mu\text{g/L}$  en cas de poids normal, et de  $0,2 \mu\text{g/L}$  en cas d'IMC supérieur à  $25 \text{ kg/m}^2$  (40). Chez les femmes prenant un traitement estrogénique (dont la contraception), le seuil est significativement augmenté (jusqu'à  $2,5 \mu\text{g/L}$ ), sans influence de l'IMC (40). Pour ne pas utiliser un seuil si élevé, il est recommandé de réaliser l'HPO le dernier jour sans pilule ou après arrêt du traitement estrogénique depuis au moins 6 jours (40).

Certains auteurs proposent d'exclure le diagnostic d'acromégalie devant toute GH prélevée à un moment quelconque de la journée, (dite « random ») inférieure à  $1 \mu\text{g/L}$ . Néanmoins, compte tenu des grandes variations observées au cours de la journée ( $0,5$  à  $1 \mu\text{g/L}$  la plupart du temps ;  $2$  à  $5 \mu\text{g/L}$  en préprandial ou après l'exercice physique ;  $20$  à  $30 \mu\text{g/L}$  la nuit ou après un exercice intense), l'utilisation de la GH « random » peut conduire à la réalisation d'examens biologiques non utiles, et ne peut être recommandée en pratique.

Les concentrations de GH et d'IGF-I sont corrélées positivement. Néanmoins, dans certains cas, ces concentrations peuvent être discordantes pour un même patient : une GH non contrôlée et une IGF-I normale pour l'âge et le sexe, ou à l'inverse une IGF-I en dehors des valeurs de référence avec une GH normale. Ces patients doivent être pris en charge par des endocrinologues experts qui connaissent les limites analytiques des dosages utilisés afin de pouvoir avoir le recul nécessaire et orienter au mieux les examens complémentaires à réaliser.

Lorsque le diagnostic d'acromégalie est probable cliniquement et biologiquement, mais que l'imagerie hypophysaire ne met pas en évidence d'image compatible avec un adénome somatotrope, la réalisation d'un dosage de GHRH plasmatique pourra permettre d'évoquer une sécrétion ectopique (41). Sa prescription doit relever d'endocrinologues experts dans le cadre des centres référents maladies rares (centres de référence CRMR, centre de compétence CCMR).

### **2.2.2 Imagerie**

En présence d'une acromégalie, l'imagerie permet de confirmer le diagnostic d'adénome hypophysaire somatotrope, évaluer son extension et apprécier son opérabilité. L'IRM est la seule technique à mettre en œuvre ; exceptionnellement, un scanner sera réalisé si les déformations

morphologiques du patient (volume crânien, cyphose, corpulence ...) ou d'autres contre-indications (claustrophobie, implants métalliques...) ne permettent pas de réaliser l'IRM. Il n'y a plus d'indication pour les radiographies standard.

*L'examen IRM sera centré sur la région hypophysaire avec cependant, en séquence sagittale, une vue assez large pour couvrir la langue, le voile du palais, le cavum et les sinus frontaux. La séquence sagittale en SET1 comporte des coupes fines de 2 ou 3 mm, de même que des coupes coronales en SET2 et T1. Ces dernières sont obtenues perpendiculairement à une structure anatomique fixe, par exemple le corps calleux, afin d'apprécier rigoureusement l'évolution de la lésion sous traitement.*

*La séquence coronale T2 est fondamentale et ses paramètres doivent être optimisés pour obtenir la meilleure résolution en contraste (42).*

*Les séquences après injection de gadolinium sont réalisées en SET1, dans les plans coronal et sagittal, ou en écho de gradient, avec acquisitions millimétriques ou submillimétriques des images et reconstructions dans les 3 plans. Il n'y a généralement pas d'intérêt à réaliser une séquence dynamique sauf en cas d'IRM négative (recherche d'un picoadénome).*

L'IRM (séquences T2) peut également avoir une certaine valeur à titre pronostique en donnant des éléments en faveur de sous-types ayant une réponse variable aux traitements. Ainsi un adénome classé hypo-intense en T2 oriente vers un adénome richement granulaire («*densely granulated adenoma*») et le caractère hyperintense en T2 correspond à des granulations éparses («*sparsely granulated adenoma*») avec une réponse moins favorable au traitement (42–47), mais le pronostic dépend surtout de la présence ou non d'une invasion extrasellaire.

L'éventuel retentissement de l'adénome hypophysaire sur le chiasma et les nerfs optiques sera analysé sur les coupes coronales, tout comme l'envahissement du sinus caverneux. Celui-ci est pratiquement toujours unilatéral et surtout présent dans les adénomes somatotropes hyperintenses en T2 (45,48). L'envahissement du sinus caverneux peut être classé en utilisant la classification de Knosp (49).

Le diagnostic est facile dans les envahissements francs par l'élargissement du sinus caverneux, la convexité de sa limite externe, la présence de tissu tumoral de même signal s'infiltrant de part et d'autre de l'artère carotide interne intra caverneuse. Le diagnostic est beaucoup plus difficile si l'envahissement est limité : on recherche alors, sur les coupes coronales T2, une déchirure de la membrane durale limitant le sinus caverneux en dedans et/ou, sur les coupes axiales T2, une extension tumorale triangulaire postérolatérale (45,50).

L'envahissement du sinus sphénoïdal est très fréquent, bien apprécié sur les séquences sagittales et coronales. Cet envahissement peut être largement prépondérant, au-dessous d'une selle turcique normale, faisant alors suspecter un polype ou une tumeur sphénoïdale.

Si le diagnostic radiologique de l'adénome somatotrope est le plus souvent évident, celui-ci peut être très difficile en cas d'association non rare à une selle turcique dite vide ou chez le sujet âgé; une dégénérescence spontanée ou une nécrose partielle de l'adénome, un rétrécissement de la loge sellaire par des artères carotides internes dilatées peuvent ainsi masquer la lésion adénomateuse. Les séquences millimétriques après injection de gadolinium sont ici essentielles. L'apoplexie et les hémorragies adénomateuses sont rares dans l'acromégalie et leur diagnostic facile sur les séquences T1 et T2.

Une IRM d'aspect normal sur les séquences T1, avant et après gadolinium, en présence d'un syndrome acromégalique typique doit faire évoquer une très rare hyperplasie hypophysaire liée à une sécrétion ectopique de GHRH. Dans ce cas, le contenu sellaire peut avoir un signal hypo-intense en T2, même si l'hypophyse n'est pas augmentée de volume.

Après exérèse chirurgicale de l'adénome, l'IRM recherche un résidu, souvent latérosellaire ou intracaverneux. Après traitement médical, le suivi radiologique peut être simplifié (51). L'efficacité du traitement est appréciée par une diminution du volume lésionnel et/ou une modification du signal IRM.

## 2.3 Diagnostic génétique

Dans la majorité des cas, l'acromégalie survient dans un contexte sporadique, mais dans 5 à 10% elle peut apparaître dans un contexte familial

soit de façon isolée :

- les adénomes hypophysaires familiaux isolés (FIPA, gène *AIP*)
- le syndrome X-LAG (microduplication du gène *GPR101* en Xq26.3)

soit de façon syndromique :

- la Néoplasie Endocrinienne Multiple de type 1 (NEM1, gène *MEN1*)
- la Néoplasie Endocrinienne Multiple de type 4 (NEM4, gène *CDKN1B*)
- le Complexe de Carney (gène *PRKAR1A*)
- le syndrome de McCune
- le « 3PA syndrome » (52)
- d'autres causes plus rares.

L'acromégalie dans un contexte héréditaire apparaît plus précocement que l'acromégalie sporadique ce qui explique un taux de gigantisme plus important. Parmi les patients présentant un acromégalogigantisme, 50% sont porteurs d'une acromégalie d'origine génétique (53). Parmi les gènes impliqués dans l'acromégalie héréditaire on retrouve par ordre de fréquence le gène *AIP*, plus rarement le gène *MEN1*. L'acromégalie survenant dans un contexte de Complexe de Carney (*PRKAR1A*) ou de MEN4 (*CDKN1B*) est plus rare et n'apparaît quasiment jamais de façon isolée (annexe 3). Enfin quelques cas sont associés à une microduplication de l'X toujours dans un contexte de gigantisme.

### 2.3.1 Familial Isolated Pituitary Adenomas (FIPA ; OMIM 605555)

Le syndrome d'adénomes hypophysaires familiaux isolés (**FIPA**) ou de prédisposition aux adénomes hypophysaires (**PAP**) est caractérisé par la présence au sein d'une même famille d'au moins 2 membres porteurs d'adénomes hypophysaires isolés sans autre type de tumeur endocrine associée. Le phénotype peut être soit hétérogène avec au sein d'une même famille des adénomes à GH, à PRL, à ACTH, à TSH ou cliniquement non fonctionnels (NFPA), soit homogène (même profil sécrétoire). Les familles d'adénomes somatotropes isolés appartiennent au sous-groupe de **IFS** (Isolated Familial Somatotropinomas). Un des gènes impliqués dans les FIPA est le gène *AIP* (NM\_003977.2) codant pour la protéine *AIP* (Aryl Hydrocarbon Interacting Protein) situé sur le chromosome 11q13.

Des mutations d'*AIP* sont retrouvées dans environ 15-22% des FIPA et 50% des IFS (54). Ces tumeurs se caractérisent par un âge de survenue plus précoce que celui observé dans les adénomes sporadiques ou dans les FIPA sans mutation d'*AIP*. *Quatre vingt pour cent* des tumeurs secondaires à une mutation d'*AIP* sont diagnostiqués avant 30 ans. Dans le contexte des adénomes hypophysaires sporadiques, l'âge précoce d'apparition des symptômes est associé à un risque accru d'une forme héréditaire puisque l'incidence des mutations d'*AIP* est de 23% chez les enfants (<18 ans) contre 2% chez les adultes (55). Le macroadénome somatotrope est rencontré chez la majorité des patients porteurs d'une mutation d'*AIP*. Il s'agit d'adénomes résistants aux traitements somatostatinerigiques avec un sex ratio de 1,6. La pénétrance de la maladie est incomplète, encore mal connue, elle est située entre 15 et plus de 50% (56–58).

### 2.3.2 La Néoplasie Endocrinienne Multiple de type 1 (NEM1 ; OMIM 131100)

La NEM1 est un syndrome de prédisposition héréditaire aux tumeurs dont la présentation clinique objective principalement des lésions tumorales de 3 glandes endocrines : parathyroïdes (95% des cas), pancréas (30-80% des cas) et hypophyse antérieure (15-90% cas). Le gène *MEN1* (NM\_130799.2) responsable de ce syndrome est localisé en 11q13 ; il s'agit d'un gène suppresseur de tumeurs, qui code une protéine de 610 acides aminés, principalement nucléaire, la ménine (59).

Il s'agit d'une maladie génétique de transmission autosomique dominante, à pénétrance quasi complète à 60 ans. L'adénome hypophysaire n'est le mode d'entrée dans la NEM1 que dans 17% des cas (60–62) . L'adénome somatotrope à l'origine de l'acromégalie ne représente que 10% des adénomes hypophysaires survenant dans un contexte de NEM1(60).

### 2.3.3 La Néoplasie Endocrinienne Multiple de type 4 (NEM4 ; OMIM 610755)

La NEM4 est un syndrome de prédisposition héréditaire aux tumeurs endocrines de description plus récente associant une hyperparathyroïdie, des adénomes hypophysaires et moins fréquemment des tumeurs carcinoïdes bronchique et gastrique ou un gastrinome (63,64). Le gène impliqué est le gène *CDKN1B* (NM\_004064) gène suppresseur de tumeur qui code pour la protéine p27kip1, un inhibiteur des kinases cycline-dépendant qui régule la transition des phases G1 à S du cycle cellulaire. Cette prédisposition est transmise selon un mode autosomique dominant.

### 2.3.4 Le Complexe de Carney (CNC1 ; OMIM 160980)

Le complexe de Carney (CNC1) est caractérisé par une pigmentation tachetée de la peau (lentigines et naevi bleus), la présence de myxomes (coeur, peau, sein), ainsi qu'une suractivité endocrinienne qui inclut de manière variable: un syndrome de Cushing dû à une dysplasie surrénalienne pigmentaire micronodulaire primaire (PPNAD), une acromégalie et/ou des tumeurs de la thyroïde et des testicules. Le gène impliqué est le gène *PRKAR1A* (NM\_002734.3), situé en 17q22-24, gène suppresseur de tumeur codant pour la sous-unité régulatrice (R1A) de la protéine kinase A (65).

L'acromégalie n'est présente que dans 10% des complexes de Carney. Cependant, 75% des patients présentent des élévations asymptomatiques de GH, IGF-I et/ou PRL avec des anomalies des tests dynamiques. L'âge moyen de survenue d'une acromégalie dans le complexe de Carney est de 29 ±12 ans. Elle est exceptionnellement associée à un gigantisme (moins de 1% des cas). Il existe autant de micro que de macroadénomes hypophysaires à l'inverse des causes sporadiques où le macroadénome domine. L'acromégalie peut être très exceptionnellement le mode d'entrée dans la maladie avec actuellement 4 cas rapportés dans la littérature (66).

### 2.3.5 X-Linked Acrogigantism (X-LAG ; OMIM 300942)

Le syndrome du gigantisme lié à l'X est caractérisé par un gigantisme de survenue précoce, avant l'âge de 1 an, entraînant une grande taille (+3,8 DS) au diagnostic (âge moyen du diagnostic 3 ans). Des « *Copy Number Variation* » (CNVs) pathogènes à type de microduplications non récurrentes du bras long du chromosome X (Xq26.3) sont constatées chez les patients présentant un syndrome dit « X-LAG ». Ces CNVs recouvrent une partie commune de 500 kb portant plusieurs gènes dont le gène *GPR101* (NM\_054021.1), gène responsable du syndrome X-LAG. Le gène *GPR101* code pour un récepteur à 7 domaines transmembranaires couplé à une protéine G dont la fonction reste inconnue (67,68).

La présentation peut être familiale ou sporadique. L'hypersécrétion d'hormone de croissance est le plus souvent associée à un adénome somatotrope isolé ou plus rarement à une hyperplasie des cellules somato-lactotropes ou les deux. Il existe un sex ratio de 2/1 en faveur des femmes, qui semble lié au nombre de chromosomes X.

### 2.3.6 Contexte clinique pour l'analyse génétique

#### 2.3.6.1. Cas index

Après avoir recueilli le consentement éclairé du patient, une analyse génétique est recommandée en cas de

- (i) macroadénome somatotrope sporadique survenant chez un adulte de moins de 30 ans**, ce d'autant plus s'il existe un gigantisme.
- (ii) chez l'enfant** quelle que soit la taille de l'adénome
- (iii) Chez un patient** quel que soit son âge dans un contexte d'**acromégalie familiale ou d'acromégalie survenant dans un contexte de FIPA ou de gigantisme**.
- (iv) Une présentation syndromique**, quel que soit l'âge du patient, nécessite également une analyse génétique et le phénotype orientera le laboratoire vers un gène particulier
- (v) En cas de gigantisme ayant débuté avant 5 ans**, la recherche d'une microduplication Xq26.3 est prioritaire, elle peut être réalisée selon les techniques de biologie ou de cytogénétique. Dans ce cas une consultation avec un médecin généticien est souhaitable.

Dans les cas de cause génétique probable comme ceux cités dans ce paragraphe, si la recherche d'anomalie des gènes candidats connus est négative, il peut être proposé une étude plus approfondie dans le cadre notamment du « Plan France Médecine Génomique 2025 » par l'intermédiaire d'un CRMR ou d'un CCMR.

### 2.3.6.2. Apparenté

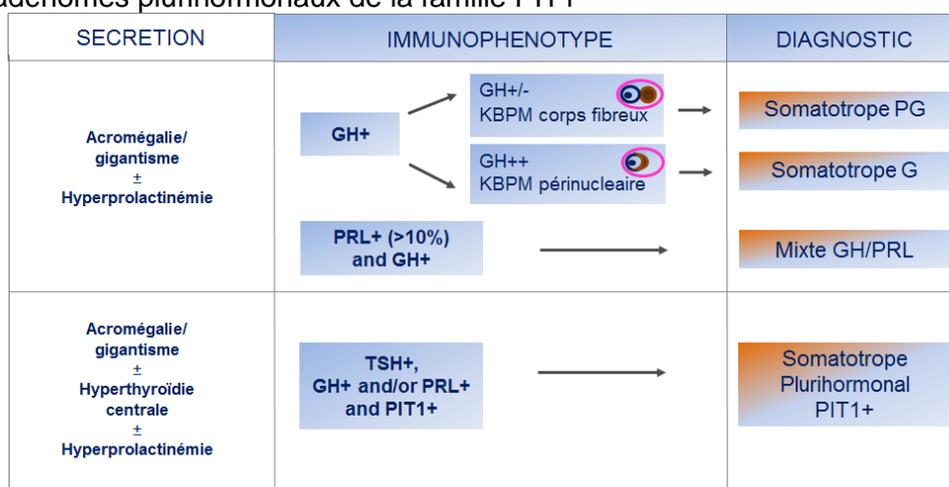
La recherche directe de mutations du gène en cause chez les apparentés du cas index dont la mutation responsable de la pathologie a été préalablement caractérisée doit être réalisée en vue d'un diagnostic prédictif dans le cadre du conseil génétique. Une analyse de contrôle sur un deuxième prélèvement indépendant est systématiquement demandée et réalisée.

Le diagnostic génotypique présymptomatique est possible voire conseillé à des âges variables selon les gènes impliqués, à discuter dans chaque cas particulier en collaboration avec la famille, le spécialiste et le généticien clinique.

## 2.4 Diagnostic anatomopathologique

Les adénomes hypophysaires responsables d'acromégalie comprennent (Fig 1) :

- Les adénomes somatotropes « purs »
- Les adénomes GH-prolactine
- Les adénomes plurihormonaux de la famille PIT1



KBPM: cytokératines de bas poids moléculaire, PG: pauci-granulaire, G: granulaire, PRL: prolactine

**Figure 1 : Lignage PIT1 : somato-lacto-thyréotrope**

Le diagnostic anatomopathologique de ces adénomes hypophysaires repose sur l'examen par le pathologiste des prélèvements tumoraux adressés par le neurochirurgien. Ces prélèvements sont fixés au formol tamponné ou dérivés (formol zinc) puis inclus en paraffine. Les fixateurs à base alcoolique (AFA) ou fixateur de Bouin doivent être évités.

L'analyse des prélèvements se fait sur des sections colorées par l'Hématoxyline/Eosine (HE) ou l'Hématoxyline/Eosine/Safran (HES) ou toute autre coloration équivalente. L'examen morphologique permet de porter le diagnostic positif d'adénome hypophysaire. Ce dernier est ensuite typé par immunohistochimie. Les hormones de la lignée PIT1 sont obligatoirement explorées (GH, prolactine, β-TSH). L'utilisation de la microscopie électronique n'est plus conseillée. La terminologie utilisée doit comprendre celle de la classification OMS 2017 (adénome somatotrope par exemple) (69). Elle peut être complétée par la terminologie proposée par l'IPPC (International Pituitary Pathology Club) en 2017 (70). Selon cette proposition, le terme « adénome » est remplacé par celui de PitNET (Pituitary Neuroendocrine Tumor) ou « tumeur neuroendocrine hypophysaire ». Ainsi, selon cette nomenclature, « l'adénome somatotrope » est nommé « tumeur neuroendocrine hypophysaire somatotrope ». Toutefois cette nouvelle classification reste controversée en ce qui concerne son application clinique en routine.

La classification OMS 2017 n'a validé aucun système de grading pour les adénomes hypophysaires (69). Elle recommande d'intégrer dans l'évaluation pronostique de ces tumeurs

l'invasion, le compte mitotique et l'index de prolifération évalué par l'anticorps Ki67/MIB1. La place de l'immunomarquage anti-P53 est beaucoup plus discutée. Sa détection est conseillée dans les tumeurs à index de prolifération élevé ( $\geq 3\%$ ).

L'invasion, le compte mitotique, l'index de prolifération Ki67 et l'immunomarquage P53 sont les 4 paramètres de la classification clinico-pathologique proposée par J.Trouillas et collègues en 2013 (71). Cette classification reconnaît 5 grades (1a, 1b, 2a, 2b, 3) et constitue un outil intéressant pour apprécier le pronostic des adénomes hypophysaires. Elle peut être implémentée dans l'évaluation de ces tumeurs (72).

### 3 Prise en charge

Le bilan des complications à réaliser au diagnostic est évoqué avec chacune des complications correspondantes (chapitre 4.2)

**Nombre d'études recensées** avec les mots clés Acromegaly AND medical treatment / somatostatin analogs/ cabergoline/ dopamine agonists/ pegvisomant/ surgery/ radiotherapy/ patient education: 463

**Nombre de publications retenues : 185**

Source Référence article	Objectif	Méthodologie Gradation	Populations et techniques (ou produits étudiés)	Résultats et commentaires
Colao A, Auriemma RS, Galdiero M, Lombardi G, Pivonello R. J Clin Endocrinol Metab. 1 oct2009;94(10):374-6-56.doi:10.1210/jc.2009-0941.	Evaluer l'efficacité de 5 ans d'analogues de la somatostatine (SSA) en dépôt comme traitement de première intention dans l'acromégalie.	Grade C	45 patients de novo (18 femmes et 27 hommes, âgés de 20 à 82 ans) ; 28 ont été traités par ocréotide à libération prolongée et 17 par lanréotide.	Chez les patients présentant de graves comorbidités et ceux qui refusent la chirurgie, un traitement exclusif de 5 ans par SSA permet de contrôler avec succès les taux de GH et d'IGF-I, de réduire la tumeur (de 80 % en moyenne) et d'améliorer l'hypertension, la performance cardiaque et la dyslipidémie.
Caron P, Beckers A, Cullen DR, Goth MI, Gutt B, Laurberg P, et al. J Clin Endocrinol Metab. 1 janv2002;87(1):99-104.doi:10.1210/jcem.87.1.8153.	évaluer l'efficacité et la sécurité de la nouvelle formulation à LDA dans une large population de patients acromégales qui répondaient auparavant au lanréotide 30 mg, im	Etude clinique (Grade B)	107 patients (54 hommes et 53 femmes ; âge moyen, 54 +/- 1,2 ans).	lanréotide Autogel est au moins aussi efficace et bien toléré que lanréotide 30 mg. Cette nouvelle formulation de lanréotide à longue durée d'action, lanréotide Autogel, qui est administrée à partir d'une seringue préremplie de petit volume par injection profonde, est donc susceptible d'améliorer l'acceptabilité du traitement médical pour les patients nécessitant un traitement de longue durée par un analogue de la somatostatine.

<p>Auriemma RS, Pivonello R, Galdiero M, De Martino MC, De Leo M, Vitale G, et al. J Endocrinol Invest. nov2008;31(11):956-65.doi:10.1007/BF03345632.</p>	<p>Comparer l'efficacité de l'Octreotide-LAR et du lanreotide-SR comme traitement de première intention pour l'acromégalie</p>	<p>Etude comparative (grade C)</p>	<p>54 patients nouvellement diagnostiqués (21 femmes, 33 hommes), 27 traités par LAR (10 à 30 mg tous les 28 jours) et 27 par LAN (60 à 90 mg / 28 jours), pour 12 mois</p>	<p>Les patients nouvellement diagnostiqués atteints d'acromégalie traités par LAR et LAN n'ont pas de prévalence significativement différente du contrôle de la maladie, du rétrécissement de la tumeur, de l'amélioration des marqueurs de risque cardiovasculaire et des effets secondaires.</p>
<p>Alexopoulou O, Abrams P, Verhelst J, Poppe K, Velkeniers B, Abs R, et al. Eur J Endocrinol. 1 sept 2004;317-24. doi: 10.1530/eje.0.1510317.</p>	<p>évaluer l'efficacité et la tolérance de lanréotide Autogel (L-Autogel) chez des patients acromégales sur une période de 24 semaines.</p>	<p>Etude clinique</p>	<p>25 patients acromégales (13 hommes, âge moyen 51+/-12 ans) sont passés de l'octréotide LAR (20-40 mg/4 semaines pendant au moins 6 mois) à L-Autogel en sc profonde à 90 mg/4 semaines.</p>	<p>L-Autogel semble être aussi efficace que l'octréotide LAR pour abaisser les concentrations de GH et d'IGF-I chez les patients acromégales. Ce traitement a également été bien toléré par les patients, donnant moins d'effets secondaires locaux et de problèmes techniques lors des injections.</p>
<p>Cozzi R, Montini M, Attanasio R, Albizzi M, Lasio G, Lodrini S, et al. J Clin Endocrinol Metab. avr2006;91(4):1397-403. doi:10.1210/jc.2005-2347.</p>	<p>évaluer le traitement pharmacologique primaire dans l'acromégalie.</p>	<p>Etude clinique</p>	<p>67 patients (36 femmes ; âge, 54,9 +/- 14,2 ans ; 72% portant un macroadénome)</p>	<p>L'efficacité sur les taux de GH/IGF-I et le contrôle volumétrique indiquent que le traitement par OCLAR pourrait être la première approche thérapeutique pour tous les patients acromégales ne pouvant bénéficier d'une cure chirurgicale.</p>
<p>Mercado M, Borges F, Bouterfa H, Chang T-C, Chervin A, Farrall AJ, et al. Clin Endocrinol (Oxf).juin2007;66(6):859-68.doi:10.1111/j.1365-2265.2007.</p>	<p>Évaluer l'efficacité, l'innocuité et la tolérabilité de l'octréotide LAR® (octréotide répétable à longue durée d'action) dans le traitement primaire de l'acromégalie.</p>	<p>Etude Clinique</p>	<p>98 acromégales précédemment non traités. Au total, 68 patients ont terminé avec succès les 48 semaines de l'étude, et ont reçu 12 doses d'octréotide LAR 10-30 mg/ 4 semaines</p>	<p>Octreotide LAR représente une alternative viable à la chirurgie pour le traitement primaire de l'acromégalie conduisant à une régression progressive du volume tumoral, un contrôle soutenu des anomalies biochimiques et un soulagement adéquat des symptômes de la maladie</p>
<p>Lombardi G, Minuto F, Tamburrano G, Ambrosio MR, Arnaldi G, Arosio M, et al. J Endocrinol Invest.mars2009;32(3):202-9. doi: 10.1007/BF03346453.</p>	<p>Évaluer l'efficacité et l'innocuité des injections de lanréotide autogel (ATG) 120 mg toutes les 4 à 8 semaines chez des patients somatostatines analogues à</p>	<p>Etude Clinique</p>	<p>51 patients (28 femmes, âgées de 19 à 78 ans): 39 <i>de novo</i> et 12 qui avaient déjà subi une chirurgie infructueuse (postopératoire,</p>	<p>L'ATG 120 mg chez des patients acromégales n'ayant jamais reçu de somatostatine contrôle la sécrétion de GH dans 63% des cas et la sécrétion d'IGF-I dans 37% des cas pendant une période de 48 à 52 semaines sans aucune différence entre les</p>

	l'acromégalie.		11 macro et 1 micro) ont été étudiés.	patients de novo et les patients post-opératoires. Le traitement a été associé à une amélioration des symptômes cliniques et de la qualité de vie et à un bon profil de sécurité.
Maiza JC, Vezzosi D, Matta M, Donadille F, Loubes-Lacroix F, Cournot M, et al. Clin Endocrinol (Oxf). août 2007;67(2):282-9. doi:10.1111/j.1365-2265.2007.	Évaluer l'efficacité antihormonale et antitumorale d'un traitement primaire à long terme (jusqu'à 18 ans) par la SSTa chez les patients présentant un adénome hypophysaire sécrétant de la GH et répondant à la SSTa.	Etude Clinique	Trente-six patients acromégales, âgés de 17 à 75 ans (test de tolérance au glucose postoral GH > 1 microg/l, IGF-1 augmenté pour l'âge et le sexe), ont été suivis dans un seul centre et traités par SSTa en première intention.	Le traitement à long terme (jusqu'à 18 ans) par SSTa utilisé en première intention est efficace d'un point de vue antihormonal et antitumoral, et est bien toléré chez les patients acromégales.
Abu Dabrh AM, Mohammed K, Asi N, Farah WH, Wang Z, Farah MH, et al. J Clin Endocrinol Metab. nov 2014;99(11):4003-14. doi:10.1210/jc.2014-2900.	synthétiser les preuves existantes en comparant ces deux approches (médicament et chirurgie) chez les patients acromégales n'ayant jamais reçu de traitement.	Revue systématique	Etudes originales contrôlées et non contrôlées avec des patients acromégales ayant reçu soit un traitement chirurgical, soit un traitement médical en première intention.	La chirurgie peut être associée à un taux de rémission plus élevé ; cependant, la confiance dans ces preuves est très faible en raison de la nature non comparative des études, de l'hétérogénéité élevée et de l'imprécision.
Mazziotti G, Giustina A. Pituitary. 2010;13(1):60-7. doi:10.1007/s11102-009-0169-z.	Effectuer une revue systématique des données de la littérature concernant les effets du lanréotide à action prolongée chez les patients atteints d'acromégalie.	Revue systématique	Données de la littérature concernant les effets du lanréotide à action prolongée chez les patients atteints d'acromégalie.	Le lanréotide, en particulier lorsqu'il est utilisé comme traitement de première intention, est capable d'induire assez fréquemment un rétrécissement tumoral chez les patients atteints d'acromégalie.
Colao A, Auriemma RS, Pivonello R. Pituitary. avr 2016;19(2):210-21. doi:10.1007/s11102-015-0677-y.	éliminer la morbidité et ramener la mortalité accrue à des taux normaux. Les stratégies thérapeutiques visent à minimiser la masse tumorale et à normaliser les taux de GH et d'IGF-1.	Revue systématique	les effets du traitement par analogue de la somatostatine sur le volume de la tumeur hypophysaire chez les patients atteints d'acromégalie.	Les analogues de la somatostatine (traitement de première ou de seconde intention) constituent le pilier du traitement médical et, en tant que traitement médical de première intention, ils sont associés à une TVR hypophysaire significative chez la plupart des patients.

Giustina A, Mazziotti G, Torri V, Spinello M, Floriani I, Melmed S. PLoS ONE. 4 mai 2012;7(5):e36411.	Evaluer avec précision l'effet de l'octréotide sur la réduction de la tumeur hypophysaire.	Méta-analyse (grade A)	2202 articles, 41 études répondant aux critères d'éligibilité ont été sélectionnées. Au total, 1685 patients ont été inclus, allant de 6 à 189 patients par essai.	L'octréotide LAR induit une diminution de la tumeur cliniquement pertinente chez plus de la moitié des patients atteints d'acromégalie.
Bevan JS. The Antitumoral Effects of Somatostatin Analog Therapy in Acromegaly. J Clin Endocrinol Metab. mars2005;90(3):185-6-63.doi:10.1210/jc.2004-1093.	Résumer les connaissances actuelles sur les effets des analogues de la somatostatine sur la taille de la tumeur et la morphologie cellulaire	Revue de la littérature	patients acromégales soumis à un traitement médical primaire	Les analogues de la somatostatine sont le pilier du traitement médical de l'acromégalie. La suppression de l'hypersécrétion de GH, la diminution de la production d'IGF-I et le contrôle des symptômes sont des bénéfices établis du traitement. De plus, une réduction cliniquement significative de la tumeur a été observée dans un certain nombre d'études
Melmed S, Sternberg R, Cook D, Klibanski A, Chanson P, Bonert V, et al. J Clin Endocrinol Metab. 1 juill2005;90(7):4405-10.doi:10.1210/jc.2004-2466.	caractériser les résultats des études portant sur le traitement primaire par les analogues de la somatostatine et leurs effets sur la taille des tumeurs hypophysaires.	Revue systématique	14 études (n = 424) patients recevant un traitement primaire par SRL pour l'acromégalie.	Les implications cliniques sont discutées pour les patients chez qui le contrôle de la taille de la tumeur avec les SRL est un objectif important, typiquement ceux qui ont échoué la chirurgie ou qui sont traités par une thérapie médicale primaire avec de grosses tumeurs.
Caron PJ, Bevan JS, Petersenn S, Flanagan D, Tabarin A, Prévost G, et al. J Clin Endocrinol Metab. 1 avr2014;99(4):1282-90.doi:10.1210/jc.2013-3318.	Caractériser les effets du traitement primaire par lanréotide Autogel sur la taille de la tumeur chez les patients atteints de macroadénomes sécrétant de la GH.	Etude Clinique	Patients acromégales n'ayant jamais reçu de traitement et présentant des macroadénomes sécrétant de la GH ont participé à l'étude.	Le traitement primaire par lanréotide Autogel, administré à 120 mg (dose disponible la plus élevée) sans ajustement de la dose, chez les patients atteints de macroadénomes sécrétant de la GH, permet une réduction précoce et durable du volume tumoral, de la GH et de l'IGF-1, ainsi que des symptômes acromégaux, et améliore la qualité de vie.
Levy MJ, Matharu MS, Meeran K, Powell M, Goadsby PJ. Brain. 1 août 2005;128(8):1921-30. doi:10.1093/brain/awh5	Présenter une modification de la classification actuelle des céphalées associées à l'hypophyse	Grade C	84 patients atteints de tumeur hypophysaire et souffrant de céphalées gênantes ont	Les céphalées semblent être un problème important dans les maladies hypophysaires et sont associées à une gamme de phénotypes de céphalées. Le phénotype présenté est probablement

25.			été étudiées.	régi par une combinaison de facteurs, notamment l'activité tumorale, la relation avec le sinus caverneux et la prédisposition du patient aux céphalées.
May A, Lederbogen S, Diener H. Cephalalgia. août 1994;14(4):303-4. doi: 10.1046/j.1468-2982.1994.	rapporter une céphalée induite par un analogue de la somatostatine (octréotide) utilisé pour le traitement de l'acromégalie.	Case report	Acromégalie traitée par octréotide	Cette céphalée "de rebond" présente des caractéristiques de type tensionnel sévère et survient toutes les 6 à 8 heures. Elle disparaît de façon importante en quelques minutes après l'administration d'octréotide.
Popovic V, Paunovic V, Micic D, Nesovic M, Kendereski A, Djordjevic P, et al. Horm Metab Res. avr1988;20(04):250-1. doi: 10.1055/s-2007-1010806.	Rapporter l'effet analgésique et le développement de dépendance à l'analogue de la somatostatine (octréotide) dans les céphalées associées à l'acromégalie	Case report	Céphalées associées à l'acromégalie	L'effet analgésique et le développement de dépendance à l'analogue de la somatostatine (octréotide) dans les céphalées associées à l'acromégalie
Herrmann BL, Wessendorf TE, Ajaj W, Kahlke S, Teschler H, Mann K. Eur J Endocrinol. sept2004;151(3):309-15. doi:10.1530/eje.0.1510309.	Définir la relation entre l'activité de la maladie et la sévérité de l'apnée du sommeil	Etude clinique	14 patients nouvellement diagnostiqués avec une acromégalie active (huit femmes et six hommes ; âge moyen 57+/-4 ans	L'apnée obstructive du sommeil, mais pas l'apnée centrale du sommeil, est fréquente chez les patients atteints d'acromégalie active. Un traitement réussi par l'octréotide peut diminuer le volume de la langue, ce qui peut avoir des effets bénéfiques sur les troubles respiratoires du sommeil coexistants.
Annamalai AK, Webb A, Kandasamy N, Elkhawad M, Moir S, Khan F, et al. J Clin Endocrinol Metab. mars 2013;98(3):1040-50. doi:10.1210/jc.2012-3072.	Déterminer la corrélation entre les réductions des concentrations de GH et d'IGF-1 et l'amélioration des séquelles radiologiques, métaboliques, vasculaires, cardiaques et respiratoires.	Etude Clinique (prospective)	30 patients atteints d'acromégalie récemment diagnostiquée (15 femmes et 15 hommes : âge moyen, 54,3 ans ; fourchette, 23-78 ans) avant et après 24 semaines de traitement par lanréotide Autogel (ATG).	Le traitement préchirurgical par ATG abaisse les concentrations de GH et d'IGF-1, induit une réduction de la tumeur et améliore/réduit les complications cardiaques, vasculaires et du sommeil chez de nombreux patients atteints d'acromégalie. Cependant, les réponses varient considérablement d'un individu à l'autre, et l'on ne peut pas supposer que l'obtention d'un contrôle biochimique équivaut à un contrôle universel des complications.

<p>Wolters TLC, Roerink SHPP, Drenthen LCA, van Haren-Willems JHGM, Wagenmakers MAEM, Smit JWA, et al. J Clin Endocrinol Metab. 1 janv 2020;105(1). doi:10.1210/clinem/dgz050.</p>	<p>étudier les changements des paramètres du sommeil au cours des 2,5 premières années de traitement de l'acromégalie.</p>	<p>Etude Clinique (prospective)</p>	<p>une polysomnographie (PSG) a été réalisée chez 27 patients consécutifs atteints d'acromégalie n'ayant jamais été traités Avant le début du traitement de l'acromégalie (prétraitement médical suivi d'une chirurgie).</p>	<p>une PSG est conseillée après le diagnostic de l'acromégalie. Lorsque le SAOS est présent, il doit être traité et la PSG doit être répétée pendant le traitement de l'acromégalie.</p>
<p>Ip MS, Tan KC, Peh WC, Lam KS. Clin Endocrinol (Oxf). oct2001;55(4):477-83. doi:10.1046/j.1365-2265.2001.01358.x.</p>	<p>Evaluer la relation entre l'activité biochimique, et le profil anatomique des voies aériennes supérieures dans l'acromégalie, ainsi que l'effet de Sandostatin LAR, sur ces paramètres.</p>	<p>Grade C</p>	<p>14 patients acromégales</p>	<p>Il existe une corrélation entre la gravité de l'apnée du sommeil et la croissance excessive des tissus mous dans l'acromégalie. La Sandostatine LAR améliore l'apnée obstructive du sommeil dans l'acromégalie, et que cet effet pourrait être partiellement médié par une réduction des tissus mous des voies aériennes supérieures, en particulier ceux de la langue, concomitante à une réduction des taux de GH.</p>
<p>Colao A, Marzullo P, Vallone G, Marinò V, Annecchino M, Ferone D, et al. J Clin Endocrinol Metab. juin 1998;83(6):2121-5. doi:10.1210/jcem.83.6.4865.</p>	<p>Evaluer l'effet d'un traitement à long terme par OCT sur l'arthropathie acromégalique évaluée par échographie.</p>	<p>Grade C</p>	<p>30 patients acromégales (18 avec une maladie active et 12 avec une maladie inactive) et 18 sujets sains appariés par le sexe, l'âge et l'indice de masse corporelle.</p>	<p>L'échographie est capable de révéler l'atteinte articulaire chez les patients acromégales et peut être utile pour suivre l'effet du traitement.</p>
<p>Grunstein RR. Sleep Apnea in Acromegaly. Ann Intern Med. 1 oct 1991;115(7):527. doi: 10.7326/0003-4819-115-7-527.</p>	<p>Fournir des informations sur la nature, la prévalence et la gravité de l'apnée du sommeil chez les patients atteints d'acromégalie.</p>	<p>Grade C</p>	<p>53 patients atteints d'acromégalie : 33 suspicion clinique d'apnée du sommeil et 20 patients sans suspicion d'apnée.</p>	<p>Le taux d'apnée centrale du sommeil était étonnamment élevé chez les patients atteints d'acromégalie, et les preuves biochimiques d'une activité accrue de la maladie étaient associées à la présence d'apnée centrale plutôt qu'au degré d'apnée du sommeil. L'altération du contrôle respiratoire est un mécanisme possible de</p>

				l'apnée du sommeil dans l'acromégalie.
Heidarpour M, Shafie D, Aminorroaya A, Sarrafzadegan N, Farajzadegan Z, Nouri R, et al. J Res MedSci.2019;24(1): 29.doi:10.4103/jrms. JRMS_955_18.	Réaliser une revue systématique des études disponibles sur l'impact de ces médicaments sur les paramètres CV.	Revue systématique	Vingt-quatre études (n = 558) répondaient aux critères d'inclusion et ont été sélectionnées pour l'analyse finale.	les SSA de première génération ont un effet bénéfique sur les paramètres cardiaques tels que la FC et le LVMi. Pour d'autres paramètres tels que la FEVG, la TA, le diamètre du ventricule gauche et le rapport E/A, nous n'avons pas été en mesure de tirer une conclusion ferme.
Colao A, Cannavo S, Marzullo P, Pivonello R, Squadrito S, Vallone G, et al. Eur J Endocrinol. 1 janv 2003;31-8. doi: 10.1530/eje.0.1480 031.	Évaluer le rôle de l'âge, du sexe, de la durée et du contrôle de l'acromégalie sur la réversibilité de l'arthropathie.	Etude clinique	30 patients de novo atteints d'acromégalie active, 30 patients guéris et 30 sujets sains ont été étudiés dans le cadre d'une étude longitudinale transversale et ouverte.	La suppression de l'hormone de croissance et IGF-I par un traitement OCT-LAR de 12 mois s'accompagne d'une diminution significative de l'épaisseur des articulations portantes et non portantes, quelle que soit la durée de la maladie. L'hypertrophie des articulations dans le contexte de l'arthropathie acromégalique peut être améliorée par la suppression des niveaux d'IGF-I.
Bogazzi F, Lombardi M, Strata E, Aquaro G, Lombardi M, Urbani C, et al. J Endocrinol Invest. févr2010;33(2):103-8.doi:10.1007/BF03 346562.	évaluer les changements cardiaques chez les patients acromégaux traités avec des analogues de la somatostatine (SMSA) en utilisant la CMR.	Grade C	14 patients consécutifs (8 femmes, âge moyen 46+/-10 ans) atteints d'acromégalie active non traitée ont été soumis à une CMR et à une échocardiographie Doppler	La résonance magnétique cardiaque détecte des changements dans le LVMi chez la plupart des patients atteints d'acromégalie traités par SMSA, qui sont plus évidents si la maladie est contrôlée.
Bolfi F, Neves AF, Boguszewski CL, Nunes-Nogueira VS. Eur J Endocrinol. juill 2018;179(1):59-71. doi: 10.1530/EJE-18-0255.	comparer les taux de mortalité liés à l'acromégalie avec ceux attendus pour la population générale à partir d'études publiées avant et après 2008.	Revue systématique et méta-analyse	Revue systématique, 2303 références, et 26 études	La mortalité dans l'acromégalie se normalise avec le contrôle biochimique et a diminué au cours de la dernière décennie avec l'utilisation plus fréquente des AS comme traitement adjuvant. L'augmentation de l'espérance de vie a été associée à une augmentation des décès dus au cancer.

Esposito D, Ragnarsson O, Granfeldt D, Marlow T, Johannsson G, Olsson DS. Eur J Endocrinol. mai 2018;178(5):459-69. doi: 10.1530/EJE-18-0015.	Étudier la mortalité dans une cohorte nationale de patients atteints d'acromégalie.	Etude de cohorte	1089 patients atteints d'acromégalie ont été identifiés dans les registres nationaux de santé suédois entre 1987 et 2013.	Une surmortalité a été constatée dans cette cohorte nationale de patients atteints d'acromégalie. La mortalité a considérablement diminué au fil du temps. Cela pourrait s'expliquer par le recours plus fréquent à la chirurgie hypophysaire, la diminution de la prévalence de l'hypopituitarisme et la disponibilité de nouvelles options de traitement médical.
Postma MR, Wolters TLC, van den Berg G, van Herwaarden AE, Muller Kobold AC, Sluiter WJ, et al. Eur J Endocrinol. janv2019;180(1):1-9 doi: 10.1530/EJE-18-0166..	Évaluer l'effet des analogues de la somatostatine (SSA) sur la mortalité en relation avec le contrôle de la maladie de l'acromégalie après une chirurgie hypophysaire.	Grade C	319 patients atteints d'acromégalie chez qui une chirurgie hypophysaire a été pratiquée en tant que traitement primaire entre janvier 1980 et juillet 2017.	L'utilisation postopératoire de l'ASS n'est pas associée à une augmentation de la mortalité chez les patients atteints d'acromégalie qui obtiennent un contrôle adéquat de la maladie. En revanche, un contrôle inadéquat de la maladie, une chirurgie primaire par craniotomie et une substitution par des glucocorticoïdes sont associés à une mortalité accrue.
Maione L, Brue T, Beckers A, Delemer B, Petrossians P, Borson-Chazot F, et al. Eur J Endocrinol. mai2017;176(5):645-55.doi:10.1530/EJE-16-1064.	Étudier l'évolution de la prise en charge et des comorbidités de l'acromégalie sur trois décennies	Grade C (registre national)	Analyse de 999 des 1034 patients inclus dans le registre (46% d'hommes).	La majorité des patients atteints d'acromégalie parviennent à contrôler la maladie grâce à une prise en charge en plusieurs étapes. L'espérance de vie est proche de celle de la population générale
Attanasio R, Mainolfi A, Grimaldi F, Cozzi R, Montini M, Carzaniga C, et al. J Endocrinol Invest. août 2008;31(8):704-10. doi:10.1007/BF03346419.	Examiner la prévalence et les corrélations cliniques et biochimiques du Calculs biliaires chez les patients acromégales.	Etude multicentrique (Grade C)	Quatre cent cinquante-neuf patients (272 femmes).	L'obésité et la dyslipidémie semblent jouer un rôle majeur dans la survenue des calculs biliaires chez les patients acromégales sous traitement par AS.
Grasso LF, Auriemma RS, Pivonello R, Colao A. Expert Opin Drug Saf. 3 août 2015;14(8):1213-26. doi:10.1517/14740338.2015.1059817.	Passer en revue les événements indésirables associés aux analogues de la somatostatine dans l'acromégalie	Revue	Patients traités avec les analogues de la somatostatine	une surveillance étroite et attentive de l'échographie de la vésicule biliaire et des taux de glucose est recommandée chez les patients recevant un SSA pour le traitement médical de l'acromégalie.

Giustina A, Chanson P, Kleinberg D, Bronstein MD, Clemmons DR, Klibanski A, et al. Nat Rev Endocrinol. avr2014;10(4):243-8 .doi:10.1038/nrendo.2014.21.	Réviser et mettre à jour les directives relatives au traitement médical de l'acromégalie.	Consensus	le groupe de consensus sur l'acromégalie	Détermination des objectifs de traitement couvrant les résultats biochimiques, cliniques et le volume tumoral, ainsi que la place dans les lignes directrices des ligands des récepteurs de la somatostatine, des antagonistes des récepteurs de l'hormone de croissance et des agonistes de la dopamine, et les modalités alternatives de traitement, y compris la thérapie combinée et les nouveaux traitements.
Chanson P, Bertherat J, Beckers A, Bihan H, Brue T, Caron P, et al. Ann Endocrinol. avr 2009;70(2):92-106. doi:10.1016/j.ando.2008.12.011.	Résumer les propositions de prise en charge de l'acromégalie	Consensus	Experts du Club Français de l'hypophyse, à la demande de la Société française d'endocrinologie	Prise en charge de l'acromégalie
Colao A, Bronstein MD, Freda P, Gu F, Shen C-C, Gadelha M, et al. J Clin Endocrinol Metab. mars2014;99(3):791-9. doi:10.1210/jc.2013-2480.	Démontrer la supériorité du pasireotide LAR par rapport à l'octréotide LAR chez des patients naïfs atteints d'acromégalie.	Essai contrôlé randomisé	358 patients atteints d'acromégalie médicalement naïve (GH >5 µg/L ou GH nadir ≥1 µg/L)	Pasireotide LAR a démontré une efficacité supérieure à celle de l'octréotide LAR et constitue une nouvelle option thérapeutique viable pour l'acromégalie.
Michael Besser G, Pfeiffer RF, Thorner MO. Eur J Endocrinol. août 2018;179(2):R69-75 . doi: 10.1530/EJE-18-0378.	50 ans de la découverte de la bromocriptine	Revue	La découverte de la bromocriptine	Stoll et son équipe ont été les premiers à identifier la structure des nombreux autres alcaloïdes et amines produits par <i>Claviceps purpurea</i> . C'est dans ce contexte culturel et sur ces bases scientifiques que la bromocriptine a été découverte.
Colao A, Ferone D, Marzullo P, Di Sarno A, Cerbone G, Sarnacchiaro F, et al. J Clin Endocrinol Metab. févr1997;82(2):518-23. doi:10.1210/jcem.82.2.3648.	Rapporter les résultats de traitements par quinagolide, cabergoline et bromocriptine LAR	Grade C	34 acromégales traités par quinagolide (CV), cabergoline (CAB) ou bromocriptine BRC-LAR	CAB et le BRC-LAR ne peuvent être considérés comme des approches médicales utiles pour les acromégales, alors que le CV a normalisé les taux circulants de GH et d'IGF-I chez 47,8% des patients.
Kuhn E, Chanson P. Cabergoline in acromegaly. Pituitary. févr 2017;20(1):121-8. doi:10.1007/s11102-016-0782-6.	Utiliser la cabergoline dans l'acromégalie	Revue	Acromégalie et cabergoline	La cabergoline est peu coûteuse et bien tolérée ; en particulier, elle ne semble pas favoriser les maladies des valves cardiaques.

<p>Sandret L, Maison P, Chanson P. J Clin Endocrinol Metab. mai 2011;96(5):1327-35. doi:10.1210/jc.2010-2443.</p>	<p>Obtenir des précisions sur l'efficacité de la cabergoline dans l'acromégalie, à la fois seule et en association avec les analogues de la somatostatine.</p>	<p>Revue systématique et méta-analyse</p>	<p>15 études (11 prospectives) avec un total de 237 patients ;</p>	<p>le traitement par cabergoline en monothérapie normalise les taux d'IGF-I chez un tiers des patients atteints d'acromégalie. Lorsqu'un analogue de la somatostatine ne parvient pas à contrôler l'acromégalie, l'adjonction de cabergoline normalise l'IGF-I dans environ 50 % des cas. Cet effet peut se produire même chez les patients présentant une normoprolactinémie.</p>
<p>Jackson SN, Fowler J, Howlett TA. Clin Endocrinol (Oxf). juin 1997;46(6):745-9. doi:10.1046/j.1365-2265.1997.2491023.x.</p>	<p>Etudier l'effet de la cabergoline sur la sécrétion de l'hormone de croissance (GH) dans l'acromégalie et définir la dose la plus appropriée pour supprimer la GH.</p>	<p>Grade C</p>	<p>11 acromégales ont été examinées. Les traitements antérieurs comprenaient la chirurgie (7), la radiothérapie (5) et la bromocriptine (5). Trois patients n'avaient reçu aucun traitement.</p>	<p>La cabergoline peut être un complément utile au traitement actuellement disponible pour l'acromégalie, mais elle permet rarement d'atteindre l'objectif d'une GH moyenne &lt; 5 mU/l. La suppression maximale de la GH est obtenue dans la fourchette de doses allant de 1 mg deux fois par semaine à 0,5 mg par jour.</p>
<p>Auriemma RS, Pivonello R, Ferreri L, Priscitelli P, Colao A. Endocrinol Metab Clin North Am. mars 2015;44(1):89-97. doi:10.1016/j.ecl.2014.10.007.</p>	<p>Fournir un aperçu des études rapportant les effets de la cabergoline en termes de valvulopathie cardiaque</p>	<p>Revue</p>	<p>patients avec tumeurs hypophysaires traités par cabergoline</p>	<p>Dans la plupart des études, le cabergoline ne s'est pas avéré être associé à un risque accru de valvulopathie significative, et aucune corrélation n'a été montrée entre les anomalies valvulaires et la durée du CAB ou la dose cumulative.</p>
<p>Maione L, Garcia C, Bouchachi A, Kallel N, Maison P, Salenave S, et al. J Clin Endocrinol Metab. sept 2012;97(9):E1714-1719. doi:10.1210/jc.2012-1833.</p>	<p>Examiner la prévalence et l'incidence des valvulopathies et des régurgitations des patients acromégales traités par cabergoline</p>	<p>Grade C</p>	<p>série de patients atteints d'acromégalie et traités par cabergoline comparée à des patients appariés n'ayant jamais reçu ce médicament,</p>	<p>Le traitement par cabergoline n'est pas associé à un risque accru de régurgitation ou de remodelage des valves cardiaques chez les patients acromégales aux doses utilisées dans cette étude.</p>
<p>Kasuki L, Vieira Neto L, Gadelha MR. Endocrine. juin 2014;46(2):220-5. doi:10.1007/s12020-014-0183-4.</p>	<p>Contre : traitement de l'acromégalie par la cabergoline</p>	<p>Revue</p>	<p>patients acromégales traités par cabergoline</p>	<p>La cabergoline reste un traitement viable uniquement pour les patients dont la maladie est peu active, et l'utilisation du SSA est soutenue par des preuves de meilleure qualité que l'utilisation du DA.</p>

Marazuela M, Ramos-Leví A, Sampedro-Núñez M, Bernabeu I. Endocrine. juin 2014;46(2):215-9. doi:10.1007/s12020-014-0206-1.	Pour : traitement de l'acromégalie par la cabergoline	Revue	patients acromégaux traités par cabergoline	Les quelques effets indésirables observés lors d'un traitement prolongé par DA, concernant principalement les valvulopathies cardiaques, ne sont pas fréquents aux doses généralement utilisées dans l'acromégalie.
Gheorghiu ML, Negreanu F, Fleseriu M. Horm Metab Res Horm Stoffwechselforschung Horm Metab. janv2020;52(1):8-24. doi: 10.1055/a-1066-4592.	Décrire les nouveautés dans le traitement médical des adénomes hypophysaires	Revue	Traitements de l'acromégalie	Une prise de conscience croissante de tous les mécanismes impliqués dans le contrôle de la sécrétion hypophysaire et de la prolifération cellulaire pourrait permettre à l'avenir un traitement médical unique des adénomes hypophysaires, en particulier des macroadénomes, plutôt que la chirurgie et/ou la radiothérapie.
Cooper O, Greenman Y. Front Endocrinol. 2018;9:469. doi: 10.3389/fendo.2018.00469.	Décrire les effets des agonistes dopaminergiques sur les tumeurs hypophysaires	Revue	Tumeurs hypophysaires traitées par agonistes dopaminergiques	30% des tumeurs non fonctionnelles connaissent une réduction de la taille et 58% une stabilisation de la maladie. Le traitement par DA semble présenter un certain bénéfice clinique chez les patients atteints de tumeurs hypophysaires autres que le prolactinome, et peut constituer une option au traitement médical dans certains scénarios cliniques.
Kasuki L, Dalmolin MD, Wildemberg LE, Gadelha MR. Clin Endocrinol (Oxf). Juin2018;88(6):889-95. doi:10.1111/cen.13595.	Évaluer l'efficacité, les prédicteurs de réponse et la sécurité du traitement par CAB dans l'acromégalie, en monothérapie et en association avec les SRL.	Grade C	82 patients ont été étudiés. La durée médiane totale du traitement en monothérapie ou en association avec les SRL était de 14 mois (3-124) et 34 mois (3-88), respectivement.	Nous avons présenté les résultats de la plus grande étude monocentrique avec cabergoline en monothérapie et en combinaison avec SRL. L'efficacité de la cabergoline dans l'acromégalie semble être inférieure à celle d'autres médicaments, et un échappement au traitement peut se produire après un suivi à long terme.
Kasuki L, Wildemberg LE, Gadelha MR. Eur J Endocrinol. mars 2018;178(3):R89-100. doi: 10.1530/EJE-17-1006.	Discuter du statut actuel de la médecine de précision pour le traitement de l'acromégalie et des perspectives futures.	Revue	Traitements de l'acromégalie et les perspectives futures	Certains biomarqueurs de l'issue du traitement sont décrits dans la littérature, dans le but de classer les patients en différents groupes afin d'individualiser leurs traitements par une approche personnalisée.

<p>Schmid HA. Mol Cell Endocrinol. 14 mai 2008;286(1-2):69-74. doi: 10.1016/j.mce.2007.09.006.</p>	<p>Décrire le développement, le mécanisme d'action et les applications potentielles du pasiréotide</p>	<p>Revue</p>	<p>Traitement par pasiréotide</p>	<p>les preuves précliniques, ainsi que les résultats préliminaires des études cliniques suggèrent que le pasiréotide est un nouveau traitement prometteur pour les patients présentant des symptômes de tumeurs carcinoïdes métastatiques réfractaires ou résistantes à l'octréotide, une acromégalie de novo ou persistante.</p>
<p>Petersenn S, Bollerslev J, Arafat AM, Schopohl J, Serri O, Katznelson L, et al. J Clin Pharmacol. nov 2014;54(11):1308-17. doi:10.1002/jcph.326.</p>	<p>évaluer la sécurité, la pharmacocinétique et pharmacodynamique du pasiréotide LAR à 20, 40 ou 60 mg/mois chez des patients atteints d'acromégalie.</p>	<p>Etude Clinique (phase I)</p>	<p>Trente-cinq patients ont été randomisés et ont terminé l'étude.</p>	<p>Le contrôle de la GH, de l'IGF-1 et des symptômes s'est amélioré, ce qui suggère que le pasiréotide LAR pourrait être un traitement efficace de l'acromégalie.</p>
<p>Petersenn S, Farrall AJ, De Block C, Block C, Melmed S, Schopohl J, et al. Pituitary. avr 2014;17(2):132-40. doi:10.1007/s11102-013-0478-0.</p>	<p>évaluer l'efficacité et la sécurité à long terme du pasiréotide.</p>	<p>Etude Clinique (phase II)</p>	<p>Trente des 60 patients ayant reçu du pasiréotide (200-900 µg bid) dans l'étude principale ont participé à l'extension</p>	<p>Le pasiréotide a le potentiel d'être un traitement médical efficace à long terme de l'acromégalie, permettant un contrôle biochimique durable et une réduction significative du volume tumoral.</p>
<p>Petersenn S, Schopohl J, Barkan A, Mohideen P, Colao A, Abs R, et al. J Clin Endocrinol Metab. juin 2010;95(6):2781-9. doi:10.1210/jc.2009-2272.</p>	<p>évaluer l'efficacité et la sécurité de trois doses différentes de pasiréotide chez des patients atteints d'acromégalie.</p>	<p>Etude Clinique (phase II)</p>	<p>étude de phase II, randomisée, multicentrique, ouverte et croisée. 60 patients atteints d'acromégalie, définie par un taux moyen de GH sur 2h supérieur à 5 microg/litre</p>	<p>Le pasiréotide est un traitement prometteur de l'acromégalie. Des études de plus grande envergure et de plus longue durée évaluant l'efficacité et la sécurité du pasiréotide chez les patients atteints d'acromégalie sont en cours.</p>
<p>Gadelha MR, Bronstein MD, Brue T, Coculescu M, Fleseriu M, Guitelman M, et al. Lancet Diabetes Endocrinol. nov 2014;2(11):875-84. doi: 10.1016/S2213-8587(14)70169-X.</p>	<p>évaluer l'efficacité et la sécurité de deux doses différentes du pasiréotide LP par rapport au contrôle (octréotide ou lanréotide) chez des patients d'acromégales.</p>	<p>Etude Clinique (phase III)</p>	<p>Etude PAOLA</p>	<p>Le pasiréotide offre une efficacité supérieure à celle d'un traitement continu avec l'octréotide ou le lanréotide, et pourrait devenir le nouveau traitement standard dirigé par l'hypophyse chez les patients atteints d'acromégalie dont le contrôle est inadéquat avec les analogues de la somatostatine de première génération.</p>

<p>Bronstein MD, Fleseriu M, Neggers S, Colao A, Sheppard M, Gu F, et al. BMC Endocr Disord. 2 avr 2016;16:16. doi: 10.1186/s12902-016-0096-8.</p>	<p>explorer l'efficacité et la sécurité du pasireotide LAR par rapport à octreotide LAR chez les patients acromégaux insuffisamment contrôlés.</p>	<p>Etude Clinique (phase III)</p>	<p>Les patients présentant un contrôle biochimique inadéquat (GH <math>\geq 2,5</math> <math>\mu\text{g/L}</math> et/ou IGF-1 <math>&gt; \text{ULN}</math>) à la fin de l'étude principale</p>	<p>Pasireotide LAR est une option thérapeutique prometteuse pour les patients atteints d'acromégalie insuffisamment contrôlée par l'octréotide LAR, analogue de la somatostatine de première génération.</p>
<p>Sheppard M, Bronstein MD, Freda P, Serri O, De Marinis L, Naves L, et al. Pituitary. juin 2015;18(3):385-94. doi:10.1007/s11102-014-0585-6.</p>	<p>Etudier l'efficacité et la sécurité du pasireotide LAR et de l'octréotide LAR après un traitement allant jusqu'à 26 mois.</p>	<p>Etude Clinique (phase III)</p>	<p>Les patients présentant une GH <math>&lt; 2,5</math> <math>\mu\text{g/L}</math> et un IGF-1 <math>\leq 1 \times \text{ULN}</math> au mois 12, ou les patients considérés comme présentant un bénéfice clinique</p>	<p>Le profil de sécurité du pasiréotide LAR est typique d'un analogue de la somatostatine, à l'exception de la fréquence et du degré d'hyperglycémie.</p>
<p>Muhammad A, Coopmans EC, Delhanty PJD, Dallenga AHG, Haitsma IK, Janssen JAMJL, et al. Eur J Endocrinol. 12oct2018;179(5):269-77. doi:10.1530/EJE-18-0353.</p>	<p>Evaluer l'efficacité et la sécurité après 48 semaines de traitement avec le pasiréotide à LP (PAS-LAR) seul ou en association avec le pegvisomant chez les patients atteints d'acromégalie.</p>	<p>Etude Clinique (phase III)</p>	<p>Etude d'extension PAPE</p>	<p>Le PAS-LAR normalise les taux d'IGF-I chez la plupart des patients atteints d'acromégalie, avec un effet d'épargne de 50 % sur le pegvisomant. Cependant, le traitement par PAS-LAR a coïncidé avec une incidence élevée de diabète sucré. Le risque de développer un diabète pendant le traitement par PAS-LAR semble inversement lié à la sécrétion d'insuline au départ.</p>
<p>Muhammad A, van der Lely AJ, Delhanty PJD, Dallenga AHG, Haitsma IK, Janssen JAMJL, et al. J Clin Endocrinol Metab. 1 févr 2018;103(2):586-95.</p>	<p>Évaluer l'efficacité et la sécurité du pasiréotide à libération prolongée (PAS-LAR), seul ou en association avec le pegvisomant.</p>	<p>Etude Clinique (phase IV)</p>	<p>Etude PAPE</p>	<p>Le passage au PAS-LAR, en monothérapie ou en association avec le pegvisomant, permet de contrôler les taux d'IGF-I chez la plupart des patients. Le PAS-LAR a démontré un effet d'épargne du pegvisomant de 66 % par rapport à l'association avec les LA-SSA. L'hyperglycémie était le problème de sécurité le plus important.</p>
<p>Lasolle H, Ferriere A, Vasiljevic A, Eimer S, Nunes M-L, Tabarin A. Endocr Connect. oct2019;8(10):1383-94. doi: 10.1530/EC190332.</p>	<p>Décrire la sécurité et l'efficacité du Pasireotide-LAR chez les patients nécessitant une d'association avec la cabergoline ou le pegvisomant.</p>	<p>Grade C</p>	<p>Patients atteints d'acromégalie présentant une résistance partielle aux agonistes de la somatostatine de première génération</p>	<p>Le pasiréotide-LAR peut représenter une alternative thérapeutique appropriée dans un sous-ensemble de patients acromégaux nécessitant un traitement combiné impliquant un 1gSRL.</p>

Henry RR, Ciaraldi TP, Armstrong D, Burke P, Ligueros-Saylan M, Mudaliar S. J Clin Endocrinol Metab. août 2013;98(8):3446-53. doi:10.1210/jc.2013-1771.	évaluer le mécanisme de l'hyperglycémie associée au pasireotide.	Etude clinique	45 volontaires masculins en bonne santé ont été randomisés pour recevoir du pasiréotide 600 (n = 19), 900 (n = 19) ou 1200 µg (n = 7) sc deux fois par jour pendant 7 jours.	L'hyperglycémie associée au pasireotide est liée à une diminution de la sécrétion d'insuline et des réponses de l'hormone incrépine, sans modification de la sensibilité à l'insuline hépatique/périphérique.
Fleseriu M, Rusch E, Geer EB, ACCESS Study Investigators. Endocrine. janv 2017;55(1):247-55. doi:10.1007/s12020-016-1182-4.	Analyser l'innocuité du pasiréotide à libération prolongée chez les patients atteints d'acromégalie participant à l'essai ACCESS.	Etude clinique	Les patients ont reçu 40 mg de pasiréotide à libération prolongée administrés par voie intramusculaire tous les 28 jours.	Des effets indésirables liés à l'hyperglycémie ont été rapportés chez 45,5 % des patients, mais ils étaient généralement gérables, ce qui conforte le rôle du pasiréotide à libération prolongée comme option thérapeutique sûre pour les patients atteints d'acromégalie.
Fuh G, Cunningham BC, Fukunaga R, Nagata S, Goeddel DV, Wells JA. Science. 19 juin 1992; 256(5064):1677-80. doi:10.1126/science.256.5064.1677.	Conception rationnelle d'antagonistes puissants du récepteur de l'hormone de croissance humaine	Grade C	récepteur hybride qui contient le domaine de liaison extracellulaire du récepteur de l'hormone de croissance humaine (hGH)	Des analogues inactifs de la hGH ont été conçus comme de puissants antagonistes de la prolifération cellulaire induite par la hGH. De tels antagonistes pourraient être utiles pour traiter les états cliniques d'excès de hGH, comme l'acromégalie.
Trainer PJ, Drake WM, Katznelson L, Freda PU, Herman-Bonert V, van der Lely AJ, et al. N Engl J Med. 20 avr 2000;342(16):1171-7. doi: 10.1056/NEJM200004203421604.	traiter des patients atteints d'acromégalie par un antagoniste des récepteurs de l'hormone de croissance Pegvisomant	Etude clinique	étude de 12 semaines, randomisée, en double aveugle, portant sur trois doses quotidiennes de pegvisomant (10 mg, 15 mg et 20 mg) et un placebo, administrées par voie sous-cutanée, chez 112 patients atteints d'acromégalie.	Sur la base de ces résultats préliminaires, le traitement des patients atteints d'acromégalie par un antagoniste des récepteurs de l'hormone de croissance entraîne une réduction des concentrations sériques d'IGF-I et une amélioration clinique.
Veldhuis JD, Bidlingmaier M, Anderson SM, Wu Z, Strasburger CJ. J Clin Endocrinol Metab. juill 2001;86(7):3304-10.	Examiner le rôle du rétrocontrôle de l'IGF-I systémique sur la sécrétion de GH.	Grade C	la sécrétion et la demi-vie de la GH chez 8 hommes (19 à 46 ans) et 4 femmes (19 à 39 ans) 72h	Sur la base des données in vivo les actions de rétrocontrôle négatif de l'IGF-I systémique sur la sécrétion de GH sont médiées par une augmentation de la libération de somatostatine

			après pegvisomant ou solution saline sc.	hypothalamique, une diminution de la sécrétion de GHRH et/ou une suppression de la GH hypophysaire
Kopchick JJ, Parkinson C, Stevens EC, Trainer PJ. <i>Endocr Rev.</i> oct 2002;23(5):623-46. doi:10.1210/er.2001-0022.	Comprendre les mécanismes de blocage du récepteur de la GH (GHR) et les potentiels utilisations thérapeutiques	Revue	antagonistes de la GHR et l'expérience acquise chez les patients atteints d'acromégalie.	la GHR est un nouveau mode de traitement, et le pegvisomant pourrait avoir un rôle thérapeutique dans des maladies, comme le diabète et les tumeurs malignes, dans lesquelles des anomalies de l'axe GH/IGF-I ont été observées.
Jehle S, Reyes CM, Sundeen RE, Freda PU. <i>J Clin Endocrinol Metab.</i> mars2005;90(3):158 8-93.doi:10.1210/jc.2004-1967.	Administrer moins fréquemment le pegvisomant étant donné la longue demi-vie	Etude clinique	10 patients atteints d'acromégalie active et traités par pegvisomant.	Les signes et symptômes de la maladie et une morbidité liée à la maladie, la résistance à l'insuline, sont restés améliorés chez les patients. L'administration alternée du pegvisomant est efficace
van der Lely AJ, Hutson RK, Trainer PJ, Besser GM, Barkan AL, Katznelson L, et al. <i>Lancet Lond Engl.</i> 24nov2001;358(929 5):1754-9. doi: 10.1016/s0140-6736(01)06844-1.	évaluer les effets du pegvisomant	Etude clinique	160 patients atteints d'acromégalie et traités pendant 425 jours en moyenne.	Le pegvisomant est un traitement médical efficace de l'acromégalie.
Schreiber I, Buchfelder M, Droste M, Forssmann K, Mann K, Saller B, et al. <i>Eur J Endocrinol.</i> janv2007;156(1):75-82.doi:10.1530/eje.1.02312.	surveiller la sécurité et l'efficacité à long terme du pegvisomant tel qu'il est prescrit dans la pratique clinique.	Etude clinique	L'étude observationnelle allemande sur le pegvisomant (GPOS), 229 patients.	Le pegvisomant est généralement bien toléré avec un profil de sécurité similaire à celui rapporté dans les essais cliniques et peut réduire efficacement l'IGF-I chez les patients atteints d'acromégalie réfractaire au traitement conventionnel.
van der Lely AJ, Biller BMK, Brue T, Buchfelder M, Ghigo E, Gomez R, et al. <i>J Clin Endocrinol Metab.</i> mai2012;97(5):1589 -97.doi:10.1210/jc.2011-2508.	Surveiller la sécurité à long terme et les résultats du traitement par pegvisomant	Etude clinique	L'étude ACROSTUDY : analyse intermédiaire des données recueillies auprès de 1288 sujets patients atteints d'acromégalie et traités par pegvisomant	le pegvisomant est un traitement médical efficace et sûr chez les patients atteints d'acromégalie. La faible incidence rapportée d'augmentation de la taille de la tumeur hypophysaire, d'élévation des enzymes hépatiques et de lipodystrophie au site d'injection est rassurante.

Cannavo S, Bogazzi F, Colao A, De Marinis L, Maffei P, Gomez R, et al. J Endocrinol Invest. oct2015;38(10):1099-109.doi:10.1007/s40618-015-0289-4.	Comparer la sécurité et les résultats du traitement par pegvisomant chez les patients pris en charge par des centres italiens	Grade C	204 patients atteints d'acromégalie traités par sept centres accueillant chacun 16 à 49 patients (groupe A) et 137 sujets par 18 centres suivant 3 à 14 cas ( groupe B).	Dans les centres où plus de patients sont traités avec le pegvisomant, moins d'effets indésirables sont rapportés, mais l'efficacité à long terme est plus faible que dans les centres avec moins de cas, peut-être en raison d'une sélection inadéquate des patients.
Chanson P, Brue T, Delemer B, Caron P, Borson-Chazot F, Zouater H, et al. Ann Endocrinol. déc 2015;76(6):664-70. doi:10.1016/j.ando.2015.10.003.	Suivre le traitement par pegvisomant à long terme des patients atteints d'acromégalie dans la pratique clinique courante.	Grade C	L'étude française ACROSTUDY, étude observationnelle de surveillance de la sécurité du traitement de l'acromégalie par le pegvisomant (292 patients)	Diminution significative des niveaux d'IGF-1 tout au long de la période de suivi, et a confirmé que le traitement par pegvisomant est sûr dans l'acromégalie. Les résultats de cette analyse intermédiaire doivent encore être confirmés par l'analyse finale.
Grottoli S, Maffei P, Bogazzi F, Cannavò S, Colao A, Ghigo E, et al. Endocrine. févr2015;48(1):334-41.doi:10.1007/s12020-014-0393-9.	Rapporter les données de patients atteints d'acromégalie qui ont été inclus dans le registre italien ACROSTUDY.	Grade C	341 patients atteints d'acromégalie (171 hommes) suivis dans 25 centres italiens	Le PEG est un médicament qui présente un profil de sécurité favorable et qui est efficace si l'on considère qu'en Italie, il est actuellement disponible comme traitement de troisième ligne.
Bernabeu I, Pico A, Venegas E, Aller J, Alvarez-Escolá C, García-Arnés JA, et al. Pituitary. avr 2016;19(2):127-37. doi:10.1007/s11102-015-0691-0.	Évaluer la sécurité à long terme du Pegvisomant (PEG) dans la cohorte espagnole d'ACROSTUDY.	Etude observationnel le (Grade C)	199 patients espagnols étaient inclus dans l'étude ACROSTUDY.	Le PEG présente un profil de sécurité et d'efficacité favorable. Le pourcentage de patients considérés comme sous contrôle était similaire aux données rapportées au niveau mondial et dans d'autres résultats locaux d'ACROSTUDY.
Buchfelder M, van der Lely A-J, Biller BMK, Webb SM, Brue T, Strasburger CJ, et al. Eur J Endocrinol. 1 déc 2018;179(6):419-27. doi: 10.1530/EJE-18-0616.	Rapporter les résultats de la deuxième analyse intermédiaire de l'étude ACROSTUDY	Etude clinique	2090 patients au 12 mai 2016 (depuis 2004) dans 15 pays pour étudier la sécurité et l'efficacité à long terme du PEGV.	Deuxième analyse intermédiaire confirme que l'utilisation à long terme du PEGV est un traitement efficace et sûr chez les patients atteints d'acromégalie.
Giustina A, Arnaldi G, Bogazzi F, Cannavò S, Colao A, De Marinis L, et al. J Endocrinol Invest.juin2017;40(6):577-89. doi:	Passer en revue les aspects émergents de l'utilisation du PEG dans la pratique clinique à la lumière de la littérature la plus récente.	Revue	Pegvisomant dans l'acromégalie	Le PEG apparaît de plus en plus comme une option médicale efficace et sûre pour de nombreux patients non contrôlés par le SRL, mais son utilisation doit encore être optimisée.

10.1007/s40618-017-0614-1.				
Parkinson C, Burman P, Messig M, Trainer PJ. J Clin Endocrinol Metab. janv2007;92(1):190-5.doi:10.1210/jc.2006-1412.	Evaluer si le sexe, l'âge, le poids et la radiothérapie antérieure influencent la posologie du pegvisomant	Etude clinique	Les données de 69 hommes et 49 femmes	Le sexe, le poids corporel, la radiothérapie antérieure et le taux initial de GH/IGF-I influencent la dose de pegvisomant nécessaire pour normaliser le taux sérique d'IGF-I chez les patients atteints d'acromégalie active.
Sievers C, Baur DM, Schwanke A, Buchfelder M, Droste M, Mann K, et al. Pituitary. déc 2015;18(6):916-23. doi:10.1007/s11102-015-0673-2.	étudier les facteurs prédictifs de la réponse au traitement par antagonistes des récepteurs de l'hormone de croissance	Etude de cohorte	271 patients avec un diagnostic d'acromégalie et une période de suivi d'un an minimum au sein de la cohorte allemande ACROSTUDY	L'âge, l'IMC et l'IGF-1 de base, mais pas les mesures subjectives de la santé perçue, permettent de prédire la réponse au traitement dans le cadre d'un traitement médical de deuxième ligne par le pegvisomant.
van der Lely AJ, Jönsson P, Wilton P, Åkerblad A-C, Cara J, Ghigo E. Eur J Endocrinol. oct2016;175(4):239-45.doi:10.1530/EJE-16-0008.	étudier les caractéristiques des patients qui ont besoin de plus ou moins de pegvisomant (PEGV) pour normaliser leur IGF-I sérique.		l'étude ACROSTUDY en 2014 comprenait des données sur 2016 patients.	Les patients qui ont besoin de plus de PEGV pour normaliser l'IGF-I ont une maladie plus agressive, car ils sont plus jeunes, ont des taux initiaux d'IGF-I plus élevés, plus d'hypertension, plus d'apnée du sommeil et de diabète et sont plus en surpoids.
Trainer PJ, Ezzat S, D'Souza GA, Layton G, Strasburger CJ. Clin Endocrinol (Oxf).oct2009;71(4):549-57. doi: 10.1111/j.1365-2265.2009.03620.x.	Evaluer si la sécurité et l'efficacité de la monothérapie par pegvisomant (PM) ou d'ajouter le pegvisomant LAR à l'octréotide LAR	Etude clinique	27 patients souffrant d'acromégalie contrôlés	La monothérapie par pegvisomant et le traitement d'appoint sont des options également viables pour le traitement de l'acromégalie résistante au LAR.
Strasburger CJ, Mattsson A, Wilton P, Aydin F, Hey-Hadavi J, Biller BMK. Eur J Endocrinol. avr 2018;178(4):321-9. doi: 10.1530/EJE-17-0996.	Analyser la combinaison du pegvisomant avec les analogues de la somatostatine (SSA) ou agoniste dopaminergique (DA).	Etude observationnel	2 043 patients: "Combo SSA" 768 patients (38%) "Combo DA" 123 (6%) ; "Peg mono" 1 128 (55%).	Cette analyse montre une efficacité et une sécurité favorables pour Peg mono et combinaisons. Parmi les nouveaux résultats, on note une utilisation accrue des traitements combinés au fil du temps et une variabilité des modalités de traitement entre les pays.
Higham CE, Thomas JDJ, Bidlingmaier M, Drake WM, Trainer PJ. Eur J Endocrinol. juill	Déterminer l'efficacité de l'administration hebdomadaire de pegV	Etude clinique	Sept patients (4M, âge 57+/-7 ans, 6/7 chirurgie transsphénoïdale antérieure, 7/7	L'administration de pegV deux fois et une fois par semaine est efficace pour contrôler les taux sériques d'IGF1 dans l'acromégalie et, bien qu'elle n'ait pas été

2009;161(1):21-5. doi: 10.1530/EJE-08-0990.			radiothérapie antérieure)	formellement évaluée, la poursuite de l'administration hebdomadaire chez cinq patients à la fin de l'étude suggère que les patients préfèrent ce régime.
Muhammad A, van der Lely AJ, O'Connor RD, Delhanty PJ, Dal J, Dallenga AH, et al. Eur J Endocrinol. mai2016;174(5):663-7.doi:10.1530/EJE-15-1150.	Évaluer l'efficacité du passage à la monothérapie par le PEGV chez les patients bien contrôlés par une thérapie combinée de LA-SSAs et de PEGV.	Etude observationnel le (grade C)	15 sujets (8 hommes), âge médian 58 ans, sous traitement combiné de LA-SSA à forte dose et de PEGV hebdomadaire >6 mois, et dont les taux d'IGF1 se situaient dans la fourchette normale.	le passage d'une thérapie combinée de LA-SSAs et de PEGV à une monothérapie de PEGV peut être une option thérapeutique viable pour les patients atteints d'acromégalie sans compromettre l'efficacité.
Drake WM, Rowles SV, Roberts ME, Fode FK, Besser GM, Monson JP, et al. Eur J Endocrinol. déc2003;149(6):521-7.doi:10.1530/eje.0.1490521.	Documenter les changements dans la sensibilité à l'insuline (IS) chez des patients avec acromégalie	Etude clinique	Sept patients atteints d'acromégalie (trois hommes, quatre femmes, âge moyen+/supplémentaire 59+/-13 ans)	L'IS et la tolérance au glucose se sont améliorés chez les patients convertis du traitement par OT au pegvisomant, sans modification de la composition corporelle et même lorsque les concentrations sériques d'IGF-I restaient aussi bien contrôlées.
Barkan AL, Burman P, Clemmons DR, Drake WM, Gagel RF, Harris PE, et al. J Clin Endocrinol Metab.oct2005;90(10):5684-91. doi: 10.1210/jc.2005-0331.	Surveiller les changements dans les niveaux d'IGF-I, le contrôle glycémique et la sécurité, en particulier la fonction hépatique et la taille de la tumeur.	Etude clinique	Cinquante-trois patients atteints d'acromégalie et précédemment traités par octréotide à libération prolongée (LAR) ont participé à cette étude.	La conversion de l'octréotide LAR au pegvisomant a été sûre et bien tolérée. L'amélioration du contrôle glycémique indique que le pegvisomant devrait être envisagé chez les patients atteints d'acromégalie et de diabète.
Feenstra J, de Herder WW, ten Have SMTH, van den Beld AW, Feelders RA, Janssen J a. MJL, et al. Lancet Lond Engl.7mai2005;365(9471):1644-6. doi: 10.1016/S0140-6736(05)63011-5.	évaluer l'efficacité de l'association des analogues de la somatostatine à action prolongée et du pegvisomant	Etude clinique	26 patients atteints d'acromégalie active.	Le traitement combiné est efficace, pourrait augmenter l'observance et pourrait réduire considérablement les coûts du traitement médical de l'acromégalie chez certains patients.
Jørgensen JOL, Feldt-Rasmussen U, Frystyk J, Chen J-W, Kristensen LØ,	Evaluer les effets d'un co-traitement par pegvisomant et SMS dans l'acromégalie	Etude clinique	Onze patients présentant une maladie persistante	Le double blocage de l'axe de la GH avec le pegvisomant et un analogue de la SMS est réalisable

Hagen C, et al. J Clin Endocrinol Metab. oct2005;90(10):5627-31. doi: 10.1210/jc.2005-0531.	sur la sécrétion de GH, les niveaux d'IGF-I et la tolérance au glucose.		malgré un traitement antérieur ont été soumis à un algorithme de traitement fixe	dans l'acromégalie.
Neggens SJCMM, van Aken MO, Janssen JAMJL, Feelders RA, de Herder WW, van der Lely A-J. J Clin Endocrinol Metab. déc2007;92(12):4598-601. doi:10.1210/jc.2007-1234.	Evaluer l'efficacité et la sécurité à long terme dans un groupe plus important de patients acromégales après une période de 138 (35-149) semaines	Grade C	Le PEG-V a été ajouté au traitement par SSA à forte dose chez 32 sujets (13 femmes) qui n'avaient pas présenté de normalisation des concentrations sériques d'IGF-I pendant la monothérapie par SSA.	Le traitement combiné à long terme par SSA à longue durée d'action et PEG-V (deux fois) hebdomadaire pour l'acromégalie active semble être efficace et sûr. Les patients atteints d'acromégalie et de diabète semblent avoir un risque plus élevé de développer des perturbations transitoires des enzymes hépatiques.
Madsen M, Poulsen PL, Orskov H, Møller N, Jørgensen JOL. J Clin Endocrinol Metab. août2011;96(8):2405-13. doi:10.1210/jc.2011-0654.	Etudier si les patients suffisamment contrôlés par la monothérapie par SA peuvent être transférés vers un traitement combiné avec du pegvisomant	Etude contrôlée randomisée	Dix-huit patients acromégales bien contrôlés par la monothérapie par SA, âgés en moyenne $\pm$ se de $54 \pm 3$ ans,	Les patients acromégales bien contrôlés par la monothérapie SA peuvent maintenir des niveaux d'IGF-I sûrs pendant 24 semaines de co-traitement avec du pegvisomant à faible dose et une dose de SA réduite de 50%. Cette modalité de traitement ne semble toutefois pas apporter de bénéfices significatifs aux patients.
van der Lely A-J, Bernabeu I, Cap J, Caron P, Colao A, Marek J, et al. Eur J Endocrinol. mars 2011;164(3):325-33. doi: 10.1530/EJE-10-0867.	Évaluer l'efficacité et la sécurité du lanréotide Autogel (LA ; 120 mg/mois) et du pegvisomant (40-120 mg/semaine) administrés conjointement dans l'acromégalie.	Etude clinique	patients (n=92) non contrôlés sur le plan biochimique, sous analogues de la somatostatine (SSA) ou utilisant le pegvisomant en monothérapie	Chez les patients partiellement contrôlés par les SSA, LA (120 mg/mois) plus pegvisomant a normalisé l'IGF1 chez 57,9 % des patients après 7 mois, à une dose efficace médiane de pegvisomant de 60 mg/semaine, et 78,9 % à tout moment.
Brue T, Lindberg A, Jan van der Lely A, Akerblad AC, Koltowska-Hägström M, Gomez R, et al. Endocrine. mars 2019;63(3):563-72. doi:10.1007/s12020-018-1792-0.	Explorer les effets du pegvisomant (PEGV) sur le métabolisme du glucose chez les patients atteints d'acromégalie dans le cadre d'ACROSTUDY.	Etude observationnelle	Parmi les 1762 patients, 510 (28,9%) étaient atteints de diabète sucré avant le début du PEGV.	Patients with DM had a moderate decrease in mean fasting glucose values during PEGV treatment.

Feola T, Cozzolino A, Simonelli I, Sbardella E, Pozza C, Giannetta E, et al. J Clin Endocrinol Metab. 1 juill 2019;104(7):2892-902.doi:10.1210/jc.2018-02281.	Répondre aux questions : le PEG ou l'association PEG et des SSA a-t-elle un effet sur la glycémie à jeun, HbA1C, les taux d'insuline...	Méta-analyse	Essais interventionnels prospectifs rapportant les résultats glycométaboliques sous PEG ou PEG plus SSAs pendant un minimum de 6 mois.	Indépendamment du contrôle de la maladie, le PEG en monothérapie ou associé aux SSA semble améliorer le métabolisme du glucose, en réduisant la FPG, l'HbA1c, le FPI et l'HOMA-I.
Berg C, Wessendorf TE, Mortsch F, Forsting M, Teschler H, Weischer T, et al. Eur J Endocrinol. déc2009;161(6):829-35.doi:10.1530/EJE-09-0694.	Etudier l'effet de la maladie sur le volume de la langue et l'apnée du sommeil	Etude clinique	12 patients atteints d'acromégalie active (six femmes ; six hommes ; âge moyen 57+/-15 ans ; indice de masse corporelle 29,4+/-4,2 kg/m <sup>2</sup> ; moyenne+/- S.D.)	Un traitement réussi avec le pegvisomant peut diminuer le volume de la langue, ce qui présente des avantages pour les troubles respiratoires du sommeil coexistants.
Kuhn E, Maione L, Bouchachi A, Rozière M, Salenave S, Brailly-Tabard S, et al. Eur J Endocrinol. nov 2015;173(5):693-702. doi: 10.1530/EJE-15-0500.	Evaluer les effets d'un traitement par pegvisomant sur la comorbidité cardiorespiratoire et métabolique chez les patients atteints d'acromégalie.	Etude retrospective (Grade C)	42, 12 et 26 patients atteints d'acromégalie suivis à l'hôpital Bicêtre traités par pegvisomant seul ou en complément d'analogues de la somatostatine et/ou de cabergoline	Le traitement à long terme par pegvisomant permet non seulement de normaliser l'IGF1 chez une grande partie des patients, mais aussi d'améliorer la comorbidité cardiaque et respiratoire.
Parkinson C, Kassem M, Heickendorff L, Flyvbjerg A, Trainer PJ. J ClinEndocrinol Metab.déc2003;88(12):5650-5.	Evaluer les effets de la normalisation de l'IGF-I sérique induite par le pegvisomant sur les taux de PTH et de métabolites de la vitamine D	Etude clinique	16 patients (neuf hommes ; âge médian, 52 ans ; fourchette, 28-78 ans) présentant une acromégalie active	Ces données apportent une preuve supplémentaire de l'efficacité du pegvisomant pour normaliser les effets biologiques altérés de l'hypersécrétion de GH.
Jimenez C, Ayala-Ramirez M, Liu J, Nunez R, Gagel RF. Horm Metab Res Horm Stoffwechselforschung Horm Metab. janv2011;43(1):55-61. doi: 10.1055/s-0030-1268006.	Evaluer les effets du traitement de l'acromégalie par le pegvisomant sur la densité minérale osseuse (DMO)	Etude observationnel le prospective (Grade C)	7 patients eugonadiques ou sous traitement de substitution gonadique adéquat depuis au moins 3 ans avant de participer à l'étude	L'amplitude des augmentations était de 4,3 à 17,8 % à 7 ans. Il est conclu que le traitement réussi de l'acromégalie par le pegvisomant augmente la DMO.

<p>Pivonello R, Galderisi M, Auriemma RS, De Martino MC, Galdiero M, Ciccarelli A, et al. J Clin Endocrinol Metab. févr 2007;92(2):476-82. doi:10.1210/jc.2006-1587.</p>	<p>Evaluer l'effet d'un traitement à court terme (6 mois) et à long terme (18 mois) par pegvisomant sur la structure et la performance cardiaques chez les patients atteints d'acromégalie.</p>	<p>Etude clinique</p>	<p>Dix-sept patients (neuf femmes, huit hommes, 27-61 ans) présentant une acromégalie active.</p>	<p>Le traitement à long terme par l'antagoniste des récepteurs de la GH améliore la cardiomyopathie acromégale en diminuant l'hypertrophie cardiaque et en améliorant les fonctions diastolique et systolique, et par conséquent en supprimant partiellement ou complètement l'insuffisance cardiaque.</p>
<p>Neggers SJMM, van Aken MO, de Herder WW, Feelders RA, Janssen J a. MJL, Badia X, et al. J Clin Endocrinol Metab. oct2008;93(10):3853-9. doi:10.1210/jc.2008-0669.</p>	<p>évaluer si l'administration hebdomadaire de 40 mg de pegvisomant (PEG-V) améliore la qualité de vie (QdV) et les paramètres métaboliques chez les patients acromégales</p>	<p>étude prospective, croisée en double aveugle, contrôlée par placebo</p>	<p>Vingt sujets acromégales ont reçu soit le PEG-V soit un placebo pendant deux périodes de traitement consécutives de 16 semaines, séparées par une période d'élimination de 4 semaines.</p>	<p>Ces données remettent en question les recommandations actuelles sur la manière d'évaluer l'activité de la maladie dans l'acromégalie.</p>
<p>Kepicoglu H, Hatipoglu E, Bulut I, Darici E, Hizli N, Kadioglu P. Pituitary. déc 2014;17(6):557-63. doi:10.1007/s11102-013-0544-7.</p>	<p>Évaluer la satisfaction des sujets acromégales avec leur traitement médical et sa contribution à leur qualité de vie.</p>	<p>Grade C</p>	<p>159 médicaments utilisés chez 133 sujets atteints d'acromégalie (contrôlés n = 84 et non contrôlés n = 49, femmes/homme s : 81/52).</p>	<p>Dans l'acromégalie, la qualité de vie, l'état dépressif et la satisfaction des sujets vis-à-vis de leur traitement sont intercorrélés.</p>
<p>Biering H, Saller B, Bauditz J, Pirlich M, Rudolph B, Johne A, et al. Eur J Endocrinol. févr 2006;154(2):213-20. doi:10.1530/eje.1.02079.</p>	<p>Evaluer la prévalence des transaminases élevées</p>	<p>Case report</p>	<p>1 cas d'augmentation des transaminases parmi 142 atteints d'acromégalie et traités par pegvisomant en Allemagne entre mars 2003 et fin 2004.</p>	<p>L'absence de dépendance à la dose et la fréquence plutôt faible d'élévation des transaminases dans les cas où un trouble biliaire a été exclu font de cette réaction une toxicité médicamenteuse idiosyncrasique.</p>
<p>Bernabeu I, Marazuela M, Lucas T, Loidi L, Alvarez-Escola C, Luque-Ramirez M, et al. J Clin Endocrinol Metab. mai</p>	<p>déterminer si le polymorphisme UGT1A1*28 associé au syndrome de Gilbert influence le développement d'un dysfonctionnement</p>	<p>étude transversal (Grade C)</p>	<p>Trente-six patients acromégales avec une maladie active, résistante aux analogues de la</p>	<p>Le génotype UGT1A1*28 et le sexe masculin permettent de prédire une incidence accrue d'anomalies du TFL pendant le traitement par PEG dans l'acromégalie.</p>

2010;95(5):2147-54. doi:10.1210/jc.2009-2547.	hépatique pendant le traitement par PEG.		somatostatine, ont participé.	
Domené HM, Marín G, Sztejn J, Yu YM, Baron J, Cassorla FG. Mol Cell Endocrinol. juill 1994;103(1-2):81-7. doi: 10.1016/0303-7207(94)90072-8.	Etudier l'ontogenèse des niveaux d'ARNm des GHR et l'effet de de l'œstradiol sur les niveaux d'ARNm desGHR dans le foie des lapins.	Grade C	12 lapins femelles, à l'âge de 1, 3, 5 et 7 mois.	l'œstradiol diminue l'expression des récepteurs de la GH dans le foie des lapins. Les résultats de notre étude suggèrent qu'il existe une relation inverse entre les concentrations circulantes d'œstrogènes et l'expression des récepteurs de la GH dans le foie.
Leong GM, Moverare S, Brce J, Doyle N, Sjögren K, Dahlman-Wright K, et al. Endocrinology. déc2004;145(12):55 25-31.doi:10.1210/en.2004-0061.	étudier in vivo et in vitro si les œstrogènes affectaient l'expression de SOCS dans le foie, un organe cible majeur de la GH.	Grade C	In vivo et in vitro	les œstrogènes, via ERalpha, ont régulé à la hausse l'expression hépatique de SOCS-2 et -3, probablement par activation transcriptionnelle. Ceci indique un nouveau mécanisme de régulation de l'action des cytokines par les œstrogènes.
Attanasio R, Barausse M, Cozzi R. Eur J Endocrinol. avr2003;148(4):443-8.doi:10.1530/eje.0.1480443.	Évaluer les effets d'un SERM, le raloxifène (RAL), sur les taux de GH/IGF-I chez les patients atteints d'acromégalie.	Etude clinique	13 femmes acromégales post-ménopausées (âgées de 55 à 84 ans) ont participé à une étude pilote prospective ouverte sur le traitement par RAL à 60 mg/jour.	Le RAL diminue le taux d'IGF-I chez la plupart des femmes acromégales présentant une maladie légère ou intermédiaire (c'est-à-dire avec des valeurs inférieures à 600 microg/l) et le normalise chez beaucoup d'entre elles.
Balili I, Barkan A. Pituitary. déc 2014;17(6):500-4. doi:10.1007/s11102-013-0534-9.	Évaluer les effets hormonaux d'un SERM, le tamoxifène, chez des patients acromégales actifs.	Case report	15 hommes et 2 femmes post-ménopausées atteints d'acromégalie biochimiquement	Le tamoxifène pourrait être utile dans le traitement des patients atteints d'acromégalie active biochimiquement légère, mais des études à plus long terme sont justifiées.
Duarte FH, Jallad RS, Bronstein MD. J Clin Endocrinol Metab.mai2015;100(5):1863-9. doi:10.1210/jc.2014-3913.	Évaluer l'impact du Clomiphene citrate (CC) sur les taux sériques d'IGF-1 chez des patients acromégales non contrôlés	Etude clinique	Seize patients de sexe masculin (âge médian : 52,8 ans, fourchette : 36-79 ans).	L'ajout de CC devrait être considéré comme une option chez les patients masculins atteints d'acromégalie non contrôlée par les options actuellement disponibles, avec un avantage considérable en termes de coûts.

<p>Imani M, Khamseh ME, Asadi P, Ghorbani M, Akbari H, Alaei-Shahmiri F, et al. <i>Endocr Pract Off J Am Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol.</i> juin 2018;24(6):542-7. doi: 10.4158/EP-2017-0195.</p>	<p>évaluer l'efficacité d'un traitement d'addition de cabergoline versus raloxifène aux analogues de la somatostatine (AS) à longue durée d'action chez les patients dont l'acromégalie n'est pas contrôlée de façon adéquate.</p>	<p>Etude clinique</p>	<p>44 patients (22 par groupe) ont terminé l'étude ; les participants ont reçu soit de la cabergoline (3 mg/semaine), soit du raloxifène (60 mg deux fois par jour) en traitement d'appoint pendant 12 semaines, de manière parallèle.</p>	<p>L'association de la cabergoline et du raloxifène pourrait réduire efficacement le taux sérique d'IGF-1 chez les patients souffrant d'acromégalie mal contrôlée. Les profils d'efficacité des deux médicaments sont comparables.</p>
<p>Melmed S, Popovic V, Bidlingmaier M, Mercado M, van der Lely AJ, Biermasz N, et al. <i>J Clin Endocrinol Metab.</i> avr2015;100(4):1699-708. doi:10.1210/jc.2014-4113.</p>	<p>Tester l'efficacité et la sécurité d'une nouvelle formulation orale d'octréotide</p>	<p>Etude Clinique (Phase III)</p>	<p>155 patients complètement ou partiellement contrôlés recevant un ligand du récepteur de la somatostatine (SRL) injectable depuis <math>\geq 3</math> mois.</p>	<p>OOC, un peptide thérapeutique oral, atteint une efficacité dans le contrôle de l'IGF-1 et de la GH après le passage des SRL injectables pendant une période allant jusqu'à 13 mois, avec un profil de sécurité conforme aux SRL approuvés.</p>
<p>Trainer PJ, Newell-Price JDC, Ayuk J, Aylwin SJB, Rees A, Drake W, et al. <i>Eur J Endocrinol.</i> août2018;179(2):97-108. doi:10.1530/EJ E-18-0138.</p>	<p>évaluer le potentiel de l'ATL1103 comme traitement de l'acromégalie.</p>	<p>Etude Clinique (Phase II)</p>	<p>26 patients atteints d'acromégalie active ont reçu 200 mg d'ATL1103 sc et suivis pendant 8 semaines.</p>	<p>L'ATL1103 a été bien toléré, bien que 84,6 % des patients aient présenté des réactions légères à modérées au site d'injection. Cette étude apporte la preuve de concept que l'ATL1103 est capable de réduire significativement l'IGF-I chez les patients atteints d'acromégalie.</p>
<p>Mattar P, Alves Martins MR, Abucham J. <i>Neuroendocrinology.</i> 2010;92(2):120-7. doi:10.1159/000317314.</p>	<p>évaluer l'efficacité à court et à long terme de la cabergoline pour contrôler les niveaux d'IGF-I chez les patients acromégales sous l'octréotide.</p>	<p>Etude clinique</p>	<p>Dix-neuf patients (14 femmes, âgées de 29 à 78 ans) présentant un taux élevé d'IGF-I sous octréotide-LAR (30 mg/mois IM) pendant <math>&gt; \text{ou} = 6</math> mois</p>	<p>L'ajout de cabergoline à l'octréotide a été efficace pour le contrôle à court et à long terme de l'IGF-I dans l'acromégalie, en particulier chez les patients dont les taux de GH/IGF-I étaient légèrement/modérément élevés pendant le traitement par octréotide.</p>
<p>Vilar L, Azevedo MF, Naves LA, Casulari LA, Albuquerque JL, Montenegro RM, et al. <i>Pituitary.</i> juin 2011;14(2):148-56. doi:10.1007/s11102-010-0272-1.</p>	<p>évaluer l'efficacité de l'ajout de cabergoline au traitement des patients acromégales répondant partiellement à l'octréotide-LAR pour normaliser les niveaux d'IGF-I.</p>	<p>Etude multicentrique</p>	<p>Cinquante-deux patients qui n'ont pas obtenu de contrôle hormonal après un traitement à long terme (au moins 12 mois) par OCT-LAR</p>	<p>l'ajout de cabergoline, même à des doses relativement faibles, est efficace pour contrôler à court et à long terme les taux d'IGF-I chez les patients acromégales répondant partiellement à l'octréotide LAR,</p>

			(30 mg tous les 28 jours par voie intramusculaire)	
Suda K, Inoshita N, Iguchi G, Fukuoka H, Takahashi M, Nishizawa H, et al. EndocrJ.2013;60(4): 507-15. PMID: 23291436	Evaluer le traitement combiné avec la cabergoline chez des patients atteints d'acromégalie résistant à l'octréotide.	Grade C	Dix patients japonais atteints d'acromégalie et présentant une résistance à l'octréotide	l'ajout de la cabergoline à l'octréotide LAR est une option bénéfique chez les patients japonais atteints d'acromégalie résistante à l'octréotide, indépendamment des taux sériques de PRL et de la réponse des taux de GH dans un test à la bromocriptine.
Neggers SJMM, Franck SE, de Rooij FWM, Dallenga AHG, Poublon RML, Feelders RA, et al. J Clin Endocrinol Metab.oct2014;99(10):3644-52. doi: 10.1210/jc.2014-2032.	Évaluer l'efficacité et la sécurité à long terme du traitement combiné (pegV et inhibiteur de libération de somatotropine Lar)	Etude clinique	Les patients (n = 141) ont été traités par PEGV et LA-SRIF pendant une période médiane de 4,9 ans.	Le traitement combiné avec les LA-SRIF et le PEGV a été efficace chez 97% des patients, il semble être un traitement médical sûr et il réduit la dose requise de PEGV.
Kuhn E, Caron P, Delemer B, Raingeard I, Lefebvre H, Raverot G, et al. Endocrine. janv2021;71(1):158-67. doi: 10.1007/s12020-020-02501-3.	définir les raisons médicales du traitement des patients par PEG en monothérapie ou associé à l'AS (en bithérapie primaire, ou secondaire)	Etude observationnel le	167, 88 et 57 patients ont été traités par M, PB ou SB, respectivement, pendant une durée médiane de 80, 42 et 70 mois (Données françaises d'ACROSTUDY)	Dans les deux schémas, la perspective de diminuer la fréquence d'injection du PEG a favorisé ce choix.
Chiloiro S, Bima C, Tartaglione T, Giampietro A, Gessi M, Lauretti L, et al. J Clin Endocrinol Metab. 1 nov 2019;104(11):5478-82.doi:10.1210/jc.2019-00825	Décrire le traitement combine (pasireotide, pegvisomant) chez les patients acromégale	Grade C	6 patients compares au 49 patients contrôle	l'importance d'un traitement personnalisé des patients atteints d'acromégalie en fonction des marqueurs cliniques, biochimiques, moléculaires et morphologiques de la maladie et suggèrent que le traitement combiné par le pasiréotide et le pegvisomant peut induire un contrôle de la maladie dans les tumeurs à faible expression du SSTR2, résistantes aux ASA conventionnels
Higham CE, Atkinson AB, Aylwin S, Bidlingmaier M, Drake WM, Lewis A, et al. J Clin	étudier l'efficacité de la cabergoline en monothérapie ou en association avec le pegvisomant pour	Etude clinique	Vingt-quatre patients ont été recrutés dans un essai clinique	Ces données suggèrent que le traitement combiné avec la cabergoline et le pegvisomant est plus efficace pour réduire les niveaux

Endocrinol Metab. avr2012;97(4):1187-93.doi:10.1210/jc.2011-2603.	contrôler le taux sérique d'IGF-I chez les patients atteints d'acromégalie active.		prospectif, multicentrique, ouvert, mené au Royaume-Uni.	d'IGF-I que la cabergoline ou le pegvisomant en monothérapie.
Bernabeu I, Alvarez-Escolá C, Paniagua AE, Lucas T, Pavón I, Cabezas-Agrícola JM, et al. mars 2013;16(1):101-8. doi:10.1007/s11102-012-0382-z.	évaluer le profil de sécurité et d'efficacité de cette combinaison et a étudié les déterminants de la réponse.	Etude observationnel le (grade C)	Quatorze patients acromégales (9 femmes), qui étaient partiellement résistants aux analogues de la somatostatine et sous monothérapie de pegvisomant.	Une thérapie combinée avec le pegvisomant et la cabergoline pourrait permettre un meilleur contrôle de l'IGF-I chez certains patients atteints d'acromégalie. Les taux initiaux d'IGF-I, le sexe féminin, le poids corporel et les taux de PRL influencent la réponse à cette thérapie combinée.
Carlsen SM, Lund-Johansen M, Schreiner T, Aanderud S, Johannesen O, Svartberg J, et al. J Clin Endocrinol Metab. août 2008;93(8):2984-90. doi:10.1210/jc.2008-0315.	étudier si un traitement préopératoire de 6 mois avec de l'octréotide améliore le résultat chirurgical chez les patients acromégales récemment diagnostiqués.	Etude randomisée contrôlée	62 patients ont été inclus dans l'étude Preoperative Octreotide Treatment of Acromegaly.	Un traitement préopératoire de six mois par octréotide pourrait améliorer le taux de guérison chirurgicale chez les patients acromégales nouvellement diagnostiqués avec des macroadénomes. Ces résultats doivent être confirmés par de futures études.
Colao A, Ferone D, Cappabianca P, del Basso De Caro ML, Marzullo P, Monticelli A, et al. J Clin Endocrinol Metab.oct1997;82(10):3308-14. doi:10.1210/jcem.82.10.4283.	analyser rétrospectivement les effets d'un traitement préchirurgical de 3 à 6 mois par octreotide (OCT) chez des patients acromégales	Etude clinique	59 patients atteints d'acromégalie; 37 patients n'ont pas été traités et 22 ont été traités par OCT à des doses allant de 150 à 600 microgrammes/jour pendant 3 à 6 mois avant la chirurgie.	Un traitement de 3 à 6 mois par OCT avant la chirurgie d'un adénome sécrétant de la GH a amélioré les conditions cliniques et le résultat de la chirurgie et a réduit la durée de l'hospitalisation après l'opération.
Stevensaert A, Beckers A. Metabolism. août 1996;45(8 Suppl 1):72-4. doi:10.1016/s0026-0495(96)90088-8.	Evaluer à long terme.le suivi de patients acromégales opérées par l'approche trans-sphénoïdale	Etude clinique	Cent soixante-douze acromégales	La rémission des adénomes fermés était plus importante que chez les 108 patients non traités par l'octréotide ; il n'y avait pas de différence pour les adénomes invasifs. L'utilisation de l'octréotide pendant 3 à 4 mois avant la chirurgie peut être recommandée.

<p>Shen M, Shou X, Wang Y, Zhang Z, Wu J, Mao Y, et al. Endocr J. 2010;57(12):1035-44. doi:10.1507/endocrj.k10e-203.</p>	<p>Etudier les effets thérapeutiques d'un traitement préchirurgical par octréotide à action prolongée sur la réduction de la tumeur,</p>	<p>Etude clinique</p>	<p>39 patients avec macroadénomes hypophysaires invasifs non traités ont été randomisés (hôpital Huashan de Shanghai, en Chine)</p>	<p>Le traitement préchirurgical par octréotide à action prolongée réduit efficacement la taille et l'invasion de la tumeur, ce qui contribue à améliorer les taux de rémission précoce des macroadénomes invasifs par chirurgie transsphénoïdale, mais ne semble pas améliorer le taux de guérison à long terme.</p>
<p>Li Z-Q, Quan Z, Tian H-L, Cheng M. J Int Med Res. 2012;40(2):517-24. doi:10.1177/147323001204000213.</p>	<p>Étudier l'effet du traitement préopératoire de 3 mois par lanréotide</p>	<p>Etude clinique</p>	<p>patients nouvellement diagnostiqués avec une acromégalie</p>	<p>Le traitement par lanréotide pendant 3 mois avant la chirurgie trans-sphénoïdale a permis de réduire efficacement la taille de la tumeur et d'améliorer le taux de guérison chirurgicale chez des patients nouvellement diagnostiqués avec une acromégalie résultant d'un macroadénome hypophysaire invasif.</p>
<p>Pita-Gutierrez F, Pertega-Diaz S, Pita-Fernandez S, Pena L, Lugo G, Sangiao-Alvarellos S, et al. PloS One. 2013;8(4):e61523. doi:10.1371/journal.pone.0061523.</p>	<p>étudier si le traitement par SSA avant la chirurgie améliore le résultat chirurgical de l'acromégalie.</p>	<p>Revue systématique, méta-analyse</p>	<p>Toutes les études sur le traitement préopératoire de l'acromégalie par le SSA ont été systématiquement examinées jusqu'en décembre 2011.</p>	<p>Cette méta-analyse suggère que dans les centres qui n'obtiennent pas de résultats optimaux, tous les patients atteints d'un macroadénome hypophysaire sécrétant de la GH devraient être traités par un ASS à longue durée d'action avant le traitement chirurgical.</p>
<p>Abe T, Lüdecke DK. Eur J Endocrinol. août2001;145(2):137-45. doi:10.1530/eje.0.1450137.</p>	<p>Étudier l'impact d'un prétraitement à l'octréotide sur différents sous-types d'adénomes hypophysaires sécrétant de la GH et sur les résultats de la chirurgie transnasale.</p>	<p>Etude clinique</p>	<p>une série consécutive de 90 patients acromégales traités par octréotide seul avant une chirurgie transnasale.</p>	<p>À l'exception d'une croissance tumorale dans environ 7 % des adénomes invasifs et d'une apoplexie hypophysaire chez un patient, aucun inconvénient n'a été associé au prétraitement par l'octréotide.</p>
<p>Losa M, Mortini P, Urbaz L, Ribotto P, Castrignanó T, Giovanelli M. J Neurosurg. juin 2006;104(6):899-906. doi:10.3171/jns.2006.104.6.899.</p>	<p>rapporter les effets d'un traitement préopératoire avec des analogues de la somatostatine dans un large échantillon de patients atteints d'acromégalie.</p>	<p>Etude clinique</p>	<p>143 patients ayant reçu des analogues de la somatostatine avant la chirurgie ont été appariés de manière aléatoire à 143 patients qui n'avaient jamais été traités (groupe 2).</p>	<p>Les taux de rémission et de complications chez les patients atteints d'acromégalie ayant reçu un traitement par analogues de la somatostatine avant la chirurgie n'étaient pas significativement différents de ceux des patients appariés n'ayant pas reçu ces agents.</p>

Plöckinger U, Quabbe H-J. Acta Neurochir (Wien). mai2005;147(5):485-93; discussion 493. doi:10.1007/s00701-005-0511-9.	Evaluer l'effet du prétraitement par l'octréotide sur les concentrations de GH postopératoires, la fonction hypophysaire et la tolérance au glucose.	Etude Clinique (étude cas témoin)	48 patients présentant un macro-adénome hypophysaire - adénomes micro et géants exclus - ont été évalués.	Le traitement préchirurgical à l'octréotide n'a pas d'effet bénéfique significatif à court ou à long terme sur la concentration de GH ou la fonction hypophysaire.
Kristof RA, Stoffel-Wagner B, Klingmüller D, Schramm J. Acta Neurochir (Wien). 1999;141(4):399-405. doi:10.1007/s007010050316.	Comparer Les résultats de la chirurgie transsphénoïdale chez les patients avec et sans traitement préopératoire à l'octréotide.	Etude clinique	11 patients avec traitement préopératoire et 13 sans	L'octréotide n'a pas permis d'améliorer les résultats de la chirurgie du macro-adénome hypophysaire sécrétant de la GH. Cependant, des études prospectives contrôlées de plus grande envergure sont nécessaires pour répondre à cette question.
Lucas T, Astorga R, Catalá M, Spanish Multicentre Lanreotide Study Group on Acromegaly. Clin Endocrinol (Oxf). avr2003;58(4):471-81. doi:10.1046/j.1365-2265.2003.01741.x.	Déterminer si l'analogue de la somatostatine lanréotide réduit les adénomes à GH et identifier les facteurs prédictifs d'une réduction significative du volume tumoral (> 20%).	Etude multicentrique	104 patients acromégaux non traités précédemment et nouvellement diagnostiqués ont reçu de lanréotide LP avant la chirurgie transsphénoïdale.	Parmi les facteurs pris en compte, le fait que la réponse hormonale positive au lanréotide 30 mg préopératoire était le seul facteur prédictif de cette réduction significative du volume tumoral.
Fougner SL, Bollerslev J, Svartberg J, Øksnes M, Cooper J, Carlsen SM. Eur J Endocrinol. août 2014;171(2):229-35. doi: 10.1530/EJE-14-0249.	évaluer les taux de guérison chirurgicale à long terme.	Etude Clinique	Les patients nouvellement diagnostiqués ont été randomisés entre la chirurgie directe (n=30) et un prétraitement de 6 mois par octréotide LAR (n=32).	Cette étude ne prouve pas un effet bénéfique du traitement pré-chirurgical par SSA, mais dans la méta-analyse, une tendance à la signification peut être affirmée. Une réponse potentielle favorable et cliniquement pertinente ne peut être exclue.
Fliseriu M, Hoffman AR, Katznelson L, AACE Neuroendocrine and Pituitary Scientific Committee. Endocr Pract Off J Am Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol. juin 2015;21(6):668-73. doi:10.4158/EP14575.DSCR.	Décrire le traitement adjuvant, la thérapie médicale préopératoire et la thérapie primaire chez les patients de novo qui sont de plus en plus utilisées.	Revue	Recherche PubMed de la National Library of Medicine des États-Unis (jusqu'en juillet 2014) a été menée pour les termes suivants : acromégalie, traitement médical préopératoire, ligands des récepteurs de la somatostatine et	Il est nécessaire de poursuivre les recherches et d'investir dans de grands essais cliniques randomisés à long terme pour définir le rôle précis et la durée du traitement médical pré-chirurgical chez les patients atteints d'acromégalie.

			analogues de la somatostatine.	
Albarell F, Castinetti F, Morange I, Guibert N, Graillon T, Dufour H, et al. Pituitary. déc 2018;21(6):615-23. doi:10.1007/s11102-018-0916-0.	Déterminer si le traitement médical pré-chirurgical PSMT avec des analogues de la somatostatine dans l'acromégalie peut améliorer le résultat chirurgical à long terme.	Grade C	110 patients consécutifs nouvellement diagnostiqués avec l'acromégalie, qui ont subi une chirurgie dans un centre de référence (Marseille, France).	Le PSMT a significativement amélioré la rémission à court et à long terme chez les patients atteints d'acromégalie, indépendamment de sa durée, en particulier dans les adénomes invasifs.
Jacob JJ, Bevan JS. Clin Endocrinol (Oxf). déc 2014;81(6):812-7. doi:10.1111/cen.12553.	Répondre à la question: Tous les patients atteints d'acromégalie doivent-ils recevoir un analogue de la somatostatine avant une intervention chirurgicale ?	Revue	Les essais cliniques publiés avant décembre 2013 ont été examinés, bien que la littérature dans ce domaine reste relativement déficiente.	il n'y a actuellement aucune preuve que le traitement au-delà de 6 mois apporte un bénéfice supplémentaire. Les patients présentant des macroadénomes peu invasifs sont ceux qui ont le plus de chances d'en bénéficier en termes d'amélioration de la rémission chirurgicale.
Colao A, Pivonello R, Galderisi M, Cappabianca P, Auriemma RS, Galdiero M, et al.. J Clin Endocrinol Metab.juill2008;93(7):2639-46.doi:10.1210/jc.2008-0299.	Etudier si la chirurgie de première intention ou les analogues de la somatostatine (SSA) ont un résultat différent sur la cardiomyopathie après 12 mois.	Etude comparative (Grade C)	Cinquante-six patients traités par SSA et 33 opérés par approche transsphénoïdale ont participé à l'étude.	Douze mois après le traitement de première intention par SSA ou par chirurgie, nous avons constaté une amélioration similaire de l'hypertrophie du ventricule gauche et du remplissage diastolique. En revanche, la fonction systolique s'est améliorée de manière plus évidente chez les patients traités par SSA.
Mao Z, Zhu Y, Tang H, Wang D, Zhou J, He D, et al. Eur J Endocrinol. avr 2010;162(4):661-6. doi: 10.1530/EJE-09-0908.	Étudier si un traitement préopératoire au lanréotide améliorerait la guérison des patients acromégales.	Etude clinique	108 patients répartis au hasard en deux groupes. 49 patients de chaque groupe ont été analysés.	Le prétraitement n'a pas d'incidence sur les complications chirurgicales ou la durée de l'hospitalisation.
Margusino-Framiñán L, Pertega-Diaz S, Pena-Bello L, Sangiao-Alvarellos S, Outeiriño-Blanco E, Pita-Gutierrez F, et al. Eur J Intern Med. nov 2015;26(9):736-41. doi:10.1016/j.ejim.2015.07.019.	déterminer si le traitement par analogue de la somatostatine à action prolongée (SSA) avant la chirurgie améliore le rapport coût-efficacité du traitement de l'acromégalie.	Etude clinique	Rapport coût-efficacité différentiel (RCED) immédiatement après la chirurgie	Dans les centres qui n'ont pas de résultats chirurgicaux optimaux, le traitement préopératoire des macroadénomes hypophysaires sécrétant de la GH avec le SSA non seulement montre une amélioration significative des résultats chirurgicaux, mais est également très rentable, avec un RCED par

				patient/année une décennie après la chirurgie,
Marko NF, LaSota E, Hamrahian AH, Weil RJ. J Neurosurg. sept 2012;117(3):522-38. doi:10.3171/2012.4.JNS11739.	Décrire les données permettant de prendre des décisions éclairées parmi les différentes stratégies de gestion	Revue	analyse de l'efficacité, du coût et de la qualité de vie (QV) des stratégies de traitement comprenant chez les patients atteints d'acromégalie	Le choix de la stratégie de prise en charge doit être individualisé pour chaque patient atteint d'acromégalie. Cette analyse fournit un cadre complet pour éclairer les décisions cliniques
Zhang L, Wu X, Yan Y, Qian J, Lu Y, Luo C. Brain Dev. févr 2015;37(2):181-90. doi:10.1016/j.braindev.2014.04.009.	fournir des preuves supplémentaires de l'efficacité du traitement préopératoire par SSA	Méta-analyse	Littérature citée à partir de PubMed, Embase et Cochrane Library, datant de décembre 1985 à août 2013.	le traitement préopératoire par SSA a été bénéfique dans le groupe avec suivi à court terme, alors qu'il n'a pas été avantageux dans le groupe avec suivi à long terme.
Lv L, Hu Y, Zhou P, Zhang S, Yin S, Zhang N, et al. Clin Neurol Neurosurg. avr 2018;167:24-30. doi:10.1016/j.clineuro.2018.02.006.	Décrire le rôle des SSA dans le traitement pré-chirurgical et la gestion des macroadénomes.	Etude retrospective	100 patients acromégales opérés entre janvier 2010 et décembre 2016.	Les patients cromégaliques n'ont pas tiré plus de bénéfices du prétraitement par SSAs. Un prétraitement par SSA pourrait être recommandé aux patients atteints de macro- ou d'adénomes géants invasifs pour une amélioration significative de la rémission à long terme.
Daniele Starnoni, Roy Thomas Daniel, Laura Marino, Nelly Pitteloud and All. Acta Neurochir (Wien). 2016 Nov;158(11):2109-2121.	Mettre à jour les taux de rémission chirurgicale et de complications et d'évaluer l'incidence, la prise en charge et les résultats à long terme des deux sous-groupes de patients décrits précédemment.	Méta-analyse	Revue systématique et méta-analyse de séries chirurgicales qui ont défini la rémission selon les critères biochimiques de 2010.	Une rémission globale avec chirurgie transsphénoïdale est obtenue chez environ 55% des patients. Pour le groupe intermédiaire de patients, de futures études prospectives avec un suivi à long terme sont nécessaires pour déterminer les taux de rémission biochimique à long terme et les implications cliniques.
Abd Moain Abu Dabrh, Khaled Mohammed, Noor Asi, Wigdan H. Farah and All. J Clin Endocrinol Metab. 2014Nov;99(11):4003-14. doi:10.1210/jc.2014-2900.	Effectuer une revue systématique et une méta-analyse pour synthétiser les preuves existantes comparant ces deux approches chez des patients naïfs de traitement atteints d'acromégalie.	Revue	Base de données de Medline, EMBASE et Scopus du début à avril 2014.	La chirurgie peut être associée à un taux de rémission plus élevé; cependant, la confiance dans ces preuves est très faible en raison de la nature non comparative des études, de l'hétérogénéité élevée et de l'imprécision.

Anat Ben-Shlomo, Shlomo Melmed. Mol Cell Endocrinol. 2008 May 14;286(1-2):192-8. doi: 10.1016/j.mce.2007.11.024.	Passer en revue les SRL actuellement disponibles, en mettant l'accent sur les composés à longue durée d'action et leur efficacité dans le contrôle de l'acromégalie.	Revue	Les formulations à longue durée d'action de SRL (octreotide LAR Depot, lanreotide SR et lanreotide autogel)	Le contrôle des maladies est évalué par des marqueurs biochimiques, le rétrécissement de la tumeur et l'amélioration des symptômes de la maladie contrebalancés par les effets secondaires liés au médicament.
Anne Marie Hannon, Isolda Frizelle, George Kaar, Steven J. Hunter and All. Endocrinol Diabetes Metab Case Rep. 2019 May 20;2019:19-0019. doi: 10.1530/EDM-19-0019.	Présenter le premier cas de résolution d'un défaut du champ visuel avec l'utilisation d'analogues de la somatostatine pendant la grossesse.	Grade C	Une femme de 32 ans s'est présentée à son hôpital local à 11 semaines de gestation d'une grossesse planifiée avec des maux de tête.	Notre cas décrit une première présentation de l'acromégalie pendant la grossesse et le sauvetage de la perte du champ visuel avec un traitement analogue à la somatostatine.
Ciric Ivan, Ragin Ann, Baumgartner Craig, Pierce Debi. Neurosurgery . 1997 Feb;40(2):225-36; discussion 236-7. doi: 10.1097/00006123-199702000-00001.	Déterminer le nombre et l'incidence des complications de la chirurgie transsphénoïdale effectuée par un échantillon représentatif de neurochirurgiens aux États-Unis .	Revue	Questionnaires concernant 14 complications spécifiques de la chirurgie transsphénoïdale ont été postés à 3172 neurochirurgiens.	La chirurgie transsphénoïdale semble être une procédure raisonnablement sûre, avec un taux de mortalité inférieur à 1%. L'incidence de ces complications semble être plus élevée, avec une signification statistique, dans la main des chirurgiens moins expérimentés.
Michael Buchfelder, Sven-Martin Schlawer. Pituitary . 2017 Feb;20(1):76-83. doi: 10.1007/s11102-016-0765-7.	Passer en revue les avantages, inconvénients et limites potentiels du traitement par acromégalie opératoire	Revue	La littérature pertinente a été sélectionnée pour fournir une revue couvrant les indications actuelles, les techniques et les résultats des opérations pour l'acromégalie.	Pour les raisons mentionnées, les algorithmes actuels de gestion de l'acromégalie suggèrent une opération initiale, sauf si les patients sont inaptes à la chirurgie, refusent une opération ou seulement une résection insatisfaisante est anticipée.
Jubbin J. Jacob, John S. Bevan. Clin Endocrinol (Oxf). 2014 Dec;81(6):812-7. doi: 10.1111/cen.12553.	Améliorer le contrôle métabolique et réduire l'enflure des tissus mous, conduisant à de meilleurs résultats anesthésiques.	Revue	Les essais cliniques publiés avant décembre 2013 ont été examinés	Les patients atteints de macroadénomes mini-invasifs sont les plus susceptibles de bénéficier d'une amélioration de la rémission chirurgicale.
Patrick Petrossians, Liliane Borges-Martins, Consuelo Espinoza, Adrian Daly and All. Eur J Endocrinol . 2005 Jan;152(1):61-6. doi:	Effectuer une étude rétrospective de la GH et des réponses du facteur de croissance insulino-mimétique-I (IGF-I) aux SSA avant et après l'excision chirurgicale	Grade C	Patients atteints d'acromégalie	La résection tumorale totale brute ou l'élimination de la tumeur augmente la probabilité d'obtenir un contrôle des maladies biochimiques avec des SSA chez les patients acromégales avec des adénomes qui ne se prêtaient

10.1530/eje.1.01824.	subtotale de la tumeur.			pas à une résection chirurgicale complète et chez qui la thérapie SSA n'était pas en mesure d'atteindre un bon contrôle biochimique.
Rudolf Fahlbusch, David Kleinberg, Beverly Biller, Vivien Bonert and All. Pituitary. 2017 Dec;20(6):668-675. doi: 10.1007/s11102-017-0832-8.	Comparer de façon prospective le traitement médical primaire avec la chirurgie hypophysaire chez les patients atteints d'acromégalie.	Grade C	Patients atteints d'acromégalie	La chirurgie hypophysaire seule était plus efficace que le traitement médical primaire (p = 0,006), et la combinaison de la chirurgie suivie d'un traitement médical était encore plus efficace (p <0,0001).
Nea Karavitaki, H. E. Turner, C. B. T. Adams, S. Cudlip and All. Clin Endocrinol (Oxf) . 2008 Jun;68(6):970-5. doi: 10.1111/j.1365-2265.2007.03139.x.	Evaluer si l'élimination chirurgicale des macroadénomes hypophysaires provoquant l'acromégalie améliorerait le contrôle ultérieur de l'acromégalie par l'analogue de la somatostatine lanréotide	Etude clinique	Patients atteints d'acromégalie	La chirurgie doit donc être envisagée chez les patients atteints de macroadénome provoquant une acromégalie, même s'il existe peu de perspectives de guérison chirurgicale. Le lanréotide provoque un rétrécissement significatif de la tumeur hypophysaire chez la majorité des patients.
John Ayuk, Susan E. Stewart, Paul M. Stewart, Michael C. Sheppard and All. Clin Endocrinol (Oxf) . 2004 Mar;60(3):375-81. doi: 10.1111/j.1365-2265.2004.01992.x.	L'efficacité de l'analogue de la somatostatine de dépôt Sandostatin® LAR® en tant que thérapie primaire et adjuvante a été évaluée en utilisant les niveaux de GH et d'IGF - I au diagnostic comme valeurs de référence.	Etude comparative	Données GH et IGF - I d'une grande étude multicentrique	Cette étude rétrospective démontre que dans un groupe de patients présentant des niveaux diagnostiques similaires de GH et d'IGF - I, Sandostatin LAR était tout aussi efficace comme traitement primaire chez les patients acromégaliques que chez les patients précédemment traités par chirurgie et / ou radiothérapie.
Beverly MK Biller, Annamaria Colao, Stephan Petersenn, Vivien S. Bonert and All. BMC Endocr Disord . 2010 May 17;10:10. doi: 10.1186/1472-6823-10-10.	Discuter des modalités de traitement pour la prise en charge des patients atteints de prolactinome, de maladie de Cushing et d'acromégalie	Grade C	Patients atteints d'acromégalie	Les thérapies médicales actuelles pour la maladie de Cushing se concentrent principalement sur le blocage surrénalien de la production de cortisol, bien que le pasiréotide et la cabergoline soient prometteurs en tant que thérapie médicale à visée hypophysaire pour la maladie de Cushing; une évaluation à plus long terme de l'efficacité et de l'innocuité est importante.
Pedro Carvalho, Eva Lau, Davide Carvalho. Pituitary	Collecte et synthèse systématiques d'informations sur les	Revue	Patients atteints d'acromégalie , base de	Notre étude fournit de nouvelles données sur les taux d'incidence de

2015 Dec;18(6):844-60. doi: 10.1007/s11102-015-0661-6.	taux d'incidence de l'hypopituitarisme, du panhypopituitarisme, des déficits spécifiques des axes et du diabète insipide après la chirurgie pour le traitement de l'acromégalie.		données Pubmed	l'hypopituitarisme, des déficits spécifiques de l'axe hypophysaire et du diabète insipide après un traitement chirurgical de l'acromégalie.
Ferdinand Roelfsema, Nienke R. Biermasz, Alberto M. Pereira	Étudier les données actuellement disponibles sur les taux de récurrence des adénomes hypophysaires fonctionnels et non fonctionnels après guérison chirurgicale	Revue	Recherche systématique de la littérature à l'aide de Medline, Embase, Web of Science, patients atteints d'acromégalie	Les patients avec NFA ont une chance de rémission plus faible que les patients avec adénomes fonctionnels. Le niveau hormonal basal postopératoire est le prédicteur le plus important de récurrence des adénomes fonctionnels
G. Minniti, D. C. Gilbert, M. Brada. Rev Endocr Metab Disord. 2009 Jun;10(2):135-44. doi: 10.1007/s11154-008-9106-0.	Fournir un examen complet des données publiées sur les résultats de la radiothérapie fractionnée conventionnelle et des techniques de RT modernes	revue	Développement s techniques dans la prestation de la radiothérapie (radiothérapie stéréotaxique conforme (SCRT) et radiochirurgie stéréotaxique (SRS)),	La radiothérapie reste un traitement efficace chez les patients atteints d'adénomes hypophysaires progressifs non guéris par une chirurgie ou un traitement médical, atteignant un excellent taux de contrôle des tumeurs à long terme et de normalisation de la sécrétion hormonale excessive, quoiqu'avec retard.
Ladislau Steiner, Christer Lindquist, John R. Adler, James C. Torner, Wayne Alves, Melita Steiner. J Neurosurg. 1992 Jul;77(1):1-8. doi: 10.3171/jns.1992.77.1.0001.	Evaluer les résultats neurologiques à long terme après la radiochirurgie dans les cas de MAV et étudier si le rayonnement en l'absence d'oblitération angiographiquement prouvée de l'AVM protège contre l'hémorragie.	Grade C	Décrire 247 cas consécutifs de malformation artérioveineuse (MAV) traités avec le gamma couteau entre avril 1970 et le 31 décembre 1983.	La radiochirurgie induit une incidence élevée d'oblitération prouvée angiographiquement des MAV avec une incidence relativement faible d'effets secondaires indus. Bien qu'il y ait une suggestion d'amélioration des symptômes de prétraitement, toute relation avec le traitement reste à prouver.
Brian B. Ronson, Reinhard W. Schulte, Khanh P. Han, Lilia N. Loreda, James M. Slater, Jerry D. Slater. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2006 Feb 1;64(2):425-34. doi:10.1016/j.ijrobp.2005.07.978.	Détailler notre expérience avec le traitement au proton de ces tumeurs.	Grade C	Quarante-sept patients atteints d'adénomes hypophysaires traités avec des protons, qui avaient au moins 6 mois de suivi, ont été inclus dans cette analyse.	L'irradiation par faisceau de protons conforme fractionnée a permis un contrôle radiologique, endocrinologique et symptomatique efficace des adénomes hypophysaires.

<p>Dale Ding, Gautam U. Mehta, Mohana Rao Patibandla, Cheng-Chia Lee, Roman Liscak. Neurosurgery. 2019 Mar 1;84(3):717-725. doi: 10.1093/neuros/nyy178.</p>	<p>Évaluer, dans une étude de cohorte rétrospective multicentrique, les résultats du SRS pour l'acromégalie et déterminer les prédicteurs.</p>	<p>Etude multicentrique</p>	<p>Données de 10 institutions participantes de l'International Gamma Knife Research Foundation pour les patients atteints d'acromégalie qui ont subi un SRS avec un suivi endocrinien <math>\geq 6</math> mois.</p>	<p>SRS est une option de traitement définitive pour les patients atteints d'acromégalie persistante ou récurrente après résection chirurgicale. Il semble y avoir une association statistique entre l'arrêt des médicaments anti-IGF-1 avant le SRS et une rémission durable.</p>
<p>Nasser Mohammed, Dale Ding, Yi-Chieh Hung, Zhiyuan Xu, Cheng-Chia Lee. J Neurosurg . 2019 Apr 26;132(5):1507-1516. doi:10.3171/2019.1.JNS183398.</p>	<p>Comparer les résultats du SRS primaire et postopératoire pour l'acromégalie.</p>	<p>Grade C</p>	<p>Base de données de la International Radiosurgery Research Foundation de 398 patients atteints d'acromégalie qui ont subi un SRS et les ont classés en cohortes primaires ou postopératoires.</p>	<p>Le SRS primaire présente un profil bénéfique / risque raisonnable pour les patients atteints d'acromégalie chez qui la résection n'est pas possible, et il a des résultats similaires à ceux des patients endocrinologiquement comparables qui subissent un SRS postopératoire.</p>
<p>P. J. Jenkins, P. Bates, M. N. Carson, P. M. Stewart, J. a. H. Wass. J Clin Endocrinol Metab . 2006 Apr;91(4):1239-45. doi: 10.1210/jc.2005-1616.</p>	<p>Déterminer les effets de l'irradiation hypophysaire conventionnelle</p>	<p>Grade C</p>	<p>1840 patients atteints d'acromégalie, dont 884 avaient reçu une irradiation hypophysaire conventionnelle.</p>	<p>Dans cette étude, la plus grande série rapportée, l'irradiation hypophysaire conventionnelle s'avère être un moyen efficace et sûr de réduire les concentrations sériques de GH et d'IGF-I chez les patients atteints d'acromégalie.</p>
<p>Gaëlle Barrande, Myriam Pittino-Lungo, Joël Coste, Dominique Ponvert, Xavier Bertagna, Jean Pierre Luton, Jérôme Bertherat. J Clin Endocrinol Metab . 2000 Oct;85(10):3779-85. doi: 10.1210/jcem.85.10.6870.</p>	<p>Evaluer les effets hormonaux et métaboliques à long terme de la radiothérapie dans l'acromégalie,</p>	<p>Etude clinique</p>	<p>Etudier 128 patients acromégaliens suivis pendant <math>11,5 \pm 8,5</math> ans (moyenne <math>\pm</math> SD) dans un seul centre.</p>	<p>La radiothérapie conventionnelle peut réduire les niveaux de GH en dessous du niveau optimal de <math>2,5 \mu\text{g} / \text{L}</math> et normaliser les niveaux d'IGF-I en acromégalie. Cependant, l'incidence de l'hypopituitarisme tardif est élevée et le délai pour obtenir ce statut sécrétoire de GH sans danger peut être long.</p>

<p>Bruce E. Pollock, Paul D. Brown, Todd B. Nippoldt, William F. Young. <i>Neurosurgery</i>. 2008 Jun;62(6):1271-6; discussion 1276-8. doi: 10.1227/01.neu.0000333298.49436.0e.</p>	<p>Faire une revue rétrospective de 46 patients atteints d'adénomes hypophysaires</p>	<p>Grade C</p>	<p>46 patients atteints d'adénomes hypophysaires (sécrétant des hormones de croissance, n = 27; sécrétant de la prolactine, n = 11; sécrétant de l'adrénocorticotrope, n = 8) subissant une radiochirurgie entre janvier 1990 et décembre 2003 a été réalisée.</p>	<p>Les taux de rémission sont plus élevés pour les patients atteints de maladie de Cushing et d'acromégalie, tandis que la radiochirurgie est moins efficace pour obtenir une rémission biochimique pour les patients atteints de prolactinomes.</p>
<p>Carole Soussain, Damien Ricard, John R Fike, Jean-Jacques Mazon, Dimitri Psimaras, Jean-Yves Delattre. <i>Lancet</i>. 2009 Nov 7;374(9701):1639-51. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61299-X.</p>	<p>Discuter de nouveaux outils de diagnostic, de gestion pratique, de prévention et de données physiopathologiques qui affecteront la prise en charge future des patients atteints de cancer</p>	<p>revue</p>	<p>Revue des complications les plus importantes et les plus controversées de la radiothérapie, de la chimiothérapie et des traitements combinés dans le SNC,</p>	<p>Certaines complications classiques, telles que la radionécrose parenchymateuse manifeste ou la chimonécrose, ne sont pas souvent observées avec des schémas thérapeutiques raffinés, mais d'autres effets secondaires deviennent importants</p>
<p>A. van Westrhenen, I. S. Muskens, J. J. C. Verhoeff, T. R. S. Smith, M. L. D. Broekman. <i>J Neurooncol</i>. 2017 Oct;135(1):1-11. doi: 10.1007/s11060-017-2530-9.</p>	<p>Evaluer le risque d'AVC lié à la radiothérapie chez les patients atteints d'adénome hypophysaire</p>	<p>Revue</p>	<p>Les bases de données PubMed et Embase ont été systématiquement recherchées dans la littérature actuelle sur le risque d'AVC ischémique après radiothérapie dans l'adénome hypophysaire, conformément à la déclaration PRISMA.</p>	<p>Les complications de l'ischémie cérébrale après radiothérapie pour l'adénome hypophysaire sont rarement signalées. De plus, après correction pour plusieurs facteurs confondants, aucune différence significative dans le taux d'AVC ischémique entre les patients irradiés et non irradiés n'a pu être identifiée.</p>
<p>Ryuya Yamanaka, Eisuke Abe, Toshiteru Sato, Azusa Hayano, Yasuo Takashima. <i>Cancers (Basel)</i>. 2017 Aug</p>	<p>Effectuer une revue de littérature complète des tumeurs intracrâniennes secondaires survenues après une</p>	<p>Revue</p>	<p>48 tumeurs neuroépithéliales, 37 méningiomes et 52 sarcomes qui ont été publiés entre 1959 et</p>	<p>Le risque de tumeurs intracrâniennes secondaires doit être pris en compte avant la décision de radiothérapie pour le traitement des adénomes hypophysaires.</p>

8;9(8):103. doi: 10.3390/cancers9080103.	radiothérapie aux adénomes hypophysaires .		2017,	
Ryuya Yamanaka, Azusa Hayano, Tomohiko Kanayama. World Neurosurg. 2017 Jan;97:635-644.e8. doi: 10.1016/j.wneu.2016.09.094.	Effectuer un examen exhaustif des données individuelles des patients pour caractériser RIM.	Revue	En utilisant une recherche systématique de la base de données PubMed, nous avons effectué une revue complète de la littérature pour caractériser et enquêter sur RIM.	Pour les patients traités par radiothérapie crânienne, le risque de méningiome secondaire justifie une période de suivi plus longue au-delà du délai standard généralement désigné pour déterminer le risque de rechute de tumeur primaire.
Ryuya Yamanaka, Azusa Hayano, Tomohiko Kanayama. Neurosurg Rev . 2018 Jul;41(3):719-731. doi: 10.1007/s10143-016-0786-8.	Effectuer une revue de littérature complète pour caractériser les gliomes secondaires après un traitement de radiothérapie et pour déterminer la stratégie de traitement la plus appropriée.	Méta-analyse	revue de littérature complète pour caractériser les gliomes secondaires après un traitement de radiothérapie et pour déterminer la stratégie de traitement la plus appropriée.	Pour les patients traités par radiothérapie crânienne, le risque d'incidence du gliome secondaire justifie une période de suivi plus longue au-delà du délai standard généralement désigné pour déterminer le risque de rechute de tumeur primaire
Albarel F, Pellegrini I, Rahabi H, Baccou C, Gonin L, Rochette C, et al. Eur J Endocrinol. 2020Dec;183(6):551-559. doi: 10.1530/EJE-20-0652.	Évaluer l'efficacité d'un programme d'éducation pour les patients atteints de maladies hypophysaires en termes de qualité de vie, de satisfaction et d'atteinte des objectifs des patients.	Grade C	Les patients inclus ont assisté au moins à trois des huit ateliers possibles (entre 2012 et 2016) et ont rempli les questionnaires initial, final et de suivi.	L'individualisation des objectifs éducatifs des patients atteints de maladie hypophysaire améliore la façon dont ils vivent avec leur maladie. Si elle est confirmée dans d'autres cohortes, cette approche pourrait devenir la référence pour les programmes d'éducation sur les maladies endocriniennes rares.
Deepa Cherla, Saurin Sanghvi, Nitin Agarwal, Jean Eloy, William Couldwell, James Liu. Endocr Pract . 2014 Oct;20(10):1044-50. doi: 10.4158/EP14114.0 R.	Evaluer la lisibilité des MPE liées à la tumeur hypophysaire disponibles sur Internet.	Grade C	L'analyse de la lisibilité a été effectuée à l'aide de 4 indices de lisibilité différents: Flesch-Kincaid Grade Level (FKGL), Flesch Reading Ease Score (FRES), Simple Measure of Gobbledygook (SMOG) et	Ces résultats suggèrent que le matériel en ligne sur la tumeur hypophysaire peut être trop difficile à comprendre par la majorité de la population de patients ciblée.

			Gunning Frequency Measure of Gobbledygook (Gunning FOG).	
Hani J. Marcus, Abhiney Jain, Joan Grieve, Neil L. Dorward. World Neurosurg. 2018 Oct;118:e933-e937. doi: 10.1016/j.wneu.2018.07.102.	Rapporter le développement et l'évaluation d'une ressource éducative en ligne spécifique à la procédure pour soutenir le processus de consentement éclairé pour les patients subissant une excision transsphénoïdale d'adénomes hypophysaires	Grade C	Cohortes distinctes de patients sur la liste d'attente pour une excision transsphénoïdale d'un adénome hypophysaire avant et après l'introduction du site Web.	Un site Web multimédia éducatif interactif semble être un complément utile au processus de consentement éclairé pour les patients subissant une excision transsphénoïdale d'un adénome hypophysaire.
Cornelie D. Andela, Han Repping-Wuts, Nike M. M. L. Stikkelbroeck, Mathilde C. Pronk, Jitske Tiemensma. Eur J Endocrinol. 2017 Jul;177(1):59-72.doi:10.1530/EJE-16-1015.	Examiner les effets d'un SMI, c'est-à-dire un programme d'éducation des patients et des partenaires pour la maladie hypophysaire (PPEP-Pituitary).	Etude clinique randomisée	174 patients atteints de maladie hypophysaire, et 63 partenaires ont été attribués à PPEP-Pituitaire ou à un groupe témoin.	Cette première étude évaluant les effets d'un SMI ciblant les problèmes psychosociaux chez les patients atteints de maladie hypophysaire et leurs partenaires a montré des résultats positifs prometteurs.

### 3.1 Traitements médicamenteux

Voir Tableau résumant les médicaments disponibles dans l'acromégalie (annexe 4).

#### 3.1.1 Analogues de la somatostatine de première génération (octréotide, lanréotide)

Les analogues de la somatostatine (AS) dits de première génération existent en forme à libération prolongée (LP) permettant une injection mensuelle : l'Octreotide LAR (3 dosages à 10, 20 et 30 mg) administré en injection IM et le Lanreotide Autogel (3 dosages à 60, 90 et 120 mg) administré en injection SC profonde (qui peut être faite par le patient lui-même). Ils agissent en se liant aux sous-types 2 (principalement) et 5 (accessoirement) des récepteurs de la somatostatine. L'ajustement du traitement se fait en fonction de la réponse hormonale et peut se faire aussi bien sur les doses que sur la fréquence d'administration (39). Les AS ont une action anti sécrétoire et anti-tumorale (similaire entre l'Octreotide et le Lanreotide (73–76)) ainsi qu'une action propre sur les céphalées pour la forme à libération immédiate. L'efficacité anti-sécrétoire est variable selon les études (40 à 75%) (73,74,77–80) en fonction de la durée du suivi (plus le suivi est long meilleur est le contrôle (73,77,80)) et de la définition du contrôle hormonal (45% de patients contrôlés selon les critères internationaux de 2014: IGF-I normale pour l'âge et GH<1µg/L (81)). Le traitement par les AS permet une réduction du volume tumoral jugé cliniquement important (généralement > ou égal à 20%) chez environ la moitié des patients (82–87) principalement au cours des 3 premiers mois du traitement (87). Les céphalées sont améliorées chez 64% des patients acromégales traités par AS, sous forme à libération immédiate, mais il est à noter qu'une dépendance ou un effet rebond à l'arrêt du traitement peuvent apparaître (88–90). En parallèle de la normalisation du taux de GH et d'IGF-I, le traitement par AS s'associe à une amélioration des comorbidités (91–99) et à une diminution de la mortalité (100–103).

Certains auteurs ont suggéré la réalisation de tests aigus avec les formes à libération immédiate

afin de prédire la réponse aux formes LP, mais ils ne sont pas réalisés dans la pratique courante. Les AS peuvent être à l'origine d'effets indésirables principalement au niveau digestif et du métabolisme glucidique. 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 (104,105). La cholécystite serait plus fréquente après l'arrêt des analogues. Une échographie abdominale doit être réalisée uniquement en cas de symptomatologie évocatrice (106,107). Une élévation de la glycémie (possiblement compensée par la baisse de l'insulinorésistance liée à l'amélioration de l'hypersécrétion somatotrope), est également rapportée (moins importante qu'avec le Pasireotide : 21.7% vs 53.7% (108)). Le dernier consensus international de 2018 recommande une surveillance étroite de la glycémie, hebdomadaire pendant les 3 premiers mois du traitement et pendant 4 à 6 semaines à la suite d'une augmentation de dose (39).

### 3.1.2 Agonistes dopaminergiques

Les agonistes dopaminergiques, substances alcaloïdes dérivées de l'ergot de seigle, ont une action anti-sécrétoire et antiproliférative par la stimulation des récepteurs dopaminergiques D2 au niveau hypophysaire. Les prolactinomes sont leur principale indication avec un effet anti-sécrétoire et antitumoral majeur. Néanmoins ils ont été initialement la seule thérapeutique médicamenteuse disponible dans l'acromégalie (106,109,110).

Actuellement la cabergoline est le traitement le plus utilisé car son efficacité et sa tolérance sont meilleures que celle des agonistes dopaminergiques plus anciens et sa durée d'action longue permet une à deux administrations hebdomadaires. La dose habituellement utilisée dans l'acromégalie est supérieure à celle utilisée dans les hyperprolactinémies, généralement comprise entre 2 mg et 4 mg/semaine (111–113).

L'utilisation de la cabergoline en monothérapie permet de normaliser l'IGF-I chez 30 à 40% des patients (à partir d'études portant sur des patients préselectionnés). L'efficacité est surtout marquée en cas de sécrétion peu sévère avec IGF-I <2 fois la limite supérieure de la normale, qu'il y ait ou non une sécrétion de prolactine associée dans un contexte d'adénome mixte. La diminution de taille tumorale sous traitement est observée dans 30% des cas, plus marquée dans les adénomes mixtes avec sécrétion de prolactine associée (111,112).

Les effets secondaires les plus fréquents sont les sensations de vertiges, hypotension et nausées ; une prise vespérale du traitement améliore la tolérance.

Des accès de somnolence peuvent également être présents nécessitant une mise en garde à l'initiation du traitement en cas d'utilisation de machines et une adaptation des doses.

Les effets secondaires psychiatriques avec perte de contrôle, des troubles impulsifs et des addictions sont probablement sous-évalués ; il est nécessaire d'en informer les patients avant traitement et de les rechercher systématiquement après l'introduction de traitement.

La cabergoline a un effet agoniste sur le récepteur sérotoninergique 5HT<sub>2B</sub>, contre-indiquant son utilisation en cas de pathologies fibrotiques (pulmonaire, pleurale, rétro-péritonéale, péricardique, valvulaire cardiaque...). Les patients avec une acromégalie ont un risque de valvulopathie cardiaque secondaire à leur maladie ; le traitement par cabergoline peut théoriquement favoriser l'apparition de valvulopathie (114). Cependant les études sont rassurantes sur l'absence d'effets secondaires cardiaques significatifs chez le patient acromégale (115).

Il est recommandé de réaliser une échographie cardiaque trans-thoracique en début de traitement afin de dépister une pathologie valvulaire asymptomatique. La surveillance échographique ultérieure sera évaluée en fonction du résultat de l'échographie, de la dose utilisée de cabergoline, et du contrôle hormonal de l'acromégalie.

Au total, l'intérêt des agonistes dopaminergiques dans l'acromégale reste discuté (116,117); ils ont l'avantage de traitements par voie orale, dont le coût est très modéré par comparaison aux autres traitements disponibles dans l'acromégalie mais sont essentiellement indiqués dans un contexte d'acromégalie peu sévère avec IGF-I à moins de deux fois la normale supérieure, dans un objectif de contrôle hormonal (39,118–121).

### 3.1.3 Analogue retard de la somatostatine de deuxième génération (Pasiréotide)

Le Pasireotide LAR est un ligand multi-récepteur de la somatostatine (SSTR). Comparativement à la première génération des agonistes des récepteurs de la somatostatine (AS1G) qui ont une affinité essentiellement marquée pour le sous-type 2 des récepteurs de la somatostatine (SSTR2), le pasiréotide se lie avec une affinité plus élevée à SSTR5, puis SSTR2, SSTR3 et SSTR1 (122). Le Pasireotide dans un conditionnement à longue durée d'action (-LAR) a obtenu l'AMM dans le traitement de l'acromégalie chez les patients adultes pour lesquels la chirurgie n'est pas envisageable ou n'a pas été curative, et qui sont insuffisamment contrôlés par un AS1G.

En accord, avec ce profil de liaison, des études ont montré l'efficacité de Pasireotide LAR dans le traitement de l'acromégalie (122–125). Deux études industrielles de phase III (108,126), randomisées et en double insu ont confirmé ces résultats sur de plus grandes cohortes notamment chez des patients dont la maladie était insuffisamment contrôlée sous AS1G (126). Dans cette seconde étude – PAOLA - (126), la normalisation de l'IGF-I était observée chez 25% patients traités par Pasiréotide LAR vs 0% chez ceux ayant continué le traitement par AS1G, avec une amélioration supérieure des scores de symptômes d'acromégalie. La phase d'extension des deux études a montré un maintien des taux de réponse avec environ 17% de normalisation de l'IGF-I chez les patients avec un contrôle biochimique inadéquat après 12 mois de thérapie avec l'Octréotide LAR (127,128). Les doses utilisées dans ces études sont de 40 ou 60 mg/mois.

Quelques études académiques ont appréhendé l'efficacité du Pasireotide LAR. L'étude unicentrique prospective ouverte réalisée au pays bas (PAPE) est la plus importante incluant 61 patients partiellement sensibles aux AS1G et avec une acromégalie bien contrôlée par un traitement combinant des doses maximales de AS1G et du pegvisomant (PEGV) hebdomadaire (129,130). L'étude visait à tenter de substituer progressivement le Pasireotide LAR à ce traitement et le critère d'évaluation principal était la normalisation de l'IGF-I. Dans cette étude, le Pasiréotide LAR a démontré après 24 semaines de suivi la possibilité de réduire la dose globale de PEGV de 66% chez l'ensemble des patients et de se substituer au traitement combiné chez 67% des patients. Dans une étude unicentrique ouverte Française, le Pasireotide LAR a pu être substitué en monothérapie avec un bon contrôle de la maladie chez 8 de 15 patients consécutifs traités par une association de AS1G et PEGV ou de la cabergoline (131). Les études cliniques suggèrent que le Pasiréotide LAR ait un effet plus important, compris entre 50 et 80% environ (108,126,127) sur le contrôle tumoral des adénomes somatotropes et notamment chez les patients qui ne présentent pas ou peu de réduction tumorale par un traitement par AS1G (108,126). Le Pasiréotide LAR présente un profil de sécurité comparable à celui des AS1G à l'exception d'une fréquence et d'un degré plus élevé d'hyperglycémie (108,126,129,131). Des études menées chez les volontaires sains ont montré que le Pasiréotide inhibe l'insulino-sécrétion et la sécrétion d'incrétines et modestement celle de glucagon (132). Ces effets s'expliquent par la liaison au SSTR5 qui est exprimé sur les cellules B pancréatiques, et les cellules entéro-endocrines L, qui produisent le GLP-1. L'hyperglycémie apparaît en quelques jours après le début du traitement et est résolutive à son arrêt (123). Les effets indésirables métaboliques de grade IV sont rares et l'acidocétose exceptionnelle (108,125,126,128,129,131). La fréquence de l'hyperglycémie est corrélée avec le statut métabolique pré-thérapeutique des patients. Dans l'étude Paola, l'hyperglycémie était constatée chez 71% des patients antérieurement diabétiques, 70% des intolérants au glucose et 38% des patients avec une tolérance glycémique normale lors du traitement avec 40 mg de Pasiréotide (126). En comparaison, l'hyperglycémie était constatée chez 22% et 56% des diabétiques et intolérants au glucose continuant le traitement par AS1G. Dans une récente étude (133), les événements indésirables liés à l'hyperglycémie étaient rapportés chez 46% de l'ensemble des patients et 9% ont arrêté le Pasiréotide LAR en raison de l'hyperglycémie. On conçoit cependant que le pourcentage d'effets indésirables sur le plan métabolique varie entre les études selon le statut métabolique antérieur et l'âge des patients recrutés. Une surveillance toute particulière de la glycémie et une éducation du patient sont donc indispensables lors de la mise en route du traitement (134).

### 3.1.4 Antagoniste de l'hormone de croissance (Pegvisomant)

Le Pegvisomant, Somavert® est un analogue de l'hormone de croissance (GH) humaine, pegylé, modifié par génie génétique pour être un antagoniste du récepteur de l'hormone de croissance hautement sélectif. Au niveau hépatique, cette inhibition entraîne une baisse des concentrations

sériques d'IGF-I, et celles d'autres protéines sériques stimulées par la GH comme la sous-unité acide-labile de l'IGF-I (ALS) et l'IGFBP-3. Le pegvisomant n'a pas d'effet anti-prolifératif direct, la GH augmente sous traitement par levée du rétrocontrôle hypophysaire de l'IGF-I. Sa demi-vie est aussi plus longue (6 jours) que la GH native (15 min) (135–139).

Les premiers essais cliniques publiés en 2000 ont montré une efficacité remarquable du pegvisomant en monothérapie : normalisation de l'IGF-I chez 54%, 81% et 89% des patients (n=112) sous respectivement 10mg, 15mg, 20mg par jour, dans une étude de phase III pendant 3 mois (136) et chez 97% des patients (n=160), dans une étude de cohorte de 18mois, à la dose moyenne de 19,6mg et maximale de 40 mg/j (140). En pratique les résultats des études observationnelles Acrostudy menées en Europe (141–146) sont beaucoup moins bons : normalisation de l'IGF-I de 53% la 1<sup>ère</sup> année, jusqu'à à 73% à 10 ans, avec une dose moyenne par jour de 12,8 mg à 18,9 mg (147). Les explications possibles seraient l'augmentation insuffisante des doses par inertie médicale, des problèmes de dosages d'IGF-I, d'inobservance des patients, de raisons économiques et indépendantes d'une prescription par un centre expert (143,148). En pratique, le médicament (disponible aux doses de 10, 15, 20, 25 et 30 mg) est auto-administré en injection sous-cutanée quotidienne ; il est recommandé de débiter à la dose de 10 mg/jour et d'augmenter jusqu'à la normalisation de l'IGF-I. La fiche d'intérêt thérapeutique prévoit une dose maximale de 30 mg/j. Dans certains cas toutefois, il peut être nécessaire de dépasser cette dose pour obtenir la normalisation de l'IGF-I, jusqu'à 80 mg/j chez certains. Les facteurs prédictifs de fortes doses sont les concentrations d'IGF-I plus élevées, le diabète, le sexe féminin et l'obésité (147,149–151) et à l'inverse les facteurs prédictifs de plus faibles doses, sont la radiothérapie et l'association aux analogues de la somatostatine (AS) (149,152). Actuellement les patients reçoivent de plus en plus souvent le pegvisomant en association (153). L'administration non quotidienne du pegvisomant, en une ou plusieurs injections par semaine, est possible, compte tenu de sa longue demi-vie (139,154,155) et plus fréquemment utilisée en cas d'association aux AS (153). L'impact du pegvisomant est favorable sur le métabolisme glucidique que le patient soit diabétique ou non, en monothérapie ou en association aux AS, plus que sous AS seul (152,156–164). Une amélioration des comorbidités a été montrée comme l'apnée du sommeil (165,166), le retentissement osseux (167,168), cardiovasculaire (diminution de l'hypertrophie ventriculaire gauche et amélioration de la fonction cardiaque) (166,169). De même la qualité de vie augmente sous pegvisomant en monothérapie (136) et en cas d'association (152,161,170) mais l'injection reste un inconvénient important (171). Certains symptômes (sueurs, gonflement des mains) sont améliorés mais pas d'autres qui pourraient persister malgré une IGF-I normalisée (céphalées, fatigue, douleurs articulaires) (150).

Sous pegvisomant en monothérapie une augmentation de volume de l'adénome est rare, rapportée chez 4,3% des patients (n=2039) dans Acrostudy (147), vraisemblablement lié à l'arrêt des analogues (effet rebond lors de la 1<sup>ère</sup> année) ou à l'histoire naturelle de la tumeur. Les effets secondaires les plus fréquemment rapportés sont des réactions cutanées au site d'injection chez 3,4% des patients (rash, lipodystrophie/ lipohypertrophie, prurit). Une cytololyse (>3N) dont le mécanisme reste inconnu, s'observe chez 4,2% des patients, le plus souvent spontanément réversible sous traitement et asymptomatique, justifiant rarement l'arrêt du traitement (0,4% des cas) (147). Cette cytololyse pourrait être plus fréquente en cas d'association aux AS (142), de calculs biliaires (172), de maladie de Gilbert (146,173). D'autres effets secondaires ont été rapportés comme des arthralgies (3,7%) et des céphalées (4,9%) (148,153).

### 3.1.5 Autres approches médicamenteuses potentielles dans l'acromégalie

#### 3.1.5.1. Les œstrogènes ou SERMs

Les œstrogènes sont capables de réduire les taux d'IGF-I en inhibant l'expression des récepteurs de la GH au niveau du foie ou en régulant à la hausse les inhibiteurs des cytokine signaling-2 et 3, ce qui entraîne une diminution de la signalisation de l'hormone de croissance au niveau tissulaire (174,175). Le raloxifène, le tamoxifène et le clomifène ont été étudiés comme traitement d'appoint chez les hommes et les femmes ménopausées souffrant d'acromégalie non contrôlée (176–179). Dans une étude, le tamoxifène a diminué ou normalisé le taux d'IGF-I chez 14 (82%) et 8 patients (47%) respectivement (177). Une étude récente réalisée en ouvert comparant l'ajout de raloxifène ou de la cabergoline en complément d'un traitement par AS a montré un effet similaire sur

l'abaissement du taux d'IGF-I. L'IGF-I était normalisée chez 45,5% des patients traités par un complément de raloxifène *versus* 40,9% pour le groupe cabergoline (179). Le principal effet secondaire noté était la présence de bouffées vasomotrices. Un essai de traitement par clomiphène a montré une diminution des taux d'IGF-I de 41% avec une normalisation dans 44% des cas sans effets indésirables rapportés (178). Les modulateurs sélectifs des récepteurs aux œstrogènes ne font toutefois pas partie des options thérapeutiques habituelles et ne sont pas enregistrés dans cette indication. Des études à long terme restent nécessaires pour évaluer leur innocuité et leur efficacité pour le traitement de l'acromégalie.

### 3.1.5.2. Les traitements médicaux émergents

Plusieurs nouveaux traitements de l'acromégalie ainsi que de nouvelles formulations d'AS sont actuellement testés dans des essais cliniques sur l'homme.

Un essai clinique de phase III a démontré qu'une forme d'octréotide administrée par voie orale permettait le contrôle biochimique chez 62% des patients antérieurement bien équilibré par AS (180). Deux autres essais de phase III sont en cours pour confirmer l'efficacité et la tolérance de ce traitement (NCT02685709 ; NCT03252353).

Une étude de phase II a montré l'intérêt potentiel d'un oligonucléotide antisens (ATL1103) bloquant la transcription des récepteurs de l'hormone de croissance permettant une réduction de 27,8% de l'IGF-I après 14 semaines de traitement. La tolérance semblait bonne malgré une fréquence élevée de réaction légère à modérée au site d'injection (181). Un autre oligonucléotide antisens de nouvelle génération (ISIS 766720) ciblant l'expression hépatique des récepteurs de l'hormone de croissance est en cours d'étude de phase II (NCT03548415).

Un autre agent thérapeutique émergent est en développement il s'agit d'un agoniste SSTR2 non-peptidique non biodisponible (CRN00808) qui bloque l'internalisation des récepteurs. Les données préliminaires d'essais cliniques de phase I (NCT03276858) montrent qu'une dose de 2,5 mg une fois par jour réduit de 73% le taux de libération de l'hormone de croissance chez des volontaires sains (182). Une étude de phase II visant à évaluer la sécurité et l'efficacité de CRN00808 chez des patients atteints d'acromégalie traités avec des AS est en cours (NCT03789656).

### 3.1.6 Modalités thérapeutiques médicamenteuses particulières

#### 3.1.6.1 Les traitements associés

La combinaison de deux médicaments différents qui agissent de manière additive ou synergique peut soit améliorer l'efficacité, soit réduire les effets secondaires associés à chaque médicament, diminuer la fréquence des injections et / ou de la dose de médicament, améliorer l'observance pendant une longue période.

##### ➤ **AS + Cabergoline**

Comme indiqué précédemment la cabergoline en monothérapie permet de normaliser l'IGF-I chez 30 à 40% des patients sélectionnés. Cinq études de faible effectif ont examiné l'effet de l'ajout de cabergoline à un traitement par AS chez des patients atteints d'acromégalie non contrôlée auparavant. Une méta-analyse des données individuelles dérivées de 77 patients a montré une normalisation de l'IGF-I dans plus de la moitié, avec une réduction de 30% par rapport aux niveaux de base après 6 mois (112). La dose moyenne de cabergoline était de 2,5 mg / semaine (extrêmes 1 à 7) (112,183,184). L'adjonction de cabergoline au traitement par AS semble particulièrement bénéfique pour les patients dont les taux sériques d'IGF-I sont modérément élevés (<1,5 fois la limite supérieure de la normale) (111). Par ailleurs, il a été démontré que l'adjonction de cabergoline permettrait une diminution significative du volume tumoral (185).

##### ➤ **AS + Pegvisomant**

Plusieurs études ont démontré que l'addition de pegvisomant (même avec un schéma à 2-3 injections par semaine) conduit à une normalisation de l'IGF-I chez 62% à 97% des patients précédemment considérés comme partiellement contrôlés sous AS (152,158,160,162,186).

Les données cliniques actuelles montrent que AS et pegvisomant peuvent être combinés chez les patients qui répondent partiellement aux AS et chez les patients non contrôlés biochimiquement avec un résidu tumoral cliniquement significatif (187). De plus la réduction de dose de

pegvisomant associé à la combinaison de traitement permettrait une réduction du coût associé à l'administration de pegvisomant seul (162,186).

Le Pasireotide LAR a également été associé avec succès au pegvisomant dans des petites séries (130,188) confirmant l'effet complémentaire sans augmentation du risque d'effets secondaires.

➤ **Pegvisomant + Cabergoline**

Bien qu'aucune donnée concluante ne soit disponible (189,190), une combinaison de pegvisomant et de cabergoline peut être envisagée chez les patients présentant des taux d'IGF-I légèrement élevés pendant la monothérapie au pegvisomant, ou chez ceux présentant une hypersécrétion mixte GH-PRL (33).

### 3.1.6.2 Le traitement médical préchirurgical

Le traitement médical préopératoire dans l'acromégalie consiste à administrer pendant quelques mois, généralement 3 à 6 mois avant la chirurgie d'exérèse, un traitement retard (injections mensuelles) par AS1G (Octreotide LAR ou Lanreotide LAR). Il est généralement recommandé d'utiliser des doses d'AS1G susceptibles d'être rapidement efficaces (dose médiane ou dose maximale d'emblée selon les pratiques). On peut admettre que l'on reste dans la logique d'un traitement médical préopératoire en cas de traitement par AS1G d'une durée pouvant aller jusqu'à 12 mois visant à améliorer les conditions et éventuellement les chances de succès de la chirurgie.

Les deux objectifs recherchés sont d'une part l'obtention d'une diminution de volume tumoral susceptible de faciliter le geste chirurgical et potentiellement de favoriser son efficacité, et d'autre part de réduire les complications péri-opératoires. Beaucoup d'études ont cherché à répondre à ces questions mais, dans le contexte d'une maladie rare, aucune n'a utilisé une méthodologie irréprochable permettant de démontrer ou d'infirmer de tels bénéfices malgré l'existence de quelques études prospectives.

Certaines études ont ainsi rapporté une amélioration des taux de rémission postopératoire (191–195) ou des modifications favorables de taille ou de consistance de la tumeur (191,193,196,197), y compris une étude prospective contre placebo (191), mais pas toutes (198–202). Dans une revue générale récente (203), il était fait état d'une amélioration du taux de rémission à court-terme, non confirmée à long-terme, alors qu'une étude française retrouvait bien un effet à long terme (204). Les méta-analyses portant uniquement sur les 3 ou 4 études prospectives disponibles ont retrouvé un rôle bénéfique global du prétraitement sur le taux de rémission (196,205). Dans l'une de ces méta-analyses, les auteurs montraient que le prétraitement était particulièrement utile dans les centres où le taux de rémission après chirurgie était inférieur à 50% (196). Dans une étude prospective utilisant des critères de rémission stricts, il n'y avait pas d'amélioration significative du taux de rémission à court ou long terme, mais chez les patients porteurs de macroadénomes, on notait une tendance en faveur du prétraitement avec un taux de rémission à 5 ans de 41% vs. 27% (202).

L'amélioration de l'infiltration des voies aériennes supérieures, de la macroglossie, des atteintes cardio-vasculaires (cardiopathie, HTA) et des troubles de la tolérance glucidique observées dans de nombreuses études plaide en faveur du traitement médical préopératoire (193,203,204,206), mais sans avoir fait la preuve d'une réelle réduction des complications opératoires, avec des études positives (192,194,204) et d'autres ne démontrant pas d'amélioration (191,205,207). Une étude espagnole a par ailleurs montré un rapport coût-efficacité favorable du prétraitement dans les macroadénomes, à partir de 3 études prospectives (208). Mais cela n'a pas été confirmé par une autre étude (209).

Ces résultats contradictoires – essentiellement liés aux faibles effectifs des cohortes étudiées dans une maladie rare - ne permettent pas de donner une recommandation ferme sur l'intérêt du traitement médical préopératoire et ne justifient pas une attitude systématique que ce soit d'abstention ou de traitement. Ils permettent néanmoins de proposer des indications préférentielles (204,205,210), qui sont également détaillées plus loin dans les chapitres 3.2.3 (Efficacité de la chirurgie associée à un traitement médical) et 3.2.7 (Indications de la chirurgie hypophysaire de l'acromégalie). Cette stratégie pourrait ainsi être plus particulièrement proposée en cas d'adénomes volumineux et/ou envahissant les sinus caverneux (204,211), rendant difficile la guérison par la chirurgie de première intention, sans pour autant qu'un envahissement caverneux massif rende la guérison chirurgicale impossible. Pour les adénomes sans invasion du sinus

caverneux, un traitement médical de 3 à 6 mois par AS en préopératoire pourrait faciliter la chirurgie en cas d'adénome volumineux et pourrait être intéressant si le retentissement de l'acromégalie donne au patient un sur-risque opératoire, qui peut être diminué par le traitement médical. L'intérêt d'une telle approche étant controversé, il doit être apprécié au cas par cas, idéalement en réunion de concertation pluridisciplinaire en centre expert.

## 3.2 Traitements chirurgicaux

### 3.2.1 Introduction

L'acromégalie est liée dans 99% des cas à un adénome hypophysaire somatotrope (le 1% restant est lié aux exceptionnelles sécrétions paranéoplasiques de GHRH, voire de GH). L'exérèse chirurgicale de l'adénome somatotrope par un neurochirurgien expert est le seul traitement qui permette d'espérer une guérison, au sens de récupération d'une sécrétion normale et régulée de GH sans traitement médical (39).

La chirurgie est généralement réalisée par voie transsphénoïdale, les voies d'abord hautes étant réservées aux rares macroadénomes avec extension supra-sellaire non accessible par voie transsphénoïdale (qui nécessitent alors une chirurgie en deux temps). Les voies transsphénoïdales sont maintenant réalisées le plus souvent par technique endoscopique, mais les données publiées plus anciennes reposent sur des chirurgies utilisant une technique microscopique.

### 3.2.2 Efficacité de la chirurgie, utilisée comme seul traitement

#### 3.2.2.1 Critères de jugement : efficacité sécrétoire et tumorale

Les critères de rémission de l'acromégalie, discutés dans le chapitre 4.1 (suivi à long terme) ont été redéfinis dans une conférence de consensus en 2010 (212): l'acromégalie est considérée comme contrôlée lorsque l'IGF-I est normalisé et que la GH, mesurée par un dosage ultra sensible est  $< 1 \mu\text{g/l}$  sur un dosage "au hasard" ou  $< 0,4 \mu\text{g/dl}$  après hyperglycémie provoquée par voie orale (HPO). Par la suite ces critères de rémission ont été discutés à nouveau en 2014 (106) et en 2018 (39), où il a été précisé que pour évaluer le traitement chirurgical, l'IGF-I ne doit être mesurée qu'au moins 12 semaines après la chirurgie.

A cet objectif de contrôle sécrétoire de l'acromégalie il faut ajouter un objectif de contrôle de l'éventuel retentissement tumoral des macroadénomes : compression des voies optiques par une extension supra sellaie, ou très rarement paralysie oculo-motrice par une extension dans le sinus caverneux, qui ne se voit quasiment que dans les nécroses hémorragiques. A noter que la céphalée peut être considérée comme un retentissement tumoral du macroadénome mais elle peut aussi être liée à l'hypersecretion de GH.

#### 3.2.2.2 Efficacité sécrétoire

En se fondant sur les critères de 2010, les résultats de la chirurgie, évalués dans une méta-analyse récente (213) étaient les suivants : taux de rémission global 55%, atteignant 78% dans les microadénomes (de 56 à 100% selon les séries), 53% (28 à 83%) dans les macroadénomes, seulement 29% (10 à 41%) dans les adénomes invasifs et 63% (43 à 90%) dans les adénomes non-invasifs. Dans cette méta-analyse les critères d'invasion du sinus caverneux étaient radiologiques: score de Knosp (49) de 3 ou 4, ou score de Hardy-Wilson de E, ou notion soit de franchissement de la ligne intercarotidienne ou d'engainement de la carotide. Dans une autre méta-analyse, portant exclusivement sur des patients "naïfs", dont la chirurgie ou le traitement médical étaient le premier traitement l'efficacité de la chirurgie était estimée à 65% contre 45% pour le traitement médical (188).

#### 3.2.2.3 Efficacité tumorale

La compression des voies optiques par l'extension supra-sellaire d'un macroadénome est rapportée chez seulement 10% des patients après 65 ans mais chez 23% des patients de moins de 30 ans (12). La chirurgie d'exérèse du macroadénome est sans conteste le traitement le plus efficace et le plus rapide de ces troubles visuels.

Les AS ont une certaine efficacité anti-tumorale (shrinkage) qui est évaluée à plus de 20% de réduction tumorale chez 70% des patients traités par une forme retard d'octéotide LAR (214) et 10

à 77% de réduction tumorale chez 32,8% des patients traités par une forme retard de lanreotide (190). Cependant en cas de troubles visuels l'éventuelle efficacité des agonistes de la somatostatine est à la fois moindre et moins rapide que la chirurgie, qui est donc impérative. Les agonistes de la somatostatine ne sont utilisés pour le traitement des troubles visuels que dans de rares situations où la chirurgie est difficile ou impossible à appliquer (215).

#### **3.2.2.4 Efficacité: facteurs liés au neurochirurgien**

Il faut souligner la grande variabilité des résultats entre les différentes séries sélectionnées par la méta-analyse de 2016 (213). Cette variabilité traduit probablement surtout l'expertise variable du neurochirurgien. Il faut rappeler que la plupart des résultats publiés sont le fait d'équipes expertes et il faut s'attendre à des résultats moindres quand la chirurgie n'est pas réalisée par un chirurgien expert. Parmi les résultats publiés il est intéressant de noter, dans la méta-analyse de la Mayo Clinic (188) que dans les études où un seul chirurgien réalise toutes les chirurgies le taux de succès est de 71%, mais seulement 47% dans les études où les chirurgies sont réalisées par plusieurs chirurgiens.

Il est donc estimé que les résultats de la chirurgie sont optimaux lorsqu'elle est réalisée par un neurochirurgien expert, opérant au sein d'une équipe multidisciplinaire dédiée à la prise en charge des adénomes hypophysaires, assurant une expertise en endocrinologie, neuroradiologie, anatomopathologie, radiothérapie. L'Endocrine Society proposait dans ses recommandations de 2002 que, pour obtenir une expertise suffisante, le neurochirurgien ait effectué au moins 100 chirurgies hypophysaires et au moins 25 chirurgies transsphénoïdales/an (216). Il est maintenant estimé qu'il faut mettre la barre plus haut ; en effet il a été démontré que la fréquence des complications est corrélée à l'expérience chirurgicale, avec un taux de complications diminuant au delà d'un nombre supérieur à 200 cas par opérateur et encore plus au delà de 500 cas (217,218). Ceci peut conduire à considérer qu'une expertise neurochirurgicale nécessite une expérience d'au moins 200 interventions.

#### **3.2.2.5 Efficacité: facteurs liés à la tumeurs**

Comme déjà mentionné plus haut les résultats de la chirurgie dépendent de la taille de l'adénome (micro vs macro). Ils dépendent également du taux de sécrétion de GH et de l'IGF-I, mais le facteur essentiel est l'invasivité de l'adénome vis-à-vis des sinus caverneux (219), que l'on évalue généralement par la classification de Knosp (49).

### **3.2.3 Efficacité de la chirurgie associée à un traitement médical**

Il existe deux types d'association de traitement chirurgical et médical.

#### **3.2.3.1 Traitement médical, suivi d'un traitement chirurgical**

Le "prétraitement médical" consiste à instituer un traitement médical avant la chirurgie pour espérer opérer le patient dans de meilleures conditions et améliorer les résultats de la chirurgie, en particulier dans les macroadénomes. La discussion sur l'intérêt éventuel de ce traitement est développée au chapitre 3.1.6.2 de ce PNDS. Rappelons que les méta-analyses portant uniquement sur les 3 ou 4 études prospectives disponibles retrouvent un rôle bénéfique global du prétraitement sur le taux de rémission (196,205), qui porterait surtout sur les macroadénomes avec invasivité minimale (205). Il est intéressant de noter que l'une de ces méta-analyses retrouve un bénéfice dans les macroadénomes lorsque le taux de rémission chirurgical dans le centre considéré est inférieur à 50%, ce qui souligne à nouveau l'importance prépondérante de l'expertise du neurochirurgien (205).

#### **3.2.3.2 Traitement chirurgical, suivi d'un traitement médical**

Le deuxième type d'association est le traitement médical "post chirurgical", qui vise à contrôler les patients qui ne sont pas mis en rémission par la chirurgie, car celle-ci a laissé un reliquat sécrétoire, le plus souvent dans un sinus caverneux.

Pour ce traitement médical post-chirurgical la question est de savoir s'il y a bien un bénéfice de la chirurgie : la séquence "chirurgie-traitement médical" est-elle plus efficace que le traitement médical seul, sans chirurgie ? La question est particulièrement pertinente pour les patients dont on peut être sûr, avant la chirurgie, qu'ils ne seront pas guéris par la chirurgie, par exemple stade 4 de Knosp. Pour ces patients la chirurgie est dite de « réduction tumorale » ou « debulking ». Au

moins 2 études retrospectives (220,221) et 3 études prospectives (222–224) récentes montrent que le traitement médical est plus efficace après chirurgie de réduction tumorale qu'avant celle-ci. Il faut noter que ces études semblent aller à l'encontre d'autres études plus anciennes qui affirmaient que les AS étaient aussi efficaces avant qu'après chirurgie (225,226), ce qui est le message d'une revue de 2010 où le taux d'efficacité des AS à longue durée d'action en première intention est estimé à 60-70% (227) alors que l'efficacité du traitement médical chez les patients naïfs est maintenant estimée à 45% (188). Il semble que les discordances entre ces deux types d'études soient liées au fait que les études plus anciennes avaient un biais de recrutement, car elles portaient sur des patients sélectionnés pour leur sensibilité aux AS à courte durée d'action.

En conclusion, les études récentes sur la chirurgie de réduction tumorale valident l'attitude consistant à opérer non seulement les patients ayant une chance d'être guéris par la chirurgie mais également ceux dont on peut anticiper qu'ils ne seront pas guéris par la chirurgie, en raison notamment d'une invasion du sinus caverneux.

Peut être faut-il faire une exception à cette règle du « tout-chirurgical » chez les rares patients porteurs d'un adénome avec invasion majeure du sinus caverneux (stade 4 de Knosp) (49) qui n'ont pas de troubles visuels, et qui seraient parfaitement contrôlés par un traitement médical bien toléré. En effet chez de tels patients la chirurgie devra nécessairement être complétée par un traitement médical : on peut considérer que si le traitement médical préchirurgical permet à lui seul de contrôler la sécrétion de GH il n'y a pas de bénéfice de la chirurgie en termes d'efficacité.

En somme chez les patients non guérissables par la chirurgie un des intérêts du pré-traitement médical serait d'identifier les rares patients qui peuvent être contrôlés par le seul traitement médical et pour lesquels on peut éviter la chirurgie.

On peut objecter que, même dans ces cas rares, la chirurgie garderait plusieurs intérêts : obtenir une efficacité plus rapidement qu'avec un traitement médical seul, donner accès à un examen anatomo-pathologique détaillé de la tumeur et de ses indices de prolifération, permettre un traitement médical post chirurgical moins lourd, enfin réduire la cible tumorale pour une éventuelle radiothérapie (voir chapitre 3.3 sur la radiothérapie).

### **3.2.4 Complications de la chirurgie**

Dans la méta-analyse de 2016 (213), les complications étaient les suivantes: hémorragie peropératoire sévère 0,6%; brèche méningée 1,2%; diabète insipide permanent 1,3%; nouveau déficit antéhypophysaire 8,7%. Dans une autre méta-analyse, la fréquence des déficits antéhypophysaires post-chirurgicaux est estimée à 12,8%, avec 2,5% d'insuffisance antéhypophysaire globale et 2,5% de diabète insipide permanent (228). Il faut souligner que le caractère permanent d'un diabète insipide post-opératoire dépend de la durée du suivi post opératoire, car des rémissions peuvent être observées longtemps après la chirurgie.

### **3.2.5 Récidive après chirurgie**

Dans une méta-analyse publiée en 2012, le taux de récurrence après rémission chirurgicale d'une acromégalie est estimé à 0,007 patient/année, (229) ce qui en fait le plus faible taux de récurrence des adénomes (prolactinomes 0,034 patient/année; non sécrétant 0,023 patient/année; Cushing 0,022).

### **3.2.6 Deuxième chirurgie (réinterventions)**

Nous n'avons abordé jusqu'ici que les premières chirurgies, qu'en est-il des éventuelles indications de réintervention? Dans le consensus récent de Melmed et al, celles-ci sont réservées aux patients non contrôlés par deux lignes de traitement médical après échec (ou récurrence) d'une première chirurgie (39). Il faut distinguer ces réinterventions des rares cas où l'exérèse chirurgicale du macroadénome nécessite deux chirurgies, sans qu'il y ait de récurrence: il s'agit des patients chez lesquels l'extension suprasellaire du macroadénome est telle qu'elle n'est pas accessible par voie transsphénoïdale : l'exérèse de ces adénomes nécessite alors une chirurgie en deux temps: voie haute puis voie basse ou inversement.

### 3.2.7 Indications de la chirurgie hypophysaire de l'acromégalie

En tenant compte de l'efficacité et des complications de la chirurgie hypophysaire résumées plus haut, les indications proposées d'une première chirurgie hypophysaire sont très larges (**Annexe 5**) puisqu'elles regroupent :

- **Les adénomes sans invasion vis-à-vis du sinus caverneux (grade 0 et 1 de Knosp)**, pour lesquels un pré-traitement médical ne serait intéressant que si le retentissement de l'acromégalie est responsable d'un sur-risque opératoire, pouvant être amélioré par le traitement médical.
- **Les adénomes avec invasion du sinus caverneux limitée (grade 2 et 3)**, pour lesquels la chirurgie est moins efficace que pour les grades 0 et 1 mais offre la perspective d'une meilleure efficacité du traitement médical post-chirurgical en cas de reliquat post opératoire. Chez ces patients, le pré-traitement médical pourrait augmenter l'efficacité de la chirurgie, lorsque l'invasion du sinus caverneux reste limitée, mais comme noté plus haut cet effet bénéfique n'est pas retrouvé dans les centres où le chirurgien a un taux de succès >50%.
- **Les adénomes avec invasion massive du sinus caverneux (grade 4)**, pour lesquels la chirurgie ne permet pas à elle seule un contrôle de la maladie, mais offre une meilleure efficacité du traitement médical post-opératoire. Dans ces cas, un traitement médical préopératoire peut permettre d'identifier les patients qui seraient contrôlés par les AS seuls.
- **Enfin n'oublions pas les macroadénomes avec extension supra sellaire responsable d'une compression des voies optiques**, et ceci quelle que soit l'invasion du sinus caverneux

Les exceptions à la chirurgie vont donc se limiter essentiellement aux patients porteurs d'une contre-indication à la chirurgie et aux patients refusant la chirurgie.

Cependant on peut discuter l'abstention chirurgicale chez les patients porteurs d'un macroadénome avec invasion massive du sinus caverneux (Grade 4), sans compression des voies optiques et qui ont la chance d'être bien contrôlés par un traitement médical qui, de "pré-chirurgical", devient médical seul ou « sine-chirurgical ».

Enfin soulignons que l'attitude « pro-chirurgicale » développée ici n'est valable que si l'efficacité du traitement chirurgical est élevée et le taux de complications très faible, ce qui dépend directement de l'expertise chirurgicale (voir plus haut). Un centre qui n'aurait pas cette expertise peut être tenté d'adopter une attitude plus médicale. Cependant le patient doit alors de préférence être adressé à un centre expert, dans l'intérêt du patient (efficacité de la chirurgie) et de la société (coût des traitements médicaux).

## 3.3 Radiothérapie

### 3.3.1 Radiothérapie et radiochirurgie : principes et indications techniques idéales

Diverses techniques de radiothérapie (RT) ou de radiochirurgie peuvent être utilisées dans le traitement de l'acromégalie. Au cours de leur évolution, ces techniques ont bénéficié de progrès dans tous les aspects du traitement, avec de meilleures conditions pour l'immobilisation, l'imagerie, la planification et le traitement.

Pour la radiothérapie, les patients sont généralement immobilisés dans un masque en plastique fabriqué sur mesure dont le mouvement est limité entre 2 à 5 mm. La localisation des tumeurs, initialement fondée sur la visualisation radiologique de la fosse hypophysaire, s'est améliorée grâce à l'utilisation systématique de la tomодensitométrie / IRM fusionnée. Une marge de 3 à 5 mm au-delà de l'étendue visible de la tumeur est incluse dans la planification du traitement afin d'anticiper les mouvements au cours du traitement. La planification du traitement avec les techniques actuelles permet une distribution plus précise de la dose avec la possibilité de donner une dose plus homogène dans la cible et une dose inférieure aux organes exposés au risque de toxicité radiologique. Une délivrance plus précise est obtenue en adaptant les faisceaux de rayonnement à la forme de la tumeur et en augmentant le nombre de faisceaux. Dans le cadre d'une RT 3D conformationnelle on utilise en général une combinaison de trois champs non-coplanaires (deux latéraux et un antéro-supérieur), et plus rarement un quatrième champ postérieur utilisé pour épargner les lobes temporaux. Cela se traduit par une réduction du volume du cerveau normal recevant une dose élevée de rayonnement et par un différentiel de dose plus

important entre le tissu cérébral cible et normal. La dose totale de 45 à 54 Gy est obtenue par des doses quotidiennes de 1,8 à 2,0 Gy, en 5 fractions par semaine pour une durée de 5 à 6 semaines.

La radiothérapie à modulation d'intensité (IMRT) représente une forme avancée de RT 3D conformationnelle avec le potentiel d'atteindre un degré de conformité de cible beaucoup plus élevé que la RT 3D conformationnelle tout en minimisant l'exposition au rayonnement des tissus normaux environnants, en particulier pour les tumeurs aux formes complexes et les régions concaves proches des structures sensibles. L'IMRT utilise une série de plusieurs sous-champs créés par un collimateur multi-lames. Les plans de traitement IMRT sont générés à l'aide d'un système de planification inverse, qui utilise des techniques d'optimisation informatique pour moduler les intensités des doses délivrées sur le volume cible et les structures normales sensibles. Cependant, il n'y a pas de données cliniques rapportées sur l'IMRT dans l'acromégalie et il n'est actuellement pas possible de conclure que l'IMRT confère un avantage par rapport aux autres techniques en ce qui concerne le contrôle hormonal ou la toxicité (230).

La radiochirurgie est une procédure neurochirurgicale dans laquelle des faisceaux étroits de rayonnements ionisants, délivrés en une fraction unique, avec une précision stéréotaxique (submillimétrique), sont utilisés pour détruire un volume cible prédéterminé ou pour y induire un effet radiobiologique spécifique, sans ouverture de la boîte crânienne et avec un risque minimal pour les structures neurales en dehors du volume cible (231). Le terme de radiothérapie stéréotaxique (SRT) s'applique à la même technique utilisée en plusieurs fractions (<10). La majorité des séries rapportées dans la littérature utilise le Gamma Knife (GK) qui est l'outil de référence (230). Pour le contrôle de la sécrétion, les doses de prescription à l'isodose de référence périphérique sont classiquement de 25 à 30 Gy (14-15 Gy sont suffisants pour le contrôle tumoral). La connaissance de la nature histologique, du type sécrétoire, de l'IRM initiale, des constatations opératoires et de l'IRM postopératoire sont les éléments indispensables à l'examen d'une indication de radiochirurgie. La bonne définition neuroradiologique du résidu tumoral, enclos dans le sinus caverneux, avec une distance de sécurité minimum aux voies visuelles (3mm) sans antécédents de radiothérapie, sont les critères d'indication idéale. Lorsque le rapport aux voies visuelles est plus étroit, on peut proposer un traitement en 5 fractions (SRT) dans l'objectif d'une meilleure épargne de la fonction visuelle.

La protonthérapie a également été appliquée avec succès dans le traitement des adénomes hypophysaires. Les propriétés physiques des protons peuvent offrir une conformité supérieure dans la distribution de la dose par rapport à la RT avec les photons. La distribution en profondeur de la dose d'un faisceau de protons réduit l'irradiation des tissus sains par rapport à la thérapie par photons, en particulier pour les gros volumes (232).

### 3.3.2 Indications

Les dernières recommandations internationales (33,39) proposent que les différentes modalités de radiothérapie/radiochirurgie puissent être proposées chez tout patient acromégale après échec de chirurgie transsphénoïdale, et pour lequel les traitements médicamenteux sont non accessibles, inefficaces ou mal tolérés, en respectant les limites techniques précisées précédemment (proximité des voies optiques, volume tumoral, définition du résidu en imagerie...). Cette approche peut également être proposée :

1. dans une optique de rémission de l'acromégalie, chez un patient bien contrôlé par traitement médicamenteux avec objectif d'arrêt de ces traitements
2. dans une optique de contrôle de volume tumoral dans le cas d'un résidu tumoral augmentant de volume au cours du suivi, indépendamment du statut sécrétoire.

Le délai nécessaire à l'obtention du plateau d'efficacité des différentes modalités de radiothérapie/radiochirurgie étant parfois de plusieurs années (233), il n'est pas conseillé de proposer ce type de traitement chez des patients avec hypersécrétion majeure pour laquelle un effet antisécrétoire rapide est attendu, sauf en absence d'alternative thérapeutique. Enfin, le risque de déficit hypophysaire et d'effets extra-hypophysaires tardifs fera souvent préférer d'autres modalités thérapeutiques chez les sujets jeunes. Dans de rares cas, la radiochirurgie peut être proposée en 1<sup>ère</sup> ligne chez des patients non opérables, par exemple du fait d'un microadénome envahissant le sinus caverneux (234).

En principe, la radiochirurgie est utilisée prioritairement pour des lésions de faible volume, bien définies à l'IRM, et à distance suffisante du chiasma (pour éviter un risque de névrite optique radio-

induite). La radiothérapie conformationnelle est plutôt utilisée pour des lésions de volume plus important, moins bien définies ou localisées (par exemple par invasion des 2 sinus caverneux). Cependant, la modalité idéale pour un patient donné doit prendre en compte les techniques à disposition localement, et la décision prise en Centre expert.

### 3.3.3 Efficacité anti-sécrétoire et anti-tumorale

Pour la radiothérapie, l'étude la plus large à ce jour porte sur 884 patients et rapporte 60% de patients en rémission après un suivi moyen de 10 ans, en accord avec la majorité des études publiées depuis 1997 (rémission échelonnée de 35 à 76% des cas avec un suivi en moyenne égal à 10 ans) (235,236). Aucun cas de récurrence tardive n'a été rapporté après radiothérapie conventionnelle. La principale limite de la technique est l'existence d'un délai avant obtention de l'efficacité maximale, de l'ordre de 5 à 10 ans, même si certaines études ont rapporté un effet antisécrétoire maximal jusqu'à 20 ans après la radiothérapie. Il existe une décroissance progressive des taux jusqu'à obtention d'un plateau.

Pour la radiochirurgie, les études publiées rapportent une efficacité anti-sécrétoire du GK dans 17 à 100% des cas (237). La limite principale de la radiochirurgie est, comme pour la radiothérapie, l'existence d'un délai entre la procédure et le plateau d'efficacité antisécrétoire. Ce délai est de l'ordre de 18 à 36 mois : cette efficacité plus rapide que la radiothérapie est contrebalancée par un taux global d'efficacité antisécrétoire plus faible. Des données contradictoires ont été rapportées sur un effet radio-protecteur de la prise des somatostatinerigiques et des dopaminergiques lors de la radiochirurgie: de principe, il semble donc utile d'arrêter les traitements anti-sécrétoires 1-3 mois avant la radiochirurgie. Les taux d'efficacité anti-sécrétoires semblent proches pour les autres techniques de radiothérapie (cyberknife, protonthérapie, radiothérapie stéréotaxique fractionnée), mais les données manquent spécifiquement sur l'acromégalie.

L'efficacité anti-tumorale est proche quelle que soit la technique : une stabilisation ou une diminution du volume tumoral ont été observées dans 70 à 100% des cas. Cet effet de stabilisation tumorale apparaît dès la première année suivant la radiothérapie ou la radiochirurgie (238).

### 3.3.4 Effets indésirables de la radiothérapie hypophysaire

Les effets indésirables de la radiothérapie se divisent en effets précoces et effets tardifs. Pendant et juste après la radiothérapie, 50% des patients rapportent des céphalées, des nausées, de la fièvre ou une asthénie (239). Ces troubles peuvent perdurer quelques semaines, et s'amendent avec le temps. Les effets indésirables tardifs surviennent après au moins 6 mois de traitement, et sont quant à eux irréversibles. La radiothérapie peut entraîner un déficit anté-hypophysaire, dans des proportions qui dépendent grandement de la dose, du volume cible et de la technique (235,240). Les taux de déficits induits varient de 10 à 80% des cas après un suivi minimal de 5 ans après la procédure (237). Ces déficits parfois précoces (6 mois après la procédure), parfois très tardifs (jusqu'à 10 ans après la procédure) requièrent donc une surveillance régulière des patients. La proximité des carotides soulève la question du risque d'accident vasculaire cérébral au décours : Dans une revue récente de 11 études, ce risque est estimé entre 0 et 12%, et seule la moitié des études rapporte une augmentation du risque par rapport à la population générale (241). D'autres effets indésirables plus rares sont rapportés, notamment la neuropathie optique radio-induite avec un impact potentiel sur la vision (242), ou les tumeurs radio-induites (sarcomes, gliomes, méningiomes) (243–245). A ce jour, l'avantage théorique de la radiochirurgie est la réduction des risques séquellaires carcinologiques et cognitifs par rapport à la radiothérapie conventionnelle. Des données de très long terme concernant la radiochirurgie et les données de tolérance des modalités modernes de radiothérapie sont cependant manquantes.

## 3.4 Education thérapeutique

Reconnue par l'OMS depuis 1998 comme un processus continu de soins et de prise en charge, l'éducation thérapeutique du patient (ETP) s'entend comme l'ensemble des pratiques visant à éclairer une personne sur son état de santé, son rapport à la maladie, les choix de santé qui la concernent, et à lui proposer apprentissage, accompagnement et renforcement dans tous ces processus (246). L'ETP a pour but notamment d'aider les patients à acquérir ou maintenir les

compétences d'auto-soins et d'adaptation dont ils ont besoin pour gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique, améliorer leur qualité de vie et réaliser leur projet de vie. Sa mise en place a été redéfinie dans la loi Hôpital, Patients, Santé et Territoires (HPST) de 2009 (247), avec un plan d'objectifs et de moyens clairement déterminé. Les programmes d'ETP doivent donc répondre à un cahier des charges national et sont soumis à l'autorisation des Agences Régionales de Santé (ARS).

Dans les pathologies endocriniennes, l'ETP est largement recommandée dans l'insuffisance surrénale (248–250). Il n'en est pas fait mention dans les autres pathologies endocriniennes en tant que telles, mais l'importance de l'adhésion du patient et de l'observance thérapeutique est en filigrane (39,251). En France, les programmes autorisés par l'ARS dans les maladies endocriniennes (hors diabète) concernent l'insuffisance surrénale, le syndrome de Turner, les hypogonadismes hypogonadotropes, l'aplasie utérovaginale et les maladies hypophysaires (252). Le premier programme d'ETP ciblé sur les pathologies hypophysaires (DEFHYEDU) a été développé dans le centre de Marseille, et validé par l'ARS PACA fin 2012. Son évaluation a été présentée au congrès de la Société Française d'Endocrinologie (SFE) en 2017 (253) et rapporté en 2020 (254).

Un programme sur cette même thématique a ensuite été élaboré en 2018 à l'initiative de la SFE par un groupe d'experts, dont des associations de patients : « ATOUT HYPOPHYSE », que différents centres en France ont adapté afin de les faire valider par leur ARS respective. Il existe aussi de multiples documents d'information destinés aux patients (Internet ou format papier), mais leur compréhension peut parfois être difficile et peu ont fait l'objet d'évaluation (255,256).

La participation à un programme d'ETP peut aider les patients acromégales à maintenir ou améliorer leur qualité de vie, et peut s'avérer très bénéfique pour vivre et gérer au mieux la maladie et ses conséquences. Le premier intérêt de ces ateliers est de sortir le patient de son isolement, en lui donnant la possibilité de rencontrer d'autres patients souffrant de cette même maladie rare. Echanger sur le vécu au quotidien, la gestion de la fatigue et des douleurs ou encore les relations avec les proches, rencontrer des patients se situant à différentes étapes de la maladie et de la prise en charge, permet de mieux comprendre la maladie, de mieux se comprendre, de relativiser, de reprendre confiance en soi et dans l'avenir, toutes choses qui bien souvent participent à une amélioration de l'image et de l'estime de soi. Il peut être également intéressant pour les proches d'y participer (257). Il est souhaitable que ces programmes d'ETP puissent impliquer si possible les associations de patients concernées ainsi que les patients experts.

## 4 Suivi

**Nombre d'études recensées** avec les mots clés Acromegaly AND Follow-up/complications / outcome/ diabetes/cardiopathy /oro-dental/cancer/ sleep apnea/arthropathy/ vision/ psychosocial impairment: 604

**Nombre de publications retenues : 232**

Auteurs	Objectif	Méthodologie Gradation	Populations techniques et étudiées	Résultats et commentaires
Kasuki L, Marques NV, Nuez MJBL, Leal VLG, Chinen RN, Gadelha MR. Acromegalic patients lost to follow-up: a pilot study. Pituitary. juin 2013;16(2):245-50. doi: 10.1007/s11102-012-0412-x.	Evaluer la fréquence et les raisons de la perte de suivi dans la population acromégalique	Grade C	239 dossiers de patients acromégales ont été examinés	Étant donné qu'environ 50% des patients acromégaliques auront besoin d'un traitement à long terme, l'observance du traitement est essentielle pour atteindre les objectifs du traitement.
Delemer B, Chanson P, Foubert L, Borson-Chazot F, Chabre O, Tabarin A, et al. Patients lost to follow-up in acromegaly: results of the ACROSPECT study. Eur J Endocrinol. mai 2014;170(5):791-7. doi: 10.1530/EJE-13-0924.	Estimer la proportion de patients acromégaliques perdus de vue en France et de déterminer l'impact de l'abandon du suivi sur la maladie et sa prise en charge.	Etude observationnelle	Les patients acromégales étaient considérés comme perdus de vue si aucune nouvelle information n'avait été entrée dans leurs dossiers hospitaliers au cours des 2 années précédentes.	Cette étude souligne la nécessité de mieux informer les patients acromégaliques de la nécessité d'un suivi à long terme, dont l'absence pourrait nuire à la santé des patients, et de développer des soins partagés pour ce qui doit désormais être considéré comme une maladie chronique
Mônica R. Gadelha, Leandro Kasuki, Dawn S. T. Lim, Maria Fleseriu. Endocr Rev. 2019 Feb 1;40(1):268-332. doi: 10.1210/er.2018-00115.	Mettre à jour les connaissances sur les complications de l'acromégalie et détaillons les effets des différentes options de traitement de l'acromégalie sur ces complications.	Revue	Patients atteints d'acromégalie mettre à jour les connaissances sur les complications de l'acromégalie et détaillons les effets des différentes options de traitement de l'acromégalie sur ces complications	Les nouvelles modalités de traitement de l'acromégalie et de ses complications ont également contribué à une réduction de la mortalité qui est maintenant similaire à celle de la population normale chez les patients contrôlés. En outre, la principale cause de décès est passée, dans les études les plus récentes, du stade cardiovasculaire à celui de la malignité.

<p>Ching-Jen Chen, Natasha Ironside, I. Jonathan Pomeranec, Srinivas Chivukula, Thomas J. Buell. Acta Neurochir (Wien). 2017 Nov;159(11):2193-2207. doi: 10.1007/s00701-017-3318-6.</p>	<p>Evaluer les résultats endocriniens à long terme et les complications postopératoires après résection transsphénoïdale endoscopique vs microscopique (TSR) pour le traitement de l'acromégalie.</p>	<p>Revue</p>	<p>Une revue de la littérature a été réalisée, et des études avec au moins cinq patients ayant subi une TSR pour acromégalie, rapportant des critères de rémission biochimiques et des résultats de rémission à long terme ont été incluses.</p>	<p>Les approches endoscopiques et microchirurgicales pour la TSR des adénomes sécrétant des hormones de croissance sont des options de traitement viables pour les patients atteints d'acromégalie et produisent des taux de rémission tout aussi élevés selon les critères de consensus les plus récents.</p>
<p>Shereen Ezzat, Gudrun Martina Caspar-Bell, Constance L. Chik, Marie-Claire Denis, Marie-Ève Domingue and All. Endocr Pract. 2019 Apr;25(4):379-393. doi: 10.4158/EP-2018-0500. Epub 2019 Jan 18.</p>	<p>Clarifier la sélection de la thérapie médicale après une chirurgie transsphénoïdale chez les patients atteints d'acromégalie</p>	<p>Revue systématique</p>	<p>Revue systématique de la littérature sur trois des marqueurs prédictifs les plus étudiés et les plus pratiques de la réponse aux analogues de la somatostatine (SSA):</p>	<p>Cet arbre de décision utilise trois marqueurs prédictifs validés et d'autres considérations cliniques, pour déterminer si les SSA sont une thérapie médicale de première ligne appropriée dans le contexte post-chirurgical.</p>
<p>Elisa Verrua, Emanuele Ferrante, Marcello Filopanti, Elena Malchiodi, Elisa Sala and All. Int J Endocrinol . 2014;2014:581594. doi: 10.1155/2014/581594. Epub 2014 Dec 21.</p>	<p>Réévaluer, après une période de suivi à long terme (moyenne: années , fourchette: 3–35 ans) et en utilisant le dernier standard international recommandé pour les dosages GH et IGF-I,</p>	<p>Etude de cohorte restrospective</p>	<p>les dossiers médicaux pour étudier rétrospectivement les résultats post-traitement et les données hormonales, cliniques, neuroradiologiques et métaboliques pour chaque patient.</p>	<p>Ces résultats semblent suggérer que les patients acromégaliques considérés comme guéris sur la base des directives précédentes n'ont pas besoin d'une surveillance plus intensive que les patients qui répondaient aux critères actuels de contrôle de la maladie, soutenant plutôt que la limite de 0,4 mcg / L pourrait être trop faible pour le test GH actuellement utilisé.</p>
<p>Pamela U. Freda. Monitoring of acromegaly: what should be performed when GH and IGF-1 levels are discrepant? Clin Endocrinol (Oxf). août 2009;71(2):166- 70. doi: 10.1111/j.1365-</p>	<p>Examiner les causes potentielles de ces résultats divergents et une approche clinique de la prise en charge de ces patients.</p>	<p>Revue</p>	<p>Patients atteints d'acromégalie : surveillance des taux sériques d'IGF - 1</p>	<p>L'interprétation des données divergentes sur l'hormone de croissance et le facteur de croissance insulino-mimétique dans le suivi des patients atteints d'acromégalie nécessite la prise en compte de nombreux</p>

2265.2009.03556.x.				facteurs qui influencent ces niveaux en général et chez les patients atteints d'acromégalie.
Orsalia Alexopoulou, Marie Bex, Roger Abs, Guy T'Sjoen, Brigitte Velkeniers, Dominique Maiter J Clin Endocrinol Metab . 2008 Apr;93(4):1324-30. doi: 10.1210/jc.2007-2104.	Explorer la fréquence et identifier les déterminants potentiels des concentrations sériques discordantes de GH et d'IGF-I chez les patients acromégaliques non guéris.	Grade C (Registre AcroBel)	Deux cent vingt-neuf patients acromégaliques non guéris du registre belge de l'acromégalie (AcroBel)	Trente-cinq pour cent des patients acromégaliques non guéris présentent un profil GH et IGF-I discordant. Le phénotype élevé de GH a été trouvé principalement chez les jeunes femmes suffisantes en œstrogènes, ce qui implique un rôle possible pour l'âge, le sexe et les œstrogènes dans cette divergence biochimique.
Giuseppe Minniti, Marie-Lise Jaffrain-Rea, Mattia Osti, Vincenzo Esposito, Antonio Santoro and All. Clin Endocrinol (Oxf) . 2005 Feb;62(2):210-6. doi: 10.1111/j.1365-2265.2005.02199.x.	Évaluer l'efficacité et l'innocuité à long terme de la radiothérapie conventionnelle (RT) dans le contrôle de l'acromégalie selon des critères stricts récents de guérison.	Etude retrospective	47 patients atteints d'acromégalie active ont été traités par RT conventionnelle entre 1982 et 1994. Tous les patients ont d'abord été opérés et successivement irradiés	La RT conventionnelle est efficace dans le contrôle à long terme des adénomes hypophysaires sécrétant de la GH, bien qu'avec une forte prévalence d'hypopituitarisme progressif.
M Brada, L Burchell, S Ashley, D Traish. Int J Radiat Oncol Biol Phys . 1999 Oct 1;45(3):693-8. doi: 10.1016/s0360-3016(99)00159-5.	Définir la fréquence des AVC dans une cohorte de patients atteints d'adénome hypophysaire et d'identifier les facteurs prédisposants potentiels.	Etude de cohorte	331 résidents du Royaume-Uni atteints d'adénome hypophysaire traités au Royal Marsden Hospital (RMH) entre 1962 et 1986 a été étudiée	Les patients atteints d'adénome hypophysaire traités par chirurgie et radiothérapie ont un risque significativement accru d'AVC par rapport à la population générale.

<p>M. Sherlock, R. C. Reulen, A. Aragon Alonso, J. Ayuk, R. N. Clayton. J Clin Endocrinol Metab . 2009 Nov;94(11):4216-23. doi: 10.1210/jc.2009-1097. Epub 2009 Oct 6.</p>	<p>Evaluer l'influence de la radiothérapie antérieure et de l'hypopituitarisme (et de la thérapie de remplacement) sur la mortalité des patients atteints d'acromégalie.</p>	<p>Grade C</p>	<p>Base de données de l'acromégalie des West Midlands (n = 501; 275 femmes),</p>	<p>La radiothérapie et le déficit en ACTH sont significativement associés à une mortalité accrue chez les patients atteints d'acromégalie.</p>
<p>Christopher P. Cifarelli, David J. Schlesinger, Jason P. Sheehan. J Neurosurg . 2012 Jun;116(6):1304-10. doi:10.3171/2012.2.JN.S111630.</p>	<p>Evaluer les risques à long terme de dysfonctionnement ophtalmologique après GKS pour les adénomes hypophysaires récurrents.</p>	<p>Grade C</p>	<p>217 patients présentant des adénomes hypophysaires sécrétoires (n = 131) et non sécrétoires (n = 86)</p>	<p>L'évaluation neurologique et ophtalmologique, en plus de la neuroimagerie de routine et du suivi endocrinologique, est importante pour effectuer le suivi du GKS. Les patients ayant des antécédents de radiochirurgie ou de radiothérapie présentent un risque plus élevé de déficits nerveux crâniens.</p>
<p>Laura Milanese, Chiara Martini, Carla Scaroni, Francesca Dassie, Filippo Ceccato and All. J Neuroradiol . 2018 Sep;45(5):323-328. doi: 10.1016/j.neurad.2018.02.004.</p>	<p>Etudier le taux de changements parenchymateux et vasculaires après RT.</p>	<p>Etude de cohorte</p>	<p>Trente-six patients acromégaliens ont subi une RT (RT +) après une chirurgie infructueuse et ont été comparés à des patients acromégaliens RT appariés pour l'âge, le sexe, les caractéristiques de l'adénome, les antécédents cliniques et chirurgicaux.</p>	<p>La RT semble avoir créé une cohorte de patients présentant des modifications du parenchyme cérébral dont l'impact clinique et cognitif est encore inconnu. Ces patients pourraient nécessiter un suivi prolongé de l'IRM et de l'ARM pour détecter rapidement les complications liées à la RT retardées et minimiser leurs conséquences cliniques.</p>
<p>Roberto Attanasio, Paolo Epaminonda, Enrico Motti, Enrico Giugni, Laura Ventrella. J Clin Endocrinol Metab . 2003 Jul;88(7):3105-12. doi: 10.1210/jc.2002-021663.</p>	<p>Collimater sélectivement à l'adénome une forte dose de rayonnement capable d'influencer la croissance de la tumeur et l'hypersécrétion.</p>	<p>Etude clinique</p>	<p>Trente patients acromégaliens (14 femmes et 16 hommes) sont entrés dans une étude prospective du traitement GK.</p>	<p>Nos données montrent l'efficacité de GK chez les patients acromégaliens, à la fois sur le contrôle de l'hypersécrétion hormonale et sur la masse tumorale. Il semble être au moins aussi efficace et probablement plus sûr que la RT</p>

				conventionnelle.
<p>Frederic Castinetti, Jean Régis, Henry Dufour, Thierry Brue. Nat Rev Endocrinol . 2010 Apr;6(4):214-23. doi: 10.1038/nrendo.2010.4</p>	<p>Discuter de l'efficacité à long terme et des effets indésirables de la radiochirurgie stéréotaxique avec le Gamma Knife® dans les adénomes hypophysaires sécréteurs et non sécréteurs.</p>	<p>Revue</p>	<p>La radiochirurgie au couteau gamma est une technique neurochirurgicale qui utilise le rayonnement visant à contrôler la sécrétion hormonale et le volume tumoral dans les adénomes hypophysaires</p>	<p>la radiochirurgie stéréotaxique est probablement encore utile pour traiter certains cas d'adénome hypophysaire, malgré le fait que les médicaments antisécrétoires, en particulier pour l'acromégalie et les prolactinomes, deviennent plus efficaces et bien tolérés, augmentant ainsi la probabilité de succès de la thérapie non chirurgicale</p>
<p>Jana Ježková, Josef Marek, Václav Hána, Michal Kršek, Vladimír Weiss and All. Clin Endocrinol (Oxf) . 2006 May;64(5):588-95. doi: 10.1111/j.1365-2265.2006.02513.x.</p>	<p>Rendre compte de notre expérience à long terme dans le traitement de l'acromégalie à l'aide de LGK.</p>	<p>Grade C</p>	<p>96 patients atteints d'acromégalie pendant des périodes de 12 à 120 mois.</p>	<p>En acromégalie, la LGK est un complément utile à la neurochirurgie primaire lors du traitement des résidus post-chirurgicaux car elle peut limiter la durée du traitement médical. Il peut être utilisé comme thérapie primaire lorsque la neurochirurgie n'est pas possible.</p>
<p>Raquel S. Jallad, Nina R. Musolino, Luiz R. Salgado, Marcello D. Bronstein. Pituitary . 2007;10(1):53-9. doi: 10.1007/s11102-007-0002-5.</p>	<p>Évaluer l'efficacité et l'innocuité de la radiothérapie dans le traitement de l'acromégalie.</p>	<p>Etude retrospective</p>	<p>Suivi rétrospectif 99 patients acromégaliques pendant au moins un an après la radiothérapie (RT). La RT avait été réalisée après une opération infructueuse chez 91 patients et comme traitement primaire chez huit.</p>	<p>Il existe une place pour la RT dans le traitement de l'acromégalie, principalement: après une chirurgie non curative et une mauvaise réponse ou l'inaccessibilité au traitement médical; retard de croissance des macroadénomes agressifs; comorbidités qui contre-indiquent la chirurgie et le refus de la</p>

				chirurgie.
Marco Losa, Lorenzo Gioia, Piero Picozzi, Alberto Franzin, Micol Valle, Massimo Giovanelli, Pietro Mortini. J Clin Endocrinol Metab . 2008 Jul;93(7):2546-52. doi: 10.1210/jc.2008-0135.	Analyser l'innocuité et l'efficacité de la SR chez des patients qui avaient précédemment reçu un débulking chirurgical maximal dans notre centre.	Etude retrospective	Quatre-vingt-trois patients acromégaliques, 52 femmes et 31 hommes, avec un âge moyen de 42,6 ± 1,2 ans, ont participé à l'étude.	Dans un groupe hautement sélectionné de patients acromégaliques, le traitement SR avait une bonne efficacité et sécurité. Cela peut conduire à reconsidérer le rôle de la SR dans l'algorithme thérapeutique de l'acromégalie.
P. J. Jenkins, P. Bates, M. N. Carson, P. M. Stewart, J. a. H. Wass. J Clin Endocrinol Metab . 2006 Apr;91(4):1239-45. doi: 10.1210/jc.2005-1616.	Déterminer les effets de l'irradiation hypophysaire conventionnelle sur la baisse des taux sériques de GH et d'IGF-I.	Etude retrospective	1840 patients atteints d'acromégalie, dont 884 avaient reçu une irradiation hypophysaire conventionnelle.	Dans cette étude, la plus grande série rapportée, l'irradiation hypophysaire conventionnelle s'avère être un moyen efficace et sûr de réduire les concentrations sériques de GH et d'IGF-I chez les patients atteints d'acromégalie.
Pauline Brummelman, Martin F. Elderson, Robin P. F. Dullaart, Alfons C. M. van den Bergh, Cees A. Timmer and All. Clin Endocrinol (Oxf). 2011 Apr;74(4):481-7. doi: 10.1111/j.1365-2265.2010.03947.x.	Examiner les fonctions cognitives chez les patients précédemment traités pour NFA avec ou sans radiothérapie.	Grade C	La mémoire verbale a été évaluée avec l'équivalent néerlandais du test d'apprentissage verbal auditif de Rey (test de 15 mots, 15 WT). Le fonctionnement exécutif a été examiné en utilisant le Ruff Figural Fluency Test (RFFT).	Les patients avec NFA ont un score significativement pire sur la cognition que les populations de référence. La radiothérapie ne semble pas avoir une influence majeure sur la cognition.
Genevieve Crouzeix, Rémy Morello, Juliette Thariat, Julia Morera, Michael Joubert, Yves Reznik. Horm Metab Res. 2019 Mar;51(3):178-185. doi: 10.1055/a-0850-9448.	Évaluer l'impact de la chirurgie, de la radiothérapie (RT) et des déficits hypophysaires sur la qualité de vie à long terme (QoL) et la fonction cognitive chez les patients NFPA.	Grade C	Quarante-six patients NFPA ont été étudiés après un suivi de 9,6 ± 7,5 ans en utilisant: i) le questionnaire MoCA pour détecter les troubles cognitifs légers, ii) l'échelle McNair et Kahn pour évaluer les troubles cognitifs perçus, iii)	Les fonctions cognitives ont été légèrement altérées chez les patients atteints de NFPA, mais la radiothérapie n'a évidemment pas contribué à un tel dysfonctionnement. La dimension mentale de la qualité de vie a été modérément affectée chez les patients qui ont reçu une radiothérapie

				tandis que sa dimension physique n'a montré aucune détérioration.
Babak Torabi Sagvand, Shafaq Khairi, Arezoo Haghshenas, Brooke Swearingen, Nicholas A. Tritos and All. Pituitary. 2016 Aug;19(4):437-47. doi: 10.1007/s11102-016-0724-3.	Fournir une évaluation longitudinale à long terme de l'efficacité et de l'innocuité du dépôt de lanréotide chez les répondeurs au lanréotide par rapport à un groupe témoin chirurgicalement.	Etude cas-témoin	Patients atteints d'acromégalie recevant du lanréotide en monothérapie en continu pendant au moins 24 mois (N = 24) et les patients guéris chirurgicalement (N = 39) ont été comparés.	Le dépôt de lanréotide maintient la normalisation de l'IGF-1 chez 89% des répondeurs après 6 ans, comparable aux témoins traités chirurgicalement, et la taille de la tumeur contrôlée en tout sans effets indésirables significatifs.
Claudia Ramírez, Guadalupe Vargas, Baldomero González, Ashley Grossman, Julia Rábago and All. Eur J Endocrinol. 2012 Jan;166(1):21-6. doi: 10.1530/EJE-11-0738.	Évaluer la possibilité d'interrompre le traitement chez les patients bien contrôlés atteints d'acromégalie et traités de façon chronique par l'AS.	Etude clinique	205 sujets sous octréotide LAR, nous avons sélectionné ceux qui répondaient aux critères suivants : deux ans ou plus de traitement, une dose stable et un intervalle d'injection de 20 mg toutes les 8 semaines ou plus pour l'année précédente, pas d'antécédents de radiation, pas de cabergoline au cours des 6 mois précédents,	Le retrait de l'AS est possible chez un sous-ensemble restreint mais distinct de patients, en particulier chez ceux qui sont très bien contrôlés à des doses relativement faibles administrées à de longs intervalles.

<p>Alessandra Casagrande, Marcello D. Bronstein, Raquel S. Jallad, Aline B. Moraes, Paula C. L. Elias, and All. Neuroendocrinology . 2017;104(3):273-279. doi: 10.1159/000446542.</p>	<p>Etablir la probabilité et les facteurs prédictifs de rémission à court et à long terme [IGF-1 normal pour l'âge / le sexe: IGF-1 <math>\leq 1,00 \times</math> limite supérieure de la normale (ULN)] après l'octréotide à action prolongée</p>	<p>Etude multicentrique</p>	<p>58 patients bien contrôlés atteints d'acromégalie ne recevant que l'octréotide LAR comme traitement primaire ou post-chirurgical ont été inclus dans 14 centres universitaires au Brésil.</p>	<p>Nos résultats montrent que la rémission à long terme de l'acromégalie après le retrait d'octréotide LAR était un événement rare et souvent non durable et ne supporte pas la recommandation d'un arrêt systématique du traitement chez les patients contrôlés.</p>
<p>Naia Grandgeorge, Giovanni Barchetti, Solange Grunenwald, Fabrice Bonneville, Philippe Caron. Eur J Endocrinol. 2020 Jan;182(1):123-130. doi: 10.1530/EJE-19-0681.</p>	<p>Evaluer si un suivi IRM régulier était nécessaire chez les patients traités par acromégalie et sensibles au SMSa à longue durée d'action de première génération.</p>	<p>Etude retrospective</p>	<p>Patients présentant une hypersécrétion de GH / IGF-1 et des adénomes hypophysaires avec un champ visuel normal.</p>	<p>Pendant le traitement par SMSa, aucune augmentation significative de la taille de l'adénome sécrétant de la GH n'a été observée. Le traitement SMSa primaire a été associé à une diminution significative de la hauteur d'adénome dans notre population.</p>
<p>Herbert A. Schmid, Thierry Brue, Annamaria Colao, Mônica R. Gadelha, Ilan Shimon and All. Endocrine . 2016 Jul;53(1):210-9. doi: 10.1007/s12020-016-0895-8.</p>	<p>Comprendre le mécanisme d'action du pasiréotide chez les patients qui ont terminé l'étude PAOLA.</p>	<p>Etude clinique</p>	<p>Patients atteints d'acromégalie insuffisamment contrôlée. Etude de phase III, randomisée, à trois bras, de 24 semaines, portant sur le pasiréotide LAR 40 et 60 mg contre l'octréotide LAR 30 mg ou le lanréotide Autogel 120 mg</p>	<p>Il s'agit de la première étude à évaluer l'effet du traitement par le pasiréotide sur les biomarqueurs hormonaux et glycémiques clés et à identifier les prédicteurs potentiels de l'hyperglycémie associée au pasiréotide.</p>
<p>B. Vergès. Effects of anti-somatostatin agents on glucose metabolism. Diabetes Metab . 2017 Oct;43(5):411-415. doi: 10.1016/j.diabet.2017.05.003.</p>	<p>Explorer les troubles du glucose induits par les agents anti-somatostatine, en particulier le pasiréotide,</p>	<p>Revue</p>	<p>Patients atteints de Cushing traités par pasiréotide, avec un besoin d'initier un traitement antidiabétique chez environ 50% de ces patients.</p>	<p>Une surveillance étroite de la glycémie est obligatoire chez tous les patients au cours des 3 premiers mois de traitement par pasiréotide. .</p>

<p>Laure Sandret, Patrick Maison, Philippe Chanson. J Clin Endocrinol Metab . 2011 May;96(5):1327-35. doi: 10.1210/jc.2010-2443.</p>	<p>Obtenir une image plus précise de l'efficacité de la cabergoline dans l'acromégalie, à la fois seule et en combinaison avec des analogues de la somatostatine.</p>	<p>Revue</p>	<p>Les essais de thérapie à la cabergoline pour l'acromégalie publiés jusqu'en 2009 dans quatre bases de données (PubMed, Pascal, Embase et Google Scholar). Nous avons identifié 15 études (11 prospectives) avec un total de 237 patients; aucun n'a été randomisé ou contrôlé par placebo.</p>	<p>Cette méta-analyse suggère que la thérapie par agent unique de cabergoline normalise les niveaux d'IGF-I chez un tiers des patients atteints d'acromégalie.</p>
<p>Luigi Maione, Cyril Garcia, Amir Bouchachi, Nozha Kallel, Patrick Maison, and All. J Clin Endocrinol Metab . 2012 Sep;97(9):E1714-9. doi: 10.1210/jc.2012-1833.</p>	<p>Examiner la prévalence et l'incidence des maladies des valves cardiaques et des régurgitations chez une série de patients atteints d'acromégalie traités à la cabergoline, en comparaison avec des patients appariés qui n'avaient jamais reçu ce médicament</p>	<p>Grade C</p>	<p>Quarante-deux patients qui avaient reçu de la cabergoline à une dose cumulée médiane de 203 mg pendant une médiane de 35 mois ont été comparés à 46 patients atteints d'acromégalie qui n'avaient jamais reçu de cabergoline et qui étaient appariés pour l'âge, le sexe et la durée de la maladie.</p>	<p>Le traitement par la cabergoline n'est pas associé à un risque accru de régurgitation valvulaire cardiaque ou de remodelage chez les patients acromégaliques aux doses utilisées dans cette étude.</p>
<p>Gemma Sesmilo, Eugenia Resmini, Ignacio Bernabeu, Javier Aller, Alfonso Soto. Clin Endocrinol (Oxf). 2014 Dec;81(6):883-90. doi: 10.1111/cen.12440.</p>	<p>Étudier l'évasion (perte de contrôle biochimique chez les patients précédemment contrôlés) et la lipodystrophie chez les patients acromégaliques traités par pegvisomant</p>	<p>Etude multicentrique</p>	<p>Quatre-vingt-dix-sept patients ont été inclus (59% de femmes, âge moyen au diagnostic 42 ± 13 ans, 80% de macroadénomes);</p>	<p>Une proportion importante de patients traités par pegvisomant s'est échappée (34%); cependant, la majorité (87%) a été facilement contrôlée avec une augmentation de la dose, un traitement médical supplémentaire ou les deux. La lipodystrophie s'est développée chez 15%,</p>

<p>Letícia P. Leonart, Fernanda S. Tonin, Vinicius L. Ferreira, Fernando Fernandez-Llimos, Roberto Pontarolo. <i>Endocrine</i>. 2019 Jan;63(1):18-26. doi: 10.1007/s12020-018-1729-7.</p>	<p>Obtenir des preuves concernant l'efficacité et l'innocuité du pegvisomant en examinant des études longitudinales d'observation dans le monde réel.</p>	<p>Méta-analyse</p>	<p>Une revue systématique a été réalisée avec une méta-analyse des taux d'événements (intervalle de confiance (IC) à 95%) à l'aide d'un modèle à effets aléatoires. Des analyses de sensibilité et de sous-groupes ont été réalisées (méta-analyse complète 2.0).</p>	<p>Les données réelles ont montré que l'efficacité du pegvisomant n'est pas aussi élevée que celle rapportée dans les études interventionnelles. L'acromégalie semble être mieux contrôlée lorsque le pegvisomant est utilisé en monothérapie.</p>
<p>W. Hochban, K. Ehlenz, R. Conradt, U. Brandenburg. <i>Eur Respir J</i>. 1999 Jul;14(1):196-202. doi: 10.1034/j.1399-3003.1999.14a33.x.</p>	<p>Savoir si les changements craniofaciaux induits par l'hormone de croissance (GH) pouvaient expliquer la persistance de l'AOS</p>	<p>Etude comparative</p>	<p>Dix-neuf (19) patients traités pour acromégalie ont été examinés céphalométriquement pour les changements craniofaciaux et polysomnographiquement pour l'AOS.</p>	<p>Il semble que les structures cranio-faciales des patients atteints d'acromégalie et d'apnée obstructive du sommeil persistant soient différentes de celles sans apnée obstructive du sommeil.</p>
<p>V. Weiss, K. Šonka, M. Pretl, S. Dostálová, J. Klozar and All. <i>J Endocrinol Invest</i>. 2000 Sep;23(8):5159. doi:10.1007/BF03343767.</p>	<p>Evaluer la fréquence relative et les facteurs prédictifs de SAS dans un groupe de patients atteints d'acromégalie.</p>	<p>Grade C</p>	<p>Un groupe de patients atteints d'acromégalie (n=55). La présence de SAS a été évaluée à l'aide du dispositif Polymesam</p>	<p>Aucune association entre le SAS et les résultats de l'IMC et de l'ORL n'a été observée. Le rôle du sexe était controversé.</p>
<p>B L Herrmann, T E Wessendorf, W Ajaj, S Kahlke, H Teschler and K Mann. <i>Eur J Endocrinol</i>. 2004 Sep;151(3):309-15. doi: 10.1530/eje.0.1510309.</p>	<p>La relation entre l'activité de la maladie et la gravité de l'apnée du sommeil n'est pas claire actuellement, nous avons réalisé une étude prospective pour traiter cette question.</p>	<p>Etude clinique</p>	<p>14 patients nouvellement diagnostiqués atteints d'acromégalie active (huit femmes et six hommes) le volume de la langue et l'intensité du signal de la langue ont été examinés par imagerie par résonance magnétique.</p>	<p>L'apnée obstructive du sommeil, mais pas l'apnée centrale du sommeil, se produit fréquemment chez les patients atteints de l'acromégalie active.</p>

<p>Maria Vittoria Davi', Luca Dalle Carbonare, Andrea Giustina, Marcello Ferrari and All. Eur J Endocrinol . 2008 Nov;159(5):533-40. doi: 10.1530/EJE-08-0442.</p>	<p>Évaluer la présence de SAS dans une cohorte de patients acromégaux.</p>	<p>Etude de cohorte</p>	<p>36 patients acromégaux : 18 actifs et 18 contrôlés. Mesures : Une polysomnographie a été effectuée chez tous les patients et répétée chez six d'entre eux atteints d'acromégalie active et de SAS après avoir obtenu un contrôle de la maladie</p>	<p>Le SAS peut persister après le rétablissement de l'acromégalie chez plusieurs patients. Un traitement intensif approprié devrait être mis en œuvre pour minimiser l'impact clinique de la SAS dans l'acromégalie.</p>
<p>Flávia R B van Haute, Giselle F Taboada, Lívia L Corrêa, Giovanna A B Lima, Rosita Fontes and All. Eur J Endocrinol . 2008 Apr;158(4):459-65. doi: 10.1530/EJE-07-0753.</p>	<p>Déterminer la prévalence de l'apnée du sommeil (SA) et du syndrome de SA (SAS) chez les patients atteints d'acromégalie et corrélés la SA avec les paramètres cliniques, de laboratoire et céphalométriques.</p>	<p>Etude prospective</p>	<p>Patients atteints d'acromégalie active recrutés sur une période de 12 mois. Les critères d'inclusion étaient l'âge &gt; 18 ans et l'acromégalie active.</p>	<p>La prévalence de l'AS et du SAS dans l'acromégalie était similaire à celle décrite précédemment dans d'autres séries. L'âge était un facteur de risque important, et l'hypertension et la DM étaient des complications significativement associées de l'AS.</p>
<p>Susumu Kashine, Ken Kishida, Tohru Funahashi, Ichiro Shimomura. Endocr J . 2012;59(1):31-8. doi: 10.1507/endocrj.ej11-0171.</p>	<p>Etudier la prévalence des SDB et l'association entre la gravité des SDB et diverses caractéristiques et biomarqueurs chez les patients japonais atteints d'acromégalie</p>	<p>Etude clinique</p>	<p>Vingt-quatre patients japonais atteints d'acromégalie active ont été soumis à une surveillance cardiorespiratoire pendant la nuit, à des dosages hormonaux et à des mesures céphalométriques sur des radiographies.</p>	<p>Une prévalence élevée de PDS chez les patients japonais atteints d'acromégalie, et sa gravité est corrélée à la longueur du palais mou.</p>
<p>J. Roemmler, B. Gutt, R. Fischer, R. Fischer, S. Vay, A. Wiesmeth and All. Sleep Breath . 2012 Dec;16(4):1247-53. doi: 10.1007/s11325-011-0641-7.</p>	<p>Evaluer si l'incidence et l'intensité de l'apnée du sommeil sont plus élevées chez les patients atteints d'une maladie active que chez les patients guéris.</p>	<p>Grade C</p>	<p>52 patients atteints d'acromégalie (25 m, 27 f, âge 51 ans, 19-82 ans). Les patients ont été définis comme ayant une SA s'ils avaient plus de cinq apnées ou hypopnées par heure (indice de perturbation respiratoire).</p>	<p>La RDI est en corrélation positive avec l'activité de la maladie mais pas avec la durée de la maladie. Les paramètres du syndrome métabolique sont positivement associés au degré de SA chez les patients acromégaliques.</p>

<p>Daniel Hernández-Gordillo, María del Rocío Ortega-Gómez, Lourdes Galicia-Polo, Armando Castorena-Maldonado, Alma and All. <i>Open Respir Med J</i> . 2012;6:28-33. doi: 10.2174/1874306401206010028.</p>	<p>Décrire la fréquence de l'apnée du sommeil chez les patients atteints d'acromégalie;</p>	<p>Etude transversale</p>	<p>Patients de la cohorte d'acromégalie du Centro Medico Nacional « 20 de Noviembre » à Mexico ont été invités à participer. Au moment où l'étude a été entreprise, la cohorte comprenait 44 patients</p>	<p>Nos résultats confirment une prévalence élevée de l'apnée du sommeil chez les patients atteints d'acromégalie et fournissent la preuve que la majorité de ces patients sont candidats à un traitement avec une pression positive</p>
<p>Chevallier M, Pontier S, Sedkaoui K, Caron P, Didier A. <i>Rev Mal Respir</i>. 2012 May;29(5):673-9. doi: 10.1016/j.rmr.2011.11.017.</p>	<p>Se concentrer sur la survenue de SAS et sa relation avec les caractéristiques acromégaliques dans cette population ainsi que d'étudier les comorbidités des patients.</p>	<p>Grade C</p>	<p>106 patients acromégaliques dont 55 patients avaient effectué des enregistrements polygraphiques ventilatoires à la recherche de SAS en plus de l'évaluation des comorbidités</p>	<p>La prévalence du SAS est vingt fois plus élevée dans la population acromégalique que dans la population normale, d'autant plus si les patients sont diabétiques, hypertendus, plus âgés et si l'acromégalie a connu une longue évolution.</p>
<p>L. Vannucci, P. Luciani, E. Gagliardi, S. Paiano, R. Duranti, G. Forti, A. Peri. <i>J Endocrinol Invest</i> . 2013 Apr;36(4):237-42. doi: 10.3275/8513.</p>	<p>Evaluer la présence de SAS chez les patients acromégaliques,</p>	<p>Grade c</p>	<p>La polygraphie (SOMNOcheck® Effort Weinmann® V2.05) a été réalisée chez 25 patients acromégaliques consécutifs (9 hommes et 16 femmes).</p>	<p>SAS est une complication fréquente de l'acromégalie. Les formes sévères semblent être en corrélation avec le tabagisme et les maladies pulmonaires.</p>
<p>Anand K. Annamalai, Alison Webb, Narayanan Kandasamy, Maysoon Elkhawad, Samantha Moir and All. <i>J Clin Endocrinol Metab</i> . 2013 Mar;98(3):1040-50. doi:10.1210/jc.2012-3072.</p>	<p>Déterminer dans quelle mesure les réductions des concentrations de GH et d'IGF-1 étaient corrélées à l'amélioration des séquelles radiologiques, métaboliques, vasculaires, cardiaques et respiratoires</p>	<p>Etude clinique</p>	<p>Comparaison de 30 patients atteints d'acromégalie nouvellement diagnostiquée (15 femmes et 15 hommes: âge moyen, 54,3 ans; extrêmes, 23 à 78 ans) avant et après 24 semaines de traitement par lanréotide Autogel (ATG).</p>	<p>La thérapie ATG préchirurgicale réduit les concentrations de GH et d'IGF-1, induit un rétrécissement de la tumeur et améliore / inverse les complications cardiaques, vasculaires et du sommeil chez de nombreux patients atteints d'acromégalie.</p>

<p>Onur Turan, Barış Akinci, Ahmet Omer Ikiz, Oya Itil, Ibrahim Oztura and All. Clin Respir J. 2018 Mar;12(3):1003-1010. doi: 10.1111/crj.12618.</p>	<p>Evaluer la présence de troubles du sommeil et d'évaluer les complications systémiques sur les systèmes respiratoires, cardiovasculaires et des voies respiratoires supérieures chez les patients acromégaliques.</p>	<p>Grade C</p>	<p>Le groupe d'étude était composé de 30 patients externes en acromégalie. Des mesures de la GH et du facteur de croissance analogue à l'insuline 1 (IGF-1) ont été obtenue</p>	<p>La SDB semble être courante et cliniquement importante chez les patients atteints d'acromégalie, en particulier chez les hommes. L'apnée la plus fréquente chez les acromégaliques est obstructive.</p>
<p>Thalijn L. C. Wolters, Sean H. P. P. Roerink, Linda C. A. Drenthen, Jolanda H. J Clin Endocrinol Metab . 2020 Jan 1;105(1):290-304. doi: 10.1210/clinem/dgz050</p>	<p>Etudier les changements dans les paramètres du sommeil au cours des 2,5 premières années de traitement à l'acromégalie.</p>	<p>Grade C</p>	<p>Chez 27 patients consécutifs atteints d'acromégalie naïve de traitement une polysomnographie (PSG) a été réalisée. La PSG a été répétée après 1 an (N = 24) et 2,5 ans (N = 23)</p>	<p>Le SAOS a une prévalence élevée dans l'acromégalie active. Il y a une diminution substantielle de la prévalence et de la gravité du SAOS après le traitement à l'acromégalie, avec la plus grande amélioration au cours de la première année.</p>
<p>Matteo Parolin, Francesca Dassie, Luigi Alessio, Alexandra Wennberg, Marco Rossato and All. J Clin Endocrinol Metab . 2020 Mar 1;105(3):dgz116. doi: 10.1210/clinem/dgz116</p>	<p>Réaliser une méta-analyse du risque d'AOS en acromégalie, et notamment évaluer le rôle de l'activité de la maladie et l'effet des traitements.</p>	<p>Méta-analyse</p>	<p>21 articles pour un total de 24 études (n = 734). Les résultats sélectionnés étaient la prévalence de l'AOS et l'indice d'apnée-hypopnée (AHI)</p>	<p>La prévalence de l'AOS et de l'IAH est similaire chez les patients ACT et INACT dans les études transversales. Cependant , lorsque l'IAH a été mesurée longitudinalement avant et après le traitement, une amélioration significative a été observée après le traitement.</p>
<p>Xiaopeng Guo, Lu Gao, Ya'nan Zhao, Man Wang, Bo Jiang and All. Sleep Med . 2018 Aug;48:27-34. doi: 10.1016/j.sleep.2018.04.011.</p>	<p>Explorer les caractéristiques radiologiques des voies respiratoires supérieures et leurs corrélations avec le syndrome d'apnée obstructive du sommeil/hypopnée (OSAHS) chez les patients atteints d'acromégalie</p>	<p>Grade C</p>	<p>La tomographie par ordinateur (CT) et l'imagerie par résonance magnétique (IRM) ont été réalisées chez des patients non traités atteints d'acromégalie placés en position droite (SHP) et en position étendue de la tête (EHP).</p>	<p>La sténose des voies aériennes et l'hypertrophie du tissu pharyngé sont des caractéristiques typiques des modifications de la structure des voies respiratoires supérieures chez les patients atteints d'acromégalie qui présentent une HSSAO</p>

<p>M. P. Rodrigues, L. A. Naves, L. A. Casulari, C. M. Silva, W. D. Paula and All. J Endocrinol Invest . 2008 Dec;31(12):1052-7. doi: 10.1007/BF03345651.</p>	<p>Évaluer le poids relatif des facteurs pathogènes dans la prévision d'une telle hypoxémie.</p>	<p>Etude transversale (Grade C)</p>	<p>34 patients atteints d'acromégalie ont été soumis à une évaluation clinique, une oxymétrie nocturne et une tomographie des voies respiratoires nasolaryngées.</p>	<p>Les effets que l'aspect craniofacial, l'obésité et les altérations hormonales ont sur l'hypoxémie nocturne sont de même ampleur.</p>
<p>Louis-Marie Galerneau, Jean-Louis Pépin, Anne-Laure Borel, Olivier Chabre, Marc Sapene and All. Eur Respir J . 2016 Nov;48(5):1489-1492. doi: 10.1183/13993003.01229-2016.</p>	<p>Evaluer de manière prospective la prévalence de l'acromégalie non diagnostiquée dans les nouveaux patients soupçonnés de souffrir d'AOS.</p>	<p>Etude observationnelle</p>	<p>Inclusion des adultes référés pour suspicion clinique de SAOS à un hôpital universitaire tertiaire ou à l'une des dix cliniques du sommeil.</p>	<p>Notre constat d'une prévalence de l'acromégalie 8 à 30 fois plus élevée dans la population de l'AOS par rapport aux données publiées précédemment sur d'autres populations s'explique par le fait que, avec le temps, les niveaux élevés d'IGF-I ont un impact direct sur les structures crâniocfaciales et le gonflement des tissus mous .</p>
<p>C. Berg, T. E. Wessendorf, F. Mortsch, M. Forsting, H. Teschler and All. Eur J Endocrinol . 2009 Dec;161(6):829-35. doi: 10.1530/EJE-09-0694.</p>	<p>Etudier l'influence de l'activité de la maladie sur le volume de la langue et l'apnée du sommeil traitée avec l'antagoniste des récepteurs GH pegvisomant chez des patients mal contrôlés atteints d'acromégalie sous octréotide.</p>	<p>Etude clinique</p>	<p>12 patients atteints d'acromégalie active (six femmes ; six hommes ; âge moyen 57G15 ans ; indice de masse corporelle 29,4G4,2 kg/m<sup>2</sup> ; moyenneGS.D.) ont été traités avec le pegvisomant (13,5G5,0 mg/die) pendant 6 mois</p>	<p>Un traitement réussi avec le pegvisomant peut diminuer le volume de la langue, ce qui a des avantages pour la coexistence des troubles respiratoires du sommeil.</p>
<p>Denis Chemla, Pierre Attal, Luigi Maione, Anne-Sophie Veyer, Ghassan Mroue and All J Clin Endocrinol Metab . 2014 Aug;99(8):2925-31. doi: 10.1210/jc.2013-4288.</p>	<p>Documenter les changements induits par le traitement dans la variabilité de la fréquence cardiaque dans le domaine temporel, en tenant compte des effets de confusion de l'apnée obstructive du sommeil.</p>	<p>Grade C</p>	<p>Seize patients consécutifs (12 hommes, âgés de 43 ± 12 ans) atteints d'acromégalie nouvellement diagnostiquée ont subi des enregistrements Holter cardiaque pendant la nuit (de 12 h à 7 H ) couplés à une polysomnographie.</p>	<p>Nous avons observé une augmentation de la modulation parasympathique / une diminution de la modulation sympathique de la fréquence cardiaque nocturne, un effet qui ne semble pas lié aux changements de l'état d'apnée du sommeil</p>

<p>Pierre Attal, Philippe Chanson. J Clin Endocrinol Metab . 2010 Feb;95(2):483-95. doi: 10.1210/jc.2009-1912.</p>	<p>Examiner la littérature médicale pour les articles clés jusqu'en juin 2009.</p>	<p>Revue</p>	<p>Certaines conditions endocriniennes et métaboliques (obésité, acromégalie, hypothyroïdie) peuvent être associée à l'AOS. Les mécanismes physiopathologiques de l'AOS dans ces cas sont examinés</p>	<p>Étant donné les conséquences neurocognitives potentielles et l'augmentation du risque cardiovasculaire associés à l'AOS, une thérapie spécifique telle que la pression positive continue des voies respiratoires est recommandée si l'AOS persiste malgré un traitement efficace de ses causes endocriniennes et métaboliques potentielles.</p>
<p>Luigi Maione, Thierry Brue, Albert Beckers, Brigitte Delemer and All. Eur J Endocrinol . 2017 May;176(5):645-655. doi: 10.1530/EJE-16-1064.</p>	<p>Collecter des données cliniques, biochimiques et morphologiques réelles, principalement pour analyser la gestion des patients</p>	<p>Etude multicentrique</p>	<p>Registre français de données sur l'acromégalie</p>	<p>L'incidence des comorbidités après le diagnostic d'acromégalie est très faible. L'espérance de vie est désormais proche de celle de la population générale, probablement grâce à une meilleure gestion de l'excès de GH / IGF-I et des comorbidités.</p>
<p>Fabiola Costenaro, Adriana Martin, Roberta F. Horn and All. J Hypertens . 2016 Jul;34(7):1357-63. doi: 10.1097/HJH.0000000000000962.</p>	<p>Évaluer la précision de la pression artérielle (TA) par une surveillance ambulatoire de la pression artérielle (MAPA) 24 heures sur 24</p>	<p>Grade C</p>	<p>Cohorte de 37 patients atteints d'acromégalie</p>	<p>Les niveaux de PA évalués par ABPM étaient associés à l'activité acromégalique et aux paramètres d'échocardiogramme. Le MAPA peut identifier correctement les niveaux de PA et leurs répercussions sur les patients acromégaliques.</p>
<p>Denis Ikkos, Rolf Luft, Björn Sjögren. J Clin Invest . 1954 Jul;33(7):989-94. doi: 10.1172/JCI102977.</p>	<p>Donner les résultats des mesures de l'eau corporelle totale, de l'eau extracellulaire et le sodium échangeable chez 18 patients acromégaux.</p>	<p>Grade C</p>	<p>Patients atteints d'acromégalie</p>	<p>L'importance des changements observés chez les acromégaliques, c'est-à-dire l'augmentation de la quantité totale d'eau corporelle et de sodium total échangeable et l'augmentation disproportionnée de la quantité d'eau extracellulaire, ne peut être déterminée à l'heure actuelle.</p>

<p>Peter Kamenicky, Say Viengchareun, Anne Blanchard, Geri Meduri and All. Endocrinology . 2008 Jul;149(7):3294-305.doi:10.1210/en.2008-0143.</p>	<p>Aborder l'impact direct de la GH sur le contrôle de la manipulation du sodium et localiser son site d'action cible</p>	<p>Grade C</p>	<p>Les rats GC acromégaliques,</p>	<p>Nos résultats fournissent la première preuve que la GH, de concert avec l'IGF-I, stimule le transport du sodium médié par ENaC dans le néphron distal tardif</p>
<p>Peter Kamenický, Gherardo Mazziotti, Philippe Chanson and All. Endocr Rev . 2014 Apr;35(2):234-81. doi: 10.1210/er.2013-1071.</p>	<p>Analyser comment la GH et l'IGF-1 régulent le développement rénal, les fonctions glomérulaires</p>	<p>Revue</p>	<p>Revue de la littérature , GH , IGF-1 , reins</p>	<p>Au-delà des aspects physiologiques de l'action de GH / IGF-1 sur le rein, la revue décrit l'impact de l'excès et de la carence en GH sur l'architecture et les fonctions rénales</p>
<p>Cintia Marques dos Santos Silva, Ilan Gottlieb Isabela Volschan, Leandro Kasuki and All. J Clin Endocrinol Metab . 2015 Dec;100(12):4447-55. doi: 10.1210/jc.2015-2675.</p>	<p>Evaluer la fréquence de l'HVG, une dysfonction systolique et une fibrose myocardique ont été entreprises chez des patients atteints d'acromégalie</p>	<p>Grade C</p>	<p>Patients atteints d'acromégalie</p>	<p>Nous avons démontré par CMRi, la méthode de référence, que les patients atteints d'acromégalie active pourraient avoir une prévalence d'anomalies cardiaques plus faible que celle rapportée précédemment.</p>
<p>Hervé Gouya, Olivier Vignaux, Patrick Le Roux Philippe Chanson and All. AJR Am J Roentgenol . 2008 Jun;190(6):1576-82. doi: 10.2214/AJR.07.2031.</p>	<p>Utiliser une séquence d'IRM de cartographie T2 à un seul souffle pour évaluer la réversibilité de l'œdème myocardique chez les patients traités pour acromégalie.</p>	<p>Grade C</p>	<p>Patients atteints d'acromégalie</p>	<p>Les patients atteints d'acromégalie ont augmenté les valeurs myocardiques T2, qui diminuent peu de temps après le traitement, reflétant un œdème myocardique réversible. La valeur T2 est plus sensible que l'indice de masse ventriculaire gauche dans la détection d'une inversion précoce de la cardiomyopathie acromégalique.</p>
<p>Bahri Akdeniz, Arzu Gedik, Onur Turan, Ebru Ozpelit and All. Int Heart J . 2012;53(5):299-305. doi: 10.1536/ihj.53.299.</p>	<p>Identifier l'analyse LVDD par de nouveaux critères échocardiographiques ainsi que d'évaluer les déterminants de la LVDD en acromégalie</p>	<p>Grade C</p>	<p>Patients atteints d'acromégalie</p>	<p>Le risque de LVDD selon de nouveaux critères augmente en acromégalie. Cependant, il semble être lié à la présence de DM et à un âge avancé et est indépendant de l'activité de la maladie.</p>

<p>Hélène Bihan, Consuelo Espinosa, Hernan Valdes-Socin, Sylvie Salenave and All. J Clin Endocrinol Metab. 2004 Nov;89(11):5308-13. doi: 10.1210/jc.2004-0821.</p>	<p>Déterminer les effets cardiaques à long terme du traitement à l'acromégalie chez les patients atteints de CHF.</p>	<p>Grade C</p>	<p>Patients atteints d'acromégalie</p>	<p>Moins de 3% des patients acromégaliques ont développé un CHF dans cette étude. Bien qu'un traitement efficace de l'acromégalie ait amélioré l'état cardiovasculaire à court terme, son impact sur la survie à long terme est discutable.</p>
<p>Patrick Maison, Anne-Isabelle Tropeano, Isabelle Macquin-Mavier, Andrea Giustina, Philippe Chanson. J Clin Endocrinol Metab . 2007 May;92(5):1743-7. doi: 10.1210/jc.2006-2547.</p>	<p>Mener une méta-analyse visant à obtenir une image plus précise de l'effet des analogues de la somatostatine sur le cœur chez les patients atteints d'acromégalie.</p>	<p>Revue</p>	<p>Dix-huit études ont été identifiées dans trois bases de données</p>	<p>Cette méta-analyse confirme que la thérapie analogique de la somatostatine visant à obtenir un contrôle rigoureux des concentrations sériques de GH / IGF-I chez les patients atteints d'acromégalie est associée à des effets positifs significatifs sur les paramètres hémodynamiques morphologiques et fonctionnels.</p>
<p>Alberto M. Pereira, Sjoerd W. Van Thiel, Jonathan R. Lindner, Ferdinand Roelfsema and All. J Clin Endocrinol Metab . 2004 Jan;89(1):71-5. doi: 10.1210/jc.2003-030849.</p>	<p>Evaluer de manière prospective la prévalence des anomalies valvulaires chez les patients atteints d'acromégalie et sans antécédents de maladie cardiaque.</p>	<p>Grade C</p>	<p>Patients atteints d'acromégalie</p>	<p>L'acromégalie est associée à une prévalence accrue de cardiopathie valvulaire régurgitant. Cela dépend de la durée de l'exposition à des concentrations accrues de GH, avec une augmentation de 19% des cotes par an.</p>
<p>A. A. Van der Klaauw, J. J. Bax, Ferdinand Roelfsema, G. B. Bleeker and All. Growth Horm IGF Res . 2006 Apr;16(2):101-7. doi: 10.1016/j.ghir.2006.02.002.</p>	<p>Evaluer l'évolution de la prévalence des cardiopathies valvulaires par rapport à l'activité clinique,</p>	<p>Grade C</p>	<p>Patients atteints d'acromégalie</p>	<p>La prévalence de la régurgitation valvulaire mitrale, mais pas aortique, a augmenté chez les patients atteints d'acromégalie active au cours du suivi.</p>

<p>Alessandra Ferri Casini, Leonardo Vieira Neto, Rosita Fontes, Rodrigo Fraguas França and All. Clin Endocrinol (Oxf) . 2011 Oct;75(4):495-500.doi:10.1111/j.1365-2265.2011.04067.x.</p>	<p>Évaluer le diamètre de la racine aortique et la prévalence de l'ectasie aortique chez les patients acromégaliques.</p>	<p>Grade C</p>	<p>Patients atteints d'acromégalie</p>	<p>Le diamètre de la racine aortique était plus élevé et la prévalence de l'ectasie aortique était plus fréquente chez les patients acromégaliques que chez les témoins.</p>
<p>Oya Topaloglu, Muyesser Sayki Arslan , Osman Turak, Zeynep Ginis and All. Clin Endocrinol (Oxf) . 2014 May;80(5):726-34. doi: 10.1111/cen.12356.</p>	<p>Evaluer les maladies cardiovasculaires subcliniques avec EFT, la rigidité aortique et les taux sériques de CAM chez les patients atteints d'acromégalie.</p>	<p>Grade C</p>	<p>Vingt-sept patients avec acromégalie active (AA), 13 patients avec acromégalie en rémission (PR) et 37 témoins sains</p>	<p>Cette étude suggère que l'EFT et le risque de maladie cardiovasculaire subclinique sont augmentés chez les patients atteints d'acromégalie. Le taux de GH sérique est un facteur de risque indépendant d'EFT.</p>
<p>Salvatore Cannavo, Barbara Almoto, Giovanni Cavalli, Stefano Squadrito and All. J Clin Endocrinol Metab. 2006 Oct;91(10):3766-72. doi: 10.1210/jc.2005-2857.</p>	<p>Evaluer l'athérosclérose coronaire dans une cohorte d'acromégaliés avec une maladie contrôlée ou non contrôlée.</p>	<p>Grade C</p>	<p>Patients atteints d'acromégalie</p>	<p>Dans notre étude, l'évaluation intégrée de FS et AS a montré que 41% des acromégaliés sont à risque d'athérosclérose coronaire et que les calcifications coronaires étaient évidentes dans environ la moitié d'entre elles malgré le fait que l'infarctus du myocarde n'était pas plus fréquent chez les patients acromégaliés que la population en général.</p>
<p>Hiroyoshi Akutsu, Jürgen Kreutzer, Gerald Wasmeier, Dieter Ropers and All. Eur J Endocrinol . 2010 May;162(5):879-86. doi: 10.1530/EJE-09-0945.</p>	<p>Évaluer le risque de CAD chez les patients acromégaliés au moment du diagnostic et après un traitement réussi pendant le suivi.</p>	<p>Grade C</p>	<p>Patients atteints d'acromégalie</p>	<p>Le risque de CAD chez les patients acromégaliés nouvellement diagnostiqués était faible et est resté stable après un traitement réussi. Le CAC était inférieur à celui des témoins, ce qui suggère que l'excès de GH en soie ne comporte pas de risque de CAD supplémentaire.</p>

<p>J. T. Lie, Stanley J. Grossman. N Engl J Med. 2013 Nov 28;369(22):2093-104. doi:10.1056/NEJMoa1310907.</p>	<p>Passer en revue la pathologie cardiaque de 27 cas d'acromégalie constatés lors d'une autopsie</p>	<p>Etude clinique</p>	<p>Données cliniques de 27 cas d'acromégalie constatés lors d'une autopsie</p>	<p>Toutes les coupes histologiques existantes et nouvelles des cœurs ont été évaluées sans connaissance préalable de la taille du cœur ou des données cliniques du patient.</p>
<p>Christof Schöfl, David Petroff, Anke Tönjes, Martin Grussendorf and All. Pituitary . 2017 Dec;20(6):635-642. doi: 10.1007/s11102-017-0827-5.</p>	<p>Examiner si l'incidence de l'infarctus du myocarde (IM) et de l'AVC diffère de celle de la population générale.</p>	<p>Grade C</p>	<p>Données du registre allemand de l'acromégalie</p>	<p>Pour les patients atteints d'acromégalie traités dans des centres spécialisés, l'incidence des IM et des AVC ne semble pas différer de la population générale. Cependant, la certitude concernant ces déclarations nécessite de vastes études prospectives.</p>
<p>Mark Sherlock, John Ayuk, Jeremy W. Tomlinson, Andrew A. Toogood and All. Endocr Rev . 2010 Jun;31(3):301-42. doi: 10.1210/er.2009-0033.</p>		<p>Revue</p>	<p>Maladie hypophysaire</p>	<p>Les patients atteints de craniopharyngiome ont un risque de mortalité particulièrement accru en raison de la tumeur elle-même et d'un traitement pour contrôler la croissance tumorale</p>
<p>Mônica R. Gadelha, Leandro Kasuki, Dawn ST Lim, Maria Fleseriu. Endocr Rev . 2019 Feb 1;40(1):268-332. doi: 10.1210/er.2018-00115.</p>	<p>Mettre à jour les connaissances sur les complications de l'acromégalie et détaillons les effets des différentes options de traitement de l'acromégalie sur ces complications</p>	<p>Revue</p>	<p>Patients atteints d'acromégalie</p>	<p>De nouvelles modalités de traitement de l'acromégalie et de ses complications ont également contribué à une réduction de la mortalité qui est désormais similaire à celle de la population normale chez les patients contrôlés</p>
<p>Alfred Künzler, Mostafa Farmand. J Craniomaxillofac Surg . 1991 Nov;19(8):332-40. doi: 10.1016/s1010-5182(05)80274-4.</p>	<p>Découvrir le taux d'occurrence et l'expressivité des stigmates de l'acromégalie dans la viscérocranienne, comme par exemple l'élargissement du menton proéminence et protrusion mandibulaire</p>	<p>Grade C</p>	<p>31 patients atteints d'acromégalie (15 femmes et 16 hommes avec un âge moyen de 52,7 ans, fourchette de 24 à 70 ans) qui ont été opérés avec succès par une approche transnasale (Landolt et Strebel, 1980) au moins un an auparavant, inclus</p>	<p>Des changements pathologiques dans le viscérocran peuvent apparaître régulièrement après la manifestation d'un adénome produisant une hormone de croissance, mais il existe une grande variabilité de l'expressivité des signes et des symptômes.</p>

<p>Ilonka Kreitschmann-Andermahr, Johannes Kohlmann, Bernadette Kleist, Ursula Hirschfelder, Michael Buchfelder, Rolf Buslei. <i>Endocrine</i>. 2018 May;60(2):323-328. doi: 10.1007/s12020-018-1571-y.</p>	<p>Evaluer l'ODP et les traitements oro-dentaires chez les patients atteints d'acromégalie en ce qui concerne la durée du processus de diagnostic, l'histologie tumorale et la qualité de vie (QoL).</p>	<p>Grade C</p>	<p>Patients atteints d'acromégalie opérés d'un adénome hypophysaire sécrétant une hormone de croissance.</p>	<p>Dans notre grande série de patients, quatre des cinq patients ont été touchés par l'ODP à tout moment au cours de la maladie.</p>
<p>Hyung-Chul Lee, Min-Kyung Kim, Yong Hwy Kim, Hee-Pyoung Park. <i>J Neurosurg Anesthesiol</i>. 2019 Jan;31(1):50-56. doi: 10.1097/ANA.0000000000000471.</p>	<p>Evaluer les indices radiographiques obtenus à partir d'images radiographiques latérales du crâne et d'images de tomodensitométrie unitaire ostiomeatale pour prédire la laryngoscopie difficile chez les patients acromégaliens.</p>	<p>Grade C</p>	<p>90 patients acromégaliens qui ont subi une ablation transsphénoïdale pour une tumeur hypophysaire de janvier 2010 à décembre 2016. La laryngoscopie difficile était définie comme Cormack-Lehane grade <math>\geq</math>III.</p>	<p>La vieillesse et les prédicteurs radiographiques indiquant une grande taille de langue (grande TA, longue ligne alvéolaire de la mandibule à l'os hyoïde et de la mandibule à l'os hyoïde) ont été associés à une augmentation du taux de laryngoscopie difficile chez les patients acromégaliens.</p>
<p>Guo X, Meng T, Huang J, Wang X, Lian W and All. <i>Front Endocrinol (Lausanne)</i>. 2018 Nov 29;9:722. doi: 10.3389/fendo.2018.00722.</p>	<p>Mesurer les caractéristiques faciales des patients acromégaliens à l'aide de la stéréophotographie 3D, d'analyser les caractéristiques sexospécifiques et d'explorer les facteurs d'influence clinique.</p>	<p>Grade C</p>	<p>Trente-neuf patients atteints d'acromégalie et 39 sujets sains appariés selon l'âge et le sexe ont été recrutés prospectivement. Une stéréophotographie 3D a été réalisée, et les lignes et les angles du visage ont été quantifiés pour chaque sujet.</p>	<p>Les changements faciaux des patients atteints d'acromégalie présentent une tendance unique et les caractéristiques ne sont pas identiques entre les sexes. La stéréophotographie 3D est un outil précis et fiable pour étudier les caractéristiques du visage.</p>
<p>Knut Tornes, Ole Gilhuus-Moe. <i>Int J Oral Maxillofac Surg</i>. 1986 Aug;15(4):446-50. doi: 10.1016/s0300-9785(86)80036-9.</p>	<p>Présenter deux cas d'ostéotomies mandibulaires (patients âgés de 61 et 38 ans)</p>	<p>Case report</p>	<p>Deux cas d'ostéotomies mandibulaires (patients âgés de 61 et 38 ans) sont signalés.</p>	<p>Dans ces cas, les interventions chirurgicales orthognatiques doivent être reportées jusqu'à ce que le processus acromégalique soit bien contrôlé.</p>

<p>B. L. Herrmann, F. Mortsch, C. Berg, T. Weischer, C. Mohr, K. Mann. Exp Clin Endocrinol Diabetes . 2011 Jan;119(1):9-14. doi: 10.1055/s-0030-1255020.</p>	<p>Etudier de manière prospective les patients atteints d'acromégalie dans la présente étude complexe dans un département de chirurgie buccale et maxillo-faciale.</p>	<p>Grade C</p>	<p>28 acromégaliques (13 femmes, 15 hommes) avec un âge moyen de <math>49 \pm 11</math> (moyenne <math>\pm</math> ET) ans (extrêmes 31–70) ont été inclus dans l'étude.</p>	<p>L'incidence élevée de ces manifestations et sa relation avec la durée de la maladie nécessitent un examen minutieux des examens oraux et maxillo-faciaux en étroite collaboration avec les endocrinologues, les dentistes et les chirurgiens-dentistes</p>
<p>I. Çapoglu, A. B. Yilmaz, N. Ünüvar, R. Orbak, H. Aksoy, H. Yesilyurt. Endocrine . 2002 Aug;18(3):207-10. doi:10.1385/ENDO:18:3:207.</p>	<p>Etudier l'élargissement gingival chez les patients atteints d'acromégalie en tant que composante de la maladie</p>	<p>Grade C</p>	<p>Onze patients (5 hommes, 6 femmes) ont été évalués. Le diagnostic a été confirmé avec les caractéristiques cliniques typiques et le laboratoire. Les examens oraux ont été effectués par le même parodontiste.</p>	<p>Ces résultats montrent que l'acromégalie qui entraîne une surcroissance dans divers organes doit être considérée comme l'une des causes de l'hypertrophie gingivale.</p>
<p>S. Bascil, H. Serinsoz, N. B. Tutuncu. Bratisl Lek Listy . 2014;115(9):588-92. doi:10.4149/bll_2014_114.</p>	<p>Chercher à explorer l'implication du tissu parodontal dans la présentation clinique de l'acromégalie</p>	<p>Grade C</p>	<p>23 patients acromégaliques (âge moyen <math>48,13 \pm 9,4</math> ans) ont été inclus au hasard dans cette étude transversale. Le groupe témoin était composé de 60 individus sains (âge moyen <math>50,3 \pm 8,5</math>).</p>	<p>La parodontite chronique avancée est 10 fois moins fréquente chez les acromégaliques que chez les personnes en bonne santé.</p>
<p>Helen R. Haase, Richard W. Clarkson, Michael J. Waters, P. Mark Bartold. J Cell Physiol. 1998 Mar;174(3):353-61. doi: 10.1002/(SICI)1097-4652(199803)174:3&lt;353::AID-JCP9&gt;3.0.CO;2-N.</p>	<p>Comprendre la relation entre des facteurs de croissance spécifiques et la synthèse matricielle par les cellules parodontales.</p>	<p>Grade C</p>	<p>Etudier les effets du facteur de croissance dérivé des plaquettes BB (PDGF-BB), du facteur de croissance insulinoïde I (IGF-1) et de la croissance hormone sur la synthèse d'ADN et de protéoglycanes par des fibroblastes de ligaments gingivaux et parodontaux humains cultivés in vitro.</p>	<p>Ces résultats suggèrent des réponses variables des fibroblastes aux facteurs de croissance en fonction du site anatomique dans le parodonte. De plus, il semble y avoir une corrélation entre la prolifération cellulaire et les types de protéoglycanes synthétisés, l'expression de la décorine étant supprimée, et le versican étant augmenté pendant la prolifération des fibroblastes</p>

<p>Mamta Agrawal, Nitin Maitin, Khushboo Rastogi, Rajarshi Bhushan. <i>BMJ Case Rep.</i> 2013 Sep 3;2013:bcr2013200266. doi: 10.1136/bcr-2013-200266.</p>	<p>Montrer comment la vigilance de la part des cliniciens peut conduire à un diagnostic précis et précoce qui est si crucial dans de tels cas.</p>	<p>Case report</p>	<p>Patient de 36 ans a signalé à notre clinique un malaise principal de douleur et de cliquetis dans les articulations de la mâchoire et une hypertrophie de la mâchoire inférieure depuis 1 an.</p>	<p>Le clinicien d'abord visité par le patient doit être suffisamment vigilant pour voir l'invisible et diagnostiquer la maladie, épargnant ainsi au patient une augmentation de la morbidité et de la mortalité dues à l'avancement du processus pathologique.</p>
<p>Geetanjali Sharma, Dipali Amin, Mohammad Shorafa. <i>J Orthod.</i> 2019 Dec;46(4):349-357. doi: 10.1177/1465312519869943.</p>	<p>Mettre en évidence les facteurs étiologiques possibles d'une malocclusion en développement à l'âge adulte</p>	<p>Case report</p>	<p>Patient de 43 ans a été envoyé par son dentiste généraliste (GDP) au service orthodontique de l'hôpital de Wexham Park, Frimley Health NHS Foundation Trust pour une évaluation concernant le développement d'une base Skeletal III.</p>	<p>L'acromégalie est une maladie rare, mais les orthodontistes et les chirurgiens buccaux et maxillo-faciaux doivent être conscients de cette affection et l'inclure dans leur diagnostic différentiel lorsqu'un patient ne grandissant pas se présente avec un changement récent de son occlusion.</p>
<p>Hiroyuki Nakano, Katsuaki Mishima, Asuka Matsushita, Hokuto Suga, Yuichiro Miyawaki. <i>Sleep Breath.</i> 2013 Mar;17(1):29-32. doi: 10.1007/s11325-012-0711-5.</p>	<p>Rapporter les changements périopératoires dans le SDB d'un patient acromégalique avec OSAS.</p>	<p>Case report</p>	<p>Homme de 52 ans qui se plaignait de malocclusion et de saillie mandibulaire a été renvoyé à l'hôpital universitaire de Yamaguchi. On lui avait précédemment diagnostiqué une acromégalie et sa tumeur hypophysaire avait été réséquée avant sa visite à notre institut.</p>	<p>Il n'y a pas de données polysomnographiques de suivi à long terme sur la chirurgie à double mâchoire plus la glossectomie. Il est important d'évaluer précisément les données polysomnographiques associées à cette méthode sur le long terme.</p>
<p>C. Blake Smith, Peter D. Waite. <i>J Oral Maxillofac Surg.</i> 2012 Jan;70(1):207-10. doi:10.1016/j.joms.2011.05.022.</p>	<p>Présenter un cas de prise en charge chirurgicale de l'apnée obstructive du sommeil dans l'acromégalie ,</p>	<p>Case report</p>	<p>Homme de 31 ans a présenté à son médecin traitant des difficultés croissantes avec l'AOS, une diminution de l'énergie et une augmentation de la léthargie.</p>	<p>Bien que de nombreuses manifestations systémiques de l'acromégalie puissent être soulagées par l'homéostasie de l'hormone de croissance , l'AOS reste pertinente. .</p>

<p>Roopashri R. Kashyap, Gogineni S. Babu, Shishir R. Shetty. J Oral Sci . 2011 Mar;53(1):133-6. doi:10.2334/josnusd.53.133.</p>	<p>Présenter un cas d'acromégalie avec une brève revue de la littérature.</p>	<p>Revue</p>	<p>Patiente de 45 ans s'est plainte de la mobilité d'une dent du bas du dos gauche pendant deux semaines. Elle était associée à une douleur d'apparition insidieuse, de nature légère et intermittente, aggravée à la mastication et soulagée par la prise d'analgésiques.</p>	<p>La gestion dentaire peut être compliquée par la cécité, le diabète sucré, l'hypertension, les dysrythmies cardiomyopathiques ou l'hypopituitarisme (10). Par conséquent, les procédures invasives ou chirurgicales ne doivent être effectuées qu'après une évaluation médicale appropriée</p>
<p>Ian T. Jackson, N. Bradly Meland, Eugene E. Keller, A. Howard Sather. J Craniomaxillofac Surg . 1989 Jan;17(1):2-8. doi: 10.1016/s1010-5182(89)80120-9.</p>	<p>Traiter du traitement proposé pour la déformation faciale, en utilisant une approche d'équipe</p>	<p>Case report</p>	<p>Trois des cas les plus récents seront présentés afin de démontrer davantage la gestion et les résultats.</p>	<p>Traitement adéquat de la maladie primaire, avec au moins un an d'homéostasie endocrinienne. Cela garantit l'absence de récurrence de la maladie et permet le rétrécissement de certains des tissus mous affectés par la maladie</p>
<p>John Marquis Converse, Daniel C. Baker. Ann Plast Surg . 1978 Nov;1(6):612-6. doi: 10.1097/00000637-197811000-00013.</p>	<p>Passer en revue l'histoire et la pathologie de l'acromégalie</p>	<p>Case report</p>	<p>Patient acromégalique est présenté dont les déformations faciales ont été réparées par étapes par ostéotomie mandibulaire et excision des tissus mous.</p>	<p>Bien que l'hypertrophie de la peau et des tissus sous-cutanés puisse diminuer après un traitement réussi de l'hypophyse, il n'y a pas d'inversion des changements osseux</p>
<p>Lina Raffaella Barzaghi, Marzia Medone, Marco Losa, Stefania Bianchi and All. Neurosurg Rev . 2012 Jul;35(3):369-78; discussion 378-9. doi: 10.1007/s10143-011-0365-y.</p>	<p>Evaluer le défaut du champ visuel préopératoire, le résultat postopératoire et les facteurs pronostiques possibles chez les patients atteints de macroadénome hypophysaire</p>	<p>Grade</p>	<p>Patients atteints de macroadénome hypophysaire</p>	<p>En utilisant une méthode quantitative, nous pouvons mesurer le degré d'amélioration des défauts du champ visuel postopératoire. Les facteurs prédictifs d'une récupération complète étaient une bonne fonction visuelle préopératoire, un jeune âge et une faible tumeur cranio-caudale.</p>

<p>Mário LR Monteiro, Beatriz K. Zambon, Leonardo P. Cunha. Can J Ophthalmol . 2010 Aug;45(4):404-8. doi: 10.3129/i09-276.</p>	<p>Analyser les données cliniques et de l'IRM, des valeurs prédictives de la perte de la vision chez les patients atteints d'adénome pituitaire et de la récupération visuelle après le traitement.</p>	<p>Etude de cohorte de</p>	<p>Trente patients (60 yeux) atteints d'adénome pituitaire.</p>	<p>Le meilleur facteur prédictif pour la perte visuelle était la taille de la tumeur et les facteurs liés au rétablissement visuel étaient le degré d'atrophie optique, la sévérité de défaut du CV et la taille de tumeur.</p>
<p>Alan R. Cohen, Paul R. Cooper, Mark J. Kupersmith and All. Neurosurgery . 1985 Sep;17(3):446-52. doi: 10.1227/00006123-198509000-00008.</p>	<p>Examiner les dossiers de 100 patients consécutifs avec des adénomes hypophysaires</p>	<p>Grade C</p>	<p>Patients atteints d'adénomes hypophysaires</p>	<p>Dans la plupart des cas, l'amélioration visuelle s'est maintenue. La durée moyenne de suivi était de 26 mois. Trois patients ont eu besoin d'une opération ultérieure pour corriger la perte visuelle dans la période postopératoire immédiate, mais seulement 1 patient a subi une opération tardive pour récurrence de la tumeur.</p>
<p>K. K. Gnanalingham, S. Bhattacharjee, R. Pennington and All. J Neurol Neurosurg Psychiatry . 2005 Mar;76(3):415-9. doi:10.1136/jnnp.2004.035576.</p>	<p>Signaler l'évaluation quantitative des champs visuels (FV) chez les patients atteints de macroadénomes hypophysaires, ainsi que l'évolution temporelle et les facteurs prédictifs de récupération de la vision.</p>	<p>Grade C</p>	<p>Patients présentant des adénomes hypophysaires et des troubles visuels.</p>	<p>La chirurgie transphénoïdale du macroadénome hypophysaire entraîne une récupération progressive de la FV chez 95% des patients. L'ampleur de la récupération de la FV dépend principalement du déficit de la FV préopératoire, ce qui souligne la nécessité d'une intervention précoce chez ces patients.</p>
<p>Dipak N. Parmar, Ajit Sofat, Richard Bowman and All. Br J Ophthalmol. 2000 Sep;84(9):1024-6. doi: 10.1136/bjo.84.9.1024.</p>	<p>Déterminer le potentiel du PERG pour prédire les résultats visuels postopératoires en cas de compression chiasmique.</p>	<p>Grade C</p>	<p>Patients avec compression chiasmale</p>	<p>Le PERG est un indicateur pronostique visuel utile dans l'évaluation préopératoire de la compression chiasmique.</p>

Maud Jacob, Gérald Raverot, Emmanuel Jouanneau, Françoise Borson-Chazot and All. Am J Ophthalmol . 2009 Jan;147(1):64-70.e2. doi: 10.1016/j.ajo.2008.07.016.	Evaluer si la tomographie par cohérence optique (OCT), offre une prédiction fiable du résultat visuel.	Etude de cohorte prospective	Patients consécutifs d'un même hôpital souffrant d'adénomes hypophysaires compressant les voies visuelles	L'amincissement de la RNFL mesuré par OCT met le patient à une moindre chance de récupération d'un défaut initial de FV trois mois après le traitement dans les adénomes hypophysaires compressant les voies visuelles antérieures.
Helen V. Danesh-Meyer, Stuart C. Carroll, Rod Foroozan, Peter J. Savino and All. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2006 Nov;47(11):4827-35. doi: 10.1167/iovs.06-0327.	Etudier la relation spatiale entre l'épaisseur de la couche de fibres nerveuses rétinienne (RNFL) mesurée par tomographie à cohérence optique (OCT)	Grade C	Patients avec compression chiasmique	La RNFL est liée sur le plan mondial et sectoriel à la diminution du SAP, les secteurs temporels présentant les corrélations les plus fortes. La corrélation entre RNFL et VFS se renforce à mesure que le temps écoulé depuis l'intervention chirurgicale augmente.
Shinji Ohkubo, Tomomi Higashide, Hisashi Takeda, Eiji Murotani and All. Jpn J Ophthalmol. 2012 Jan;56(1):68-75. doi: 10.1007/s10384-011-0093-4.	Évaluer la relation entre les paramètres du complexe des cellules ganglionnaires maculaires (GCC) et les paramètres du champ visuel (FV)	Grade C	Vingt-trois yeux de 12 patients avec compression chiasmale et 33 yeux témoins	Les paramètres GCC préopératoires, en particulier le FLV, peuvent être utiles pour prédire la fonction visuelle après décompression chirurgicale de la compression chiasmale.
Serpil Yazgan, Dilek Arpacı, Haci Ugur Celik, Irem Isik. Int Ophthalmol. 2018 Apr;38(2):617-625. doi: 10.1007/s10792-017-0500-z.	Evaluer le volume maculaire, la couche de fibres nerveuses rétinienne et l'épaisseur choroïdienne maculaire et péripapillaire chez les patients acromégaliques.	Etude cas témoin	Patients atteints d'acromégalie et sujets sains	L'augmentation de l'épaisseur choroïdienne peut provoquer différentes pathologies maculaires telles que la néovascularisation choroïdienne. Les résultats de la RNFL peuvent être importants chez les patients atteints d'acromégalie atteints de glaucome, en particulier si la progression du glaucome est surveillée par l'OCT.

<p>Emine Sen, Yasemin Tutuncu, Ufuk Elgin, Melike Balikoglu-Yilmaz and All. Indian J Ophthalmol . 2014 Aug;62(8):841-5. doi: 10.4103/0301-4738.141035.</p>	<p>Comparer la pression intraoculaire (PIO), l'épaisseur de la cornée centrale (CCT) et les résultats de la topographie du disque optique des patients acromégaliques</p>	<p>Etude comparative (Grade c)</p>	<p>35 patients acromégaliques contrôlés biochimiquement et 36 témoins appariés selon l'âge et le sexe.</p>	<p>Les patients acromégaliques sous contrôle biochimique ont montré des niveaux de CCT et d'IOP significativement plus élevés et une épaisseur de RNFL inférieure à celle des témoins sains et la durée de la maladie était corrélée avec les niveaux de CCT et d'IOP.</p>
<p>Marta Araujo-Castro, Víctor Rodríguez Berrocal, Eider Pascual-Corrales. Hormones (Athens). 2020 Jun;19(2):145-155. doi:10.1007/s42000-019-00168-8.</p>	<p>Traiter de l'épidémiologie et de la présentation clinique des PT, des symptômes hormonaux classiques</p>	<p>Revue</p>	<p>Tumeurs hypophysaires</p>	<p>Les tumeurs hypophysaires (PT) sont un groupe hétérogène de lésions du système nerveux central qui sont généralement bénignes. La plupart d'entre eux surviennent sporadiquement, mais 5% peuvent le faire au sein de syndromes familiaux, généralement à un jeune âge</p>
<p>Anne-Laure Vié, Gérald Raverot. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab . 2019 Apr;33(2):101279. doi: 10.1016/j.beem.2019.05.003.</p>	<p>Décrire les symptômes ophtalmologiques associés aux adénomes hypophysaires</p>	<p>Revue</p>	<p>Adénomes hypophysaires, symptômes ophtalmologiques</p>	<p>Actuellement, l'examen ophtalmologique comprend des instruments de mesure précis, tels que la tomographie par cohérence optique (OCT), qui permet d'évaluer l'atrophie optique liée à la compression du tractus optique antérieur. Ces mesures sont reproductibles et sont utiles pour l'évaluation diagnostique et pronostique.</p>
<p>Ji-Sun Moon, Sun Young Shin. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol . 2020 Feb;258(2):419-425. doi: 10.1007/s00417-019-04560-3.</p>	<p>Evaluer les changements dans les couches rétiniennes segmentées des patients atteints d'adénome hypophysaire (PA) et pour identifier la relation entre ces changements et la fonction visuelle.</p>	<p>Etude observationnelle</p>	<p>Patients atteints d'adénome hypophysaire</p>	<p>Lors de la compression chiasmale, l'épaississement de l'INL s'est présenté en plus de l'amincissement des couches rétiniennes internes. En outre, les changements dans les structures anatomiques rétiniennes sont liés à l'étendue du défaut de FV et peuvent être utilisés comme prédicteurs de la récupération visuelle postopératoire.</p>

Lucie Abouaf, Alain Vighetto, Maud Lebas. Ann Endocrinol (Paris) . 2015 Jul;76(3):210-9. doi:10.1016/j.ando.2015.04.006.	Traiter successivement de l'implication visuelle (acuité et champ visuel), des troubles moteurs oculaires et de l'implication neuro-ophtalmologique dans l'apoplexie hypophysaire.	Revue	Les adénomes hypophysaires non fonctionnels	L'importance de l'atteinte neuro-ophtalmologique (visuelle et oculomotrice) est un des éléments essentiels dans le choix du traitement (médical conservateur et/ou chirurgical), ainsi que dans le suivi de cette pathologie.
Eloy A. Ituarte, John Petrini, Jerome M. Hershman. Ann Intern Med. 1984 Nov;101(5):627-8. doi: 10.7326/0003-4819-101-5-627.	Etudier 12 autres patients atteints d'acromégalie	Grade C	12 patients atteints d'acromégalie	Cette étude soutient les données publiées précédemment sur la présence de polypes du côlon chez les patients atteints d'acromégalie et suggère que l'incidence du cancer du côlon est beaucoup plus élevée que celle attendue par hasard.
John E. Brunner, Christine Cole Johnson, Saeed Zafar, Edward L. Peterson, John F. Brunner, Raymond C. Mellinger. Clin Endocrinol (Oxf) . 1990 Jan;32(1):65-71. doi: 10.1111/j.1365-2265.1990.tb03751.x.	Déterminer l'incidence du cancer du côlon et des polypes	Grade C	Cohorte de 52 sujets diagnostiqués avec acromégalie dans le sud-est du Michigan et le nord de l'Ohio entre 1935 et 1985 a été suivie pour déterminer l'incidence du cancer du côlon et des polypes.	Cette étude soutient l'association entre l'acromégalie et le cancer du côlon signalé par d'autres et suggère qu'un risque accru de cancer du côlon chez ces patients peut être associé à des antécédents familiaux de cancer du côlon. N
Paul J. Jenkins, Peter D. Fairclough, Toby Richards, David G. Lowe, John Monson and All. Clin Endocrinol (Oxf). 1997 Jul;47(1):17-22. doi: 10.1046/j.1365-2265.1997.1911029.x.	Evaluer la prévalence du carcinome, des adénomes tubulovilleux prémalins et des polypes coliques hyperplasiques	Grade C	Cent vingt-neuf patients atteints d'acromégalie biochimiquement prouvée.	Les patients atteints d'acromégalie ont un risque accru de développer un cancer colorectal et une prévalence significativement plus élevée d'adénomes tubulovilleux par rapport aux sujets normaux
Massimo Terzolo, Giuseppe Reimondo, Maurizio Gasperi, Renato Cozzi, Rosario Pivonello and All. J Clin Endocrinol Metab. 2005 Jan;90(1):84-90. doi: 10.1210/jc.2004-0240.	Evaluer le risque de néoplasie colique chez les patients atteints d'acromégalie.	Etude multicentrique	235 patients atteints d'acromégalie dans cinq hôpitaux de soins tertiaires en Italie entre le 1er janvier 1996 et le 31 décembre 2001.	Les résultats actuels suggèrent que l'acromégalie entraîne une augmentation modérée, mais définitive, du risque de néoplasie colique qui survient à un plus jeune âge chez les patients acromégaliques que dans la population générale.

<p>Yutaka Matano, Toshihide Okada, Ayako Suzuki, Takashi Yoneda, Yoshiyuki Takeda, Hiroshi Mabuchi. Am J Gastroenterol .2005May;100(5):1154-60. doi: 10.1111/j.1572-0241.2005.40808.x.</p>	<p>Evaluer la relation entre les lésions colorectales et les taux d'hormone de croissance sérique (GH) chez les acromégaliques.</p>	<p>Etude comparative</p>	<p>19 patients consécutifs non traités (hommes: femmes = 11: 8) qui ont été récemment diagnostiqués avec une acromégalie entre 1990 et 2000. Tous les patients ont subi une coloscopie et ont reçu un diagnostic histologique de lésions colorectales</p>	<p>Après contrôle de l'âge, du sexe, du tabagisme et de l'état du traitement, l'acromégalie a été associée à une prévalence significativement plus élevée de polypes hyperplasiques colorectaux, d'adénomes et de carcinomes.</p>
<p>Makiko Kurimoto, Izumi Fukuda, Naomi Hizuka, Kazue Takano. Endocr J. 2008 Mar;55(1):67-71. doi:10.1507/endocrj.k07e-010. Epub 2008 Jan 17.</p>	<p>Déterminer la prévalence des néoplasmes bénins et malins chez les patients atteints d'acromégalie</p>	<p>Grade C</p>	<p>140 patients atteints d'acromégalie active qui avaient fréquenté notre clinique externe (M/F 54/86, âge 55 ± 25 ans, fourchette 21-86).</p>	<p>Cette étude suggère que les patients atteints d'acromégalie ont un risque accru de cancer du côlon et de polypes. De plus, on suppose que le risque de cancer de la thyroïde est plus élevé chez les patients de sexe masculin</p>
<p>Andrew G. Renehan, Pudhupalayan Bhaskar, John E. Painter, Sarah T. O'Dwyer, Najib Haboubi and All. J Clin Endocrinol Metab . 2000 Sep;85(9):3417-24. doi:10.1210/jcem.85.9.6775.</p>	<p>Clarifier l'utilisation de la coloscopie dans la prise en charge de ces patients en évaluant la prévalence et les caractéristiques de la néoplasie colorectale</p>	<p>Etude clinique</p>	<p>122 patients (hommes, 69; femmes, 63) ont été recrutés et ont subi des études sur les gros intestins dans 2 centres (Christie Hospital, Manchester et Royal Victoria University Hospital, Newcastle)</p>	<p>Cette étude n'a pas réussi à démontrer une prévalence accrue de néoplasie chez les patients acromégaliques par rapport à la durée prévue prévalence dans la population générale et remet en question la nécessité d'une politique agressive de dépistage coloscopique</p>
<p>Stephen M. Orme, Richard J. Q. McNally, Ray A. Cartwright, Paul E. Belchetz. J Clin Endocrinol Metab . 1998 Aug;83(8):2730-4. doi:10.1210/jcem.83.8.5007.</p>	<p>Etablir s'il y a une incidence excessive de cancer et une mortalité plus élevée chez les patients atteints d'acromégalie</p>	<p>Etude multicentrique</p>	<p>Cohorte rétrospective multicentrique de 1362 patients atteints d'acromégalie et étudié les relations entre la mortalité et l'incidence du cancer avec les niveaux de GH, la durée de la maladie et l'âge au moment du diagnostic.</p>	<p>Nous concluons que des niveaux élevés de GH après le traitement sont associés à une augmentation du taux de mortalité globale et des taux de mortalité accrus dus au cancer du côlon, aux maladies cardiovasculaires et à toutes les maladies malignes.</p>

<p>Massimo Terzolo, Giuseppe Reimondo, Maurizio Gasperi, Renato Cozzi, Rosario Pivonello. J Clin Endocrinol Metab . 2005 Jan;90(1):84-90. doi: 10.1210/jc.2004- 0240.</p>	<p>Evaluer les rapports d'incidence normalisés (SIR) de différents types de cancer en acromégalie sur une grande série de patients acromégaliques pris en charge à l'ère des analogues de la somatostatine</p>	<p>Etude multicentrique</p>	<p>Cohorte multicentrique nationale italienne portant sur 1512 patients acromégaliques, 624 hommes et 888 femmes, âge moyen au diagnostic 45 ± 13 ans, suivi pendant une moyenne de 10 ans (12573 années- personnes)</p>	<p>Nous avons trouvé des preuves que l'acromégalie en Italie est associée à une augmentation modérée du risque de cancer.</p>
<p>Jakob Dal, Michelle Z. Leisner, Kasper Hermansen, Dóra Körmendiné Farkas, Mads Bengtsen and Al. J Clin Endocrinol Metab .2018Jun1;103(6):2182 2188.doi:10.1210/jc.20 17-02457. I</p>	<p>Examiner si les patients atteints d'acromégalie courageaient un risque plus élevé de cancer.</p>	<p>Méta-analyse</p>	<p>Cohorte nationale (1978 à 2010) portant sur 529 cas d'acromégalie . Les diagnostics et la mortalité par cancer incident ont été comparés aux taux nationaux estimant les ratios d'incidence normalisés (SIR).</p>	<p>Les taux d'incidence du cancer étaient légèrement élevés chez les patients atteints d'acromégalie dans notre étude</p>
<p>Theodoros Rokkas, Dimitrios Pistiolas, Panos Sechopoulos, Georgios Margantinis, Georgios Koukoulis. World J Gastroenterol . 2008 Jun 14;14(22):3484-9. doi: 10.3748/wjg.14.3484.</p>	<p>Examiner le risque de néoplasme colorectal chez les patients acromégaliques</p>	<p>Méta-analyse</p>	<p>Patients acromégaliques méta-analyse des données</p>	<p>L'acromégalie est associée à un risque accru de néoplasme colorectal.</p>
<p>Chyke A. Doubeni, Douglas A. Corley, Virginia P. Quinn, Christopher D. Jensen, Ann G. Zauber. Gut . 2018 Feb;67(2):291- 298. doi: 10.1136/gutjnl-2016- 312712.</p>	<p>Déterminer si, chez les personnes à risque moyen, le recours à la coloscopie de dépistage réduit le risque de mourir des cancers du côlon droit et du côlon gauche / rectal.</p>	<p>Grade C</p>	<p>Patients âgés de 55 à 90 ans à la date de leur décès par cancer colorectal au cours de la période 2006-2012 ont été appariés à la date du diagnostic (référence) aux contrôles sur l'âge, le sexe, la durée d'inscription au plan de santé et la région géographique</p>	<p>La coloscopie de dépistage a été associée à un risque de mortalité substantiel et comparativement réduit pour les cancers du côté droit et du côté gauche au sein d'une grande population communautaire.</p>

<p>Marie Bex, Roger Abs, Guy T'Sjoen, Jean Mockel, Brigitte Velkeniers, Katja Muermans, Dominique Maiter. Eur J Endocrinol. 2007 Oct;157(4):399-409. doi: 10.1530/EJE-07-0358.</p>	<p>Constituer un registre d'acromégalie, AcroBel, pour évaluer l'épidémiologie et la qualité des soins de l'acromégalie en Belgique et au Luxembourg.</p>	<p>Etude muticentrique</p>	<p>Patients acromégaux ayant visité les cliniques endocriniennes participantes après le 1er janvier 2000.</p>	<p>AcroBel fournit un excellent outil pour analyser la prévalence, l'incidence, les modalités de traitement et les résultats de l'acromégalie en Belgique.</p>
<p>Whitney W. Woodmansee, Murray B. Gordon, Mark E. Molitch, Adriana G. Ioachimescu, Don W. Carver and All. Endocrine. 2018 Jul;61(1):105-117. doi: 10.1007/s12020-018-1615-3.</p>	<p>Evaluer la fréquence des comorbidités et le dépistage de la comorbidité dans le registre Somatoline® (lanréotide, LAN) du Depot for Acromegaly (SODA).</p>	<p>Etude observationnelle</p>	<p>Les données recueillies auprès des patients comprenaient des carences en hormones hypophysaires, des études sur le sommeil, des échocardiogrammes, des échographies de la vésicule biliaire, des coloscopies et des taux d'hémoglobine glyquée (HbA1c).</p>	<p>Moins de la moitié des patients de la SODA ont présenté des résultats de dépistage lors de l'inscription pour l'apnée du sommeil, la cardiomyopathie et les polypes du côlon. L'imagerie de la vésicule biliaire a été rapportée chez une minorité de patients</p>
<p>K. Lois, J. Bukowczan, P. Perros, S. Jones, M. Gunn, R. A. James. Pituitary. 2015 Aug;18(4):568-74. doi: 10.1007/s11102-014-0586-5.</p>	<p>Discuter de l'état actuel des connaissances et des preuves sur le dépistage coloscopique chez les patients atteints d'acromégalie illustré par un cas de cancer colorectal agressif</p>	<p>Revue</p>	<p>Examiner tous les articles de recherche humaine publiés en anglais, non classés comme rapport de cas, éditorial, commentaire, lettre ou actualité.</p>	<p>Dans cette revue complète, nous discutons de l'état actuel des connaissances et des preuves sur le dépistage coloscopique chez les patients atteints d'acromégalie illustré par un cas de cancer colorectal agressif se présentant tardivement chez une jeune femme souffrant d'acromégalie difficile à contrôler</p>
<p>D. Dworakowska, M. Gueorguiev, P. Kelly, J. P. Monson, G. M. Besser. Eur J Endocrinol. 2010 Jul;163(1):21-8. doi: 10.1530/EJE-09-1080.</p>	<p>Déterminer la fréquence optimale de surveillance coloscopique répétée des patients acromégaux.</p>	<p>Grade C</p>	<p>Dossiers de tous les patients atteints d'acromégalie vus dans notre centre depuis 1992:</p>	<p>Le dépistage coloscopique répété des patients atteints d'acromégalie a démontré une prévalence élevée de nouveaux polypes coliques adénomateux et hyperplasiques, dépendants à la fois de la présence de polypes antérieurs et des niveaux élevés d'IGF1.</p>

<p>Annemieke Cats, Robin P. F. Dullaart, Jan H. Kleibeuker, Folkert Kuipers, Wim J. Sluiter, Machiel J. Hardonk, Elisabeth G. E. de Vries. Cancer Res.1996 Feb 1;56(3):523-6.</p>	<p>Comprendre les mécanismes physiologiques possibles responsables de l'augmentation de l'incidence des néoplasmes coliques chez les patients atteints d'acromégalie,</p>	<p>Etude comparative</p>	<p>30 patients atteints d'acromégalie. Sept patients avaient une acromégalie nouvellement diagnostiquée et 23 ont été étudiés au cours du suivi.</p>	<p>L'augmentation de la prolifération des cellules épithéliales, probablement due à un effet stimulateur direct de l'IGF-1 en particulier, contribue au risque accru de néoplasmes coliques dans l'acromégalie.</p>
<p>Andrew G. Renehan, John E. Painter, G. Duncan Bell, Roger S. Rowland, Sarah T. O'Dwyer, Stephen M. Shalet. Clin Endocrinol (Oxf) . 2005 Mar;62(3):323-30. doi: 10.1111/j.1365-2265.2005.02217.x.</p>	<p>Evaluer ce potentiel de risque, nous avons mesuré la longueur des gros intestins et la complexité des boucles à l'aide de l'imagerie endoscopique magnétique</p>	<p>Grade C</p>	<p>Etude cas - témoins chez 25 patients non sélectionnés (âge moyen 56 ans) acromégalie contre 41 contrôles non acromégaliens (âge moyen 60 ans) ayant subi une coloscopie de dépistage.</p>	<p>L'acromégalie est associée à l'augmentation de la longueur des gros intestins et de la complexité des boucles, ce qui rend la coloscopie techniquement difficile et augmente théoriquement le risque de complications graves.</p>
<p>M. J. E. Wassenaar, M. Cazemier, N. R. Biermasz, A. M. Pereira, F. Roelfsema and All. J Clin Endocrinol Metab . 2010 May;95(5):2073-9. doi: 10.1210/jc.2009-1714.</p>	<p>Evaluer la prévalence des diverticules coliques chez les patients atteints d'acromégalie guérie.</p>	<p>Etude cas témoin</p>	<p>107 patients atteints d'acromégalie guérie ou contrôlée biochimiquement et chez 214 témoins appariés selon l'âge et le sexe pour la présence de diverticules, de dolichocolon et de polypes</p>	<p>L'acromégalie est associée à une prévalence accrue des diverticules coliques. En plus de l'effet irréversible connu de l'excès de GH sur le collagène des articulations et des valves cardiaques, cette observation indique un effet irréversible de GH et / ou d'IGF-I sur le collagène dans le côlon</p>
<p>Masaya Iwamuro, Miho Yasuda, Miho Yasuda, Kou Hasegawa, Satoshi Fujisawa, Kanako Ogura-Ochi. Endocr J. 2018 Feb 26;65(2):151-157. doi: 10.1507/endocrj.EJ17-0322.</p>	<p>Déterminer la prévalence des néoplasmes colorectaux et à étudier le taux et le temps nécessaires à l'intubation cécale chez les patients atteints d'acromégalie.</p>	<p>Grade C</p>	<p>29 patients atteints d'acromégalie qui ont subi une coloscopie. Les données concernant les examens endoscopiques, biologiques et pathologiques effectués ont été examinées rétrospectivement à partir des dossiers cliniques.</p>	<p>Bien que l'intubation cécale pendant la coloscopie ait été réussie chez tous les participants, elle a nécessité un temps plus long chez les patients atteints d'acromégalie. Nos résultats soulignent l'importance et certaines difficultés techniques des procédures de coloscopie chez les patients atteints d'acromégalie, en particulier chez les patients âgés.</p>

<p>E. Caglar , E. Hatipoglu, D. Atasoy, M. Niyazoglu, A.S. Çağlar and All. Acta Endocrinol (Buchar) . JanMar2017;13(1):60-64.doi:10.4183/aeb.2017.60.</p>	<p>Rechercher s'il existe une différence entre les cas acromégaliques et non acromégaliques en termes de préparation intestinale et d'intervention coloscopique.</p>	<p>Grade C</p>	<p>Patients atteints d'acromégalie contrôlée et non contrôlée et en tant que groupe témoin (CG) les patients sans acromégalie entre janvier 2010 et mars 2014 ont été inclus.</p>	<p>Un nettoyage inadéquat des intestins est l'un des principaux problèmes rencontrés lors de l'examen / de la surveillance coloscopique chez les patients acromégaliques. Par conséquent, un protocole différent pour la préparation de la coloscopie peut être nécessaire pour ces cas.</p>
<p>M. J. Veysey, L. A. Thomas, A. I. Mallet, P. J. Jenkins, G. M. Besser and All. Gut . 1999 May;44(5):675-81.doi:10.1136/gut.44.5.675.</p>	<p>Étudier les effets de l'octréotide sur le transit intestinal chez les patients acromégaliques pendant le traitement par l'octréotide et examiner la relation entre le transit intestinal et la composition en acides biliaires dans le sérum à jeun.</p>	<p>Grade C</p>	<p>Témoins non acromégaliques, les patients acromégaliques non traités à l'octréotide, les acromégaliques à l'octréotide à long terme et les patients souffrant de constipation simple. Temps de transit de la bouche au caecum et du gros intestin, et la proportion d'acide désoxycholique dans le sérum à jeun ont été mesurées</p>	<p>Ces données soutiennent l'hypothèse qu'en prolongeant le transit intestinal, l'octréotide augmente la proportion d'acide désoxycholique dans le sérum à jeun (et, par implication, dans la bile) et donc le risque de formation de calculs biliaires.</p>
<p>Eugenia Resmini, Andrea Parodi, Vincenzo Savarino, Alfredo Greco, Alberto Rebori, Francesco Minuto. J Clin Endocrinol Metab. 2007 Jun;92(6):2119-24. doi: 10.1210/jc.2006-2509.</p>	<p>Etudier le temps de transit orocecal (OCTT) et la présence d'une petite prolifération bactérienne intestinale (SIBO).</p>	<p>Grade C</p>	<p>41 patients acromégaliques et 30 sujets témoins de même sexe et âge sont entrés dans l'étude.</p>	<p>Ces données démontrent pour la première fois que SIBO survient plus fréquemment chez les patients acromégaliques, cependant, il peut être traité avec succès par un antibiotique spécifique</p>
<p>J. Feenstra, J. Feenstra, W. W. de Herder, R. A. Feelders, A. J. van der Lely. Eur J Endocrinol. 2006 Jun;154(6):805-6. doi: 10.1530/eje.1.02160.</p>	<p>Rapporter un patient atteint d'acromégalie qui a développé une hépatite sévère induite par un médicament au cours d'un traitement combiné avec l'octréotide et le pegvisomant,</p>	<p>Case report</p>	<p>Une acromégalie a été diagnostiquée chez un homme de 45 ans (IGF-I 106,2 nmol / l, valeur de référence maximale &lt;35 nmol / l). Le patient a subi une adénomectomie transphénoïdale pour une tumeur hypophysaire somatotrope.</p>	<p>Bien que des perturbations importantes des enzymes hépatiques ne soient rencontrées que rarement pendant le traitement avec le pegvisomant, les cliniciens doivent s'en tenir aux conseils mentionnés dans les informations sur le produit du pegvisomant selon lesquels un contrôle régulier des enzymes hépatiques est obligatoire.</p>

<p>Pamela U. Freda. J Clin Endocrinol Metab . 2002 Jul;87(7):3013-8.doi:10.1210/jcem.87.7.8665.</p>	<p>Résumer la littérature sur la thérapie analogue de la somatostatine de l'acromégalie et décrit son efficacité en termes de principaux objectifs pour le traitement de l'acromégalie</p>	<p>Revue</p>	<p>La normalisation des niveaux hormonaux, GH et IGF-I, soulagement des signes et symptômes de l'acromégalie et rétrécissement de la tumeur hypophysaire. Les effets secondaires des analogues de la somatostatine et leur rôle en tant que traitement primaire de l'acromégalie sont également discutés.</p>	<p>Cette thérapie combinée peut être utile pour normaliser les niveaux d'IGF-I avec le pegvisomant chez les patients qui ne répondent pas complètement biochimiquement aux analogues de la somatostatine, mais qui ont des tumeurs à croissance rapide qui semblent bénéficier d'un certain effet suppressif de l'analogue sur la croissance tumorale</p>
<p>R. Attanasio, A. Mainolfi, F. Grimaldi, R. Cozzi, M. Montini, and All. J Endocrinol Invest . 2008 Aug;31(8):704-10.doi:10.1007/BF03346419.</p>	<p>Examiner la prévalence et les corrélats cliniques et biochimiques du GS chez les patients acromégaliques</p>	<p>Etude multicentrique</p>	<p>Enquête rétrospective sur les dossiers hospitaliers chez les patients acromégaliques suivi au cours des 20 dernières années dans les centres de référence tertiaire. <i>Patients</i> : Quatre cent cinquante-neuf patients (272 femmes).</p>	<p>Les GS sont fréquents chez les patients acromégaliques traités par SA, peuvent survenir à tout moment, mais sont rarement symptomatiques ou une chirurgie aiguë rapide. L'obésité et la dyslipidémie semblent jouer un rôle majeur dans la survenue de GS chez les patients acromégaliques sous traitement SA.</p>
<p>M. Montini, D. Gianola, M. D. Paganl, A. Pedroncelli, R. Caldara and All. Clin Endocrinol (Oxf). 1994 Mar;40(3):401-6. doi: 10.1111/j.1365-2265.1994.tb03938.x.</p>	<p>Evaluer la forme et le contenu de la vésicule biliaire, évaluer la prévalence des calculs biliaires chez les patients acromégaliques avant le traitement par l'octréotide et l'incidence de la formation de calculs biliaires chez les patients atteints d'acromégalie à long terme</p>	<p>Grade C</p>	<p>Quarante-neuf patients (23 hommes et 26 femmes, âgés de 19 à 81 ans) ont été étudiés par échographie répétée de la vésicule biliaire réalisée au départ, puis tous les 6 mois pendant le traitement par octréotide. Toutes les échographies ont été évaluées par le même radiologue.</p>	<p>Cette étude indique que l'acromégalie en elle-même est corrélée à une prévalence élevée de calculs vésiculaires, le traitement à long terme avec l'octréotide augmente l'incidence de la cholélithiase, et l'acide ursodésoxycholique</p>

<p>Nicole Brighi, Francesco Panzuto, Roberta Modica, Fabio Gelsomino, Manuela Albertelli. Oncologist . 2020 Mar;25(3):259-265. doi:10.1634/theoncologist.2019-0403.</p>	<p>Evaluer l'incidence, les complications et les facteurs de risque des calculs biliaires dans une large population de patients traités par SSA avec des NET.</p>	<p>Etude multicentrique</p>	<p>Une analyse rétrospective d'une base de données collectée prospectivement a été réalisée. Les patients avec un diagnostic de NET dans sept centres dédiés de 1995 à 2017 ont été inclus au moment du début du SSA.</p>	<p>Nous rapportons une incidence élevée de calculs biliaires, en particulier en chirurgie GI-NET ou GI. Nos données suggèrent que tous les patients avec GI - NET primaire ou subissant une chirurgie abdominale devraient être considérés pour une cholécystectomie prophylactique;</p>
<p>A. N. Paisley, M. E. Roberts, P. J. Trainer. Clin Endocrinol (Oxf) . 2007 May;66(5):723-6. doi: 10.1111/j.1365-2265.2007.02811.x.</p>	<p>Déterminer la fréquence des calculs biliaires symptomatiques chez les patients traités par SA.</p>	<p>Grade C</p>	<p>Patients acromégaliques suivis prospectivement dans notre centre.</p>	<p>Cette analyse démontre l'incidence élevée de GS symptomatique après le retrait de l'AS, en particulier chez les hommes. Bien que les enzymes hépatiques aient été augmentées, aucune anomalie commune n'était évidente pour aider à prédire les symptômes futurs.</p>
<p>Angela Lamarca, Lynne McCallum, Christina Nuttall, Jorge Barriuso, Alison Backen. Expert Rev Gastroenterol Hepatol. 2018 Jul;12(7):723-731. doi: 10.1080/17474124.2018.1489232.</p>	<p>Etudier la fréquence des IPE induites par l'ASS chez 50 patients séquentiels atteints de Wd-NET avancés et traités par ASS</p>	<p>Etude observationnelle</p>	<p>Etude observationnelle prospective, la fréquence du PEI induit par SSA chez 50 patients séquentiels avec Wd-NET avancés traités avec SSA a été étudiée.</p>	<p>es cliniciens doivent diagnostiquer et traiter cet événement indésirable lié au SSA qui se produit chez 1 patient sur 4 avec des Wd-NET traités avec des SSA. Le dépistage avec FE1 chez les patients symptomatiques est recommandé.</p>
<p>Orsalia Alexopoulou, Marie Bex, Peter Kamenicky, Augustine Bessomo, Mvoula, Philippe Chanson, Dominique Maiter. Pituitary. 2014 Feb;17(1):81-9. doi: 10.1007/s11102-013-0471-7.</p>	<p>Evaluer la fréquence des différents stades de métabolisme du glucose avec facultés affaiblies dans une large cohorte de patients atteints d'acromégalie</p>	<p>Etude multicentrique</p>	<p>148 des 175 patients consécutifs atteints d'acromégalie active diagnostiqués dans l'un des trois centres endocriniens participants (UCL: 73; UZ Leuven: 55; Hôpital Bicêtre: 20 patients).</p>	<p>Nous montrons dans cette étude que plus de 50% des patients atteints d'acromégalie ont un statut métabolique du glucose modifié au moment du diagnostic et que la prévalence du diabète manifeste (28,5%) est beaucoup plus élevée que dans la population générale</p>

<p>Patrick Petrossians, Patrick Petrossians, Adrian F. Daly, Emil Natchev, Luigi Maione, Karin Blijdorp and All. Endocr Relat Cancer . 2017 Oct;24(10):505-518. doi: 10.1530/ERC-17-0253.</p>	<p>Evaluer le profil des patients acromégaliques au moment du diagnostic et du suivi à long terme dans plusieurs centres de traitement</p>	<p>Grade C</p>	<p>Base de données Liège Acromegaly Survey (LAS) , une base de données relationnelle, est conçue pour évaluer le profil des patients acromégaliques au moment du diagnostic et du suivi à long terme dans plusieurs centres de traitement.</p>	<p>Cette étude de &gt; 3100 patients est la plus grande base de données internationale d'acromégalie et montre des tendances cliniquement pertinentes dans les caractéristiques de l'acromégalie au moment du diagnostic.</p>
<p>Magaly Vialon, Solange Grunenwald, Céline Mouly, Delphine Vezzosi, Antoine Bennet, Pierre Gourdy, Philippe J. Caron. Clin Endocrinol (Oxf) . 2019 Dec;91(6):805-809. doi:10.1111/cen.14097.</p>	<p>Evaluer la prévalence du DG chez les femmes acromégaliées soumises à un dépistage systématique du DG, puis de comparer les femmes avec ou sans DG.</p>	<p>Grade C</p>	<p>14 grossesses chez 11 femmes (34,0 ± 3,6 ans) traitées par des analogues de la somatostatine après une opération de l'hypophyse (n = 6) ou comme thérapie primaire (n = 5), et le traitement a été interrompu au moment du diagnostic de grossesse pour 13 grossesses.</p>	<p>La prévalence de la DB chez nos femmes est plus élevée que celle rapportée dans la littérature, ce qui résulte probablement du dépistage systématique de la DB et de l'âge des femmes</p>
<p>M Lunetta, M Di Mauro, R Le Moli, F Nicoletti. Eur J Clin Pharmacol . 1996;51(2):139-44. doi:10.1007/s002280050174.</p>	<p>Etudier les effets d'une perfusion sc d'octréotide sur les valeurs glycémiques, la production hépatique de glucose (HGP)</p>	<p>Etude clinique</p>	<p>7 patients diabétiques de type 1 à peptide C négatif et 7 patients diabétiques de type 2 à peptide C positif traités à l'insuline</p>	<p>Ces données indiquent que les effets métaboliques de l'octréotide sont différents chez les patients diabétiques de type 1 et de type 2, le médicament ne pouvant réduire que les valeurs glycémiques et l'HGP chez les premiers, mais pas chez les seconds.</p>
<p>Enji Reda, Sherifa Hassaneen, Hanan S. El-Abhar. Front Pharmacol. 2018 Jul 18;9:771. doi: 10.3389/fphar.2018.00771.</p>	<p>Clarifier les voies moléculaires potentielles de l'effet de sensibilisation à l'insuline de la BC dans le muscle squelettique des rats diabétiques et d'évaluer son interaction possible avec la sitagliptine (SG) comme thérapie complémentaire</p>	<p>Grade C</p>	<p>Le modèle expérimental imite une habitude alimentaire malsaine et le DT2 a été adopté, dans lequel les rats ont reçu un régime alimentaire riche en calories, composé de graisses et de fructose, pendant 6 semaines, suivi d'une dose unique sous-diabéto-gène de streptozotocine</p>	<p>Sur presque tous les paramètres/voies testés, le régime de combinaison a dépassé chaque médicament seul pour atteindre un niveau comparable à la dose élevée de SG. En conclusion, notre découverte a jeté un peu de lumière sur les nouveaux mécanismes antidiabétiques de la BC. L'étude souligne également l'utilisation potentielle de la BC comme complément aux</p>

				thérapies antidiabétiques standard.
<p>Andreani Koutsou-Tassopoulou, Ifigeneia Papapostoli-Sklavounou, Marcin Krawczyk, Bettina Friesenhahn-Ochs and All. Endocrinol Diabetes Metab . 2019 Aug 22;2(4):e00090. doi: 10.1002/edm2.90.</p>	<p>Evaluer la stéatose hépatique de manière non invasive par élastographie transitoire chez les patients atteints d'acromégalie.</p>	Grade C	<p>Une étude transversale incluant 22 patients atteints d'acromégalie. La stéatose hépatique a été quantifiée à l'aide du paramètre d'atténuation contrôlée (CAP) pendant l'élastographie.</p>	<p>Cette étude montre que chez les patients atteints d'acromégalie, les porteurs de l'allèle de sensibilité <i>PNPLA3</i> sont à risque de développer une stéatose hépatique, comme évalué par le CAP.</p>
<p>A. Ciresi, M. C. Amato, R. Pivonello, E. Nazzari, L. F. Grasso and All. J Clin Endocrinol Metab. 2013 Jan;98(1):E51-9. doi: 10.1210/jc.2012-2896.</p>	<p>Evaluer l'impact du sexe sur les paramètres métaboliques en acromégalie.</p>	Etude comparative	<p>307 patients acromégaliques nouvellement diagnostiqués inclus dans l'étude ont été regroupés par sexe: 157 hommes (âgés de 48,01 ± 14,28 ans) et 150 femmes (âgées de 48,67 ± 14,95 ans).</p>	<p>La majorité des caractéristiques métaboliques de l'acromégalie sont spécifiques au sexe. L'acromégalie active chez la femme est fortement associée à un dysfonctionnement de l'adiposité viscérale plus élevée, à une résistance à l'insuline et aux caractéristiques de la SEP. .</p>
<p>Francesco Ferràù , Adriana Albani, Alessandro Ciresi, Carla Giordano, Salvatore Cannavò. Front Endocrinol (Lausanne). 2018 Jul 6;9:358. doi: 10.3389/fendo.2018.00358.</p>	<p>Résumer les données disponibles sur le diabète sucré chez les patients atteints d'acromégalie, en mettant l'accent sur les effets potentiels du traitement médical de la maladie sur l'homéostasie du glucose .</p>	Revue	<p>Revue porte sur les particularités physiopathologiques , épidémiologiques et cliniques de la DM chez les patients acromégaliques, en mettant l'accent sur les effets potentiels du traitement de la maladie sur l'homéostasie du glucose.</p>	<p>Il n'y a pas de recommandations spécifiques pour le traitement du diabète associé à l'acromégalie. Tous les médicaments antidiabétiques peuvent être utilisés chez les patients atteints d'acromégalie en suivant l'approche par étapes généralement réservée aux sujets de type 2 DM</p>

<p>Noritaka Onoda, Eiji Ohmura, Toshio Tsushima, Yoshito Ohba, Naoya Emoto and All. Eur J Cancer . 1992;28A(11):1904-9. doi: 10.1016/0959-8049(92)90033-x.</p>	<p>Examiner la sécrétion d'IGF-I et son rôle dans la croissance cellulaire en utilisant une lignée cellulaire établie à partir d'un carcinome papillaire de la thyroïde humaine.</p>	<p>Grade C</p>	<p>Une lignée cellulaire établie (cellule TC, clone 78) dérivée de cellules humaines de cancer papillaire de la thyroïde a été étudiée pour la production de facteurs de croissance peptidiques.</p>	<p>Le taux de croissance des cellules a été rétabli lorsque l'anticorps a été retiré du milieu. Ces résultats suggèrent fortement que les cellules TC produisent de l'IGF-I, qui est impliqué dans la régulation de leur propre croissance</p>
<p>N. W. Cheung, S. C. Boyages. Clin Endocrinol (Oxf) . 1997 May;46(5):545-9. doi: 10.1046/j.1365-2265.1997.1680985.x.</p>	<p>Etudier l'incidence et la morphologie du goitre dans l'acromégalie et examiner le rôle de l'IGF - I et de la TSH dans la pathogenèse du goitre.</p>	<p>Grade C</p>	<p>Trente-sept sujets atteints d'acromégalie, actifs ou en rémission, ont été évalués par échographie pour déterminer le volume thyroïdien (TV) et la morphologie, et comparés aux témoins normaux.</p>	<p>Cette étude confirme que le goitre est une constatation courante en acromégalie. Nos résultats suggèrent qu'au début de la maladie, un goitre diffus se produit.</p>
<p>Jordi L. Reverter, Carmen Fajardo, Eugenia Resmini, Isabel Salinas, Mireia Mora and All. PLoS One. 2014 Aug 15;9(8):e104174. doi: 10.1371/journal.pone.0104174.</p>	<p>Evaluer la prévalence du goitre, des nodules thyroïdiens et du cancer de la thyroïde dans une grande série de patients atteints d'acromégalie avec une étude transversale avec un groupe témoin</p>	<p>Etude multicentrique</p>	<p>Cent vingt-trois patients (50% d'hommes; âge moyen 59 ± 13 ans; durée de la maladie 6,7 ± 7,2 ans) et 50 témoins (51% hommes, âge moyen 58 ± 15 ans) ont été étudiés. Tous les participants ont subi une échographie thyroïdienne et une aspiration à l'aiguille fine.</p>	<p>Ces données indiquent que la maladie nodulaire thyroïdienne et le cancer augmentent en acromégalie, justifiant ainsi son dépistage échographique de routine.</p>
<p>K. Wolinski, A. Stangierski, K. Dyrda, K. Nowicka, M. Pelka and All. J Endocrinol Invest. 2017 Mar;40(3):319-322. doi: 10.1007/s40618-016-0565-y.</p>	<p>Evaluer le risque de maladie nodulaire thyroïdienne (TND) et de cancer de la thyroïde chez les patients atteints d'acromégalie.</p>	<p>Etude comparative</p>	<p>Documentation médicale des patients acromégaux traités dans un centre médical entre 2005 et 2016 a été analysée</p>	<p>Cette étude confirme que la TND et la TC surviennent beaucoup plus souvent chez les patients acromégaliques que dans la population générale. Ces résultats indiquent que l'examen échographique thyroïdien périodique et une évaluation minutieuse des lésions éventuelles devraient être une partie importante du suivi des patients atteints d'acromégalie.</p>

<p>Serkan Dogan, Aysegul Atmaca, Selcuk Dagdelen, Belkis Erbas, Tomris Erbas. Endocrine. 2014 Feb;45(1):114-21. doi: 10.1007/s12020-013-9981-3.</p>	<p>Evaluer les maladies thyroïdiennes et le cancer de la thyroïde chez les patients acromégaliques suivis dans une seule institution.</p>	<p>Grade C</p>	<p>92 patients acromégaliques (43 hommes, 49 femmes) suivis sur 12 ans ont été récupérées rétrospectivement à partir des enregistrements de l'hôpital</p>	<p>Les patients acromégaliques doivent être considérés comme un groupe à haut risque de développement d'un cancer de la thyroïde et doivent être suivis de près pour les nodules thyroïdiens et les tumeurs.</p>
<p>Paolo Marzullo, Alberto Cuocolo, Diego Ferone, Rosario Pivonello, Marco Salvatore, Gaetano Lombardi, Annamaria Colao. J Clin Endocrinol Metab . 2000 Apr;85(4):1426-32. doi:10.1210/jcem.85.4.6510.</p>	<p>Comparer les résultats de l'échocardiographie et de l'angiographie radionucléide obtenus chez huit patients acromégaliques hyperthyroïdiens, huit patients hyperthyroïdiens non acromégaliques et huit sujets sains.</p>	<p>Grade C</p>	<p>Groupe de patients acromégaliques, nous avons comparé les résultats cardiovasculaires obtenus pendant l'hyperthyroïdie avec les données rétrospectives obtenues au diagnostic initial d'acromégalie et après un traitement d'un an pour cette maladie et ces données prospectives obtenues lors de la rémission d'hyperthyroïdie.</p>	<p>À la lumière de ces résultats, l'hyperthyroïdie produit un effet néfaste sur le système cardiovasculaire des patients acromégaliques, en particulier chez ceux atteints d'une maladie incontrôlée.</p>
<p>M. Gasperi, E. Martino, L. Manetti, M. Arosio, S. Porretti and All. J Endocrinol Invest . 2002 Mar;25(3):240-5. doi:10.1007/BF03343997.</p>	<p>Déterminer la prévalence des maladies thyroïdiennes chez les patients atteints d'acromégalie</p>	<p>Etude multicentrique</p>	<p>258 patients atteints d'acromégalie active (taux élevés d'IGF-I et absence de suppression des taux sériques de GH inférieurs à 2 µg / l après un OGTT). Le groupe témoin était représenté par 150 patients atteints d'adénomes hypophysaires non fonctionnels et sécrétant des PRL.</p>	<p>Dans une grande série de patients acromégaliques, une prévalence accrue de troubles thyroïdiens (78%), en particulier le goitre nodulaire non toxique, a été observée. Le volume thyroïdien, évalué par échographie, était corrélé à la durée estimée de l'acromégalie.</p>
<p>Bennur Esen Gullu, Ozlem Celik, Nurperi Gazioglu, Pinar Kadioglu. Pituitary . 2010 Sep;13(3):242-8. doi: 10.1007/s11102-010-0224-9.</p>	<p>Dépister la malignité dans un groupe de patients acromégaliques et de déterminer s'il y avait un risque accru et l'incidence de la malignité et son association avec des caractéristiques</p>	<p>Grade C</p>	<p>Cent cinq patients (65 femmes, 40 hommes) atteints d'acromégalie ont suivi et traité entre 1983 et 2007 ont été inclus dans cette étude.</p>	<p>Bien que des niveaux élevés de GH initiale semblent augmenter le risque de développement d'un cancer chez les patients acromégaliques, l'âge, le sexe, l'âge au moment du diagnostic, la durée de la maladie et les niveaux initiaux d'IGF-I n'étaient pas associés au développement du</p>

	de la maladie telles que la durée de la maladie, la latence du diagnostic et la GH et l'IGF. 1 niveaux.			cancer.
Nurdan Gul, Ozlem Soyuluk, Sema Ciftci Dogansen, Neslihan Kurtulmus, Sema Yarman. Exp Clin Endocrinol Diabetes . 2020 Sep;128(9):567-572. doi: 10.1055/a-0915-1982.	Evaluer rétrospectivement l'évolution du DTC chez 14 patients acromégaliques.	Grade C	Quatorze patients atteints de cancer thyroïdien papillaire sans acromégalie, qui ont été appariés avec le groupe de patients acromégaliques pour l'âge, le sexe et les propriétés du cancer de la thyroïde, ont été étudiés comme groupe témoin.	L'analyse rétrospective de cette cohorte suggère que l'activité de l'acromégalie pourrait ne pas affecter les réponses au traitement et le pronostic du CPT coexistant.
M. Andrioli, M. Scacchi, C. Carzaniga, G. Vitale, M. Moro and All. J Ultrasound . 2010 Sep;13(3):90-7. doi:10.1016/j.jus.2010.09.008.	Evaluer les nodules thyroïdiens en acromégalie et d'évaluer la précision de l'US-E en fournissant des informations sur leur nature (bénigne vs maligne) en utilisant l'analyse cytologique comme référence	Grade C	25 patients atteints d'acromégalie (actifs dans 10 cas, médicalement contrôlés dans 8, et guéris par hypophyse dans 7), dont chacun avait au moins un nodule thyroïdien solide. Au total, 90 nodules ont été classés selon les scores d'élastographie (ES): ES1 et ES2 pour les nodules mous, ES3 et ES4 pour une lésion élastique	Cette étude a démontré une forte prévalence de nodules durs dans l'acromégalie, en particulier chez les patients atteints de pathologie active. Cette prévalence est plus élevée que celle rapportée dans la littérature chez les patients non acromégaliques présentant une pathologie thyroïdienne nodulaire.
Constantine G.A. Theoharis, Kevin M. Schofield, Lynwood Hammers, Robert Udelsman, David C. Chhieng. Thyroid . 2009Nov;19(11):1215-23.doi:10.1089/thy.2009.0155.	évaluer la spécificité du système en fonction de la corrélation cytologique-histologique.	Grade C	3207 nodules thyroïdiens ont subi une FNA, c'est-à-dire que 3207 FNA de 2468 patients ont été examinés dans notre établissement entre le 1er janvier 2008 et le 31 décembre 2008.	Ces données démontrent que le système de classification récemment proposé est excellent pour signaler les FNA thyroïdiens. Chaque catégorie de diagnostic présente des risques spécifiques de malignité, ce qui offre des conseils pour la gestion des patients.

<p>V. Popovic, S. Damjanovic, D. Micic, M. Nesovic, M. Djurovic and All. Clin Endocrinol (Oxf). 1998 Oct;49(4):441-5. doi: 10.1046/j.1365-2265.1998.00536.x.</p>	<p>Déterminer le taux de néoplasmes chez les patients atteints d'autres adénomes hypophysaires (non fonctionnels et prolactinomes) par rapport à l'acromégalie</p>	<p>Grade C</p>	<p>220 patients atteints d'acromégalie, 151 patients atteints d'adénome hypophysaire (NF) non fonctionnel et 98 patients atteints de prolactinomes.</p>	<p>Nous avons démontré que l'incidence globale des tumeurs malignes chez les patients présentant des adénomes hypophysaires non fonctionnels et une acromégalie est significativement plus élevée que prévu pour la population générale et pour notre groupe de contrôle interne.</p>
<p>K. Wolinski, A. Stangierski, K. Dyrda, K. Nowicka, M. Pelka and All. J Endocrinol Invest. 2017 Mar;40(3):319-322. doi: 10.1007/s40618-016-0565-y.</p>	<p>Evaluer le risque de néoplasmes malins chez les patients atteints d'acromégalie par rapport au groupe témoin.</p>	<p>Etude comparative</p>	<p>Patients acromégaliques traités dans un centre médical entre 2005 et 2016 a été analysée.</p>	<p>Les néoplasmes malins sont significativement plus fréquents chez les patients atteints d'acromégalie. En particulier, le risque de cancer de la thyroïde a été multiplié par cinq.</p>
<p>David Petroff, Anke Tönjes, Martin Grussendorf, Michael Droste, Christina Dimopoulou and All. J Clin Endocrinol Metab .2015Oct;100(10):3894-902.doi:10.1210/jc.2015-2372.</p>	<p>Déterminer si l'incidence globale et spécifique du site du cancer est comparable à celle de la population générale.</p>	<p>Grade C</p>	<p>Les données du registre allemand de l'acromégalie pour 446 patients (6656 années-personnes à partir du diagnostic) traités dans sept centres endocriniens spécialisés ont été analysés.</p>	<p>Les stratégies de dépistage du cancer doivent tenir compte de l'incidence, qui ne semble pas être beaucoup plus élevée chez les patients traités par acromégalie que dans la population générale pour n'importe quel site de cancer.</p>
<p>Dal, Ulla Feldt-Rasmussen, Marianne Andersen, Lars Ø Kristensen, Peter Laurberg and All. Eur J Endocrinol. 2016 Sep;175(3):181-90. doi: 10.1530/EJE-16-0117.</p>	<p>Evaluer l'incidence, la prévalence, les complications et la mortalité de l'acromégalie dans le cadre d'une étude de cohorte basée sur la population.</p>	<p>Grade C</p>	<p>Taux d'incidence annuel de l'acromégalie pour 106 personnes-années (py) avec des intervalles de confiance de 95 % (IC de 95 %). Pour chaque patient, 10 personnes ont été échantillonnées dans la population générale comme cohorte de comparaison.</p>	<p>Le taux d'incidence et l'âge au moment du diagnostic de l'acromégalie sont stables depuis des décennies, et la prévalence est plus élevée que ce qui a été signalé précédemment. Le risque de complications est très élevé, même avant le diagnostic.</p>

<p>D. Baris, G. Gridley, E. Ron, E. Weiderpass, L. Mellekjær and All. <i>Cancer Causes Control</i> . 2002 Jun;13(5):395-400.doi:10.1023/a:1015713732717.</p>	<p>Evaluer le risque de cancer dans des cohortes basées sur la population de patients atteints d'acromégalie en Suède et au Danemark</p>	<p>Etude de cohorte</p>	<p>Patients hospitalisés pour acromégalie (Danemark 1977–1993; Suède 1965–1993) ont été reliés aux données du registre des tumeurs pour un suivi allant jusqu'à 15–28 ans, respectivement.</p>	<p>Le risque accru de plusieurs sites de cancer chez les patients atteints d'acromégalie peut être dû à une activité proliférative et anti-apoptotique élevée associée à une augmentation des taux circulants de facteur de croissance analogue à l'insuline-1 (IGF-1).</p>
<p>Ritva Kauppinen-Mäkelin, Timo Sane, Matti J. Välimäki, Helene Markkanen, Leo Niskanen and All. <i>Clin Endocrinol (Oxf)</i> . 2010 Feb;72(2):278-9. doi: 10.1111/j.1365-2265.2009.03619.x.</p>	<p>Evaluer l'incidence du cancer dans le cadre d'une enquête nationale sur les patients finlandais atteints d'acromégalie.</p>	<p>Grade C</p>	<p>La population étudiée était composée de 333 patients âgés de plus de 15 ans, diagnostiqués avec une acromégalie dans l'un des cinq hôpitaux universitaires finlandais entre le 1er janvier 1980 et le 31 décembre 1999.</p>	<p>L'acromégalie, en tant que maladie, semble augmenter le risque global de malignités, et il est donc justifié de procéder à une anamnèse périodique et à un examen clinique comprenant une palpation de la glande thyroïde et des tests urinaires</p>
<p>Eleanor L. Watts, Raphael Goldacre, Timothy J. Key, Naomi E. Allen, Ruth C. Travis, Aurora Perez-Cornago. <i>Int J Cancer</i> . 2020 Aug 1;147(3):803-810. doi: 10.1002/ijc.32808.</p>	<p>Déterminer si le diagnostic de ces conditions était associé à un diagnostic ultérieur de cancer de la prostate et à une mortalité.</p>	<p>Grade C</p>	<p>Cohorte d'hommes âgés de <math>\geq 35</math> ans diagnostiqués avec (i) une acromégalie (n = 2495) et (ii) des maladies associées à l'hypogonadisme (n = 18763): Syndrome de Klinefelter (n = 1992), hypofonction testiculaire (n = 8086) et hypopituitarisme (n = 10331).</p>	<p>Ces résultats confirment les rôles hypothétiques de l'IGF - I et de la testostérone dans le développement et / ou la progression du cancer de la prostate. Ces résultats sont importants car ils donnent un aperçu de l'étiologie du cancer de la prostate.</p>
<p>Nikolaos Kyriakakis, Julie Lynch, John O. Stephen G. Gilbey, Robert D. Murray. <i>Clin Endocrinol (Oxf)</i> . 2017 Jun;86(6):806-815.doi:10.1111/cen.13331.</p>	<p>Evaluer la qualité de vie de 28 patients atteints d'acromégalie.</p>	<p>Grade C</p>	<p>28 patients atteints d'acromégalie. Le questionnaire spécifique à la maladie AcroQoL et trois questionnaires génériques validés (PGWBS), (SF-36) (EQ-5D)) ont été utilisés</p>	<p>Les patients atteints d'acromégalie présentent une qualité de vie altérée qui persiste, malgré le contrôle à long terme des maladies biochimiques. Les limitations physiques dues aux complications irréversibles de l'acromégalie, telles que l'arthropathie, semblent avoir le plus grand impact sur la qualité de vie perçue des patients.</p>

Jordan Sibeoni, Emilie Manolios, Laurence Verneuil, Philippe Chanson, Anne Revah-Levy. Eur J Endocrinol . 2019 Jun 1;180(6):339-352. doi: 10.1530/EJE-18-0925.	Explorer l'expérience de la voie diagnostique des patients atteints d'acromégalie	Grade C	20 entretiens individuels. Les participants étaient des patients atteints d'acromégalie avec diverses durées de maladie, types de traitement ou comorbidités associées.	Le diagnostic de l'acromégalie nécessite une implication médicale active et une sensibilisation. L'intervention de patients-experts dans les écoles de médecine peut aider à être plus conscient de cette maladie.
Federico Gatto, Claudia Campana, Francesco Cocchiara, Giuliana Corica, Manuela Albertelli and All. Rev Endocr Metab Disord . 2019 Sep;20(3):365-381. doi: 10.1007/s11154-019-09506-y.	Analyser et décrire la relation entre le contrôle biochimique et clinique des maladies chez les patients atteints d'acromégalie recevant un traitement médical,	Revue	Effectuer des recherches documentaires ad hoc afin de trouver les rapports les plus récents et les plus pertinents sur le contrôle biochimique et clinique de la maladie pendant le traitement médical de l'acromégalie	Nous avons constaté que les données de la littérature actuelle semblent indiquer que le contrôle clinique de la maladie (outre le contrôle biochimique), qui englobe les signes et symptômes cliniques, les comorbidités et la qualité de vie, apparaît comme un objectif principal de la prise en charge des patients atteints d'acromégalie

## 4.1 Suivi à long terme

Quelles que soient les modalités thérapeutiques utilisées pour traiter l'acromégalie et leur efficacité, un suivi à long terme est indispensable; les conséquences délétères d'une rupture de suivi ont été soulignées dans plusieurs études (258,259). Les objectifs du suivi à long terme sont d'assurer un contrôle optimal de la maladie (clinique, hormonal et tumoral), de prendre en charge les comorbidités, d'améliorer la qualité de vie des patients et leur morbi-mortalité (33,39,106,260). Elle inclura la surveillance des effets secondaires des traitements mis en œuvre pour contrôler la maladie mais aussi celle des complications à long terme de l'acromégalie, qu'elle soit ou non guérie (27,261,262).

### 4.1.1 Suivi à long terme après chirurgie

La chirurgie hypophysaire consiste à pratiquer une adénomectomie aussi complète que possible, dans le but de guérir le patient en cas d'adénome non invasif de petit volume, ou à réaliser une chirurgie partielle, non curative, en cas d'adénome invasif, résistant au traitement médical ou compressif pour les voies visuelles.

Une évaluation hormonale post-opératoire doit être réalisée au minimum 12 semaines après l'intervention. Elle comprend un dosage de GH et d'IGF-I, de GH sous HPO en cas de doute et en l'absence de diabète sévère, et une IRM hypophysaire (263,264).

Le champ visuel sera réévalué en post opératoire s'il était altéré en pré opératoire ou si l'adénome menaçait le chiasma.

A l'issue de cette exploration, trois situations peuvent se rencontrer :

- L'adénome est considéré guéri (GH < 0,4 µg/L sous HPO, IGF-I normalisée, IRM ne montrant pas de résidu d'adénome). Une récurrence peut survenir à distance, estimée à 0.007 patients/année (229), donc de manière relativement rare, mais a pu être rapportée jusque dans 20% des cas (260,265). Une surveillance au long cours est nécessaire par dosage

- d'IGF-I à 3 mois, 6 mois puis tous les ans. En cas d'adénome somatotrope pur, la réalisation d'une IRM n'est pas nécessaire tant que l'IGF-I est normale.
- L'exploration hormonale post-opératoire est douteuse (discordance GH-IGF-I). Une surveillance rapprochée et prolongée est nécessaire par dosages de GH, IGF-I tous les 6 mois les 3 premières années puis annuels dans la plupart des cas, cependant, les décisions thérapeutiques sont guidées par le niveau d'IGF-1 (39,260,266,267).
  - Le patient n'est pas guéri :
    - o Si l'intervention a été gênée par un incident, un nouveau geste réalisé dans de meilleures conditions, peut être proposé.
    - o Si l'intervention s'est déroulée dans de bonnes conditions, il n'y a pas de raison de penser qu'une deuxième chirurgie sera plus efficace et on s'oriente vers un traitement complémentaire médical ou radiothérapique suivant le contexte.

#### 4.1.2 Suivi à long terme après radiothérapie

La surveillance à long terme après une radiothérapie portera sur le volume de la tumeur à l'imagerie IRM, le syndrome sécrétoire, les dosages hormonaux des autres axes antéhypophysaires pour objectiver l'apparition d'un ou plusieurs déficits hormonaux et un examen ophtalmologique pour évaluer d'éventuelles répercussions visuelles de l'irradiation. Par ailleurs seront recherchés, la survenue d'une 2<sup>ème</sup> tumeur ou d'un accident vasculaire cérébral qui pourraient être en lien avec l'irradiation des tissus nerveux au voisinage de la cible hypophysaire (268–271). Des anomalies de la substance blanche ont été décrites récemment, à l'IRM (272).

*Volume tumoral* : la réduction du volume tumoral débute entre 12 mois (plus rarement à partir de 6 mois) et jusqu'à 36 mois après irradiation et se poursuit après 5 ans (273). A long terme, la réduction ou la stabilisation tumorale intéresse 95% des patients irradiés (237,274,275). On proposera une IRM de contrôle à 6-12 mois puis une imagerie annuelle qui sera espacée tous les 2-3 ans lorsque le résidu sera stabilisé sur deux IRM successives. Etant donné la persistance d'un risque - quoique faible - de seconde tumeur 20 à 30 ans après l'irradiation cérébrale (268), une surveillance espacée de l'imagerie sera maintenue à très long terme.

*Syndrome sécrétoire* : La normalisation des hormones GH/IGF-I peut être observée dès 18-28 mois après l'irradiation. La proportion de patients contrôlés augmente à 5-10 ans pour atteindre 65-87% à 15 ans (235,273,274,276). Les dosages de GH/IGF-I seront réalisés entre 6-12 mois après l'irradiation puis une fois par an. Chez les patients irradiés dont l'hypersécrétion hormonale est contrôlée par le traitement médical (analogue de somatostatine ou pegvisomant), on réalisera à intervalles réguliers - 1 à 2 ans - et sur le long terme, des fenêtres thérapeutiques de 1 à 3 mois pour réévaluer l'effet de la radiothérapie *per se* sur la sécrétion de GH (33). Une fois installé un déficit somatotrope, il n'est pas utile de répéter les dosages, hormis l'IGF-I pour contrôler la bonne adaptation d'un éventuel traitement substitutif par GH.

*Fonction hormonale antéhypophysaire* : Un hypopituitarisme apparaîtra chez 30-80% des patients irradiés après 10 ans (235,237,275). L'exploration hormonale antéhypophysaire sera réalisée entre 6-12 mois après l'irradiation puis une fois par an pendant 10-15 ans. Cette évaluation fait appel aux dosages hormonaux de base et en cas de nécessité à des tests dynamiques.

*Bilan ophtalmologique* : il sera poursuivi annuellement chez les patients porteurs d'un résidu tumoral au contact ou au voisinage des voies optiques. On sera particulièrement vigilant chez les patients irradiés à 2 reprises.

*Fonctions cognitives et qualité de vie* : La plupart des études évaluant l'impact de la radiothérapie hypophysaire sur les fonctions cognitives n'ont pas mis en évidence de lien causal (277,278). Un impact négatif de la radiothérapie sur la qualité de vie après irradiation hypophysaire n'est retrouvé que dans une minorité d'études rétrospectives, d'effectifs limités et cet impact est principalement rattaché aux perturbations des fonctions hormonales (278). Une évaluation systématique des fonctions cognitives et de la qualité de vie après l'irradiation d'un adénome somatotrope ne fait pas partie des recommandations actuelles.

### 4.1.3 Traitement médical

#### 4.1.3.1. Analogues de somatostatine 1° et 2° génération

Les AS1G (octreotide, lanreotide) sont indiqués en première intention dans les adénomes invasifs, après échec de la chirurgie ou en attendant l'effet de la radiothérapie (39,260). A long terme, le traitement reste efficace chez la plupart des patients initialement bons répondeurs (279). En l'absence de radiothérapie associée, le traitement par AS doit être poursuivi au long cours, les rémissions persistantes à l'arrêt du traitement s'avérant exceptionnelles (280,281). En cas de contrôle imparfait de la sécrétion de GH/IGF-I, une majoration des doses d'analogue de somatostatine au-delà des posologies usuelles ou un rapprochement des injections peut être discutée (279).

La surveillance biologique repose sur des dosages de GH, , pour certains à plusieurs temps, et d'IGF-I au cours du suivi, par exemple à 3, 6, 12 mois en début de traitement puis tous les ans tant que le traitement est poursuivi (critères de contrôle GH < 2.5 µg/L voire 1 µg/L, IGF-I normalisée) (33,39,106,260).

Une réduction de volume de l'adénome, souvent modeste, est observée dans 40-80% des cas dans un délai de 2 ans. Une surveillance du reliquat tumoral est réalisée par IRM tous les 6 mois la première année puis à 12 et 24 mois. Par la suite, il n'y a pas de raison de refaire l'IRM tant que l'IGF-I est normalisée et en l'absence de syndrome tumoral (282).

La surveillance au long cours comportera une évaluation annuelle clinique (poids, points d'injection, évaluation des symptômes gastro-intestinaux), biologique (glycémie, HbA1c).

Les AS de 2° génération (pasireotide) font partie des options thérapeutiques envisagées en 2° intention après échec ou échappement aux AS1G et en l'absence de possibilité de ré-intervention (39,51,126). Les modalités de suivi sont les mêmes qu'avec les AS1G mais leur impact métabolique est beaucoup plus marqué avec survenue d'une hyperglycémie chez près de 70% des patients justifiant une surveillance précoce et régulière de la glycémie voire l'introduction d'un traitement antidiabétique (283–285).

#### 4.1.3.2. Agonistes dopaminergiques

Sous agonistes dopaminergiques, il est conseillé de suivre l'IGF-I par un dosage tous les 6 mois. Il n'y a pas de consensus sur la dose hebdomadaire optimale à administrer (111,112) mais ce sont des doses plutôt supérieures à celles données dans l'hyperprolactinémie (2 à 4 mg/semaine) (113). La notion d'échappement au traitement nécessitant une augmentation des doses est très discutée. La seule étude publiée sur le sujet ne rapporte pas d'augmentation du risque de valvulopathie chez les patients acromégales traités par agonistes dopaminergiques (115). Le rythme de la surveillance IRM est le même que sous AS.

#### 4.1.3.3. Antagoniste du récepteur de GH

Sous pegvisomant, une fois le contrôle obtenu, il est recommandé de suivre l'IGF-I tous les 6 mois. La mesure de GH est inutile notamment en raison des interférences de dosage. A long terme, le traitement reste efficace chez la plupart des patients (147) mais quelques patients échappent au traitement ce qui justifie une augmentation des doses (144,286). En cas de difficulté d'adhésion au traitement, on peut proposer d'augmenter l'intervalle entre les injections en gardant la dose totale hebdomadaire permettant le contrôle de l'IGF-I (144). Une surveillance des points d'injection (lipodystrophies) est indispensable (286,287). L'élévation des transaminases est exceptionnelle et disparaît généralement avec la réduction des doses (288).

Une surveillance par imagerie de l'éventuel reliquat tumoral est nécessaire tous les deux ans car le risque d'augmentation du reliquat est très faible (287) et semble lié, soit à la disparition de l'effet antitumoral des AS lorsque ceux-ci ont été arrêtés au moment du passage au pegvisomant, soit au caractère agressif de l'adénome dont c'est l'histoire naturelle, indépendamment de tout traitement.

**Conclusion** : Les modalités de suivi à long terme de l'acromégalie diffèrent en fonction des traitements mis en œuvre dans le cadre d'une approche thérapeutique souvent multimodale. Elles comportent en plus du contrôle de l'efficacité des traitements et de leurs effets indésirables, un suivi des complications de l'acromégalie elle-même et notamment une surveillance de l'état cardiaque, respiratoire, rhumatologique dont les modalités sont traitées dans les chapitres suivants. La prise en charge des comorbidités de l'acromégalie ne s'arrête pas lorsque l'IGF-I est

normalisée. Elle se poursuit tout au long de la vie du patient car les comorbidités associées, souvent irréversibles voire évolutives malgré le bon contrôle de la maladie, pèsent de manière importante sur l'état de santé et la qualité de vie (27,261,262). Un réseau de spécialistes connaissant la maladie est donc très utile pour aider à cette prise en charge.

## 4.2 Prise en charge et suivi des complications

### 4.2.1 Complications endocriniennes

Bon nombre de patients porteurs d'acromégalie sont porteurs de déficits hormonaux hypophysaires liés soit à la compression de la région hypothalamo-hypophysaire par la tumeur, soit aux conséquences des traitements de la tumeur (chirurgie, radiothérapie), soit à une combinaison de ces deux mécanismes. Ces déficits hormonaux devront faire l'objet d'un traitement de substitution conformément aux recommandations (289). Leur description détaillée dépasse le cadre de ce PNDS et a été développée dans le PNDS portant sur les hypopituitarismes congénitaux.

- Le déficit corticotrope doit être substitué essentiellement par la prise orale d'hydrocortisone avec une éducation du patient sur la conduite à tenir en cas de décompensation ou en cas de stress et d'affection intercurrente.
- Le déficit thyroïdienne sera substitué par la prise orale de lévothyroxine à adapter essentiellement sur la base du dosage de T4 et T3 plutôt que sur la valeur de TSH.
- Le déficit gonadotrope sera substitué sur le plan hormonal périphérique par la testostérone (généralement en injections intramusculaires toutes les 2 à 4 semaines) chez l'homme ou des estro-progestatifs chez la femme en âge de procréer et sur le plan de la fertilité par une prise en charge spécialisée.
- Le déficit somatotrope peut être parfois substitué chez des adultes après guérison de l'acromégalie.

### 4.2.2 Complications respiratoires et sommeil

L'acromégalie s'accompagne de complications respiratoires au premier rang desquelles on observe le syndrome d'apnées obstructives du sommeil (SAOS) en rapport avec une réduction du calibre de la lumière des voies aériennes supérieures (VAS), et à un moindre titre, le développement d'une infiltration de la muqueuse bronchique permettant d'expliquer l'apparition d'un trouble ventilatoire obstructif. Plus rarement on trouve un syndrome d'apnées centrales du sommeil en rapport avec une réponse ventilatoire au CO<sub>2</sub> augmentée (GH-dépendante) ou l'apparition d'une insuffisance cardiaque (290). Les complications vasculaires et métaboliques du SAOS (HTA, dysfonction systolo-diastolique, troubles du rythme et de la conduction cardiaque, ischémie myocardique, augmentation du risque d'accident vasculaire cérébral, syndrome métabolique) ainsi que le retentissement sur la qualité de vie des patients (asthénie, troubles de l'humeur, troubles de l'attention et la concentration, diminution de la libido...) sont à l'origine d'une augmentation significative de la morbidité-mortalité des patients acromégales (291).

#### 4.2.1.1. Epidémiologie

Le syndrome d'apnées du sommeil est une des complications les plus fréquentes de l'acromégalie. Sa prévalence varie de 47% à 87% (91–93,292–301). Dans plus de 85 % des cas il s'agit d'un SAOS (295,297,298,300,301). Le sexe masculin, l'âge, l'ancienneté de la maladie, l'index de masse corporelle, la circonférence du cou, l'évolutivité de la maladie sont des facteurs favorisants. Une méta-analyse récente ne trouve pas de différence significative de la prévalence du SAOS lorsque l'acromégalie est évolutive ou contrôlée sur le plan hormonal (302) mais l'analyse des études longitudinales dans cette même méta-analyse montre une diminution de l'index d'apnées-hypopnées après traitement de l'acromégalie.

#### 4.2.1.2. Mécanismes physiopathologiques

Le mécanisme le plus connu correspond à l'obstruction des VAS en rapport avec une macroglossie liée en partie à des dépôts de glycosaminoglycanes associés à une production

accrue de tissu conjonctif au niveau de la langue (91,303). Les modifications de la mandibule entraînent une rétroposition de la langue (292) qui aggrave le rétrécissement de l'espace pharyngé (304). Il existe une infiltration diffuse de la muqueuse des parois des voies aériennes supérieures et une augmentation de l'épaisseur et de la longueur du voile du palais (94,295,301,304,305) qui participent à l'augmentation de la collapsibilité de l'oropharynx (306). L'existence d'un goitre et/ou d'une hypothyroïdie est un facteur aggravant potentiel (303).

#### 4.2.1.3. Diagnostic

Sur le plan clinique, la symptomatologie du SAOS n'est pas différente de celle rencontrée dans la population générale avec des signes nocturnes (ronflements, pauses respiratoires, sueurs, polyurie) et diurnes (sommolence évaluée par l'échelle d'Epworth, céphalées matinales, asthénie, troubles de l'attention, troubles de l'humeur, diminution de la libido). Les signes ORL dominés par le ronflement peuvent cependant être exacerbés par l'importance du retentissement de la dysmorphie sur la réduction de calibre des VAS. De même, l'hypersomnie diurne habituellement associée au SAOS peut être aggravée par le sentiment de fatigue associé à l'acromégalie, pouvant conduire à une altération importante de la qualité de vie. Enfin, la polyurie nocturne rencontrée classiquement au cours du SAOS, en rapport avec une sécrétion accrue de facteur atrial natriurétique, peut être amplifiée par la présence du diabète associé à l'acromégalie.

Certains des symptômes cliniques de SAOS sont les mêmes que ceux retrouvés chez le patient acromégale et peuvent ne pas être rattachés à cette complication. C'est pourquoi, compte tenu de la fréquence de cette complication, il est indispensable que tout patient chez qui une acromégalie est diagnostiquée puisse bénéficier d'un enregistrement polysomnographique, examen de référence permettant de diagnostiquer un SAOS et de préciser sa sévérité (307). Le diagnostic est retenu si, en présence de signes cliniques évocateurs, l'index d'apnées hypopnées (IAH) est supérieur à 5 événements par heure. Le SAOS est sévère si l'IAH est supérieur à 30, modéré si l'IAH est entre 15 et 30. Il est plus rare que le diagnostic d'acromégalie soit posé chez un patient chez qui vient d'être diagnostiqué un SAOS. Néanmoins dans une population non sélectionnée de SAOS, la prévalence de l'acromégalie est 20 fois supérieure à celle retrouvée dans la population générale (308).

#### 4.2.1.4. Traitement

Les différents traitements utilisés dans l'acromégalie ont une efficacité variable sur l'évolution des troubles respiratoires au cours du sommeil, d'autant plus difficile à évaluer dans la littérature que l'évaluation polysomnographique n'est pas systématique et que les seuils utilisés pour définir la normalisation de l'IAH ne sont pas les mêmes d'une étude à l'autre. Ainsi une amélioration (91,92,94,165), l'absence de modification (309) voire plus rarement une aggravation des troubles respiratoires sont décrits (286). Une méta-analyse récente (302) montre néanmoins une réduction significative des troubles respiratoires nocturnes après traitement médical ou chirurgical, d'autant plus marquée que le SAOS est plus sévère initialement. L'effet est surtout observé dans la première année de traitement (288). L'effet bénéfique est corrélé à la réduction du volume de la langue (91,165), mais le SAOS persiste dans 20 à 40% des cas (286,288) témoignant du caractère multifactoriel de cette affection dans le contexte de l'acromégalie.

La stratégie thérapeutique suivante est proposée : Si le SAOS est sévère et/ou le retentissement clinique important, une ventilation en pression positive continue (PPC), qui a l'intérêt d'apporter un bénéfice clinique rapide au patient, est mise en place. Par ailleurs, lorsqu'un traitement chirurgical de l'acromégalie est proposé, la mise en place précoce de la PPC, permet de réduire le risque péri-opératoire associé au SAOS. L'intérêt de poursuivre la ventilation en pression positive continue devra être de nouveau évalué à distance du contrôle ou de l'amélioration de l'hypersomatotropisme. La nouvelle évaluation polysomnographique est réalisée au minimum 72 h après arrêt de la ventilation en pression positive continue. En cas de SAOS modéré, celui-ci peut être ré-évalué à l'aide d'un nouvel enregistrement polysomnographique après plusieurs mois de contrôle hormonal afin de juger de la nécessité de proposer un traitement complémentaire par PPC.

### 4.2.3 Complications cardiovasculaire

L'hypersécrétion chronique de GH et d'IGF-I dans l'acromégalie s'accompagne de nombreuses conséquences fonctionnelles, notamment sur le plan cardiovasculaire (261). Les maladies cardiovasculaires étaient longtemps la principale cause de décès de patients acromégales (310). Cependant, les progrès du traitement de l'acromégalie au cours des dernières décennies ont considérablement réduit la morbidité cardiaque des patients, et les complications cardiovasculaires ne sont plus la principale cause de décès des acromégales (261,311).

#### 4.2.2.1. Hypertension artérielle

Selon les données obtenues des registres internationaux d'acromégalie, l'hypertension artérielle survient chez environ un tiers des patients (16).

Les études comparant la mesure ambulatoire de la pression artérielle sur 24h avec la mesure clinique, indiquent une prévalence plus basse, d'environ 20% lorsque la mesure ambulatoire est utilisée (312). L'hypertension artérielle de l'acromégale est assez souvent de type « non-dipper », sans chute de la pression artérielle la nuit. Il est donc utile de réaliser une MAPA chez ces patients, car on manquerait ce diagnostic en se contentant d'une mesure clinique (261).

La pathogenèse de l'hypertension artérielle est principalement liée à l'augmentation du volume plasmatique secondaire à une rétention hydro-sodée par le rein (313). La GH et l'IGF-I exercent une action antinatriurétique directe dans le néphron distal en stimulant la réabsorption du sodium dépendant du canal sodique épithélial ENaC (314,315). L'implication du système rénine-angiotensine-aldostérone est très controversée (316). Des anomalies dans l'architecture et la réactivité vasculaire jouent également un rôle. Finalement, d'autres complications ou comorbidités de l'acromégalie telles que l'insulinorésistance, le diabète sucré, l'obésité et le syndrome d'apnée du sommeil participent à la pathogenèse de l'hypertension artérielle.

Le contrôle biochimique de l'acromégalie entraîne chez certains patients une amélioration ou une rémission de l'hypertension artérielle (16). Chez d'autres, des médicaments antihypertenseurs doivent être utilisés comme dans l'hypertension essentielle. Il n'y a pas suffisamment de preuves pour privilégier un type particulier de médicament antihypertenseur pour le traitement de l'hypertension artérielle chez les patients atteints d'acromégalie. La surcharge en sodium contribuant à l'hypertension artérielle dans l'acromégalie pourrait, en théorie, être efficacement évitée par l'administration de l'amiloride bloquant ENaC. Chez les patients présentant une altération de la tolérance au glucose, un diabète sucré et/ou une hypertrophie ventriculaire, des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) de l'angiotensine et des bloqueurs des récepteurs de l'angiotensine sont recommandés (261).

#### 4.2.2.2. Cardiomyopathies

L'atteinte cardiaque est habituellement modérée ou absente dans les formes débutantes d'acromégalie mais peut survenir chez des patients jeunes tels que la population de gigantisme hypophysaire (même chez les enfants et les adolescents) (53). Elle est plus commune dans les acromégalies évoluées, mal contrôlées par le traitement. En plus de l'effet direct de la GH et de l'IGF-I sur le cœur, elle témoigne du retentissement de l'hypertension artérielle, du syndrome d'apnée du sommeil, de la surcharge pondérale et du diabète sucré (261). La première étape de la cardiomyopathie dans l'acromégalie consiste principalement en une hypertrophie myocardique du ventricule gauche, notamment du septum interventriculaire et de la paroi postérieure, sans dilatation des cavités ventriculaires. Cette condition est initialement cliniquement asymptomatique, au moins au repos. Les études échocardiographiques ont rapporté des prévalences très différentes d'hypertrophie ventriculaire gauche, allant de 11% à 78% (261). Cette discordance est en partie liée à l'utilisation de différents critères pour définir l'hypertrophie, ainsi qu'aux approximations dans l'estimation de la masse du ventricule gauche en écho, notamment chez les patients ayant une cyphose dorsale (317). Dans une étude récente utilisant l'IRM cardiaque,

l'hypertrophie myocardique du ventricule gauche a été observée seulement chez 2 des 40 (5%) patients, alors qu'elle était décrite chez 31% des patients lorsqu'elle a été analysée par échocardiographie (318). Puisque l'échographie cardiaque est l'examen utilisé en routine pour le dépistage de l'atteinte cardiaque, son interprétation doit prendre en compte la surestimation de l'hypertrophie ventriculaire gauche.

Une infiltration œdémateuse de la paroi ventriculaire (319) et la fibrose myocardique sont détectées chez 13 % des patients à l'IRM cardiaque dans la série déjà citée (318). Fibrose, hypertrophie, coronaropathie peuvent aboutir à une dysfonction diastolique du ventricule gauche. Akdeniz et coll. ont trouvé chez environ un tiers des acromégales explorés des signes échographiques en faveur d'une pression de remplissage ventriculaire gauche élevée. Cependant, le rapport E/e', principal indice d'évaluation de la fonction diastolique du ventricule gauche au doppler est en moyenne singulièrement bas dans cette étude (320). Dans la pratique, les vraies insuffisances cardiaques à FEVG préservée s'observent le plus souvent chez des sujets âgés, anciens hypertendus ou coronariens (320). Une dilatation de l'oreillette gauche, avec parfois des troubles du rythme ventriculaires et supraventriculaires, peut être associée à la dysfonction diastolique du ventricule gauche. L'insuffisance cardiaque systolique est aujourd'hui très rare, rencontrée chez moins de 3% des patients (311,321). La dysfonction systolique apparaît chez les patients présentant une hypersécrétion de GH non contrôlée et sévère, avec d'autres facteurs de risque concomitants tels que le diabète, l'hypertension artérielle et l'apnée du sommeil. Les signes fonctionnels apparaissent d'abord à l'effort avant de devenir permanents.

La prévention de l'atteinte cardiaque passe essentiellement par le traitement étiologique de l'acromégalie et par le traitement des comorbidités comme l'hypertension artérielle et le diabète. Le traitement efficace de l'acromégalie améliore la structure et la fonction cardiaque aux stades précoce et intermédiaire. Les patients dont l'ancienneté de l'acromégalie est relativement courte présentent une meilleure « récupération » de l'hypertrophie myocardique, des troubles diastoliques, ou de la dysfonction systolique infraclinique (166,322). Le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique n'a pas de spécificité. Il associe un régime hyposodé, un bêta-bloquant, un IEC (ou sartan) aux doses maximales tolérées recommandées et un diurétique de l'anse en cas de surcharge hydrosodée. L'insuffisance cardiaque congestive est de mauvais pronostic et peut conduire à la transplantation cardiaque (321).

#### **4.2.2.3. Valvulopathies**

L'acromégalie est associée à une fréquence augmentée de fuites aortiques et mitrales, parfois sévères (323). Avec la prise en charge actuelle, les formes requérant un remplacement valvulaire sont rares. Plusieurs études ont décrit une prévalence d'autant plus importante que la durée d'exposition à une hypersécrétion hormonale a été longue (323,324). L'excès de GH et d'IGF-I favorise la synthèse de protéoglycanes, le dépôt de collagène et de mucopolysaccharides dans les tissus valvulaires. Cela favorise l'épaississement et la restriction des jeux valvulaires. La dilatation aortique, retrouvée chez 26% des patients (325), favorise la fuite aortique. Il n'y a pas d'autres explications claires à la prédominance nette de l'insuffisance aortique dans ces séries. Il faut noter qu'une fois l'acromégalie guérie ou contrôlée, les anomalies valvulaires se stabilisent, mais ne régressent pas (324). Enfin le traitement par cabergoline ne semble pas majorer l'incidence des valvulopathies (115).

#### **4.2.2.4. Coronaropathies**

Les liens entre acromégalie et coronaropathie ne sont pas parfaitement élucidés. L'acromégalie est associée à une incidence accrue de complications cardiovasculaires. Néanmoins cela semble dû à une prévalence majorée des facteurs de risques cardiovasculaires classiques, tels que l'hypertension artérielle, le diabète, la dyslipidémie, le syndrome d'apnée du sommeil, eux-mêmes

favorisant les événements coronariens. Des associations positives avec la rigidité aortique (326), le score calcique coronaire (327) ont été rapportées mais sans lien statistiquement indépendant avec la présence d'une acromégalie. Certaines équipes ont même rapporté un taux d'événements coronaires plus faible que ce que prédirait le niveau de risque cardiovasculaire chez les patients acromégales, (328,329). Ce taux n'est pas supérieur à la population générale (330).

#### 4.2.2.5. Exploration cardiovasculaire dans l'acromégalie

Le bilan *initial* associe examen clinique, ECG et échocardiographie (261).

- L'examen clinique recherche une hypertension artérielle, des palpitations, des malaises, des signes d'insuffisance cardiaque, une valvulopathie.
- L'ECG recherche des signes d'hypertrophie VG non spécifiques et souvent absents (indice de Sokolow > 35 mm, déviation axiale gauche du QRS, ondes T négatives en territoire latéral...), des signes de coronaropathie (ondes Q, anomalies de la repolarisation) et des troubles du rythme.
- L'échocardiographie transthoracique comprend une évaluation standard permettant le diagnostic éventuel d'hypertrophie myocardique, la mesure de la vélocité du flux transmitral (ondes de remplissage E et A) et la mesure de la vélocité de l'onde e' de l'anneau mitral en doppler tissulaire. L'insuffisance cardiaque à fonction systolique préservée est évoquée devant des signes d'insuffisance cardiaque associés à une hypertrophie myocardique et/ou une dilatation de l'oreillette G (signes très peu spécifiques chez un acromégale) associés à  $e' < 0,09$  m/s et  $E/e' \geq 13$ . L'échographie permet aussi d'analyser la structure et la fonction des valves et de mesurer le diamètre aortique au niveau de son émergence cardiaque. En cas de suspicion de complexe de Carney (lentiginose cutanée, myxomes cutanés...), une attention particulière est portée à la recherche de myxomes cardiaques.
- Le holter ECG est utile en cas de malaise ou de palpitations ou d'extrasystolie ventriculaire fréquente ou menaçante (R/T, ...)
- L'IRM cardiaque n'a pas sa place dans le bilan de routine.

Le bilan *annuel* comprend à minima un examen clinique et un ECG. En cas d'anomalie du bilan initial ou si les facteurs de risque sont mal contrôlés, une échocardiographie annuelle peut avoir un intérêt, à discuter au cas par cas.

### 4.2.4 Complications Maxillo-faciales

#### 4.2.3.1. Atteinte des tissus mous

L'acromégalie entraîne un épaissement cutané avec des rides épaisses et marquées ainsi qu'un épaissement des lèvres. Une partie de l'augmentation de taille des tissus mous est due à de la rétention d'eau et est réversible avec le retour à la normale de la sécrétion de GH tandis que l'épaisseur de la peau, induite par une hypertrophie des fibres de collagène, n'est pas réversible (331).

Une hypertrophie linguale est retrouvée chez près de 58% des patients (332) avec l'observation des empreintes dentaires sur les bords linguaux. Cette macroglossie contribue au syndrome d'apnées du sommeil et peut être responsable de difficulté d'élocution et d'alimentation. D'un point de vue anesthésique, elle peut entraîner des difficultés lors de l'intubation (333).

Le nez est élargi : cet élargissement est corrélé de façon positive au taux d'IGF-I (334).

#### 4.2.3.2. Atteinte osseuse

Lors de l'adolescence, la production de GH entraîne une croissance homogène des os : le rapport intermaxillaire n'entraîne pas de trouble occlusal et le tableau observé sera celui d'un gigantisme (335).

Si l'acromégalie survient après la puberté, on observe un syndrome dysmorphique induit par une croissance dysharmonique des os de la face.

La croissance du neurocrâne prédomine au niveau de la région supra-orbitaire : on observe une hypertrophie des bosses frontales, des arcades supra-orbitaires, un élargissement et une hyperpneumatisation du sinus frontal.

Le viscérocrâne est également touché : le tableau clinique regroupera une augmentation de la hauteur du visage, une augmentation du diamètre bi-zygomatique, ainsi qu'une hypertrophie des saillies osseuses (pommettes zygomatiques saillantes, augmentation de la pyramide nasale).

La mandibule croît de façon importante par apposition périostée et par réactivation d'une zone de croissance sous-condylienne (335). Associée à cette prognathie, dans plus de  $\frac{3}{4}$  des cas, on observera croissance asymétrique avec une déviation du menton (336). Le canal du nerf mandibulaire ainsi que son foramen sont élargis dans plus de 50% des cas, sans conséquence clinique (331). Le syndrome de McCune Albright où la dysplasie fibrokystique s'ajoute au retentissement de l'excès de GH est un cas très particulier.

#### **4.2.3.3. Atteinte odontologique**

Au niveau gingival, 40% des patients présentent une atteinte du parodonte superficiel par hypertrophie gingivale (337), sans qu'il y ait majoration de la perte d'attache (338) .

Le ciment dentaire peut également être impacté par la sécrétion de GH et d'IGF-I (339) . Dans un cas clinique est mentionnée une hypercémentose diffuse (340). La présence de volumineuses excroissances osseuses orales, qu'elles soient maxillaires ou mandibulaires pourrait être évocatrice de la maladie (341).

Enfin, la croissance excessive de la mandibule entraîne des perturbations occlusales : un bout à bout, un inversé d'articulé, une classe III d'Angle sont fréquemment observés. Des espaces interdentaires sont présents dans plus de  $\frac{2}{3}$  des cas avec un diastème (espace entre les incisives centrales) chez 42% des patients (336).

#### **4.2.3.4. Prise en charge maxillo-faciale**

Il est généralement recommandé d'attendre un an de stabilisation biologique avant d'envisager, si le patient le souhaite, une prise en charge maxillo-faciale. De nombreux protocoles opératoires ont été décrits au cours des dernières années (342–344).

Ces différentes chirurgies sont à discuter en fonction de l'atteinte du patient et de son souhait esthétique : concernant l'étage supérieur, un remodelage des reliefs osseux frontaux et orbitaire (par voie coronale), un recul de la paroi antérieure du sinus frontal peuvent être proposés. Sur l'étage moyen : une rhinoplastie, une chirurgie de Lefort I, une ostéotomie des zygomat, une accentuation des reliefs infra-orbitaires par des greffons osseux ; et pour l'étage inférieur : une ostéotomie sagittale souvent de recul mandibulaire (par voie endo-buccale), une génioplastie peuvent être proposés.

Afin de favoriser le rétablissement d'une occlusion, une prise en charge orthodontique préalable à la chirurgie est souhaitable (345). Actuellement, l'absence de prise en charge des traitements orthodontiques chez l'adulte est un facteur limitant. Enfin, la chirurgie du recul mandibulaire peut être responsable d'un dysfonctionnement des voies aériennes supérieures (par rétrécissement des voies pharyngiennes) et représenter un sur-risque de déclencher un syndrome d'apnée du sommeil souvent déjà présent (346). Une glossoplastie peut être indiquée afin de limiter ce risque (347) ainsi qu'une chirurgie bimaxillaire.

Ainsi, la prise en charge maxillo-faciale du patient atteint d'acromégalie repose majoritairement sur une profiloplastie (ostéotomies maxillo-mandibulaires, rhinoplastie) qui permet d'harmoniser le profil. Cette prise en charge s'inscrit dans une approche globale et multidisciplinaire qui va contribuer à améliorer la qualité de vie du patient : sa mastication, son élocution et, plus largement, son bien-être et son estime de soi. Dans ce contexte, une prise en charge orthodontique doit pouvoir être obtenue si nécessaire.

#### **4.2.3.5. Prise en charge odontologique**

La prise en charge du patient acromégale ne diffère pas d'une prise en charge classique. L'hypertrophie gingivale peut être corrigée par une gingivectomie si elle ne régresse pas après contrôle de la maladie. Il sera préférable d'évaluer la présence d'une hypercémentose pouvant considérablement compliquer une avulsion dentaire.

## 4.2.5 Complications rhumatologiques

Les manifestations musculosquelettiques de l'acromégalie sont fréquentes. Elles touchent un patient sur deux dans les séries les plus récentes (311). Elles peuvent être inaugurales ou survenir dans le suivi évolutif de la maladie endocrinienne, qu'elle soit active, contrôlée ou guérie par les traitements. Leur (re)connaissance par l'endocrinologue, voire le médecin traitant, est essentielle car ils sont amenés à les identifier et à orienter le patient vers le spécialiste rhumatologue. En pratique, on doit proposer d'ajouter l'atteinte musculosquelettique à la liste des comorbidités et manifestations de l'hypersécrétion de GH et d'IGF-I.

### 4.2.4.1. Physiopathologie

Les manifestations musculosquelettiques sont dues aux effets de la GH et de l'IGF-I sur les tissus osseux, cartilagineux et capsulo-tendineux. L'IGF-I exerce un effet trophique sur les troncs des nerfs périphériques conduisant à leur hypertrophie et facilitant le conflit contenu-contenant (348). L'hypertrophie des tissus mous participe aussi aux atteintes neurologiques et musculosquelettiques.

### 4.2.4.2. Manifestations articulaires ou autres

L'arthropathie est sans doute la cause la plus importante de morbidité et d'incapacité fonctionnelle de l'acromégalie. Elle concerne théoriquement toutes les articulations. Les modifications radiographiques aux différents sites articulaires sont plus fréquentes que les symptômes liés à leur atteinte (349). On observe une progression de l'arthropathie acromégalique au cours du temps. La fréquence globale de l'atteinte articulaire périphérique peut atteindre plus de 50%, voire 75%-90% des patients selon les séries. Elle est 4 à 12 fois plus élevée que dans la population générale en particulier pour des sujets jeunes (350). **Au début**, l'hypertrophie du cartilage prédomine, puis les changements dégénératifs commencent jusqu'à l'apparition des caractéristiques clinico-radiologiques de l'arthrose. L'arthropathie pourrait être inversée en normalisant les taux de GH et d'IGF-I uniquement au stade initial d'épaississement du cartilage hyalin (95,351), visible en échographie articulaire mais discuté (352). Pour autant le diagnostic est souvent retardé de 5 à 10 ans rendant discutable cette "fenêtre d'opportunité". Diagnostiquées tardivement, les **séquelles ostéo-articulaires** ne peuvent être modifiées par aucun traitement. Leur prise en charge spécifique s'impose pour améliorer la qualité de vie qui est diminuée chez les acromégales avec manifestations musculosquelettiques (353).

#### 4.2.4.2.1. Manifestations articulaires précoces

Il convient de reconnaître les symptômes précoces qui peuvent aider au diagnostic clinique.

- Un **syndrome du canal carpien (SCC)** qui peut être précoce et réversible avec la cure de l'adénome. Le patient peut avoir déjà été opéré d'un SCC volontiers bilatéral plusieurs années avant le diagnostic. L'acromégalie représente moins de 2 % des SCC tout venant en particulier chez le sujet jeune. Devant un SCC, il convient d'évoquer 3 diagnostics d'endocrinopathie : **acromégalie, diabète sucré, hypothyroïdie (« ADH »)**. Une sensation de « gonflement des mains », une augmentation de pointure de chaussures ou de gants mériteraient d'être recherchée systématiquement devant tout SCC. Le diamètre ou le volume du nerf médian mesuré en échographie augmente en lien avec l'ancienneté, le taux d'IGF-I et diminue en partie avec le traitement de l'acromégalie (348).
- Des **arthralgies mécaniques mais parfois de rythme inflammatoire** ou mixte des petites articulations des mains et des doigts sans gonflement habituellement. La taille des mains peut déjà avoir augmenté. A ce stade de début, il y a peu de symptôme ni signe clinique articulaire objectif.

Ainsi l'ensemble de ces signes survenant dans un contexte de fatigue peut faire évoquer une « maladie systémique ». Céphalées et sueurs, fréquentes, sont connues de l'endocrinologue et doivent l'être des autres praticiens. Certains de ces symptômes peuvent rapidement disparaître une fois l'adénome retiré.

#### 4.2.4.2.2. Manifestations articulaires établies

A ce stade, les signes simples à reconnaître sont : arthralgies mécaniques plus ou moins sévères, craquements aux mobilisations active et passive, témoignant d'une arthrose secondaire. La fréquence relative de chaque atteinte articulaire, selon les séries, donne la prévalence suivante par

ordre décroissant : genoux, épaules et hanches (349–351,354). Les articulations des mains et poignets sont touchées mais ne sont pas habituellement détruites (354). L'atteinte de l'articulation temporo-mandibulaire est connue (chapitre 4.2.3). A terme, la production précoce d'ostéophytes, marque de l'arthrose mais aussi de l'acromégalie, volontiers volumineux, participent à la perte de mobilité. La chondrolyse va aussi participer à cette perte de fonction. Les associations avec le sexe féminin, l'acromégalie contrôlée ou non contrôlée, les taux de départ d'IGF-I, l'ancienneté de la maladie sont associées de façon diverse aux arthropathies selon les séries. Les éléments prédictifs et modifiables des arthropathies en zone portante se limitent au poids/IMC qu'il faut maîtriser et réduire (355).

#### 4.2.4.2.3. Imagerie

Des examens d'imagerie, au minimum des radiographies standard, doivent être systématiques. La radiographie standard d'une articulation périphérique doit toujours être comparative pour évaluer et suivre l'atteinte articulaire. Sont recommandées les épaules (Face 3 rotations), les hanches (bassin debout de face et faux profils) et les genoux (face debout, schuss, profil et défilé fémoropatellaire 30°-60°). On peut observer une simple augmentation d'épaisseur radiologique des cartilages articulaires tant aux mains (espaces intracarpiens, interlignes des articulations interphalangiennes et métacarophalangiennes) qu'aux autres articulations et des constructions osseuses débutantes bien connues (« ancrés de marine » aux phalanges, aspect « carré » des extrémités épiphysaires, ostéophytes « en goutte » à l'épaule et à la hanche).

Les autres examens d'imagerie utiles sont : a) L'échographie des troncs nerveux pour mesurer en coupe axiale la surface (calibre) du nerf médian au poignet et du nerf ulnaire au coude augmentée par l'acromégalie et la compression (352) ; b) L'échographie articulaire pour mesurer l'épaisseur du cartilage hyalin est du domaine de la recherche clinique, celle des parties molles (tendons, bursite) est du soin courant. En cas d'arthropathie sévère d'épaule, les examens préopératoires (prothèse totale d'épaule) comportent arthroscanner et/ou IRM (bilan de coiffe et de trophicité musculaire).

#### 4.2.4.3. Manifestations rachidiennes

**4.2.4.3.1. Les déformations rachidiennes secondaires à l'acromégalie** sont classiques. Elles entraînent en particulier une hypertrophie antéro-postérieure des vertèbres par suite d'une apposition sous-périostée antérieure et latérale (**spondylopathie d'Erdheim**) (262,356). Ces déformations vertébrales sont fréquentes (40 à 81 %) et se manifestent par des ostéophytes, des pincements discaux ou une cunéisation des vertèbres. Elles sont plus fréquentes à l'étage thoracique et chez l'homme (357,358) et sont un **diagnostic différentiel de fracture vertébrale**. Elles contribuent à la cyphose dorsale et à l'hyperlordose lombaire.

**4.2.4.3.2. Les conséquences de cette atteinte rachidienne** sont fréquentes : environ la moitié des patients rapportent des rachialgies (359). Elles peuvent être présentes dès le diagnostic (360). Elles concernent le rachis lombaire et la charnière lombosacrée en priorité, mais également le rachis dorsal ou cervical (359,361) et semblent être 2 fois plus fréquentes que dans la population générale (361,362). Cliniquement, il est possible de retrouver une raideur rachidienne/ limitation de mobilité du segment atteint; l'ampliation thoracique peut aussi être diminuée. Ces symptômes peuvent persister alors même que l'acromégalie est considérée comme en rémission depuis plusieurs années (362). L'atteinte du rachis cervical quand elle s'accompagne d'ostéophytose antérieure peut être responsable d'une dysphagie (361).

**4.2.4.3.3. Des complications neurologiques** liées à une atteinte structurale rachidienne (hernie discale thoracique ou lombaire, hypertrophie des massifs articulaires postérieurs, hypertrophie et ossification du ligament jaune, rétrécissement canalaire) sont décrites (363–366); cependant il s'agit de cas ponctuels et il n'est pas possible d'établir si ces manifestations sont plus fréquentes dans cette population.

#### 4.2.4.3.4. Imagerie

Les examens d'imagerie peuvent confirmer des troubles statiques (scoliose, cyphose thoracique) et montrer une ostéophytose antérieure assez diffuse avec parfois des ponts osseux intervertébraux, ainsi qu'une ossification de la partie antérieure du corps vertébral, responsable d'une augmentation du diamètre antéropostérieur des vertèbres qui peut lui donner un aspect plat et être confondu avec une fracture vertébrale, (359) l'espace articulaire intervertébral semble plutôt augmenté (359,361,362), à l'image de ce qui est décrit pour les articulations périphériques.

Les études longitudinales montrent une poursuite de l'évolution des lésions structurales tant au rachis qu'aux articulations périphériques indépendamment de la normalisation des paramètres biologiques de l'acromégalie (367,368). Cependant, en l'absence de groupe témoin, il n'est pas possible de dire si cette progression est plus rapide qu'une arthrose banale. Un taux d'IGF-1 avant traitement élevé (>7,4 DS) serait un facteur de risque de développer une cervicarthrose (369). Les radiographies des articulations sacro-iliaques sont rarement anormales mais l'IRM des articulations sacroiliaques peut mettre en évidence des remaniements inflammatoires chez environ un patient sur 10, ce qui peut être interprété comme une sacroiliite de spondyloarthrite (370). La prise en charge thérapeutique est celle de toute rachialgie et névralgie commune.

#### 4.2.4.4. Manifestations osseuses

##### 4.2.4.4.1. Physiopathologie

L'excès de sécrétion d'IGF-I et de GH chez l'Homme conduit à une augmentation de l'épaisseur de l'os cortical, du remodelage osseux en faveur de la formation d'os, du volume trabéculaire au rachis chez les patients eugonadiques mais une stabilité voire une diminution chez les patients hypogonadiques (371–373). Au rachis, ont été décrites des appositions osseuses en avant des corps vertébraux qui peuvent s'allonger et se remodeler en prenant un aspect dystrophique, **ce qui peut mimer une fracture vertébrale (FV) de bas grade.**

##### 4.2.4.4.2. Conséquences cliniques

Les conséquences observées sont une **diminution du risque de fractures périphériques** (374); elles peuvent être toutefois plus fréquentes chez l'homme jeune, traumatiques et sans relation avec l'acromégalie.

**Pour les FV la situation est plus ambiguë:** a) un **sur-risque de FV** a été décrit jusqu'en 2013 en cas d'acromégalie active, d'hypogonadisme ou de diabète sucré. Une première étude (375) a montré une augmentation du risque de FV chez les femmes acromégales ménopausées (sans ostéoporose en densité minérale osseuse (DMO)). Un sur-risque de FV incidentes est suggéré si la maladie endocrinienne est active et fonction de sa durée (376). **Un sur-risque de FV incidentes est probable si la maladie est équilibrée mais avec persistance d'un hypogonadisme (femme ménopausée, hypo-testostéronémie chez l'homme), s'il existe une diminution de la DMO mesurée au col, s'il existe des FV prévalentes ou s'il existe un diabète sucré** (356).

b) à partir de 2013, la méthode morphométrique d'évaluation des FV de Genant (semi-automatique ou semi-quantitative) (377,378) a été utilisée dans l'acromégalie. Cette analyse morphométrique semi-automatique (377,379–381) **surestime la présence de FV de grade 1**, notamment au rachis thoracique chez l'homme, du fait des déformations vertébrales induites par l'acromégalie (357). Cette méthode est abandonnée (382) au profit de la méthode semi-quantitative (378) qui comporte néanmoins les mêmes limites (357,379,383) car les déformations vertébrales fréquentes chez l'homme en thoracique peuvent être interprétées (et surestimées) comme des FV de grade 1 (384). En revanche, ce sur-risque de FV incidentes disparaît si on distingue les FV par analyse semi-quantitative de Genant des déformations vertébrales acromégaliennes (358).

##### 4.2.4.4.3. Evaluation de la fragilité osseuse

La mesure de la densité minérale osseuse (DMO) par absorptiométrie biphotonique au rachis lombaire et au col fémoral est la méthode de référence pour évaluer la fragilité osseuse. Chez l'acromégale, les résultats sont surestimés par « l'arthrose » lombaire, c'est-à-dire des constructions ostéophytiques. La DMO est diminuée en cas d'hypogonadisme (384) et une mesure basse à la hanche est prédictive de FV (385). On ne dispose pas encore d'étude basée sur le FRAX ajusté à l'origine géographique des patients. Les autres méthodes de mesure sont du domaine de la recherche clinique (TBS, 3D).

##### 4.2.4.4.4. La prise en charge des manifestations osseuses cliniques

observées au cours de l'acromégalie pourrait comporter les éléments suivants :

- Recherche à l'interrogatoire d'antécédent fracturaire prévalent.
- Identification des facteurs de risque autres que l'acromégalie : âge >50 ans, ménopause précoce, antécédent de fracture du col fémoral chez un parent du 1<sup>er</sup> degré, corticothérapie > 7,5 mg/j plus de 3mois, alcool, tabac, hyperthyroïdie ou surdosage prolongé en hormones thyroïdienne de substitution.

- Identification des facteurs de risque liés à l'acromégalie : acromégalie non contrôlée à 1 an, notamment **insuffisance gonadotrope**.
- Radiographies vertébrales avec recherche de FV (méthode semi-quantitative de Genant). En cas de doute (grade 1 à l'étage thoracique), il faut discuter une IRM ou un scanner basse dose pour confirmation.
- **Mesure de la DMO systématique en cas d'hypogonadisme ou de fracture antérieure.**

En cas de fracture ou d'ostéoporose densitométrique, les modalités thérapeutiques sont celles de l'ostéoporose post-ménopausique (apports en calcium  $\geq$  900 mg/j et réplétion en vitamine D  $\geq$  30ng/ml), choix d'un traitement anti-résorption osseuse comme un bisphosphonate, auxquelles s'ajoute le contrôle de l'acromégalie.

Les modalités de suivi ne sont pas définies ; on peut proposer : suivi radiographique et densitométrique tous les 3 ans, en particulier en cas d'hypogonadisme, dans les formes syndromiques en cas d'association à une hyperparathyroïdie primaire ou un hypercortisolisme, chez la femme ménopausée, sans THM, ou après 50 ans, et en cas de fractures antérieures.

## 4.2.6 Complications ophtalmologiques

### 4.2.6.1 Physiopathologie du retentissement visuel d'un adénome hypophysaire

Si l'atteinte des voies visuelles est bien connue en cas de compression par un adénome, celle-ci peut être d'expression polymorphe en raison des nombreuses variantes anatomiques des rapports de l'hypophyse avec les structures visuelles d'une part, et de la diversité de l'expansion tumorale d'autre part. Aussi, si la compression chiasmatique est la plus classique, on peut aussi retrouver des atteintes uni ou bilatérales des nerfs optiques ainsi que des atteintes unilatérales des bandelettes optiques.

Dans la région hypophysaire, les voies optiques sont constituées des cellules ganglionnaires recueillant les informations des photorécepteurs (via les cellules bipolaires) au niveau de la rétine pour les acheminer vers les corps géniculés latéraux. D'abord réversibles (perturbations du flux axoplasmique), elles deviennent définitives même après décompression en cas de dégénérescence axonale (386,387).

Les cellules sensorielles rétinienne assurent la perception du champ visuel opposé anatomiquement. L'anomalie du champ visuel sera donc l'image en miroir de l'anomalie anatomique (visible au fond d'oeil ou à l'OCT) (388). Les axones ganglionnaires - ou fibres optiques - de la rétine nasale (transportant l'information du champ visuel temporal) décussent dans le chiasma, alors que celles de la rétine temporale (explorant le champ visuel nasal) restent homolatérales. Les fibres desservant le champ temporal supérieur traversent la ligne médiane de façon plus antérieure, se dirigeant d'abord vers le nerf optique controlatéral.

L'atteinte axonale sera donc fonction du niveau exact de compression dans la région hypophysaire.

Si classiquement, l'atteinte la plus évocatrice est celle des 2 contingents de fibres nasales, les déficits peuvent être plus complexes, selon le niveau de la compression mais aussi du fait de la redondance des fibres ganglionnaires, l'encodage de l'information visuelle pouvant être compensé partiellement.

Les atteintes plus antérieures pourront être responsables d'un déficit des fibres centrales d'un côté, et nasales inférieures de l'autre. Les atteintes plus postérieures pourront voir un déficit homonyme.

Des décompensations bénignes de la vision binoculaire par trouble du champ visuel sont fréquentes.

Beaucoup plus rarement, on pourra voir des atteintes oculomotrices par atteinte des paquets nerveux du sinus caverneux (compression directe ou mécanisme indirect), ou plus grave encore des compressions diencéphalo-mésencéphalique (nyctagmus), voire des hypertensions intracrâniennes par compression du troisième ventricule pouvant induire un œdème papillaire (386,388).

Notons quand même que parmi les adénomes hypophysaires, les adénomes somatotropes ne sont pas ceux qui donnent le plus de troubles visuels, car leur développement est plutôt infra- ou latérosellaire que suprasellaire (46,50).

#### 4.2.6.2 Evaluation du retentissement visuel : quels examens à la 1<sup>ère</sup> évaluation, en post-opératoire et lors du suivi. Quel suivi et à quel rythme ?

Pour tous les adénomes susceptibles d'avoir un retentissement visuel, donc à l'exclusion notamment des microadénomes ou des macroadénomes enclos, une consultation ophtalmologique est nécessaire lors du diagnostic puis tous les six mois.

L'examen clinique comprend la réfraction avec réalisation de l'acuité visuelle, la prise de pression intra-oculaire, la recherche d'un ptosis ou d'une paralysie oculo-motrice ainsi qu'un examen en lampe à fente afin de détecter une anomalie pupillaire ou du segment antérieur. Un fond d'œil est aussi réalisé à la recherche d'une atrophie du nerf optique (386).

Concernant les examens complémentaires, un champ visuel automatisé ou cinétique de Goldmann est réalisé afin de détecter typiquement une hémianopsie ou quadransie bitemporale (386), présente chez 9 à 32% des patients présentant un adénome hypophysaire. Dans le cas de l'acromégalie, un déficit supérieur peut être dû à la prééminence des arcades sourcilières (389). Le champ visuel automatisé central est utilisé de façon classique, le champ visuel cinétique de Goldman étant réservé aux patients peu compliants ou avec une baisse d'acuité visuelle importante (386,388).

La tomographie par cohérence optique (OCT) permet d'établir et de quantifier la perte axonale maculaire ou papillaire, liée à la compression chiasmatique de l'adénome. L'OCT RNFL mesure la perte des fibres nerveuses rétiniennes (RNFL) péripapillaires tandis que l'OCT maculaire permet d'évaluer l'épaisseur du GCC (ganglion cell complex), plus sensible. Une atrophie nerveuse rétinienne nasale puis temporale est habituelle sur ces deux examens, épargnant les segments supérieurs et inférieurs (388,390).

En période post-opératoire une consultation ophtalmologique est conseillée à 3 mois, puis généralement tous les 6 mois en cas d'anomalie, aidée des examens complémentaires sus-cités. En cas de stabilité des différents examens, la surveillance peut ensuite habituellement être espacée à une consultation ophtalmologique annuelle.

Les consultations ophtalmologiques régulières permettent par ailleurs d'éliminer les diagnostics différentiels ainsi que des pathologies associées, tel que le glaucome ou la myopie forte, touchant le nerf optique et pouvant ainsi altérer les différents examens réalisés.

#### 4.2.6.3 Facteurs pronostiques de l'atteinte visuelle

Plusieurs facteurs pronostiques font l'objet d'un consensus entre les auteurs. La **durée de compression optique**, l'**âge**, et la **taille tumorale** restent les facteurs péjoratifs cités le plus fréquemment (391,392). La durée subjective d'évolution des symptômes semble être corrélée à une mauvaise récupération visuelle post-opératoire. Cependant, elle est en relation étroite avec la profondeur du déficit campimétrique, qui est un facteur confondant (393).

L'examen du fond d'œil est également un élément pouvant orienter le pronostic visuel. En effet, la présence d'une **atrophie optique** avancée, synonyme de compression chronique, est responsable de déficits persistants du champ visuel après chirurgie de décompression (386). L'intensité du **déficit campimétrique** préopératoire est également un facteur pronostique important, ainsi que la présence d'une **acuité visuelle conservée**, même si ce second facteur reste discuté (393,394). L'électrorétinogramme Pattern est également un bon outil pronostique, bien que moins facile d'accès (395). Parmar et al. (395) ont démontré qu'un **ratio N95/P50 anormal**, en relation avec l'état de fonctionnement des cellules ganglionnaires rétiniennes, était corrélé à une moins bonne récupération visuelle post-opératoire.

L'OCT tient une place de plus en plus importante dans l'évaluation de ces patients. La mesure du **RNFL** (retinal nerve fiber layer) et de l'**épaisseur des cellules ganglionnaires (GCL)**, qui sont des paramètres objectifs et reproductibles, permettent d'obtenir une analyse fine et quantitative du nombre d'axones des cellules ganglionnaires qui forment le nerf optique (396,397). Ils sont le reflet du retentissement de la compression optique. Les patients ayant un RNFL normal avant chirurgie ont une propension élevée à la récupération visuelle post décompression (396). La mesure de l'épaisseur du GCL, dont le déficit apparaît précocement, est également un facteur pronostique important à surveiller avant et après chirurgie (398). Yazgan et al. (399) ont récemment suggéré que le RNFL moyen ainsi que l'épaisseur maculaire globale seraient augmentés chez des sujets atteints d'acromégalie, comparés à des sujets sains. Ce paramètre ne fait pas l'objet d'un consensus dans la communauté scientifique (400), mais pourrait être à prendre en compte dans l'évaluation d'une atteinte compressive débutante chez certains patients.

## 4.2.7 Complications gastro-entérologiques

### 4.2.6.1. Complications coliques : polypes et cancer colorectal

#### 4.2.6.1.1. L'acromégalie : facteur de risque de cancer colorectal

Le cancer colorectal est un des cancers les plus fréquents dans la population française, avec environ 45 000 nouveaux cas par an (INCA 2017). Les patients acromégales sont depuis longtemps considérés à risque élevé de cancer colorectal, au même titre que les patients aux antécédents personnels de cancer colorectal, d'adénome colique (surtout si > 1 cm), d'antécédents familiaux au premier degré de cancer colorectal et d'adénome avancé, et les patients porteurs de maladies inflammatoires intestinales, surtout pancoliques, évoluant depuis plus de 10 ans. La population générale à partir de 50 ans est considérée à risque moyen et un dépistage par détection de sang dans les selles lui est proposé. Les patients avec polypose colique sont considérés à risque très élevé.

Les études initiales, le plus souvent monocentriques et rétrospectives, étaient discordantes. Certaines étaient en faveur d'un risque important (401–406) alors que d'autres non (407). Les études plus récentes (registres nationaux (408–410) et méta analyses (410,411)) ont montré une augmentation de l'incidence du cancer colorectal mais modérée de l'ordre de 2 fois celle de la population de référence, comme il est détaillé plus loin dans le paragraphe 4.2.8.1 (complications néoplasiques). Les caractéristiques des cancers (siège, statut MSI, aspects moléculaires) ne sont pas décrites dans la majorité des travaux. Ils seraient plus souvent situés dans le colon droit et le colon transverse.

#### 4.2.6.1.2. Les polypes dans l'acromégalie

Les cancers colorectaux sporadiques surviennent par transformation d'une lésion précancéreuse (« polype ») qui est soit un adénome classique (65 à 80% des cas) soit un adénome festonné sessile (20 à 35% des cas). Dans tous les cas ces lésions précancéreuses peuvent être détectées et réséquées lors de la coloscopie, ce qui diminue ainsi la mortalité par cancer colorectal (412).

La prévalence des polypes coliques chez les patients acromégales a été estimée dans le registre français de l'acromégalie entre 27 et 55% (311). Elle est comparable à celle de la population à risque moyen de cancer colorectal (20 à 40%) et cette prévalence augmente avec l'âge (311,404,407,411,413–415).

#### 4.2.6.1.3. La coloscopie chez les patients acromégales

La coloscopie est recommandée dans l'acromégalie mais l'âge de début du dépistage et son rythme de réalisation restent débattus (416). Il ne semble pas exister de facteur de risque identifiable pour proposer le moment de la première coloscopie (404), il est donc recommandé de réaliser la première coloscopie pour tout patient acromégale au moment du diagnostic (33) même si la découverte d'une lésion colique est rare avant 40 ans. Un suivi est ensuite recommandé. Le rythme de surveillance dépendra des constatations de la première coloscopie (un antécédent de polype augmente le risque de nouveau polype quel que soit le contrôle de l'acromégalie (311,404,417)). Les recommandations américaines (418) semblent les plus pragmatiques : tous les 10 ans si la coloscopie initiale est normale et l'IGF-I contrôlé sinon tous les 3 à 5 ans en fonction du nombre et de la taille des adénomes coliques mis en évidence à la coloscopie initiale. **Les recommandations de la Société Française d'Endocrinologie** rappelées dans le paragraphe 4.2.8.1 en sont assez proches.

Malgré les recommandations, les registres nationaux (France (311), Belgique (414), Espagne (17), USA (418)) montrent une réalisation non systématique de la coloscopie. Une explication possible est la difficulté de réalisation de la coloscopie chez les patients acromégales. En effet le colon du patient acromégale – classiquement « mégadolichocôlon » – est plus long (car l'IGF-I stimule la prolifération épithéliale colique (419)) et présente plus de boucles (420) et diverticules (421), ce qui double en moyenne la durée de l'examen (420,422) et expose au risque d'examen incomplet (jusqu'à 25 à 30 % des cas) par préparation de qualité insuffisante. Ainsi il est recommandé de réaliser une préparation plus soignée et donc plus importante (au minimum 6 litres de PEG avec une diète hydrique de 24 heures) et il est conseillé de réaliser l'examen par un médecin entraîné et pour certaines équipes avec un coloscope long (422,423).

Il semble donc important de s'assurer des critères de qualité de réalisation de la coloscopie en exigeant les données suivantes dans le compte rendu d'examen: qualité de préparation selon le score BPPS, visualisation du caecum (avec photographie à l'appui), modalité de résection du

polype.

Un coloscanner est recommandé en cas de coloscopie incomplète ou de refus de coloscopie.

#### **4.2.6.1.4. Modifications du transit intestinal**

Le temps de transit oro-caecal (424,425) et le temps de transit colique (424) est augmenté chez les patients acromégales en comparaison à des sujets témoins, et encore plus si ils sont traités par AS.

Un syndrome de pullulation microbienne, qui pourrait contribuer à des symptômes digestifs tels météorisme, flatulences, nausées, douleurs abdominales, est mis en évidence plus fréquemment chez les patients acromégales (45 % vs 3 % dans une population témoin) (425). Dans cette série un traitement par la rifaximine a amélioré le confort digestif chez 60 % des sujets.

#### **4.2.6.2. Complications gastro entérologiques des traitements de l'acromégalie**

Les principaux effets secondaires du traitement médical de l'acromégalie sont digestifs.

##### **4.2.6.2.1. Elévation des transaminases et hépatite**

La cytolysse hépatique n'est pas un effet secondaire fréquent pour les AS de première génération (octréotide, lanréotide) ni pour le pasiréotide (133).

En revanche, un traitement par pegvisomant s'accompagne souvent d'une augmentation des ASAT et ALAT : 38% des cas dans une large étude observationnelle récente (147). Mais seuls 3% des patients ont une cytolysse supérieure à 3 fois la normale, avec un arrêt de traitement pour ce motif chez seulement 0.4% des patients. Cette augmentation est la plupart du temps transitoire. Aucune survenue d'insuffisance hépatique n'a été rapportée. Cette augmentation peut parfois être due à une autre cause (notamment pathologie biliaire). Il est cependant suggéré de contrôler régulièrement les ASAT et ALAT lors d'un traitement par pegvisomant : contrôle mensuel pendant les 6 premiers mois, puis tous les 6 mois selon l'Endocrine Society (33). Des taux supérieurs à 3 fois la normale peuvent faire discuter l'arrêt de ce traitement.

En cas de traitement associant AS et pegvisomant, la réaction enzymatique hépatique est plutôt due à ce dernier produit (426).

##### **4.2.6.2.2. Lithiases biliaires**

L'apparition d'une boue vésiculaire (sludge) et/ou de lithiase biliaire est une complication fréquente du traitement par AS. Sa survenue est estimée entre 3 et 56% des patients sous ocréotide et lanréotide (environ 25% avec apparition d'une lithiase) (427), sans différence entre ces deux molécules. Cet effet secondaire est aussi présent sous pasiréotide, sans qu'une modification de la fréquence de survenue par rapport aux analogues de première génération ne soit affirmée (428).

Si la survenue de lithiases est fréquente, elles sont la plupart du temps asymptomatiques et nécessitent rarement une chirurgie (426). De ce fait, **le dépistage des complications vésiculaires par échographie n'est pas retenu en l'absence de symptomatologie.**

Un traitement par acide ursodesoxycholique peut faire diminuer ou disparaître une lithiase (429). Ce traitement n'a pas d'effet préventif (430).

Lors de l'arrêt du traitement par AS, une étude a suggéré une incidence élevée de survenue de colique hépatique ou de cholécystite (431). Une surveillance clinique semble donc nécessaire.

##### **4.2.6.2.3. Les Troubles digestifs : nausées, vomissements, diarrhées**

Les effets secondaires digestifs sous AS de première génération (lanréotide et ocréotide) et de 2e génération (pasiréotide) sont très fréquents : diarrhées (environ 40%), douleurs abdominales (environ 20%), nausées (environ 15%) et distension abdominale (environ 10%), mais d'intensité le plus souvent modérée (grade 3/4 <3%) (108,126,432,433). Un traitement symptomatique peut être proposé. Ces troubles sont possiblement secondaires à l'insuffisance pancréatique fonctionnelle induite par les AS et pourraient être diminués par les extraits pancréatiques (434). Les symptômes semblent diminuer avec la durée du traitement (435).

Les effets secondaires digestifs sous cabergoline (par stimulation directe des récepteurs dopaminergiques) sont fréquents (>1%) à très fréquents (>10%) pour les nausées/vomissements, dyspepsie, gastrite, douleurs abdominales et constipation. Un traitement symptomatique peut être proposé (436).

Le pegvisomant ne donne pas de troubles digestifs.

## 4.2.8 Complications métaboliques

### 4.2.7.1. Le diabète

#### 4.2.7.1.1. Epidémiologie. Mécanismes physiopathologiques

Les troubles du métabolisme du glucose (hyperglycémie à jeun, intolérance aux hydrates de carbone et diabète sucré) sont présents chez plus 50% des patients lors du diagnostic d'acromégalie et représentent la co-morbidité la plus fréquente (437). Chez l'acromégale, le risque de diabète est accru en cas d'antécédents familiaux de diabète, de sexe féminin, d'IMC et d'âge plus élevés. L'apparition du diabète est liée aussi au contrôle et à la durée d'évolution de l'acromégalie (437). La prévalence du diabète varie selon les études de 20% à 35% (12).

Les anomalies du métabolisme glucidique, au cours de l'acromégalie, sont liées à l'insulino-résistance induite par la GH. Si, de façon aiguë et transitoire, la GH a un effet insulino-like sur les métabolismes glucidique, lipidique et protéique, l'hypersécrétion chronique de GH favorise en revanche l'insulino-résistance via deux mécanismes : une lipolyse accrue entraînant une augmentation des acides gras libres et une diminution de la sensibilité hépatique à l'insuline favorisant la néoglucogénèse hépatique. En outre, la sécrétion d'adiponectine par le tissu adipeux est réduite alors que celle de la visfatine, adipokine pro-inflammatoire, est augmentée, ce qui contribue aussi à l'insulino-résistance. Dans l'acromégalie, l'IGF-I, qui a un effet favorisant sur l'insulinosensibilité, est augmenté, mais son action favorable est contrecarrée par les taux élevés de GH (438).

Notons que le diabète est un facteur prédictif important de l'activité de la maladie, de la mortalité et de la faible probabilité d'atteindre le contrôle de l'acromégalie. Le diabète acromégalique s'associe fréquemment à une hypertension qui en constitue un facteur de risque, à une lipolyse avec dyslipidémie et à une cardiopathie au moins infra-clinique. De plus les tumeurs malignes semblent plus fréquentes chez les patients acromégales diabétiques probablement du fait de l'effet conjugué de la GH et de l'insuline et de l'ancienneté souvent plus importante de la maladie.

#### 4.2.7.1.2. Diabète de l'acromégale : dépistage et prise en charge

Le diabète doit être dépisté chez tout acromégale non diabétique connu par une mesure de glycémie à jeun et éventuellement un dosage d'HbA1c. Si ces paramètres sont normaux, une hyperglycémie provoquée par voie orale (HPO) peut être utile, d'autant qu'elle est souvent pratiquée comme test diagnostique de l'hypersécrétion pathologique de GH. L'HPO sera réalisée systématiquement chez la femme enceinte acromégale non connue diabétique avant la grossesse (439). Par ailleurs, il faut savoir que les troubles du métabolisme glucidique perturbent l'interprétation des tests diagnostiques de l'acromégalie, notamment du test de freinage de la GH par l'HPO. Le dosage de l'IGF-I devient alors le premier test diagnostique, associé au cycle de GH qu'il faut interpréter en regard des glycémies.

Le traitement du diabète repose sur les agents hypoglycémisants et le contrôle de l'hypersécrétion de GH. **La stratégie thérapeutique est la même que chez des patients diabétiques de type 2 non acromégales.** Elle privilégie les thérapeutiques ciblant l'insulino-résistance, tels que la metformine en première intention et les inhibiteurs de DPP4 ou les analogues GLP1, bien qu'il n'existe pas d'études sur le sujet. Les inhibiteurs de SGLT2 apparaissent comme un choix moins favorable du fait du risque de cétoacidose. Cette recommandation est étayée par le fait que ces diabètes acromégaliques peuvent devenir insulino-péniques, et l'insulinothérapie reste une possibilité thérapeutique.

En l'absence de diabète au diagnostic, la glycémie à jeun et l'HbA1c devront être dosées tous les 6 mois chez un acromégale non contrôlé. Si un diabète est connu, la surveillance au long cours est la même que pour les autres formes de diabète.

#### 4.2.7.1.3. Effets des traitements de l'acromégalie sur le diabète

La correction de l'acromégalie quel que soit le traitement utilisé permettra de faire disparaître les anomalies du métabolisme glucidique directement secondaires à l'acromégalie. Cependant, les traitements médicamenteux somatostatinerigiques sont susceptibles d'induire une hyperglycémie voire un diabète. Les anomalies du métabolisme glucidique induites par les AS de première génération comme l'octréotide ou le lanréotide sont, en règle, mineures et les cas de diabètes induits sont rares. Cet effet est secondaire à une diminution modérée de l'insulinosécrétion compensée par une réduction parallèle du glucagon et de GH (440). En revanche, le pasiréotide

est à l'origine de très fréquentes hyperglycémies et de diabète. Les hyperglycémies sous pasiréotide, dont la fréquence se situe entre 57% et 73%, surviennent au cours des 3 premiers mois de traitement. Elles sont liées à une baisse de sécrétion de l'insuline secondaire à une diminution de la sécrétion de GLP-1 et de GIP ainsi qu'à un possible effet direct inhibiteur sur la cellule beta Langerhansienne (285). **Il est nécessaire de réaliser, chez tous les patients, un dosage de la glycémie à jeun et de l'HbA1c avant de débiter un traitement par pasiréotide puis de la glycémie à jeun une fois par mois au cours des 3 premiers mois de traitement ainsi qu'un dosage d'HbA1c tous les 3 mois** (441). Dans certains cas une auto-surveillance des glycémies capillaires pourra être initiée ou renforcée, en cas de diabète préexistant. Devant une HbA1c  $\geq$  7%, un traitement anti-diabétique sera initié avec une préférence pour un inhibiteur DPP4. En cas de réponse insuffisante, un traitement associant inhibiteur DPP4 + metformine ou agoniste GLP1 + metformine pourra être proposé.

Les agents dopaminergiques pourraient avoir un effet antidiabétique indépendamment de leur effet anti-somatotrope dans certaines acromégalies (442). Le pegvisomant est neutre sur le métabolisme glucidique (163).

#### 4.2.7.2. La stéatose

La stéatose est observée fréquemment dans l'acromégalie (61 à 83% en fonction des études et des modalités diagnostiques versus 25% dans la population générale) (443). Elle paraît favorisée par les troubles métaboliques associés (insulinorésistance, diabète) et par les modifications spécifiques du métabolisme hépatique des lipides liés à l'augmentation de la GH (444).

En raison de ses risques d'évolution vers une fibrose voire un carcinome hépatocellulaire, la stéatose devra être recherchée lors de la découverte de l'acromégalie. La recherche d'une élévation des transaminases, l'échographie hépatique sont les premiers tests de dépistage, et peuvent être complétés par le calcul des scores de fibrose (FIB4, Fibrotest...) et d'autres examens classiques (fibroscan élastographie [CAP (Controlled Attenuation Parameter) > 248 dB/m], biopsie hépatique) si nécessaire.

La stéatose nécessite la mise en place de règles hygiéno-diététiques en vue d'obtenir une réduction pondérale. Un traitement chirurgical ou par radiothérapie permet une amélioration significative de la stéatose dans les 6 mois (444). Les traitements médicaux ont un effet plus complexe, positif pour les AS, hétérogène pour la bromocriptine ; l'association pegvisomant-AS à demi-dose, est délétère, et corrélée à la dose de pegvisomant (443).

#### 4.2.7.3. Anomalies lipidiques

Une augmentation des triglycérides (>1,50 g/l) est observée chez 33% des patients acromégales et une baisse du HDL-cholestérol chez 17% des hommes et 62% des femmes (445). Le taux de LDL-C est en règle peu modifié mais une augmentation du nombre des LDL petites et denses est fréquente. Ces anomalies sont liées à l'insulino-résistance associée et à un effet propre de GH sur le métabolisme lipidique. Le bilan lipidique s'améliore significativement lorsque l'acromégalie est contrôlée.

#### 4.2.9 Complications néoplasiques

La surmortalité chez les patients acromégales fut rapportée dès 1970 (446), multipliée par deux à trois comparée à la population générale (447). Parmi les causes évoquées, l'incidence plus importante de certains cancers fut avancée, s'appuyant sur les propriétés protumorigène du système GH/IGF-I (448,449). Une revue ayant évalué 17 publications a montré en effet une prévalence des cancers chez les patients acromégales de 10,8% (4.8 à 21.3%), significativement plus élevée que dans la population générale (450). L'élévation significative du risque néoplasique par rapport à la population générale a également été démontrée dans une cohorte italienne de patients acromégales (409). En termes de mortalité, une méta-analyse récente rapporte un ratio de mortalité standardisée pour les décès (nombre de cas rapportés comparé au nombre de cas attendus) en rapport avec des causes néoplasiques de 1.37 (IC 95%; [1,11 - 1,68]) chez les patients acromégales, comparativement à la population générale (445). Toutefois, une étude danoise parue la même année ne confirmait pas cette élévation (410). Il est cependant important de noter que la plupart des études n'ont pas la puissance suffisante.

Il faut enfin souligner que les données épidémiologiques issues de registres nationaux suggèrent qu'un contrôle biochimique renforcé, tel qu'adopté ces dernières années, s'est traduit par une nette diminution de la surmortalité liée à l'acromégalie, le taux de mortalité rejoignant celui de la population générale (100,311).

#### 4.2.8.1. Polypes coliques et cancer du colon

Comme il est rappelé dans le paragraphe 4.2.6.1, les premières observations suggérant une association entre acromégalie et polypes coliques sont anciennes (451,452). Il est désormais établi que l'acromégalie s'accompagne d'un risque accru d'au moins un facteur 2 de développer des polypes coliques (348). Les données du registre français de l'acromégalie attestent ainsi, d'une prévalence de polypes coliques comprise entre 27 et 55% chez les patients acromégales (311). Près de deux tiers des patients sont susceptibles d'avoir plusieurs polypes au moment du diagnostic (453). Il s'agira pour la plupart de polypes adénomateux avec une dysplasie de bas grade, ou de polypes hyperplasiques.

Deux facteurs sont associés à la survenue ou à la récurrence de polypes coliques dans la population de patients acromégales : **1) la concentration d'IGF-I au moment du diagnostic** (qui reflète l'activité de la maladie) proportionnellement associée à un surrisque pour le patient de présenter des polypes lors de la première endoscopie (261), y compris après ajustement pour d'autres facteurs de risque de polypes (âge, indice de masse corporelle, tabac) (16). Cette corrélation, observée dans de nombreuses études, ne s'applique pas en revanche systématiquement pour les niveaux de GH. **2) La présence de polypes coliques lors de l'endoscopie initiale**, est un facteur prédictif majeur de récurrence pour le patient (454) et réciproquement, l'absence de polypes au diagnostic initial s'accompagne d'un risque moindre de développer des polypes lors du suivi ultérieur de la maladie. Les deux conditions "IGF-I non contrôlée" et "polypes coliques au diagnostic initial" se potentialisent et augmentent significativement le risque pour un patient acromégale de développer d'autres polypes coliques lors de son suivi. La durée de l'acromégalie active avant la mise en place d'un traitement efficace est également avancée comme étant un facteur de risque de développer des polypes coliques, avec toutefois des résultats contradictoires, certaines études appuyant cette hypothèse (453) mais pas d'autres (455).

Contrairement au surrisque de polype, celui concernant le développement d'un cancer colorectal dans l'acromégalie est moins évident. La prévalence estimée du cancer colique dans cette population est de 0,9 à 2,4%. Les résultats d'études cas témoin font état d'un surrisque de cancer du colon dans deux d'entre elles (403,404) avec des odds ratio respectifs de 4,9 (IC 95%, 1,1 - 22,4) et 13,5 (IC 95%, 3,1 - 75) mais pas dans deux autres (407,456). Une méta-analyse incluant 9 études endoscopiques cas-témoins rapportait un surrisque de cancer du colon dans la population acromégale de 4,4 (IC 95%, 1,5 - 12,4) (411). Enfin une étude du registre britannique a rapporté une surmortalité spécifique au cancer du colon 2,5 fois plus importante chez les patients acromégales comparativement à la population générale (408). Les résultats statistiques de ces études présentent des écarts-types de l'intervalle de confiance importants et doivent donc être interprétés avec prudence.

**Les recommandations** actuelles s'accordent à proposer de façon systématique une coloscopie au moment du diagnostic de l'acromégalie chez tout(e) patient(e) dont l'âge excède 40 ans. En deçà de cet âge, la situation est moins tranchée et devra tenir compte des facteurs de prédisposition personnelle du patient, modifiables et non-modifiables. Une étude retrouvait néanmoins près de 20% des patients avant 40 ans avec des polypes coliques (vs. 5% pour la population contrôle) (404). Les polypes hyperplasiques pouvant dégénérer dans un certain nombre de cas (457), la question du dépistage systématique mérite réellement d'être posée.

En pratique les recommandations émises par le consensus de la Société Française d'Endocrinologie en 2009 (457) restent donc d'actualité :

## Propositions pour le dépistage et le suivi des patients acromégales

### Examen coloscopique initial

Tout patient dont l'âge excède 40 ans au moment du diagnostic d'acromégalie. Le critère de l'âge (i.e. inférieur à 40 ans) reste discuté et doit tenir compte des facteurs de susceptibilité individuelle au cancer du côlon.

### Suivi :

- **Coloscopie à 3 ans** : si IGF-I élevée **et** polypes diagnostiqués au premier examen endoscopique
- **Coloscopie à 5 ans** : si absence de polypes à l'examen initial mais avec une IGF-I non contrôlée pour l'âge et le sexe **ou** si **polypes multiples (≥ 2)** à l'examen initial mais avec IGF-I normalisée pour âge et sexe
- **Suivi comparable à celui de la population générale** en cas d'IGF-I normalisée et d'absence de polypes au diagnostic initial.

### 4.2.8.2. Cancer de la thyroïde

La présence de récepteurs de l'IGF-I dans les tissus thyroïdiens normaux et néoplasiques chez l'homme est connue de longue date. Un excès prolongé de GH et IGF-I entraîne un effet mitogénique et anti-apoptotique sur les cellules des nodules thyroïdiens bénins et malins (406,458–460). L'IGF-I présente, par ailleurs, un effet indépendant de la TSH sur les processus de croissance thyroïdienne (461).

L'acromégalie est associée à une augmentation du volume thyroïdien et du risque de nodule thyroïdien. Dans les études multicentriques, environ 20 à 25% des patients présentent un goitre diffus (462,463) et la prévalence des nodules rapportés varie entre 43,2% à 75,6% selon les études dans une méta-analyse récente (464). Le nombre de nodules à la palpation est en corrélation avec la durée de la maladie (465). L'hyperthyroïdie est également fréquente et rapportée dans 3,5 à 26% des cas selon les séries (466) liée à un plus haut risque de nodule thyroïdien autonome parmi les patients présentant un goitre multinodulaire en comparaison à la population témoin (467).

Le cancer thyroïdien est l'un des plus fréquemment rencontrés dans l'acromégalie (408,468). Il est important de préciser que le sur-risque de cancer thyroïdien n'a été étudié que pour les cancers différenciés de la thyroïde. Bien que la prévalence du goitre et des nodules thyroïdiens soit plus élevée chez les patients acromégales que dans la population générale, l'augmentation de la prévalence du cancer de la thyroïde demeure controversée. Les études sont en effet la plupart du temps rétrospectives et les patients acromégales sont plus volontiers suivis sur le plan échographique (biais de surveillance), pouvant donc conduire à une augmentation du diagnostic de cancer thyroïdien dans cette population. Dans une méta-analyse récente, la prévalence du cancer thyroïdien chez les acromégales était égale à 4,3% (464). Le risque de cancer thyroïdien semble généralement augmenté comparé à des populations témoins (408) avec un odds ratio de 7,87 [2,82 ; 21,97] (464). Le type histologique le plus souvent retrouvé est le cancer papillaire (469) et le pronostic de ces cancers ne semble pas différent par rapport à la population générale (470). Peu de recommandations existent concernant le suivi thyroïdien. Un groupe a proposé un suivi échographique tous les 1 à 2 ans (471).

### Propositions pour le suivi thyroïdien des patients acromégales

- Une palpation thyroïdienne et un dosage de T4 et TSH sont recommandés une fois par an.
- En l'absence d'anomalies cliniques, une échographie cervicale sera proposée au diagnostic de l'acromégalie puis tous les 5 ans.
- Une cytoponction à l'aiguille fine sera réalisée en fonction des critères habituels (taille du nodule et classification EU-TIRADS) (472). L'élastographie semble avoir une importance limitée pour le diagnostic du cancer de la thyroïde chez les patients atteints d'acromégalie car les nodules thyroïdiens dans l'acromégalie apparaissent plus durs que dans la population générale sans signifier leur malignité (473). Les résultats cytologiques doivent être rapportés selon la classification Bethesda (474).

#### 4.2.8.3. Cancer du sein

Peu de publications sont disponibles et il faut noter des biais de sélection dans les études les plus anciennes. Des études cas témoins ont rapporté une augmentation significative du risque de cancer du sein chez des femmes acromégales en comparaison à un groupe témoin avec une prévalence pouvant atteindre 5,4% chez les femmes acromégales (475,476). Lorsque le risque de cancer du sein chez la patiente acromégale est comparé à celui de la population générale, certains retrouvent une augmentation modérée mais significative du cancer du sein chez les femmes acromégales (477). Cela n'a cependant pas été confirmé par la plupart des études (10,408,409,478–480). Une méta-analyse récente a montré une augmentation modérée du risque de cancer du sein (ratio standardisé de l'incidence de 1,6 (95% intervalle de confiance : 1,1-2,3) (410).

Aucune étude ne s'est intéressée de façon spécifique aux facteurs de risque de cancer du sein chez les patientes acromégales. Les antécédents familiaux de cancer et l'âge sont les seuls facteurs prédictifs de cancer indépendamment du primitif chez le patient acromégale. La durée de la maladie et le niveau d'IGF-I ne sont pas corrélés de manière significative dans ces analyses multivariées (311,409) même si cela avait été antérieurement suggéré par d'autres (408).

Aucune donnée n'est disponible dans la littérature concernant les éventuelles spécificités de prise en charge de ces cancers du sein chez les patientes acromégales par rapport à la population générale.

Au total, l'augmentation du risque de cancer du sein si elle existe paraît modeste chez la patiente acromégale.

Le dépistage du cancer du sein chez les patientes acromégales rejoint dans la littérature celui qui est recommandé dans la population générale.

#### **Propositions pour le suivi mammaire des patientes acromégales**

- Une palpation annuelle des seins est recommandée dès le diagnostic de l'acromégalie.
- Une mammographie systématique est proposée à partir de 50 ans ou plus précocement en cas de facteurs de risque associé au cancer du sein.
- Une mammographie tous les 2 ans est ensuite recommandée.

#### 4.2.8.4. Cancer des voies urinaires et de la prostate

Peu d'études ont évalué le risque de cancer des voies urinaires chez des patients acromégales. Des travaux suggèrent une augmentation modérée mais significative des cancers du rein et des voies urinaires chez les patients acromégales. Ainsi une étude cas-témoin a montré un ratio standardisé d'incidence de 3,2 (intervalle de confiance à 95% 1,6-5,5) (479). Une large étude multicentrique italienne avait également montré une augmentation du risque de cancer du rein de 2,9 (intervalle de confiance à 95% : 1,6-5,3 ;  $p < 0,001$ ) (409). Enfin, une métaanalyse portant sur 23 études a montré une augmentation modérée du risque de cancer des voies urinaires (ratio standardisé de l'incidence de 1,5 (95% intervalle de confiance : 1,0-2,3)) (410).

En ce qui concerne le cancer de la prostate, une seule étude a montré une élévation modérée de l'incidence des cancers de la prostate chez les patients acromégales comparé à une cohorte de référence avec un rapport des risques (« hazard ratio ») de 1,33 (95% CI 1,09-1,63;  $P=0,005$ ) (481), Cela n'a pas été confirmé dans une métaanalyse récente (410).

Aucune donnée n'est disponible dans la littérature concernant les éventuelles spécificités de prise en charge de ces cancers chez les patients acromégales par rapport à la population générale.

#### **Propositions pour le suivi urologique des patients acromégales**

A ce jour, il ne semble pas licite de proposer aux patients acromégales un dépistage et un suivi différent de celui proposé dans la population générale en ce qui concerne les cancers des voies urinaires et de la prostate.

Une attention particulière est cependant à apporter afin que ces patients bénéficient réellement du dépistage proposé dans la population générale. La moindre symptomatologie clinique et/ou la présence de facteurs de risque (tabagisme en particulier) doit orienter vers un dépistage plus rapproché.

## 4.2.10 Complications psychologiques et sociales

### 4.2.9.1. Chez l'adulte

#### Retentissement psychologique et prise en charge

L'acromégalie a bien souvent un retentissement psychologique important, que ce soit en raison :

- des *conséquences directes de l'excès d'hormone de croissance* : changements physiques (modifications du visage, des extrémités, hypersudation, prise de poids ...), fatigue chronique, limitation de la mobilité, douleurs (dos, articulations), troubles sexuels, impact sur la fertilité ;
- de *manifestations liées à la tumeur* hypophysaire : céphalées, rétrécissement du champ de la vision, déficits hypophysaires associés ;
- de *complications* de la maladie : cardiovasculaires, troubles de la vision, apnée du sommeil, diabète
- Des *effets indésirables des traitements* : troubles digestifs, somnolence, report d'un projet de grossesse
- Ou encore en raison de *l'errance diagnostique et de la situation d'incertitude* propre à certaines prises en charge thérapeutiques, qui peuvent générer de l'inquiétude chez le malade lui-même, en amont comme en aval de la prise en charge, mais aussi être à la source d'incompréhension et de conflits avec les proches (482).
- Dans certains cas, d'éléments de cancérophobie, ou les craintes liées au risque de caractère héréditaire possible de la maladie ou liées à un éventuel diagnostic génétique.
- Enfin, le fait de *vivre avec une maladie chronique* qui s'accompagne de complications potentiellement graves et d'effets secondaires des traitements parfois lourds entraîne souvent un sentiment d'angoisse. Cela conduit aussi parfois à un isolement progressif du fait des limitations physiques et de la diminution des activités sociales.

Au total, les retentissements physiques et psychologiques de l'acromégalie se traduisent par une détérioration de l'image et de l'estime de soi (483), ainsi que par des symptômes anxieux et plus rarement dépressifs (482).

Ils participent également à une moindre qualité de vie (360,484,485), et cette altération de la qualité de vie peut perdurer après normalisation des taux d'IGF-I (486).

Aussi un *soutien psychologique* est-il souvent nécessaire et trouvera sa pertinence en fonction des patients à différentes étapes de la prise en charge :

- Lors de l'annonce
- Au moment de la mise en place des traitements
- Au cours du suivi, surtout dans les cas de moindre efficacité des traitements, ainsi que dans les cas de déficits hypophysaires multiples consécutifs à la chirurgie.

L'intervention du/de la psychologue en milieu hospitalier, ou en externe est en général suffisante et le recours à un/une psychiatre rarement requis.

Une étude française a récemment confirmé l'importance des aidants sur la prise en charge des patients acromégales, et souligné les différences de perception de la maladie qui peuvent exister entre le patient et son entourage (Fourneaux et al, submitted).

#### Retentissement sur la vie professionnelle et la prise en charge sociale

L'acromégalie, même en rémission, peut avoir des répercussions sur la vie sociale et professionnelle des patients, pouvant aller d'un absentéisme important (nécessité par le suivi à l'hôpital, de nombreuses consultations, des examens), jusqu'à la cessation d'activité.

- Un *arrêt de travail* est souvent nécessaire lors de la prise en charge initiale et l'instauration des traitements (chirurgie notamment).
- Un *reclassement professionnel* ou une mise en *invalidité* peuvent être indispensables.

En cas d'impact sur la vie professionnelle, le patient peut être reconnu invalide si sa pathologie justifie une réduction de sa capacité de travail d'au moins 2/3 au quotidien. Ainsi, le patient peut obtenir le versement d'une pension d'invalidité afin de compenser la perte de salaire. Cette pension d'invalidité est attribuée à titre provisoire et par conséquent, peut être révisée, suspendue ou supprimée selon l'évolution de la situation du patient (487).

L'intervention de l'assistante sociale hospitalière, des services sociaux du domicile du patient, ou du médecin de travail peut être nécessaire.

- En cas d'incapacité permanente ou d'un besoin d'aménagement sur son parcours professionnel et/ou d'un soutien financier, le patient pourra être dirigé vers les *Maisons Départementales pour les Personnes Handicapées (MDPH)*.

La MDPH peut attribuer une Reconnaissance en Qualité de Travailleur Handicapé (RQTH) ainsi qu'une Allocation Adulte Handicapé (AAH). La RQTH va permettre de mettre en place des aménagements sur le lieu professionnel de la personne concernée ou de la reclasser dans un lieu professionnel davantage adapté à sa pathologie. L'AAH est une prestation permettant d'assurer un minimum de ressources. Cette aide est attribuée sous réserve de respecter des critères d'incapacité, d'âge, de résidence et de ressources (488).

#### **4.2.9.2. Chez l'enfant et l'adolescent**

##### **Retentissement psychologique et prise en charge**

- A la période adolescente, l'image de soi et l'estime de soi, déjà fragilisées par les remaniements pubertaires et psychiques, sont fortement dégradées par les déformations corporelles consécutives à la maladie.
- Le sentiment de différence avec l'autre favorise le retrait social. Le regard des autres souvent peu bienveillant et pouvant aller jusqu'aux moqueries, renforce cette auto-dévalorisation. On observe un repli sur soi, un retrait de la vie sociale.
- D'autres éléments dépressifs s'installent : tristesse, difficultés à établir des projets...
- Les codes sociaux tels que les vêtements sont impactés ; les jeunes patients ne trouvent pas à s'habiller comme leurs pairs. Les activités extra-scolaires et les sorties sont perturbées et freinées à cause de la fatigue et des douleurs
- L'environnement peut être source de malaise aussi : chaises et tables inadaptées à la taille...
- Les absences répétées perturbent la scolarité et attirent l'attention sur le jeune.
- L'accès à la sexualité est inhibé.
- la grande taille peut influencer le bien-être psychologique : une plus grande anxiété sociale est signalée chez les enfants plus grands que leurs pairs (489). Ils peuvent réussir dans certains sports; conduisant à une "discrimination positive", avantage qui peut être limité dans le temps ; entraînant secondairement une baisse de l'estime de soi et un risque de désadaptation psychologique

Un soutien psychologique précoce est important pour le jeune patient et pour sa famille également ; les parents se sentent impuissants pour soulager la douleur physique et psychique ; les fratries sont bien entendu impactées comme dans toutes les situations où la pathologie chronique est présente.

##### **Retentissement sur la scolarité et prise en charge sociale**

Dans le cas où l'enfant nécessite des aménagements sur son parcours scolaire et/ou un soutien financier auprès de sa famille, la MDPH peut attribuer une Allocation d'Education de l'Enfant Handicapé (AEEH). Celle-ci est une prestation destinée à compenser les frais d'éducation et de soins apportés à un enfant atteint de cette pathologie si elle est considérée comme un handicap. Cette aide est versée à la personne qui en assume la charge. Elle peut être complétée, dans certains cas, d'un complément d'allocation. Elle peut être attribuée sous condition de ressources et d'âge (l'enfant doit être âgé de moins de 20 ans). De plus, la MDPH assure un suivi de cet enfant à travers un projet de vie où certains aménagements jugés nécessaires peuvent être initiés (orientation en établissement spécialisé ou mise en place d'aide éducative ou aménagement de parcours scolaire).

## 5 Situations particulières

**Nombre d'études recensées** avec les mots clés Acromegaly AND Carney complex/McCune Albright /AIP/carcinoma /neuroendocrine/pregnancy/children :192

**Nombre de publications retenues : 78**

Auteurs	Objectif	Méthodologie Gradation	Populations techniques étudiées	et	Résultats commentaires	et
Adrian F. Daly, Maria A. Tichomirowa, Patrick Petrossians, Elina Heliövaara and All. J Clin Endocrinol Metab .2010Nov;95(11):E373-83. doi: 10.1210/jc.2009-2556.	Evaluer les caractéristiques cliniques thérapeutiques des adénomes hypophysaires AIPmut.	Grade C	96 patients présentant des adénomes germinaux d'AIPmut et de l'hypophyse et 232 témoins d'acromégalie AIPmut-négatifs correspondants.		Les adénomes hypophysaires AIPmut ont des caractéristiques cliniques qui peuvent avoir un impact négatif sur l'efficacité du traitement. La prédisposition à une maladie agressive chez les patients jeunes, souvent dans un cadre familial, suggère qu'un diagnostic plus précoce des adénomes hypophysaires AIPmut peut avoir une utilité clinique.	
Jérôme Bertherat, Anélia Horvath, Lionel Groussin, Sophie Grabar and All. J Clin Endocrinol Metab .2009Jun;94(6):208591 .doi:10.1210/jc.2008-2333.	Comprendre la fonction PRKAR1A et fournir des conseils et des soins préventifs.	Grade C	Un consortium transatlantique a étudié le génotype moléculaire et le phénotype clinique de 353 patients (221 femmes et 132 hommes, âgés de 34 ± 19 ans) porteurs d'une mutation PRKAR1A		La CNC est génétiquement et cliniquement hétérogène. Certaines tumeurs sont plus fréquentes, avec des mutations spécifiques fournissant une certaine corrélation génotype-phénotype pour les mutations <i>PRKAR1A</i> .	
Bruno Vergès, Françoise Boureille, Pierre Goudet, Arnaud Murat and All. J Clin Endocrinol Metab .2002Feb;87(2):45765. doi:10.1210/jcem.87.2.8145.	Analyser les données d'une large série de 324 patients MEN1 issus d'une étude multicentrique française et belge.	Etude comparative	324 patients MEN1 issus d'une étude multicentrique française et belge.		Notre étude, basée sur un large groupe de patients MEN1, montre que les adénomes hypophysaires surviennent dans 42% des cas et se caractérisent par une taille plus grande et une présentation plus agressive que sans MEN1.	

<p>Laure Cazabat, Rossella Libè, Karine Perlemoine, Fernande René-Corail and All. Eur J Endocrinol . 2007 Jul;157(1):1-8. doi: 10.1530/EJE-07-0181</p>	<p>Déterminer la prévalence des mutations <i>AIP</i> dans une large cohorte de patients atteints de tumeurs sécrétant de la GH apparemment sporadiques.</p>	<p>Grade C</p>	<p>Cent cinquante-quatre patients ont été inclus dans une cohorte prospective conçue pour étudier la prédisposition génétique aux tumeurs sécrétant de la GH avec 270 témoins.</p>	<p>Cette étude montre que l'âge et le gigantisme sont de simples caractéristiques cliniques qui peuvent aider à sélectionner les patients pour le dépistage des mutations. Il soutient également le rôle de l'AIP dans la tumorigenèse hypophysaire.</p>
<p>Stéphanie Espiard, Marie-Christine Vantighem, Guillaume Assié, Catherine Cardot-Bauters and All. J Clin Endocrinol Metab. 2020 Mar 1;105(3):dgaa002. doi:10.1210/clinem/dga a002.</p>	<p>Evaluer les manifestations et corrélations génotype-phénotype du complexe de Carney prospectivement</p>	<p>Etude multicentrique</p>	<p>Patients atteints de CNC, de maladie surrénalienne nodulaire pigmentée primaire (PPNAD) ou d'une mutation pathogène <i>PRKAR1A</i> ;</p>	<p>Cette étude souligne l'importance d'un suivi systématique des manifestations du CNC, notamment un dépistage semestriel du myxome cardiaque. Ce sont des résultats importants pour les recommandations pour la gestion à long terme des patients CNC.</p>
<p>T. Cuny, T. T. Mac, P. Romanet, H. Dufour, I. Morange, F. Albarel, A. Lagarde, and All. Pituitary .2019Oct;22(5):456-466.doi:10.1007/s11102-019-00974-8.</p>	<p>Rapporter le cas d'un patient qui a été diagnostiqué en concomitance avec le complexe de Carney.</p>	<p>Revue</p>	<p>Patient qui a été diagnostiqué en concomitance avec le complexe de Carney, en raison d'une nouvelle mutation dans <i>PRKAR1A</i> ((NM_002734.3: c.80_83del, p.(Ile27Lysfs * 101 dans l'exon 2), et l'acromégalie.</p>	<p>Bien qu'elle révèle rarement la CNC, l'acromégalie est diagnostiquée à un âge plus jeune dans ce contexte, avec une proportion plus élevée de microadénomes.</p>
<p>Laetitia Garby, Philippe Caron, Francine Claustrat, Philippe Chanson and All. J Clin Endocrinol Metab .2012Jun;97(6):2093104.doi:10.1210/jc.2011-2930.</p>	<p>Identifier et d'analyser rétrospectivement une grande série de 21 cas d'acromégalie provoqués par une sécrétion ectopique de GHRH</p>	<p>Grade C</p>	<p>Vingt et un patients âgés de 14 à 77 ans ont été identifiés dans 12 hôpitaux français. Le GHRH médian était de 548 (270–9779) ng / litre.</p>	<p>Le pronostic des tumeurs endocrines responsables de la sécrétion de GHRH semble relativement bon. Le test plasma GHRH est un outil précis pour le diagnostic et le suivi</p>
<p>Sosipatros A. Boikos, Constantine A. Stratakis. Pituitary . 2006;9(3):203-9. doi: 10.1007/s11102-006-0265-2.</p>	<p>Passe en revue les résultats cliniques liés au développement de tumeurs hypophysaires chez les patients atteints de CNC et fournit une mise à jour sur les modèles murins.</p>	<p>Revue</p>	<p>Des tumeurs hypophysaires ont été décrites chez un certain nombre de patients atteints de CNC</p>	<p>Notre compréhension de ces conditions se développe rapidement en raison de l'identification des gènes responsables et de la disponibilité de modèles de maladies murines</p>

<p>Laure Cazabat, Jérôme Bouligand, Sylvie Salenave, Michèle Bernier, Stephan Gaillard and All. J Clin Endocrinol Metab .2012Apr;97(4):E66370 .doi:10.1210/jc.2011-2291.</p>	<p>Etudier la prévalence des mutations germinales d' AIP dans une grande cohorte de patients présentant des adénomes hypophysaires apparemment sporadiques.</p>	<p>Grade C</p>	<p>443 patients atteints d'adénomes hypophysaires de tous histotypes, n'ayant pas d'antécédents familiaux d'adénomes hypophysaires ou de néoplasie endocrinienne multiple</p>	<p>Cette vaste étude prospective de cohorte confirme la très faible prévalence des mutations germinales de l' AIP chez les patients présentant des adénomes hypophysaires apparemment sporadiques</p>
<p>Thomas Cuny, Morgane Pertuit, Mona Sahnoun-Fathallah, Adrian Daly and All. Eur J Endocrinol. 2013 Mar 15;168(4):533-41.doi:10.1530/EJE-12-0763.</p>	<p>Evaluer la prévalence des anomalies génétiques AIP et MEN1 (mutations et grandes délétions génétiques)</p>	<p>Etude multicentrique</p>	<p>Jeunes patients (âge ≤ 30 ans) diagnostiqués avec un macroadénome sporadique et isolé, sans hypercalcémie et / ou lésions associées à MEN1.</p>	<p>Les mutations dans MEN1 peuvent être importantes chez les jeunes patients atteints de macroadénomes hypophysaires sporadiques isolés, en particulier PRL, et conjointement avec l'AIP, nous suggérons une analyse génétique de MEN1 dans une telle population.</p>
<p>Russell R. Lonser, Gautam U. Mehta, Bogdan A. Kindzelski, Abhik Ray-Chaudhury and All. Neurosurgery . 2017 May 1;80(5):780-786. doi:10.1227/NEU.00000000001384.</p>	<p>Analyser les résultats chez des patients CNC qui ont subi une chirurgie transsphénoïdale.</p>	<p>Grade C</p>	<p>Patients consécutifs CNC aux National Institutes of Health avec acromégalie et imagerie de preuves d'adénome (s) hypophysaire (s) ayant subi une résection transsphénoïdale de tumeur (s)</p>	<p>L' acromégalie associée à la CNC résulte d'une pathologie hypophysaire variable, y compris un seul adénome sécrétant de la GH ou plusieurs adénomes sécrétant de la GH et / ou une hypersécrétion de GH de l'hypophyse entourant plusieurs adénomes</p>
<p>Adrian F. Daly, Liliya Rostomyan, Daniela Betea, Jean-François Bonneville and All. Endocr Connect . 2019 Apr;8(4):367-377. doi: 10.1530/EC-19-0004.</p>	<p>Etudier deux AIPpatients atteints d'acromégalie à mutation positive présentant des macroadénomes invasifs et des résidus inopérables après neurochirurgie</p>	<p>Grade C</p>	<p>Deux AIPpatients atteints d'acromégalie à mutation positive présentant des macroadénomes invasifs</p>	<p>Le traitement à long terme par pasiréotide LAR peut être bénéfique chez certains patients atteints d'acromégalie positive à mutation AIP etrésistants à l'ASS de première génération.</p>

Pinaki Dutta, Kavita S. Reddy Ashutosh Rai, Anil K. Madugundu and All. J Clin Endocrinol Metab. 2019 Aug 1;104(8):3539-3544. doi:10.1210/jc.2019-00432.	Présenter le plus jeune patient connu avec un adénome hypophysaire lié à l' AIP .	Case report	Patient connu avec un adénome hypophysaire lié à l' AIP .	Le traitement multimodal par chirurgie, octréotide à action prolongée, radiothérapie, témozolomide, bevacizumab et pegvisomant peut contrôler les somatotropinomes génétiquement agressifs, d'origine infantile.
Claire Personnier, Laure Cazabat, Jérôme Bertherat, Stephan Gaillard and All. Horm Res Paediatr.2011;75(6):39 2-402. doi: 10.1159/000327831	Décrire les caractéristiques des somatotropinomes pédiatriques et évaluer les stratégies thérapeutiques sur la base d'une vaste revue de la littérature.	Revue	Cas pédiatrique de somatotropinome agressif avec une mutation AIP . Nous avons identifié 137 cas de somatotropinomes pédiatriques publiés entre 1981 et 2010,	Un pouvoir invasif et un volume tumoral plus élevés dans les somatotropinomes pédiatriques nécessitent des combinaisons de traitements complexes, qui produisent des résultats variables. Le pegvisomant est un médicament efficace dont l'utilité chez les enfants reste à déterminer.
Jacqueline Trouillas, Pascal Roy, Nathalie Sturm, Emmanuelle Dantony, Christine Cortet-Rudelli and All. Acta Neuropathol. 2013 Jul;126(1):123-35. doi:10.1007/s00401-013-1084-y.	Etudier la valeur pronostique d'une nouvelle classification clinicopathologique avec des grades basés sur l'invasion et la prolifération.	Etude multicentrique	410 patients qui ont été opérés d'une tumeur de l'hypophyse avec un suivi à long terme. Les 410 patients inclus ont été opérés entre 1987 et 2004 par voie transphénoïdale par neuf neurochirurgiens expérimentés (effectuant > 50 interventions chirurgicales transphénoïdiennes par an)	Cette nouvelle classification clinicopathologique facile à utiliser des tumeurs endocrines hypophysaires a démontré sa valeur pronostique en prédisant fortement la probabilité de rémission complète postopératoire ou de progression tumorale et pourrait ainsi aider les cliniciens à choisir la meilleure thérapie postopératoire.
Gérald Raverot, Emmanuelle Dantony, Julie Beauvy, Alexandre Vasiljevic, Sara Mikolasek and All. J Clin Endocrinol Metab. 2017 Sep 1;102(9):3368-3374. doi:10.1210/jc.2017-00773.	Tester la valeur de cette classification dans une cohorte de patients indépendante.	Grade C	Tous les patients ayant subi une chirurgie PitNET de 2007 à 2012 dans un seul centre ont été inclus.	Nos données suggèrent que la classification des PitNETs en cinq grades a une valeur pronostique pour prédire le comportement tumoral postopératoire et identifier les patients qui présentent un risque élevé de récurrence ou de progression précoces.

<p>Sarah Larkin, Raghava Reddy, Niki Karavitaki, Simon Cudlip, John Wass, Olaf Ansorge. Eur J Endocrinol. 2013 Mar 15;168(4):491-9. doi: 10.1530/EJE-12-0864.</p>	<p>Examiner la réponse au test de suppression d'octréotide (OST) en relation avec le modèle de granulation et la mutation dans GHR et GSP</p>	<p>Grade C</p>	<p>52 patients atteints d'adénome somatotrophique pathologiquement confirmé qui étaient naïfs de traitement médical et qui ont été présentés entre janvier 2001 et octobre</p>	<p>Le phénotype histologique de l'adénome, et non le génotype, correspond aux caractéristiques cliniques et biochimiques et à la réponse à l'OST. Les adénomes SG constituent un sous-type cliniquement plus défavorable mais ne sont pas associés aux mutations <i>GHR</i> dans notre série</p>
<p>Katja Kiseljak-Vassiliades, Nichole E. Carlson, Manuel T. Borges, B. K. Kleinschmidt-DeMasters and All. Endocrine. 2015 May;49(1):231-41. doi:10.1007/s12020-014-0383-y.</p>	<p>Examiner notre propre expérience institutionnelle avec les adénomes de GH et de corrélérer la façon dont le sous-type était lié aux paramètres cliniques ainsi que la réponse à la chirurgie et aux thérapies médicales</p>	<p>Grade C</p>	<p>101 patients acromégaliques opérés par un seul neurochirurgien a été effectué.</p>	<p>Le sous-typage tumoral de la GH histologique implique un phénotype clinique et un comportement biologique différents, et fournit une signification pronostique pour la réussite chirurgicale et la réponse aux thérapies médicales.</p>
<p>Ozgur Mete, Karen Gomez-Hernandez, Walter Kucharczyk, Rowena Ridout, Gelareh Zadeh and All. Mod Pathol .2016Feb;29(2):13142. doi:10.1038/modpathol.2015.151.</p>	<p>Examiner les caractéristiques cliniques, biochimiques, radiologiques, immunohistochimiques et ultrastructurales de 31 adénomes silencieux de sous-type 3</p>	<p>Grade C</p>	<p>31 adénomes silencieux de sous-type 3 pour clarifier leur origine cellulaire</p>	<p>Nos résultats plaident contre l'utilisation de la nomenclature «silencieuse» pour ces tumeurs. Pour mieux refléter les caractéristiques de ces tumeurs, nous proposons de les classer comme «adénomes de lignée Pit-1 peu différenciés»</p>
<p>Laura Chinezu, Alexandre Vasiljevic, Jacqueline Trouillas, Marion Lapoirie, Emmanuel Jouanneau, Gérald Raverot. Eur J Endocrinol. 2017 Feb;176(2):195-201. doi: 10.1530/EJE-16-0738.</p>	<p>Mener une étude rétrospective comparative de 21 tumeurs somatotrophiques chez des patients ne présentant pas de signes cliniques et hormonaux d'acromégalie et de 59 tumeurs somatotrophiques chez des patients atteints d'acromégalie hormonale (FSH/LH)</p>	<p>Grade</p>	<p>Vingt et une tumeurs somatotrophiques silencieuses ont été comparées à 59 tumeurs somatotrophiques avec acromégalie .Les tumeurs de chaque groupe ont été classées en GH et plurihormonal (GH/prolactine (PRL)/±hormone de stimulation des thyroïdes (TSH)) et en types à granulation dense (DG) et à</p>	<p>Les tumeurs somatotrophiques silencieuses ne sont pas rares. Leur diagnostic pathologique nécessite l'immunodétection de la GH et du Pit-1</p>

			granulation épars (SG)	
Marco Losa, Fausto Bogazzi, Salvo Cannavo, Filippo Ceccato, Lorenzo Curtò and All. J Neurooncol. 2016 Feb;126(3):519-25. doi:10.1007/s11060-015-1991-y.	Rapporter une étude par sondage auprès de patients italiens traités au témozolomide en raison d'un adénome hypophysaire agressif ou d'un carcinome résistant aux thérapies standard	Grade C	Patients italiens traités au témozolomide en raison d'un adénome hypophysaire agressif ou d'un carcinome résistant aux thérapies standard.	Le témozolomide est une option thérapeutique efficace supplémentaire pour le traitement des tumeurs hypophysaires agressives. Le médicament est bien toléré et provoque peu d'effets indésirables graves
Ann McCormack, Olaf M. Dekkers, Stephan Petersenn, Vera Popovic, Jacqueline Trouillas, Gerald Raverot, Pia Burman. Eur J Endocrinol. 2018 Mar;178(3):265-276. doi: 10.1530/EJE-17-0933.	Recueillir des données sur les résultats dans une large cohorte de patients atteints de tumeurs hypophysaires agressives (APT) / carcinomes (PC) et signaler spécifiquement les effets du traitement au témozolomide (TMZ)	Grade C	Cohorte de patients atteints de tumeurs hypophysaires agressives (APT) / carcinomes (PC).	Cette enquête confirme que TMZ est établi comme traitement chimiothérapeutique de première ligne de l'APT / PC. Des tumeurs fonctionnantes cliniquement, une faible MGMT et une radiothérapie concomitante ont été associées à une meilleure réponse
Fernando Santos-Pinheiro, Marta Penas-Prado, Carlos Kamiya-Matsuoka, Steven G. Waguespack, Anita Mahajan and All. Eur J Endocrinol .2019Oct;181(4):39740 7. doi:10.1530/EJE-18-0795.	Décrire une expérience multidisciplinaire monocentrique dans la gestion des patients PC sur une période de 22 ans et passons en revue les séries PC publiées précédemment.	Grade C	Patients atteints de carcinomes hypophysaire ( PC) . Dix-sept patients ont été identifiés .	La gestion des PC bénéficie de soins multidisciplinaires et d'une thérapie multimodale. Les régimes à base de TMZ étaient associés à des taux de survie élevés et à une longue maîtrise de la maladie.

<p>Christian P. Miermeister, Stephan Petersenn, Michael Buchfelder, Rudolf Fahlbusch, Dieter K. Lüdecke and All. Acta Neuropathol Commun . 2015 Aug 19;3:50. doi:10.1186/s40478-015-0229-8.</p>	<p>Analyser l'impact des quatre paramètres individuels (invasivité, indice Ki67, p53, indice mitotique) sur la sélectivité pour différencier les deux sous-types d'adénomes.</p>	<p>Grade C</p>	<p>Cohorte représentative d'adénomes hypophysaires typiques et d'APA sélectionnés dans le registre allemand des tumeurs hypophysaires. Sur les 308 patients inclus dans l'étude, 98 ont été diagnostiqués comme APA (incidence 2,9%) et 10 patients souffraient d'un carcinome hypophysaire (incidence 0,2%).</p>	<p>Nous présentons ici une proposition de rectification de la classification OMS actuelle des tumeurs hypophysaires décrivant un marqueur supplémentaire pour le TPA et des valeurs seuils spécifiques pour p53 et l'indice mitotique.</p>
<p>Mirela Diana Ilie , Hélène Lasolle, Gérald Raverot. J Clin Med. 2019 Jul 25;8(8):1107. doi: 10.3390/jcm8081107.</p>	<p>Présenter les cas cliniques disponibles publiés dans la littérature pour chacun de ces traitements</p>	<p>Revue</p>	<p>Un sous-ensemble de tumeurs neuroendocrines hypophysaires (PitNET) a un comportement agressif, montrant une résistance au traitement et / ou aux récurrences multiples malgré l'utilisation optimale des thérapies standard (chirurgie, traitements médicaux conventionnels et radiothérapie).</p>	<p>L'amélioration de ces thérapies et le développement d'autres thérapies nouvelles, leur utilisation dans la médecine personnalisée et une meilleure compréhension des thérapies combinées, permettront, espérons-le, d'obtenir de meilleurs résultats pour les patients porteurs de PitNET agressifs.</p>
<p>Andrew L. Lin, Philip Jonsson, Viviane Tabar, T. Jonathan Yang, John Cuaron and All. J Clin Endocrinol Metab . 2018 Oct 1;103(10):3925-3930. doi: 10.1210/jc.2018-01347.</p>	<p>Rapporter un patient avec un carcinome hypophysaire agressif sécrétant de l'ACTH avec sellar, une atteinte durale contiguë et des métastases hépatiques</p>	<p>Case report</p>	<p>Une femme de 35 ans s'est présentée avec un adénome hypophysaire agressif sécrétant de l'ACTH qui a initialement répondu au témozolomide et à la capécitabine concomitants avant de métastaser le foie</p>	<p>Le traitement combiné avec l'ipilimumab et le nivolumab peut être un traitement efficace dans le carcinome hypophysaire.</p>

<p>Stephen Lim, Hrayr Shahinian, Menahem M. Maya, William Yong, Anthony P. Heaney. Lancet Oncol . 2006 Jun;7(6):518-20.doi:10.1016/S1470-2045(06)70728-8.</p>	<p>Rapporter un cas de carcinome hypophysaire traité au témozolomide.</p>	<p>Case report</p>	<p>Un homme de 72 ans avec un microprolactinome connu</p>	<p>L'utilisation du témozolomide chez un patient atteint de carcinome hypophysaire, conduisant à une amélioration clinique substantielle, au retour de la prolactine sérique à des concentrations presque saines et à la quasi-disparition radiologique de la tumeur métastatique.</p>
<p>Philippe Chanson, Magaly Vialon, Philippe Caron. Expert Rev Endocrinol Metab . 2019Mar;14(2):85-96.doi:10.1080/17446651.2019.1571909.</p>	<p>Décrire les cas d'acromégalie chez les femmes enceintes</p>	<p>Revue</p>	<p>Patientes atteintes d'acromégalie, grossesse</p>	<p>Une surveillance étroite des manifestations cliniques et de l'imagerie est nécessaire pendant la grossesse dans ces cas. Dans les rares cas d'agrandissement tumoral symptomatique pendant la grossesse.</p>
<p>Michaël Grynberg, Sylvie Salenave, Jacques Young, Philippe Chanson. J Clin Endocrinol Metab. 2010 Oct;95(10):4518-25. doi:10.1210/jc.2009-2815.</p>	<p>Analyser les causes de la dysfonction ovarienne dans une grande série de patients atteints d'acromégalie suivis dans un seul centre.</p>	<p>Grade C</p>	<p>Patientes atteintes d'acromégalie , fonctions gonadiques</p>	<p>Le dysfonctionnement gonadique est très fréquent chez les femmes préménopausées souffrant d'acromégalie. Les causes potentielles incluent l'effet lactogénique de la prolactine, de la GH ou des deux sur l'axe gonadotrope.</p>
<p>Sema Ciftci Dogansen, Seher Tanrikulu, Gulsah Yenidunya Yalin, Sema Yarman. Endocrine .2018Apr;60(1):167-174. doi: 10.1007/s12020-018-1540-5.</p>	<p>Évaluer les fonctions gonadiques et les facteurs associés chez les patientes présentant une acromégalie au moment du diagnostic, l'évolution des dysfonctions gonadiques et des grossesses au cours de la période de suivi</p>	<p>Grade C</p>	<p>Patientes atteintes d'acromégalie , fonctions gonadiques</p>	<p>Les facteurs les plus importants affectant les fonctions gonadiques, à l'exception de l'hypogonadisme central, sont l'hyperprolactinémie et la durée de la période indolente avant le diagnostic d'acromégalie</p>

<p>Julio Abucham, Marcello D. Bronstein, Monike L. Dias. Eur J Endocrinol . 2017 Jul;177(1):R1-R12. doi: 10.1530/EJE-16-1059.</p>	<p>Revoir notre compréhension actuelle de l'interaction complexe entre l'acromégalie et la grossesse avec un accent particulier sur les aspects pratiques du diagnostic, l'évaluation et le traitement.</p>	<p>Revue</p>	<p>Patientes atteintes d'acromégalie , grossesse</p>	<p>L'exposition à des médicaments (analogues de la somatostatine) au début ou pendant toute la grossesse peut augmenter les chances d'avoir un poids inférieur à la naissance. Les maladies agressives sont rares et peuvent nécessiter des décisions individuelles telles qu'une intervention chirurgicale ou un traitement médicamenteux pendant la grossesse ou l'allaitement.</p>
<p>Philippe Caron, Stephanie Broussaud, Jerome Bertherat, Françoise Borson-Chazot and All. J Clin Endocrinol Metab .2010Oct;95(10):4680-7. doi: 10.1210/jc.2009-2331.</p>	<p>Examiner les résultats de 59 grossesses chez 46 femmes acromégaliques, en nous concentrant sur les conséquences maternelles et fœtales de l'hypersécrétion de GH / IGF-I,</p>	<p>Etude multicentrique</p>	<p>Patientes atteintes d'acromégalie , grossesse</p>	<p>Les conclusions suivantes ont été tirées: 1) la grossesse chez les femmes atteintes d'acromégalie active ou non contrôlée peut être associée à un risque accru de diabète gestationnel et d'hypertension gravidique; 2) la grossesse est parfois associée à une hypertrophie symptomatique des macro-adénomes hypophysaires sécrétant de la GH;</p>
<p>R. S. Jallad, I. Shimon, M. Fraenkel, V. Medvedovsky and All. Clin Endocrinol (Oxf).2018Jun;88(6):89-93. doi:10.1111/cen.13599.</p>	<p>Évaluer l'issue des grossesses dans une large cohorte de femmes atteintes d'acromégalie.</p>	<p>Grade C</p>	<p>Patientes atteintes d'acromégalie , grossesse</p>	<p>Notre étude confirme l'impact de la gestation sur les niveaux d'IGF - 1. Cependant, cela indique également que l'acromégalie comporte toujours un risque accru d'aggravation des comorbidités, en particulier chez les patients non contrôlés.</p>
<p>Magaly Vialon, Solange Grunenwald, Céline Mouly, Delphine Vezzosi and All. Clin Endocrinol (Oxf). 2019 Dec;91(6):805-809. doi:10.1111/cen.14097.</p>	<p>Evaluer la prévalence de la GD chez les femmes acromégaliques soumises à un dépistage systématique de la GD, puis de comparer les femmes avec ou sans GD.</p>	<p>Grade C</p>	<p>Patientes atteintes d'acromégalie , grossesse</p>	<p>La prévalence de la GD chez nos femmes est plus élevée que celle rapportée dans la littérature, résultant probablement du dépistage systématique de la GD et de l'âge des femmes</p>

Argumentaire PNDS Acromégalie

<p>Ozlem Haliloglu, Burak Dogangun, Bahar Ozcabi, Hanife Ugur Kural and All. Pituitary .2016Aug;19(4):3918.d oi:10.1007/s11102-016-0717-2.</p>	<p>Déterminer l'état physique et les scores d'intelligence des enfants de mères acromégaliques et les comparer avec ceux d'enfants de mères sans acromégalie.</p>	<p>Grade C</p>	<p>Patientes atteintes d'acromégalie, grossesse , enfants</p>	<p>Les grossesses en acromégalie semblent être sans incident et l'état de santé général et les scores de QI des enfants de femmes avec et sans acromégalie ont été trouvés similaires.</p>
<p>Mikkel Andreassen , Anders Juul, Ulla Feldt-Rasmussen, Niels Jørgensen. Pituitary. 2020 Apr;23(2):160-166. doi:10.1007/s11102-019-01018-x.</p>	<p>Les variables du sperme et les concentrations d'hormones ont été comparées à celles de dix hommes hypogonadiques non acromégaliques</p>	<p>Grade C</p>	<p>Patients acromégaliques hypogonadiques non contrôlés</p>	<p>Malgré une hypoandrogénie sévère, les patients acromégaliques avaient une qualité de sperme similaire à celle des témoins sains en fonction de la détermination du nombre de spermatozoïdes progressivement mobiles.</p>
<p>Emilia Sbardella, Carlotta Pozza, Andrea M. Isidori, Ashley B. Grossman. Eur J Endocrinol. 2019 Oct;181(4):R155-R171. doi: 10.1530/EJE-19-0298.</p>	<p>Fournir une évaluation à jour de la période de transition pour évaluer les besoins spécifiques des adolescents atteints d'hypophyse chronique afin d'optimiser leur prise en charge.</p>	<p>Revue</p>	<p>Revue de la littérature sur l'étiologie les manifestations cliniques, les stratégies de traitement du déficit en GH (GHD), l'hypogonadisme hypogonadotrophique (HH) chez les adolescents de sexe masculin et féminin</p>	<p>Des changements spécifiques se produisent dans la fonction hypophysaire pendant la période de transition. Une approche holistique comprenant une discussion des préoccupations des patients et un soutien émotionnel devrait constituer un élément clé de la gestion des troubles de l'hypophyse à l'adolescence</p>
<p>Sabine Malivoir, Carine Courtillot, Anne Bachelot, Zeina Chakhtoura and All. Presse Med .2016May;45(5):e119-29. doi: 10.1016/j.lpm.2015.10.025.</p>	<p>Contribuer à mieux définir la transition des patients, porteurs de pathologies endocriniennes chroniques des services de pédiatrie vers les services d'adultes.</p>	<p>Grade C</p>	<p>Ce programme s'appuie sur les mouvements psychiques propres à l'adolescence. Des séances de groupe sont proposées lors d'une première journée puis à distance des entretiens individuels.</p>	<p>Il reste des progrès à réaliser quant à l'organisation de ce programme d'ETP et en particulier sur les modalités d'inclusion des jeunes patients dans ce programme transition.</p>

<p>G. S. Conway, M. Szarras-Czapnik, K. Racz, A. Keller and All. Eur J Endocrinol .2009Jun;160(6):899-907. doi: 10.1530/EJE-08-0436.</p>	<p>Analyser l'impact du traitement de la GH sur l'os chez les jeunes adultes atteints de GHD.</p>	<p>Etude clinique</p>	<p>Cohorte de jeunes adultes (18-25 ans; n = 160) atteints de GHD sévère traités par GH</p>	<p>Chez les jeunes adultes traités pour un GHD de l'enfance, il existe un effet bénéfique de la poursuite du traitement à la GH sur la DMO à l'âge adulte. Vingt-quatre mois de traitement par GH chez ces jeunes adultes ont été associés à une augmentation estimée de 3,5% plus élevée de la DMO de la colonne lombaire par rapport aux témoins.</p>
<p>Carine Courtillot, Roselyne Baudoin, Tatiana Du Souich, Lucile Saatdjian and All. Eur J Endocrinol. 2013 Oct 1;169(5):587-96.doi:10.1530/EJE-13-0572.</p>	<p>Analyser leur prise en charge clinique et d'étudier l'état métabolique et osseux en relation avec le GHD et les autres déficits hypophysaires</p>	<p>Grade C</p>	<p>Cohorte sur 112 adultes CO-GHD consécutifs transférés dans notre unité</p>	<p>Cette étude soulève des inquiétudes quant à l'arrêt du traitement substitutif à la GH en pédiatrie chez les patients atteints de GHD sévèrement persistants et à la dose souvent insuffisante de GH dans le traitement des patients adultes.</p>
<p>Le Roux E, Menesguen F, Tejedor I, Popelier M, Halbron M, Faucher P, Malivoir S, Pinto G, Léger J, Hatem S, Polak M, Poitou C, Touraine P. Endocr Connect . 2021 Jan;10(1):21-28. doi:10.1530/EC-20-0520.</p>	<p>Analyser la mise en œuvre, dans une cohorte initiale de patients, d'un nouveau programme de transition vers les soins aux adultes basé sur une approche de gestion de cas.</p>	<p>Garde C</p>	<p>Les patients atteints de la maladie endocrinienne ou métabolique diagnostiquée pendant l'enfance et transférés vers les soins pour adultes ont été inclus. Etude longitudinale de l'approche de gestion de la transition</p>	<p>la cohorte TRANSEND montre que la prise en charge des patients à l'arrivée dans le service de soins pour adultes améliore la satisfaction du suivi après le transfert de la pédiatrie : 88 % bénéficient d'un suivi régulier et seuls 4 patients sur 500 sont confirmés comme perdus de vue.L'obtention de ces résultats a nécessité un déploiement important de ressources : près de 10 000 actions de gestion de cas ont été réalisées pour l'ensemble de la cohorte.</p>

## 5.1 Formes génétiques

### 5.1.1 Particularités diagnostiques et évolutives

L'acromégalie liée à un syndrome de prédisposition génétique survient à un âge plus jeune que l'acromégalie sporadique (60,490,491). La répartition des sexes semble identique dans la **Néoplasie Endocrinienne Multiple de type 1 (NEM1)** et le complexe de Carney mais l'acromégalie est plus souvent observée chez les hommes avec mutation germinale d'*AIP* que dans les adénomes sporadiques (490,492) et X-LAG a une prédominance féminine (493,494).

Dans les syndromes de prédisposition tumorale multiple que sont la NEM1 et le **complexe de Carney**, l'acromégalie est en général diagnostiquée après d'autres manifestations de la maladie génétique (66,495,496). Du fait de la survenue plus précoce de l'acromégalie dans les causes génétiques, les adénomes somatotropes liés aux mutations d'*AIP* peuvent être une cause fréquente d'acromégalo-gigantisme. Les formes d'acromégalogigantisme de survenue le plus précoce peuvent correspondre au syndrome X-LAG (493,494); ceci est possible mais plus rare dans la NEM1 et le complexe de Carney (53).

Dans la NEM1 tous les types d'adénomes hypophysaires peuvent s'observer et les adénomes somatotropes représentent la même proportion (environ 1/10) de l'ensemble des adénomes hypophysaires que celle observée dans les adénomes sporadiques (60). Une particularité de l'acromégalie dans la NEM1 est la possibilité qu'elle soit causée par une tumeur neuroendocrine ectopique sécrétrice de GHRH, principalement pancréatique, plus rarement bronchique (22). Bien que rare ce diagnostic ne devra pas être négligé chez un patient ne présentant pas de tumeur hypophysaire clairement individualisée ou présentant un autre type d'adénome hypophysaire. Cette dernière possibilité est d'autant plus délicate que plusieurs adénomes hypophysaires peuvent se voir, dans la NEM 1, même si cette association est peu fréquente. Dans le complexe de Carney les adénomes somatotropes ou lacto-somatotropes sont pratiquement les seuls adénomes hypophysaires diagnostiqués (497). Dans les adénomes hypophysaires liés aux mutations germinales d'*AIP* les adénomes somatotropes et lactotropes représentent plus de 80-90% des adénomes hypophysaires, les adénomes corticotropes ou non sécrétants étant beaucoup plus rares (62,498). Sur le plan histologique des adénomes mixtes GH et PRL peuvent s'observer dans les trois syndromes de prédisposition.

Dans la NEM 1 et les mutations d'*AIP* les adénomes somatotropes sont presque exclusivement des macroadénomes et sont souvent invasifs au moment du diagnostic (60,490). De ce fait les signes cliniques en rapport avec le volume tumoral semblent plus fréquents que dans les adénomes sporadiques. Dans le complexe de Carney, une hyperplasie somatotrope et un, voire des, micro-adénomes somatotropes ou lacto-somatotropes semblent souvent coexister, les macroadénomes étant moins fréquents (499). L'acromégalie est observée dans 10 à 15 % des patients présentant un complexe de Carney mais des anomalies de la dynamique de la sécrétion de GH sont beaucoup plus souvent observées (496).

En terme d'évolution, les résultats à long terme semblent moins bons dans la NEM1 et les mutations d'*AIP* que dans l'acromégalie sporadiques sur le plan hormonal et tumoral (60,490). Il est plus difficile d'avoir une idée dans le complexe de Carney du fait du nombre limité de cas avec suivi rapportés. Même si une première chirurgie hypophysaire semble pratiquée dans les séries de la littérature avec la même fréquence dans les causes génétiques que dans les adénomes sporadiques la réalisation d'une deuxième chirurgie semble plus fréquente chez les patients ayant une mutation d'*AIP* (490).

**Le syndrome de McCune-Albright** associe la triade dysplasie fibreuse polyostéotique, taches café-au-lait et endocrinopathies hypersécrétantes. Ce syndrome est caractérisé par l'hyperfonctionnement autonome de cellules actives par le système de l'adénylate cyclase qui catalyse la production d'AMP cyclique, expliquant la possibilité de retentissements endocriniens variés (puberté précoce, syndrome de Cushing, hyperthyroïdie, acromégalie) (500–502). L'acromégalie touche 20 à 30% des patients porteurs de ce syndrome (502). Le diagnostic est fait généralement à l'âge adulte, parfois retardé par les malformations osseuses propres à la dysplasie fibreuse. L'acromégalie est en règle associée à une dysplasie fibreuse de la base du crâne qui complique l'abord chirurgical. Ceci justifie un dosage régulier d'IGF-1 chez tout patient porteur de ce syndrome, particulièrement avec atteinte de la base du crâne. Un risque de transformation maligne des lésions osseuses pourrait être favorisé par la radiothérapie.

### 5.1.2 Particularités dans le traitement (conduisant à modifier l'algorithme chirurgical, médical et/ou radiothérapie)

La chirurgie hypophysaire reste le premier traitement à discuter dans l'acromégalie de cause génétique. Cependant la décision doit être intégrée à l'histoire du patient, les co-morbidités déjà présentes en rapport avec son syndrome de prédisposition et son histoire médicale antérieure. Plus que jamais la discussion doit être multidisciplinaire.

Le fréquent caractère invasif chez les patients NEM1 et les patients avec mutations d'*AIP* laisse cependant souvent présager un résultat insuffisant ce qui pourra en fonction du volume tumoral et

du risque visuel faire discuter un traitement médical en première intention. Dans le complexe de Carney, la possibilité d'une hyperplasie somatotrope ou d'adénomes multiples pouvant à l'imagerie par IRM engendrer des images d'interprétation délicate devra être prise en compte comme un facteur pouvant limiter le succès chirurgical (503).

Après échec de la chirurgie, ou en première intention lorsque celle-ci n'est pas retenue après discussion multidisciplinaire, le traitement médical par AS sera discuté, ce d'autant plus que le volume tumoral ou le caractère invasif est une préoccupation. La résistance aux AS semble plus fréquente chez les patients avec mutation d'*AIP* que dans les adénomes sporadiques, et une meilleure réponse hormonale et tumorale au pasiréotide a pu être observée dans des cas isolés (490,504). Enfin les antagonistes de la GH (pegvisomant) se discuteront sur la même base que dans l'acromégalie sporadique même si, là aussi, une moins bonne réponse que dans les adénomes sporadiques a été observée chez certains patients pédiatriques mutés *AIP* (505). La littérature ne permet pas de se faire une idée de la réponse aux agonistes dopaminergiques dans les causes génétiques d'acromégalie.

Enfin la radiothérapie se discutera après chirurgie et échec des traitements médicaux, ce d'autant plus que la tumeur hypophysaire sera agressive. L'analyse de la littérature rapporte une tendance à un usage plus fréquent de la radiothérapie chez les acromégales présentant une mutation de *NEM1* ou d'*AIP* (60,490). Il est très probable que ceci s'explique par la plus grande fréquence de macroadénome invasifs sur ce terrain. Bien que le terrain génétique puisse faire poser la question du risque de tumeurs radio-induites ceci ne semble pas avoir été rapporté de façon significative et ne peut être considéré comme une contre-indication dans des situations non contrôlables par la chirurgie et le traitement médical. Le temozolomide (Témodal®) a pu être proposé dans des cas d'adénomes agressifs (506).

Dans le syndrome de McCune Albright, les éléments cités plus haut justifient de privilégier un traitement médical, même si ces patients répondent moins bien aux AS, nécessitant alors le recours au pegvisomant (502). Les risques et bénéfices de la radiothérapie dans cette situation restent discutés (507).

Enfin le suivi à long terme de l'acromégalie génétique est important du fait du moins bon résultat thérapeutique suggéré par les travaux rétrospectifs et de la possibilité de survenue d'une autre tumeur hypophysaire sur ce terrain.

## 5.2 Tumeurs somatotropes agressives et carcinomes

Les tumeurs hypophysaires agressives sont des lésions invasives, évolutives, avec récives multiples et croissance tumorale cliniquement significative malgré l'utilisation optimale des outils thérapeutiques habituels (chirurgie, traitements médicaux bien conduits et radiothérapie) (508).

La plupart des tumeurs agressives présentent des marqueurs de prolifération anormaux ( $Ki67 \geq 3\%$  et/ou plus de 2 mitoses pour 10 champs et/ou plus de 10 noyaux P53 positifs pour 10 champs). Une nouvelle classification (Trouillas et coll.) associant ces marqueurs et l'invasion des sinus caverneux et/ou le sinus sphénoïdal a démontré sa valeur pronostique : elle identifie notamment les tumeurs de grade 2b (avec signes d'invasion et de prolifération) comme potentiellement agressives (509,510).

Certaines caractéristiques cliniques, radiologiques et/ou histologiques volontiers combinées sont associées à des tumeurs somatotropes agressives : diagnostic avant l'âge de 30 ans, délai court entre l'apparition des premiers symptômes d'acromégalie et le diagnostic de la tumeur, taille initiale de l'adénome > 30 à 40 mm, adénome en hypersignal T2 par rapport à l'hypophyse saine ou la substance grise, récive rapide de la tumeur (moins de 6 mois) en post opératoire, augmentation cliniquement significative de la tumeur malgré un traitement par les AS de première et/ou de deuxième génération bien conduit. Les patients avec un adénome de faible densité granulaire (dit « sparsely granulated ») sont plus jeunes, ont des tumeurs plus volumineuses, des concentrations de GH et d'IGF I plus élevées, sont moins souvent guéris par la chirurgie et moins sensibles aux AS (511). Les adénomes somatotropes silencieux (mono ou pluri hormonaux en immunohistochimie) (512,513), sont plus volumineux avec un Ki 67 plus élevé que les adénomes somatotropes avec acromégalie clinique mais leur caractère plus agressif est discuté (514).

La prévalence des tumeurs somatotropes agressives est faible. Dans l'étude italienne de Losa et coll (515) rapportant 31 patients traités entre 2006 et 2013 par temozolomide (25 adénomes

agressifs et 6 cancers), 6,5 % sont des lésions somatotropes. Mc Cormack et coll (516) ont publié en 2018 les résultats d'une étude multicentrique européenne rapportant 125 cas de tumeurs hypophysaires agressives : 11 % d'entre-eux seulement sont des adénomes somatotropes.

### 5.2.1 Les carcinomes somatotropes

Le diagnostic de carcinome hypophysaire repose sur l'existence de métastases cérébro-spinales ou systémiques. Les carcinomes hypophysaires sont rares, représentent 0,2 % des tumeurs hypophysaires, proviennent le plus souvent de la transformation néoplasique d'un adénome agressif.

Les carcinomes somatotropes ne représentent que 5 à 10 % des carcinomes hypophysaires (516–518). Les métastases sont le plus souvent cérébro-spinales, ganglionnaires cervicales, plus rarement hépatiques ou osseuses. Les métastases doivent être recherchées chez les patients avec un adénome hypophysaire agressif en cas de symptômes orientant vers une localisation secondaire (anomalie cervicale, troubles neurologiques, douleurs rachidiennes...) et/ou en cas d'augmentation des taux de GH/IGF I sans modification de la taille de la lésion hypophysaire à l'IRM. La recherche de métastases repose sur la réalisation d'une TEP au <sup>18</sup>FDG (plus rarement au <sup>68</sup>Ga-DOTATATE) et d'une IRM cérébrale et médullaire complétées par des scanners et/ou IRMs centrés sur les zones d'intérêt. Le diagnostic doit être prouvé histologiquement.

### 5.2.2 Les Traitements

#### 5.2.2.1. Temozolomide

Le temozolomide doit être considéré comme la chimiothérapie de première ligne des carcinomes hypophysaires. Il s'agit d'un agent alkylant à l'origine de lésions cytotoxiques entraînant une réparation aberrante de l'ADN méthylé des cellules tumorales : son efficacité pourrait être neutralisée par l'expression par la tumeur de O<sup>6</sup>-methylguanine DNA méthyltransferase (O<sup>6</sup>-MGMT), qui répare les lésions ADN induites par le temozolomide. L'utilisation du temozolomide dans les carcinomes hypophysaires a été rapportée pour la première fois dans les années 2000 (519), mais les cas publiés restent peu fréquents. Les recommandations de la Société européenne d'endocrinologie (508) proposent 2 schémas différents : en monothérapie (150-200 mg/m<sup>2</sup> tous les jours pendant 5 jours, à répéter tous les 28 jours) ou en association avec la radiothérapie (protocole Stupp, 6 semaines de radiothérapie fractionnée en parallèle de la prise quotidienne de temozolomide 75 mg/m<sup>2</sup>, précédant le schéma classique de prise de temozolomide décrite précédemment ; ce protocole n'est faisable que si le patient n'a pas déjà été traité par une dose cumulée de radiothérapie considérée comme toxique). Une faible expression de O<sup>6</sup>-MGMT par la tumeur (définie par immunohistochimie sur la pièce d'exérèse), et l'utilisation du protocole Stupp semblent prédictifs d'une meilleure efficacité du temozolomide.

Sur les 16 patients acromégales rapportés dans la plus grande série publiée à ce jour (ESE Survey, 157 patients (516)), 14 étaient porteurs de tumeurs hypophysaires agressives, et 2 de carcinomes hypophysaires confirmés par la présence de métastases: sur le plan de la réponse tumorale, le traitement par temozolomide a permis une régression complète dans 1 cas, une régression partielle (30-99% de diminution) dans 5 cas, et une stabilisation (diminution < 30%) dans 4 cas ; 4 patients ont présenté une progression au cours du traitement. Le résultat était comparable à celui observé pour les autres types de tumeurs sécrétantes, et supérieur à celui observé pour les tumeurs non sécrétantes (efficacité 3,3 fois supérieure). L'évaluation de l'efficacité du temozolomide portant sur le suivi biologique (GH et IGF-I) et tumoral (IRM + imagerie dédiée en cas de métastases) doit être effectuée 3 mois après l'instauration, puis à 6 mois, puis tous les 3 à 6 mois en cas de stabilité ou diminution du volume tumoral. La durée maximale d'utilisation du temozolomide reste sujette à discussion chez les patients répondeurs, du fait de l'absence de données de suivi à long-terme. Les effets secondaires les plus fréquents sont généraux (asthénie), médullaires (tricytopénie), digestifs (nausées, vomissements) et hépatiques, en sus de signes décrits tels que perte auditive, céphalées, hypotension artérielle, œdèmes et insuffisance surrénale. La surveillance de la tolérance du traitement inclut un hémogramme au 22<sup>ème</sup> jour après le 1<sup>er</sup> jour du cycle de temozolomide et un bilan hépatique avant chaque cycle et à J15 du premier cycle. Des antiémétiques sont prescrits pendant les 5 jours du cycle, et une antibiothérapie prophylactique (sulfaméthoxazole-triméthoprime) est instaurée en cas de lymphopénie induite (508,516). En cas de récurrence à distance de l'arrêt du temozolomide, celui-ci

peut être réinstauré : cependant, les rares données publiées semblent en faveur d'une absence d'efficacité.

### 5.2.2.2. Perspectives thérapeutiques

En cas d'inefficacité du temozolomide, plusieurs options thérapeutiques ont pu être proposées, la plupart ayant été rapportées à l'occasion d'études de cas isolés (520). Compte-tenu de la rareté des carcinomes hypophysaires, peu de ces données concernaient des tumeurs sécrétant de la GH. Cependant, les données d'efficacité peuvent probablement être extrapolées à partir des données concernant d'autres types de tumeurs hypophysaires agressives sécrétantes ou non. Même si l'efficacité semble parfois limitée, il faut conserver l'idée de la rareté de ces tumeurs et du faible nombre d'options disponibles chez ces patients. Ainsi, l'utilisation des inhibiteurs tyrosine kinase ciblant ErbB1 ou ErbB2 a été rapportée à au moins 10 reprises, aucun patient n'était porteur d'acromégalie : 4 patients ont présenté une stabilisation tumorale à 6 mois de traitement, vs. 6 avec progression tumorale. L'utilisation du bevacizumab, un anticorps monoclonal ciblant le VEGF dont l'expression a été rapportée au sein de tumeurs hypophysaires, a été rapportée à 12 reprises (aucun cas de tumeur sécrétant de la GH), en monothérapie ou en association au temozolomide ou à de la radiothérapie : une stabilisation ou une réponse partielle ont été observées dans 7 cas sur 12. L'utilisation de l'everolimus (inhibiteur de la voie mTOR) est basée sur l'activation de la voie PI3K/Akt/mTOR au sein de tumeurs neuroendocrines hypophysaires : sur les 5 cas traités en échec de temozolomide, tous ont présenté une progression tumorale (520). L'utilisation d'immunothérapie anti-PD-1/PD-L1 est liée à l'expression de PD-1 et de lymphocytes T au sein des cellules hypophysaires : il s'agit d'un traitement prometteur, même si un seul cas de carcinome corticotrope a été rapporté ; l'efficacité antitumorale, majeure, était maintenue 6 mois après instauration de l'ipilimumab (Anti-CTLA-4) et nivolumab (anti-PD-1) (521). Pour toutes ces molécules, l'utilisation concomitante d'une ou plusieurs sessions de radiothérapie conformationnelle ou de radiochirurgie pourrait permettre d'améliorer l'efficacité anti-tumorale, dans le cadre d'une approche multimodale. Enfin, l'utilisation de la PRRT (peptide receptor radionuclide therapy), radiothérapie métabolique basée sur des ligands marqués de récepteurs à la somatostatine, a été rapportée dans 20 cas, pour 3 avec stabilisation tumorale, 3 avec réponse partielle, et 14 cas de progression (520).

## 5.3 Grossesse

L'acromégalie est diagnostiquée en moyenne vers l'âge de 45 ans chez la femme. Ainsi, la fertilité n'est pas toujours envisagée. Toutefois, certaines jeunes femmes souhaiteront être enceintes. A ce jour, environ 250 grossesses sont rapportées dans la littérature chez des femmes acromégales (522).

### 5.3.1 Troubles des cycles et fertilité

La fertilité est diminuée par rapport à la population générale. Cependant, des grossesses ont été rapportées même lorsque l'acromégalie n'était pas contrôlée.

En dehors des conséquences possibles des traitements (chirurgicaux, radiothérapie), les atteintes gonadotropes ont schématiquement 4 origines : 1) l'hyperprolactinémie en lien avec la présence d'un adénome mixte GH/PRL 2) l'hyperprolactinémie de déconnexion liée à la taille de l'adénome 3) l'insuffisance gonadotrope liée à une destruction des cellules gonadotropes par effet de masse et/ou un effet antigonadotrope de l'hypersécrétion de GH 4) plus rarement, un impact direct de la GH/IGF-I sur les ovaires induisant un syndrome des ovaires polykystiques. Les troubles du cycle sont présents chez 60 à 70% des patientes acromégales (523,524). Les anovulations sont essentiellement liées à l'hyperprolactinémie.

### 5.3.2 Evolution des taux de GH/IGF-I pendant la grossesse

Le placenta synthétise une hormone appelée GH placentaire, proche de l'hormone hypophysaire (525). Sa production augmente avec la masse placentaire. En début de grossesse, la GH hypophysaire est majoritaire et la résistance à la GH secondaire à l'hyperestrogénie entraîne une baisse de l'IGF-I. A partir du deuxième trimestre, l'isoforme placentaire devient majoritaire, ce d'autant que l'hormone hypophysaire est freinée. Chez une femme acromégale, une amélioration

de l'hypersecretion de l'IGF-I en debut de grossesse est attendue du fait de l'hyperestrogenie. A partir du troisieme trimestre, l'effet de la grossesse sur l'IGF-I est la resultante de trois facteurs : la secretion de GH par l'adenome, habituellement stable, la secretion de la GH placentaire, en augmentation progressive et de la resistance a la GH secondaire a l'hyperoestrogenie, egalement variable selon les femmes. L'evaluation est compliquee par le fait que certains dosages de la GH croissent avec la GH placentaire.

### **5.3.3 Influence de la grossesse sur la masse tumorale**

Durant la grossesse, la taille de l'hypophyse augmente notablement par hyperplasie des cellules lactotropes. Meme si la taille de l'adenome semble stable dans des series de patientes ayant beneficie d'un suivi IRM (26), l'augmentation de volume de l'hypophyse saine pourrait entraîner une compression chiasmatique par un adenome somatotrope qui affleurerait le chiasma avant la conception. Si quelques cas d'augmentation de taille asymptomatiques ont été rapportés notamment dans des adenomes mixtes (GH/PRL) ou lorsque la diminution de taille avait été obtenue sous AS, les macroadenomes imposant une prise en charge pendant la grossesse sont très rares. Les cas induisant des troubles visuels sont exceptionnels (525) .

### **5.3.4 Conséquences de l'acromégalie sur le déroulement de la grossesse, le fœtus et/ou le nouveau-né**

Les données sont limitées, avec deux principales études rétrospectives (25,526). Les deux principales complications redoutées chez la patiente acromégale au cours de la grossesse sont les pathologies hypertensives et le diabète gestationnel. Leur fréquence est en réalité peu augmentée par rapport à la population générale, notamment chez les femmes jeunes bien contrôlées.

En pratique une hypertension est retrouvée chez 13,6 (25) à 45% (526) des patientes acromégales enceintes. Les complications sévères, comme la pré éclampsie et l'éclampsie sont toutefois rares (4 cas sur 37) (526). L'impact sur le poids fœtal semble également très limité (522). Les études disponibles sur le diabète gestationnel montrent une incidence comparable à celle de la population générale, corrélée au contrôle de l'acromégalie. Toutefois, une étude récente rapporte une incidence de 50% chez des femmes acromégales âgées de plus de 35 ans et dépistées systématiquement pour le diabète gestationnel (439). Le diabète mais aussi un effet direct de la GH/IGF-I pourraient induire un surrisque de macrosomie identifié dans certaines études mais non confirmé dans l'étude avec l'effectif le plus élevé (526). Il n'a pas été rapporté de surrisque de malformation fœtale ou de troubles psychomoteurs (527), spécifiquement en lien avec l'acromégalie.

### **5.3.5 Impact des traitements de l'acromégalie pendant la grossesse**

Les AS traversent la barrière placentaire et leur impact sur le fœtus est discuté. Certaines études ont rapporté un impact fœtal avec survenue d'un retard de croissance intra utérin (RCIU) (439), non confirmé dans d'autres études. Il existe très peu de données disponibles sur l'impact du pegvisomant pendant la grossesse (148,528) .

### **5.3.6 En pratique : conduite à tenir en pré-conceptionnel**

Il est recommandé d'arrêter les traitements par AS ou le pegvisomant, si possible deux mois avant le début de la grossesse (33). Le traitement par agoniste dopaminergique peut être poursuivi si nécessaire car les données chez les femmes enceintes avec un adenome à prolactine sont rassurantes (529).

La reprise des traitements est exceptionnelle et se discute en cas de céphalées intenses ou de croissance tumorale. La chirurgie si elle est envisagée se réalise si possible au 2<sup>ème</sup> trimestre de grossesse. Il est souhaitable, comme lors de toute consultation préconceptionnelle de proposer un traitement par acide folique et d'adapter les traitements d'une éventuelle insuffisance antéhypophysaire.

### **5.3.7 Conduite à tenir si le diagnostic d'acromégalie est établi pendant la grossesse**

Très rarement le diagnostic d'acromégalie est établi pendant la grossesse, le plus souvent devant une amputation du champ visuel ou des céphalées. Un traitement par agoniste dopaminergique

est à envisager en première intention. Quelques rares cas d'efficacité de l'octréotide ont été rapportés (215). La chirurgie est possible en cas d'urgence, en fonction du terme.

### 5.3.8 Quel suivi de grossesse chez une femme acromégale ?

Il n'est pas recommandé de mesurer le taux de GH et/ou d'IGF-I pendant la grossesse. Un suivi par IRM n'est pas nécessaire, sauf en cas de céphalées violentes et/ou d'aggravation du champ visuel. Ce dernier doit être réalisé tous les trimestres en présence d'un macroadénome (33). Le suivi peut être assuré en maternité de type 1 ou 2 avec une prise en charge multidisciplinaire (obstétricien et endocrinologue +/- ophtalmologue, neurochirurgien et radiologue). Un dépistage systématique du diabète gestationnel est recommandé dès le 1<sup>er</sup> trimestre. Le reste du suivi de la grossesse n'est pas spécifique.

La voie d'accouchement s'adapte à la situation obstétricale. En cas de macroadénome avec risque de compression, les efforts expulsifs doivent être limités.

En l'absence de traitement par agoniste dopaminergique, l'allaitement est possible car il n'a pas d'impact sur la masse tumorale. Cependant, le pegvisomant doit être évité pendant l'allaitement.

### 5.3.9 Conclusion

La fertilité est diminuée chez les patientes acromégales mais le déroulement de la grossesse ne pose en général pas de problème majeur. Cependant il est souhaitable dans la mesure du possible que ces grossesses soient programmées. Ainsi l'équilibre de l'acromégalie et la contraception sont à discuter avec toute patiente acromégale en âge de procréer.

#### Fertilité masculine

Peu de données sont disponibles sur la fertilité des hommes acromégales. Une étude récente suggère que la qualité du sperme est similaire à celle d'une population d'hommes en bonne santé, même en présence d'un taux bas de testostérone (530).

## 5.4 Particularités pédiatriques dans l'acromégalie

L'excès d'hormone de croissance chez l'enfant et l'adolescent, également appelé gigantisme hypophysaire est extrêmement rare. Il s'intègre plus souvent que chez l'adulte dans une forme familiale ou syndromique pour laquelle une anomalie génétique est identifiée : néoplasie endocrinienne multiple (NEM 1 ou 4), syndrome d'adénomes hypophysaires familiaux isolés (FIPA), complexe de Carney, syndrome de MacCune Albright, acrogigantisme lié à l'X (X-LAG) (493,494). Ces formes s'expriment à un âge plus jeune, avec des taux d'hormone de croissance plus élevés (493), des tumeurs plus grosses et plus envahissantes (494), une moins bonne réponse au traitement médical (493) et plus d'échec du traitement chirurgical (494).

### 5.4.1 Particularités diagnostiques

#### 5.4.1.1 Clinique

La principale caractéristique de l'excès d'hormone de croissance chez l'enfant est la survenue d'une accélération linéaire de la croissance avant la fusion des cartilages de croissance qui aboutit à un gigantisme. Une macrocéphalie (531) et une obésité/surpoids peuvent être associés (532,533). Les signes cliniques dysmorphiques d'acromégalie sont moins marqués que chez l'adulte. Mais on retrouve souvent des bosses frontales marquées, une racine du nez élargie, un prognathisme, une hypersudation, une augmentation de l'appétit, des traits grossiers et des mains et pieds larges.

#### 5.4.1.2 Biologique

Le taux d'IGF-I doit être interprété en fonction du sexe, de l'âge et du stade pubertaire : il est constamment supérieur à + 2 DS. L'hyperprolactinémie est souvent associée à l'excès d'hormone de croissance chez l'enfant. Les critères diagnostiques sont identiques à ceux de l'adulte. Il faut cependant se méfier puisque chez certains adolescents de grande taille en cours de puberté, la prise de glucose ne freine pas toujours la sécrétion de GH (534,535).

Rarement, l'altération de la tolérance glucidique peut aboutir à un diabète sucré révélé par une acidocétose diabétique (536–539).

#### 5.4.1.3 Radiologique

La maturation osseuse est généralement normale. L'aspect à l'IRM hypophysaire est souvent celui d'un macroadénome hypophysaire invasif (53).

#### 5.4.1.4 Etiologique

Trois principales étiologies physiopathologiques doivent être distinguées :

- **Excès de sécrétion d'hormone de croissance par un adénome hypophysaire** : Les adénomes somatotropes sont rares dans la population pédiatrique (0 à 18 ans) (540–547).
- **Excès de sécrétion d'hormone de croissance par hyperplasie diffuse de l'hypophyse**
- **Excès de sécrétion de GHRH** :

D'origine hypothalamique : Les gangliocytomes, tumeurs hypothalamiques sécrétant du GHRH (493), et les gliomes des nerfs optiques en contexte de NF1 peuvent être responsable d'une hypersécrétion de GH chez l'enfant, possiblement transitoire (548).

D'origine ectopique (rarissime) : Une étude française de recensement de tous les cas d'acromégalie par sécrétion ectopique de GHRH sur une période de 25 ans n'a retrouvé que 2 adolescents de 14 et 17 ans sur les 21 cas décrits. Il s'agissait de tumeurs neuro-endocrines pancréatiques survenant lors d'une NEM1 (549).

L'analyse génétique en panel, en CNV (Copy Number Variations) voire exome/génome doit être proposée systématiquement dans le contexte d'acromégalie de l'enfant.

#### 5.4.2 Particularités thérapeutiques

Il n'existe pas de données qui modifieraient le choix thérapeutique lors de la période pédiatrique. Ce choix devra donc être fait au cas par cas selon l'évolution hormonale et tumorale de l'acromégalie. Le ou les traitements doivent être discutés dans le cadre d'une prise en charge au sein d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) nationale des centres de référence.

Outre la normalisation des taux de GH/IGF-I comme chez l'adulte, le but spécifique du traitement chez l'enfant est de limiter la taille adulte.

La chirurgie est le traitement à envisager en première intention, mais l'existence d'un macroadénome invasif ou d'une hyperplasie hypophysaire globale peut être source d'une exérèse incomplète, devant faire discuter un traitement médicamenteux en 1<sup>ère</sup> intention.

##### 5.4.2.1 Chirurgie

**La chirurgie transsphénoïdale** demeure le traitement de référence de l'acromégalie dans cette population spécifique. L'abord transcrânien (540–550), sera réservé aux cas avec extension supra sellaire jugée non accessibles à une voie trans-sphénoïdale notamment en raison de la la pneumatisation incomplète du sinus sphénoïdal chez l'enfant (551). En somme, l'exérèse d'un adénome hypophysaire somatotrope chez l'enfant ne doit être envisagée qu'auprès d'une équipe chirurgicale expérimentée (552).

##### 5.4.2.2 Traitement médical

En l'absence d'études cliniques spécifiques à cet âge, les objectifs thérapeutiques d'un patient traité lors de la période pédiatrique ne doivent pas être différents des objectifs recommandés à savoir une normalisation de l'IGF-I (adaptée à l'âge/ sexe/ stade pubertaire) et une GH <1µg/l (voire <0,4µg/l).

Il peut être envisagé soit en 1<sup>ère</sup> intention en cas de macroadénome invasif ou d'hyperplasie hypophysaire dont on sait que la chirurgie sera nécessairement incomplète, soit en 2<sup>ème</sup> intention après une exérèse chirurgicale incomplète.

**La cabergoline** peut être utilisée, quand il existe une hyperprolactinémie. Elle est efficace pour normaliser l'hyperprolactinémie, mais n'a pas montré d'efficacité sur la sécrétion de GH, ni sur le volume tumoral dans les publications pédiatriques.

**Les analogues de la somatostatine** : La majorité des adénomes de l'enfant présentent une résistance aux AS: octreotide ou lanreotide. D'après la littérature chez l'enfant, un contrôle de l'hypersécrétion de GH n'est obtenu que chez 30% des enfants acromégales (499,553,554). Si l'hypersécrétion de GH n'est pas contrôlée dans les premiers mois de traitement, il faut lui associer sans tarder ou le remplacer par le pegvisomant. Les effets secondaires à court terme des AS sont les mêmes que chez l'adulte.

Aucune expérience n'est rapportée chez l'enfant concernant le traitement par **pasireotide**.

**Le pegvisomant, antagoniste de GH au niveau du GHR** peut être utilisé seul ou associé aux AS (555), à la cabergoline (556). Il a été utilisé dans 25 cas d'adénomes hypophysaires sécrétant de

la GH chez des enfants/adolescents dans la littérature, et s'est toujours révélé efficace en termes de normalisation du taux d'IGF-I et de ralentissement de la vitesse de croissance (536,557,558). Un seul cas d'augmentation de la tumeur a été décrit sous pegvisomant (559). Il faudra particulièrement surveiller la taille de la tumeur sous traitement.

#### **5.4.2.3 Radiothérapie**

L'irradiation est réservée aux enfants dont l'acromégalie n'est pas contrôlée après la chirurgie et les traitements médicamenteux. Dans la mesure du possible, il faut essayer de la retarder jusqu'à l'âge adulte en raison de ses complications à très long terme, en particulier vasculaires et tumorales.

#### **5.4.2.4 Traitements associés**

Un traitement par stéroïdes sexuels peut être associé pendant l'adolescence pour accélérer la fusion des cartilages de croissance et limiter la taille finale.

## **5.5 Transition Enfant/Adulte**

Les particularités diagnostiques et thérapeutiques de l'acromégalie chez l'enfant expliquent qu'à la transition peuvent coexister les problèmes d'une acromégalie « non guérie par la chirurgie seule », et de prise en charge des déficits hypophysaires. Le suivi est fondamental, pour une prise en charge encore active de l'acromégalie, le traitement des déficits hypophysaires et la gestion des comorbidités.

### **5.5.1 Prise en charge diagnostique**

Les acromégalies prises en charge au moment de la transition sont le plus souvent secondaires à des macroadénomes. On peut distinguer les acromégalies diagnostiquées dans l'enfance, et celles diagnostiquées à l'adolescence; pour ces dernières, les circonstances diagnostiques et les critères de diagnostic biologique sont les mêmes que ceux de l'enfance. Il faut cependant rester prudent sur l'interprétation des seuils physiologiques d'IGF-I qui sont plus élevés à l'adolescence.

### **5.5.2 Prise en charge thérapeutique**

- Il n'existe pas de données qui modifieraient le choix thérapeutique lors de la période de transition. Ce choix devra donc être fait au cas par cas selon l'évolution hormonale et tumorale de l'acromégalie. Il devra toutefois prendre en considération les risques d'atteintes des autres fonctions hypophysaires notamment gonadotrope (33,39).
- En l'absence d'études cliniques spécifiques à cet âge, les objectifs thérapeutiques d'un patient traité lors de la période de transition ne doivent pas être différents des objectifs recommandés à savoir une normalisation de l'IGF-I (adaptée à l'âge et sexe) et une GH <1µg/l (voire <0,4µg/l). Toutefois, il existe un important chevauchement des valeurs normales chez le jeune (parfois non disponibles, ou fondées sur des populations de référence d'effectif insuffisant) et des valeurs d'IGF-I en cas d'acromégalie, pouvant rendre difficile l'utilisation de ce paramètre. Le suivi de la croissance reste donc un paramètre de suivi essentiel dans ce contexte, notamment pour évaluer l'effet des traitements.
- Chez l'enfant et l'adolescent, le traitement chirurgical de la tumeur aboutit souvent au contrôle de la vitesse de croissance, principale plainte du jeune, mais pas toujours à la guérison hormonale. La poursuite de la surveillance et l'adjonction de traitements médicaux pour contrôler la sécrétion de GH, en l'absence de plainte clinique, doivent être bien expliquées.
- La littérature ne permet pas de savoir si l'âge de la transition est une période à risque d'accélération de la croissance tumorale hypophysaire. La fréquence du suivi par IRM hypophysaire lors de la transition devra être décidée au cas par cas selon la qualité du contrôle hormonal et tumoral.

### **5.5.3 Prise en charge thérapeutique de l'insuffisance hypophysaire**

- La prise en charge de l'acromégalie que celle si soit guérie, contrôlée ou non, lors de la transition soulève une problématique commune de la gestion des déficits hypophysaires associés. Il n'existe pas de prise en charge spécifique des déficits hypophysaires lors de la transition chez les patients acromégales.

- Il existe dans la littérature des données concernant l'intérêt et l'importance de la poursuite des traitements substitutifs lors de la présence de déficits hypophysaires au moment de la transition (467,560,561), avec une réévaluation et une adaptation aux besoins spécifiques de cette période (562,563). Elle souligne les difficultés du suivi et de la continuité des traitements spécifiques à cette période, même dans des centres experts (564), ainsi que les besoins propres à ces adolescents encore en cours d'acquisition de leur masse osseuse.

#### 5.5.4 Prise en charge thérapeutique des syndromes associés à l'acromégalie

Les acromégalogigantismes de l'enfance et l'adolescence sont plus souvent associés à des syndromes (NEM1, NEM4, McCune-Albright, etc...). Cette recherche syndromique doit être systématique. La période de la transition doit être l'occasion de faire le point sur une étiologie syndromique, en accord avec les données scientifiques disponibles. La surveillance des atteintes syndromiques doit être un élément organisationnel de la transition (centre de compétence ou de référence).

#### 5.5.5 Les enjeux au moment de la transition

Une revue récente de la littérature de patients en transition porteurs de pathologies hypophysaires avec déficits anté et post-hypophysaire met l'accent sur la nécessité de la prise en charge globale et personnalisée de ces jeunes patients, basée sur la discussion, la prise en compte de leurs émotions, l'adaptation à leurs priorités et à leur mode de vie. Elle propose la mise en place de lieux spécialisés associant l'adolescent et les endocrinologues pédiatre et adulte. Les programmes d'éducation thérapeutique destinés aux patients porteurs de pathologies hypophysaires, dont l'acromégalie, incluent, à la demande des pédiatres ou des endocrinologues adultes, des patients en âge de transition qui peuvent ainsi échanger avec d'autres patients et devenir plus autonomes dans leur maladie et appréhender l'importance de l'observance de leur traitement (254,565–567).

L'objectif est d'optimiser, grâce à « l'éducation » de ces patients la continuité des soins et l'adhésion au traitement. Au moment de la transition, le jeune doit être en mesure de comprendre et d'expliquer sa maladie, son traitement, l'importance du suivi au long cours, la possibilité d'une atteinte syndromique : ces éléments sont importants pour garantir une observance du suivi et du traitement à l'âge adulte, et éviter les ruptures de suivi et les conséquences médicales qu'elles pourraient engendrer.

## 6 Rôle des associations de patients

Comme dans toute maladie rare, l'acromégale doit être informée, dès le diagnostic de la maladie, de l'existence d'une association de patients et orienté vers l'association nationale *Acromégales, Pas Seulement* (568); il est libre de la rejoindre ou non.

Aujourd'hui cette association a un rôle essentiel dans la connaissance et la diffusion de l'information en publiant des documents, en organisant des réunions avec des professionnels, en participant à l'éducation thérapeutique du patient, en faisant un travail de collecte, de vulgarisation et de mise à disposition des connaissances scientifiques. L'association permet de rompre l'isolement, elle permet la socialisation des patients porteurs de maladies rares. En échangeant entre eux lors de rencontres, les malades vont comprendre les symptômes avec lesquels ils vivent depuis si longtemps. Mais elle vise aussi à une meilleure prise en charge globale de la maladie en favorisant la coopération entre les patients et les soignants, permettant aux premiers de comprendre les thérapeutiques et leurs résultats attendus et aux seconds d'appréhender la réalité quotidienne de la maladie.

En recueillant les expériences de ses membres, en les confrontant, l'association constitue une expertise collective tout aussi objectivée que celle des spécialistes, même si elle en est différente. Ainsi l'importance de l'expérience des malades dans la qualification de leurs maladies et dans la définition des solutions à mettre en œuvre est nécessaire à une meilleure prise en charge.

L'association a un rôle moteur dans la défense et l'élargissement des droits des malades, les prises en charges, la reconnaissance de l'invalidité, par exemple.



## Annexe 1. Recherche documentaire et sélection des articles

### Recherche documentaire

Sources consultées	Bases de données : PubMed
Période de recherche	Septembre 2019- Juin 2020
Langues retenues	Anglais, Français
Mots clés utilisés	acromegaly, somatotropic adenoma, surgery, radiotherapy, somatostatin analogs, dopamine agonist, pegvisomant, medical treatment, outcome, follow-up
Nombre d'études recensées	1766
Nombre d'études retenues	568

### Critères de sélection des articles

Selon le type de la publication et le thème traité, les articles sélectionnés sont ceux publiés durant les années 2000 - 2021 avec une extension jusqu'aux années 80 pour certaines thématiques.

## Annexe 2. Liste des participants

Ce travail a été coordonné par le Pr Thierry Brue, et le Dr Frédérique Albarel, Centre de référence coordonnateur des maladies rares de l'hypophyse HYPO (Marseille). Ont participé à l'élaboration du PNDS :

### Rédacteurs

- Dr Albarel Frédérique, Endocrinologie, Marseille
- Pr Ambrosi Pierre Jacques, Cardiologie, Marseille
- Pr Archambeaud Françoise, endocrinologie, Limoges
- Pr Arndt Carl, Ophtalmologie, Reims
- Pr Assié Guillaume, Endocrinologie, Paris
- Pr Barlier Anne, Biologie Moléculaire, Marseille
- Pr Bertherat Jérôme, Endocrinologie, Paris
- Pr Bonneville Jean-François, Imagerie médicale et endocrinologie, Belgique
- Pr Borson-Chazot Françoise, Endocrinologie, Lyon
- Dr Boulestreau Romain, Cardiologie, Bordeaux
- Dr Bouligand Jérôme, Génétique moléculaire, Paris
- Dr Brac Aude, Endocrinologie, Lyon
- Pr Brue Thierry, Endocrinologie, Marseille
- Dr Calugaru Valentin, Radiothérapie, Paris
- Dr Castets Sarah, Endocrinologie pédiatrique, Marseille
- Pr Castinetti Frédéric, Endocrinologie, Marseille
- Dr Cazabat Laure, Endocrinologie, Paris
- Pr Chabbert-Buffet Nathalie, Endocrinologie, Paris
- Pr Chabre Olivier, Endocrinologie, Grenoble
- Pr Chanson Philippe, Endocrinologie, Paris
- Pr Chevalier Nicolas, Endocrinologie, Nice
- Pr Chossegros Cyrill, Stomatologie, Marseille
- Pr Christin-maitre Sophie, Endocrinologie, Paris
- Dr Cogne Muriel, Endocrinologie, La Réunion
- Pr Coron Emmanuel, Gastro-entérologie, Nantes
- Dr Cortet Christine, Endocrinologie, Lille
- Pr Coutant Régis, Endocrinologie pédiatrique, Angers
- Dr Cuny Thomas, Endocrinologie, Marseille
- Pr Devoize Laurent, Odontologie, Clermont-Ferrand
- Dr Drui Delphine, Endocrinologie, Nantes
- Pr Dufour Henry, Neurochirurgie, Marseille
- Dr Gaillard Stephan, Neurochirurgie, Suresnes
- Pr Goichot Bernard, Endocrinologie, Strasbourg
- Dr Graillon Thomas, Neurochirurgie, Marseille
- Dr Grunewald Solange, Endocrinologie, Toulouse
- Dr Guignat Laurence, Endocrinologie, Paris
- Dr Guillot Pascale, Rhumatologie, Nantes
- Dr Illouz Frédéric, Endocrinologie, Angers
- Pr Jeandidier Nathalie, Endocrinologie, Strasbourg
- Pr Jouanneau Emmanuel, Neurochirurgie, Lyon
- Pr Kamenicky Peter, Endocrinologie, Paris
- Dr Kuhn Emmanuelle, Endocrinologie, Paris
- Mme Lançon Catherine, Association Acromégales, Pas Seulement, Dijon
- Dr Lascar Gilles, Gastro-entérologie, Paris
- Pr Laure Boris, Chirurgie Maxillo-faciale, Tours
- Pr Lioté Frédéric, Rhumatologie, Paris
- Mme Malivoir Sabine, Psychologie, Paris
- Pr Meurice Jean Claude, Pneumologie, Poitiers
- Mme Mitermite Elodie, Assistante sociale, Marseille
- Dr Moreau Lucile, Endocrinologie, Rouen

- Dr Nunes Marie-Laure, Endocrinologie, Bordeaux
- Mme Pellegrini Isabelle, Psychologie, Marseille
- Pr Pépin Jean-Louis, Pneumologie, Grenoble
- Pr Raffin-Sanson Marie-Laure, Endocrinologie, Paris
- Dr Rahabi Haïfa, Marseille
- Dr Raingard Isabelle, Endocrinologie, Montpellier
- Pr Raverot Gérald, Endocrinologie, Lyon
- Dr Raverot Véronique, Biologie, Lyon
- Pr Régis Jean, Neurochirurgie, Marseille
- Pr Reynaud Rachel, Endocrinologie pédiatrique, Marseille
- Pr Reznik Yves, Endocrinologie, Caen
- Dr Righini Maude, Ophtalmologie, Marseille
- Dr Salenave Sylvie, Endocrinologie, Paris
- Pr Scavarda Didier, Neurochirurgie infantile, Marseille
- Dr Sonnet Emmanuel, Endocrinologue, Brest
- Pr Tabarin Antoine, Endocrinologie, Bordeaux
- Pr Tauveron Igor, Endocrinologie, Clermont-Ferrand
- Dr Teinturier Cécile, Endocrinologie pédiatrique, Paris
- Dr Thuillier Philippe, Endocrinologie, Brest
- Pr Touraine Philippe, Endocrinologie, Paris
- Dr Trijau Sophie, Rhumatologie, Marseille
- Pr Vantyghem Marie-Christine, Endocrinologie, Lille
- Dr Vasiljevic Alexandre, Anatomopathologie, Lyon
- Pr Verges Bruno, Endocrinologie, Dijon
- Dr Verrechia Sarah, Ophtalmologie, Lyon
- Dr Vezzosi Delphine, Endocrinologie, Toulouse
- Dr Villa Chiara, Anatomopathologie, Suresnes
- Dr Villanueva Carine, Endocrinologie pédiatrique, Lyon

#### **Groupe de relecture multidisciplinaire**

- Dr Albarel Frédérique, Endocrinologie, Marseille
- Pr Barlier Anne, Biologie Moléculaire, Marseille
- Pr Bertherat Jérôme, Endocrinologie, Paris
- Pr Borson-Chazot Françoise, Endocrinologie, Lyon
- Pr Brue Thierry, Endocrinologie, Marseille
- Pr Castinetti Frédéric, Endocrinologie, Marseille
- Dr Cazabat Laure, Endocrinologie, Paris
- Pr Chevalier Nicolas, Endocrinologie, Nice
- Pr Chabre Olivier, Endocrinologie, Grenoble
- Pr Chanson Philippe, Endocrinologie, Paris
- Pr Christin-maitre Sophie, Endocrinologie, Paris
- Dr Cortet Christine, Endocrinologie, Lille
- Pr Coutant Régis, Endocrinologie pédiatrique, Angers
- Dr Druï Delphine, Endocrinologie, Nantes
- Pr Kamenicky Peter, Endocrinologie, Paris
- Mme Lançon Catherine, Association Acromégales, Pas Seulement, Dijon
- Pr Lioté Frédéric, Rhumatologie, Paris
- Pr Raverot Gérald, Endocrinologie, Lyon
- Dr Salenave Sylvie, Endocrinologie, Paris
- Pr Tauveron Igor, Endocrinologie, Clermont-Ferrand
- Pr Verges Bruno, Endocrinologie, Dijon
- Dr Vezzosi Delphine, Endocrinologie, Toulouse
- Dr Villa Chiara, Anatomopathologie, Suresnes
- Pr Vantyghem Marie-Christine, Endocrinologie, Lille
- Mme Pellegrini Isabelle, Psychologie, Marseille
- Pr Reynaud Rachel, Endocrinologie pédiatrique, Marseille

- **Relecture finale par des experts internationaux :**

Pr Beckers Albert, Dr Rostomyan Liliya (Endocrinologie, Liège, Belgique),  
Pr Maiter Dominique (Endocrinologie, UCL Bruxelles, Belgique),

### **Gestion des intérêts déclarés**

Tous les participants à l'élaboration du PNDS ont rempli la déclaration d'intérêt disponible sur le site internet du centre de référence (<http://fr.ap-hm.fr/site/defhy>)

Les déclarations d'intérêt ont été analysées et prises en compte, en vue d'éviter les conflits d'intérêts, conformément au guide HAS « Guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts » (HAS, 2010).

### **Modalités de concertation du groupe de travail multidisciplinaire**

Les échanges ont eu lieu par mail/ conférences téléphoniques tout au long de l'élaboration du PNDS acromégalie au sein des différents groupes, et/ou de réunions en présentiel ou à distance avec l'ensemble des coordinateurs: réunion en présentiel en juin 2019, deux réunions à distance de mise en place en juillet et septembre 2019, réunion de discussion de l'avancement et des derniers ajustements par visioconférence en juin 2020 et juin 2021.

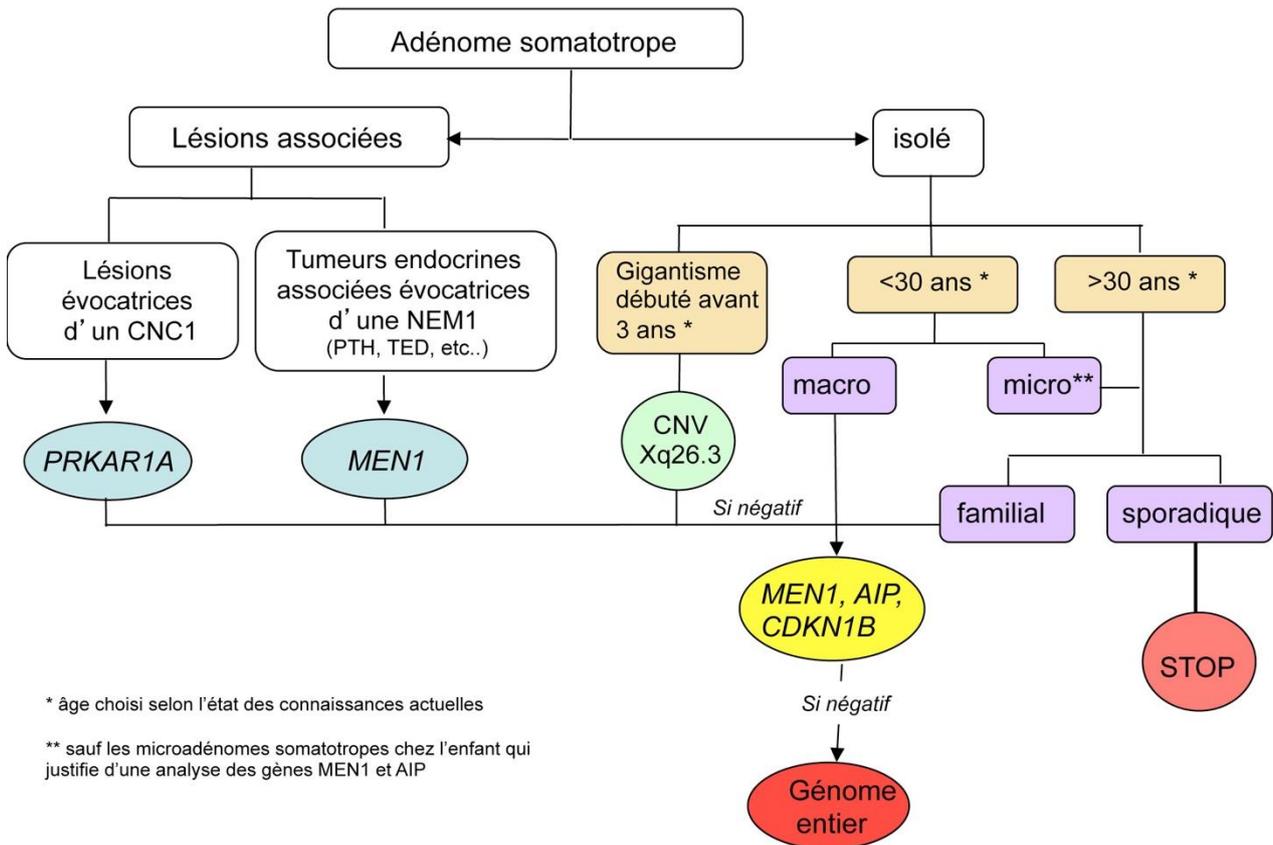
Les rédacteurs se sont chargés de la rédaction initiale du texte, par thématique, en s'appuyant sur les recommandations internationales sur le diagnostic et le traitement de l'acromégalie et des articles sélectionnés comme indiqué dans le tableau ci-dessus.

Les relecteurs ont amendé chaque chapitre selon leur expertise, et ajouté les références jugées manquantes, en lien avec l'équipe de rédaction.

L'ensemble du contenu du PNDS ainsi que les références bibliographiques ont été validés à la fois par les rédacteurs, le groupe de travail multidisciplinaire et les experts francophones internationaux.

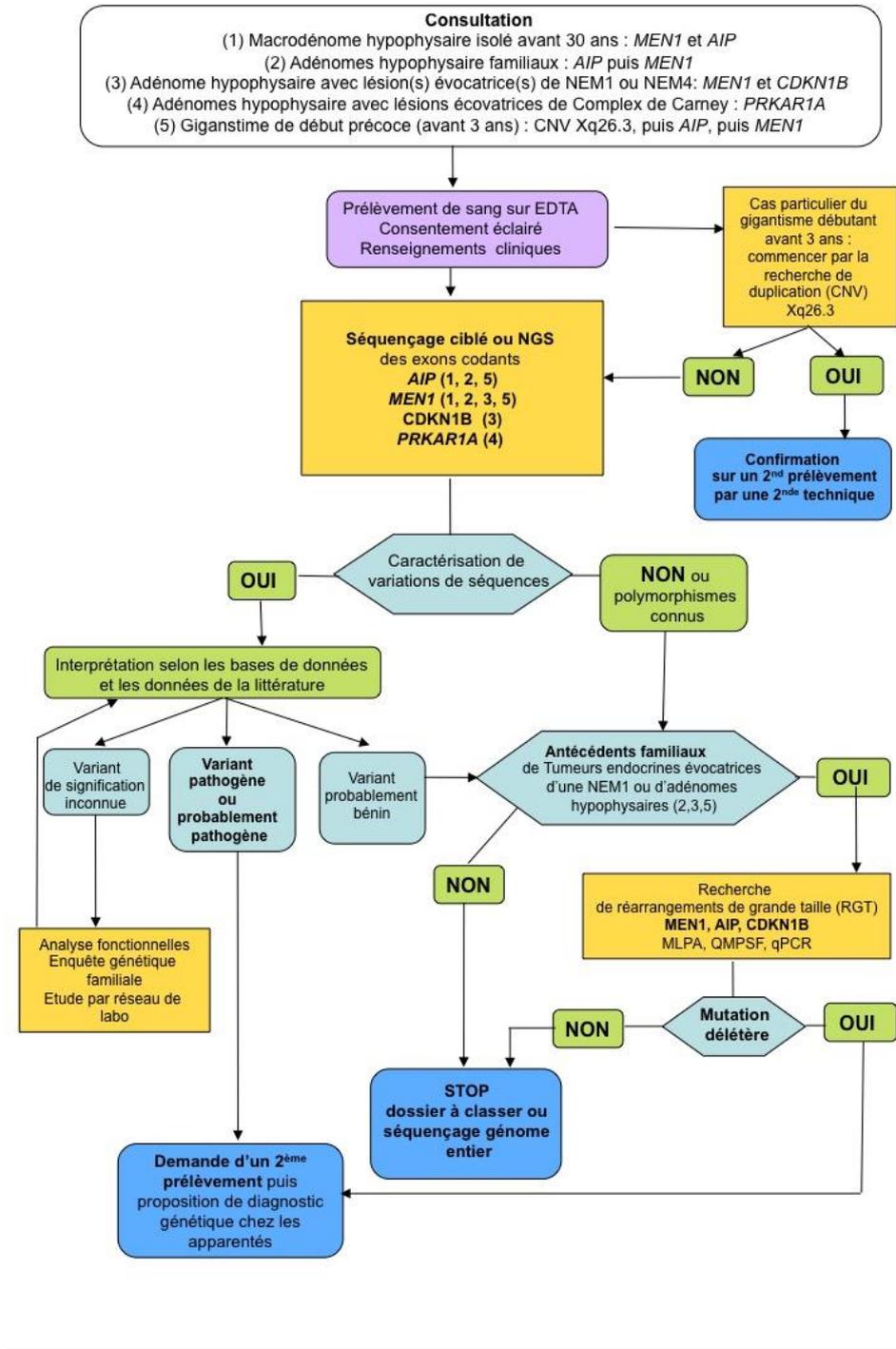
## Annexe 3. Diagnostic génétique

### 1- Arbre décisionnel pour l'analyse moléculaire dans l'acromégalie:

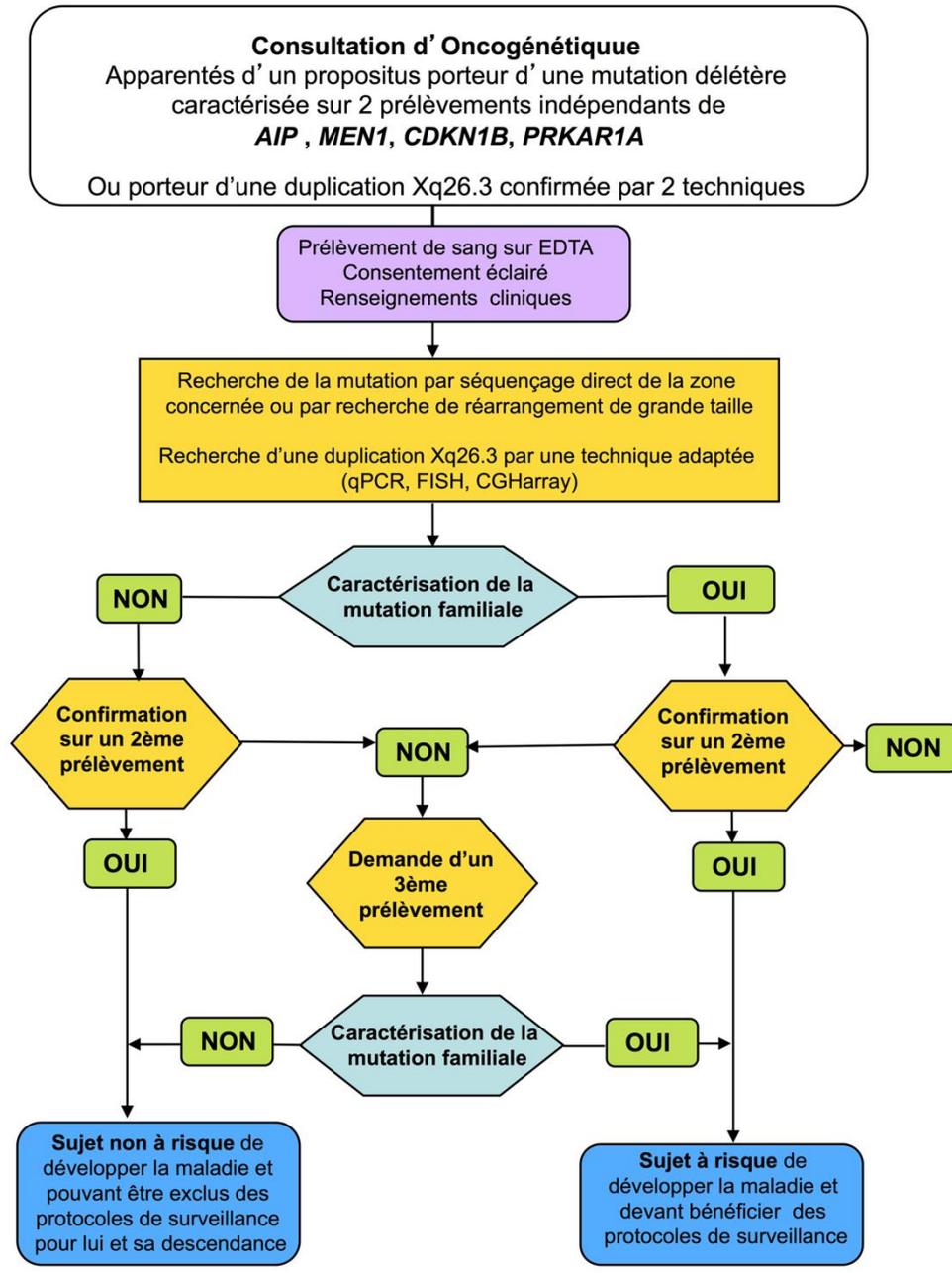


**2- Recommandations pour l'analyse moléculaire et le rendu des résultats :**

**A. Cas index**



**B. Apparenté**



### 3. Laboratoires de génétique pratiquant les analyses:

**CHU Lille : Pr Pascal PIGNY, Dr Marie-Françoise ODOU, Dr Lucie COPPIN**

Service Hormonologie Métabolisme Nutrition Oncologie Institut de biochimie et biologie moléculaire

CHRU de Lille - Centre de Biologie Pathologie Génétique

Boulevard du Pr Jules Leclercq 59037 LILLE CEDEX

**CHU Lyon : Pr Alain CALENDER, Dr Sophie GIRAUD**

Service de génétique moléculaire et Clinique CHU de Lyon HCL - GH Edouard Herriot, 5 Place d'Arsonval 69437 LYON CEDEX 03

**CHU Marseille : Pr Anne BARLIER, Dr Pauline ROMANET**

Laboratoire de biologie moléculaire Génétique Oncologique et Endocrinienne CHU de Marseille - Hôpital de la Conception 147 Boulevard Baille 13385 MARSEILLE CEDEX 5

**CHU Paris Centre, Hôpital Cochin : Dr Eric PASMANT, Dr Marie Odile NORTH**

**Service de génétique et biologie moléculaires** Biologie, Pharmacie, pathologie CHU Paris Centre - Hôpital Cochin 27 rue du Faubourg Saint-Jacques 75014 PARIS

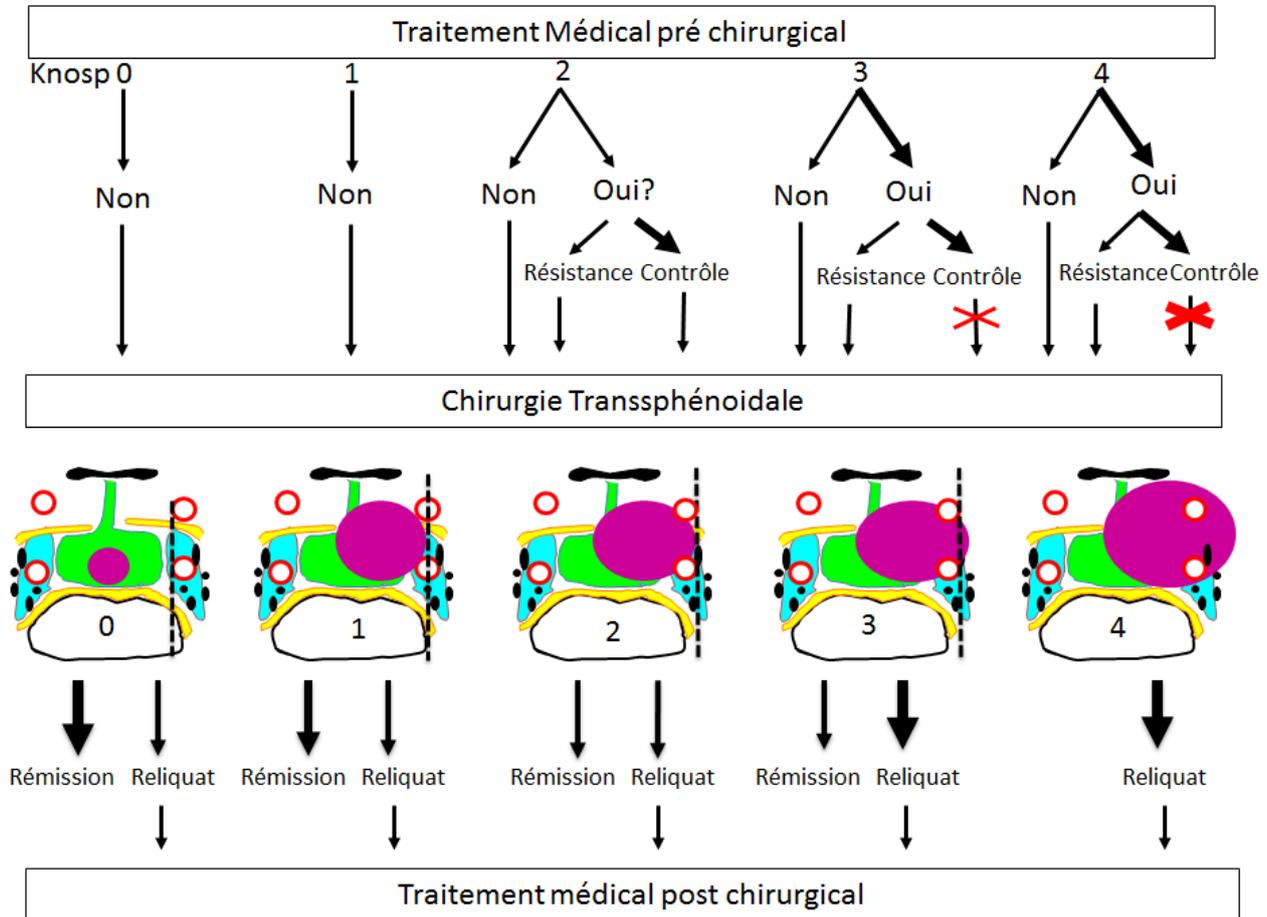
**GHU Paris-Sud, Hôpital de Bicêtre : Pr Anne GUIOCHON-MANTEL, Dr Jérôme BOULIGAND**

Laboratoire de génétique moléculaire, pharmacogénétique et hormonologie GHU Paris-Sud - Hôpital de Bicêtre 78 rue du Général Leclerc 94270 LE KREMLIN-BICÊTRE

## Annexe 4. Médicaments disponibles dans l'acromégalie

Traitement médicamenteux	Nom commercial	Dosages	Posologie	Demi-vie	Prix	
<b>Analogues de la somatostatine de 1<sup>ère</sup> génération</b>	Octréotide	Sandostatine® LAR (Novartis)	10, 20, 30 mg poudre et solvant pour suspension injectable en IM (libération prolongée)	Une injection toutes les 4 semaines de 10 à 40 mg	La concentration s'élève et atteint un plateau vers le 14 <sup>e</sup> jour puis reste constante au cours des 3/4 semaines.	917,39 euros (10 mg), 1071,44 euros (20mg), 1225,38 euros (30mg)
	Lanréotide	Somatuline® Autogel® (Ipsen)	60, 90, 120 mg Seringue préremplie pour solution injectable en SC profonde (libération prolongée)	Une injection toutes les 4 semaines (3 à 6 semaines pour 120 mg)	23,3 j (60 mg) 27,4 j (90 mg) 30,1 j (120mg)	1014,32 euros (60 mg) 1185,48 euros (90 mg) 1356,53 euros (120mg)
<b>Analogue de la somatostatine de 2<sup>ème</sup> génération</b>	Pasiréotide	Signifor® LAR (Recordati Rare Diseases)	10, 20, 30, 40 et 60 mg poudre et solvant pour suspension injectable en IM (libération prolongée)	Une injection toutes les 4 semaines	La demi-vie apparente est d'environ 16j	2778,33 euros (flacon)
<b>Antagoniste de l'hormone de croissance</b>	Pegvisomant	Somavert® (Pfizer)	10, 15, 20 mg poudre et solvant pour solution injectable en SC	Une injection par jour de 10 à >30 mg ; (possibilité de 2 à 3 injections/semaine)	74h-172 h	1906,16 euros (30 flacons à 10 mg). 2802,28 euros (30 flacons à 15 mg). 3688,50 euros (30 flacons à 20 mg).
<b>Agonistes dopaminergiques</b>	Bromocriptine	Parlodel® (Mylan)	2.5 mg comprimé sécable 5, 10 mg Gélules	2.5 mg à >10 mg en 3 prises par jour	Deux demi-vies : 6h et 15h	3,58 euros (30cp)
	Quinagolide	Norprolac® (Ferring)	25 µg/50 µg, 75µg, 150 µg cp	25 à >300 µg/jour en 1 prise/jour	11h	5,41 euros (25 µg/50 µg) 25,49 euros (75µg) 46,05 euros (150 µg)
	Cabergoline	Dostinex® (Pfizer) CabergolineTeva®	0,5 mg cp 0,5 mg cp	1 cp par semaine à >1 cp /jour	79 à 115 h	24,04 euros (8 cp)

## Annexe 5. Indications chirurgicales dans les adénomes somatotropes en fonction de l'invasion du sinus caverneux (grade de Knosp).



Lorsqu'il existe une extension supra sellaïre responsable d'une compression des voies optiques, la chirurgie est indiquée quelle que soit l'invasion des sinus caverneux.

L'épaisseur relative des flèches reflète l'efficacité des traitements chirurgicaux ou du prétraitement médical.

## Références bibliographiques

1. Chanson P, Arnoux A, Mavromati M, Brailly-Tabard S, Massart C, Young J, et al. Reference Values for IGF-I Serum Concentrations: Comparison of Six Immunoassays. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 sept 2016;101(9):3450- 8.
2. Gatto F, Trifirò G, Lapi F, Cocchiara F, Campana C, Dell'Aquila C, et al. Epidemiology of acromegaly in Italy: analysis from a large longitudinal primary care database. *Endocrine.* sept 2018;61(3):533- 41.
3. Caputo M, Ucciero A, Mele C, De Marchi L, Magnani C, Cena T, et al. Use of administrative health databases to estimate incidence and prevalence of acromegaly in Piedmont Region, Italy. *J Endocrinol Invest.* avr 2019;42(4):397- 402.
4. Burton T, Le Nestour E, Neary M, Ludlam WH. Incidence and prevalence of acromegaly in a large US health plan database. *Pituitary.* juin 2016;19(3):262- 7.
5. Placzek H, Xu Y, Mu Y, Begelman SM, Fisher M. Clinical and Economic Burden of Commercially Insured Patients with Acromegaly in the United States: A Retrospective Analysis. *J Manag Care Spec Pharm.* déc 2015;21(12):1106- 14.
6. Lavrentaki A, Paluzzi A, Wass JAH, Karavitaki N. Epidemiology of acromegaly: review of population studies. *Pituitary.* févr 2017;20(1):4- 9.
7. Day PF, Loto MG, Glerean M, Picasso MFR, Lovazzano S, Giunta DH. Incidence and prevalence of clinically relevant pituitary adenomas: retrospective cohort study in a Health Management Organization in Buenos Aires, Argentina. *Arch Endocrinol Metab.* déc 2016;60(6):554- 61.
8. Holdaway IM, Rajasoorya C. Epidemiology of acromegaly. *Pituitary.* juin 1999;2(1):29- 41.
9. Bengtsson B-Åke, Edén S, Ernest I, Odén A, Sjögren B. Epidemiology and Long-term Survival in Acromegaly: A Study of 166 Cases Diagnosed between 1955 and 1984. *Acta Med Scand.* 24 avr 2009;223(4):327- 35.
10. Dal J, Feldt-Rasmussen U, Andersen M, Kristensen LØ, Laurberg P, Pedersen L, et al. Acromegaly incidence, prevalence, complications and long-term prognosis: a nationwide cohort study. *Eur J Endocrinol.* sept 2016;175(3):181- 90.
11. Crisafulli S, Luxi N, Sultana J, Fontana A, Spagnolo F, Giuffrida G, et al. Global epidemiology of acromegaly: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol.* 1 juill 2021;185(2):251- 63.
12. Petrossians P, Daly AF, Natchev E, Maione L, Blijdorp K, Sahnoun-Fathallah M, et al. Acromegaly at diagnosis in 3173 patients from the Liège Acromegaly Survey (LAS) Database. *Endocr Relat Cancer.* oct 2017;24(10):505- 18.
13. Tjörnstrand A, Gunnarsson K, Evert M, Holmberg E, Ragnarsson O, Rosén T, et al. The incidence rate of pituitary adenomas in western Sweden for the period 2001–2011. *Eur J Endocrinol.* oct 2014;171(4):519- 26.
14. Raappana A, Koivukangas J, Ebeling T, Pirilä T. Incidence of Pituitary Adenomas in Northern Finland in 1992–2007. *J Clin Endocrinol Metab.* sept 2010;95(9):4268- 75.
15. Daly AF, Rixhon M, Adam C, Dempegioti A, Tichomirowa MA, Beckers A. High Prevalence of Pituitary Adenomas: A Cross-Sectional Study in the Province of Liège, Belgium. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 déc 2006;91(12):4769- 75.
16. Maione L, Chanson P. National acromegaly registries. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* avr 2019;33(2):101264.

17. Mestron A, Webb S, Astorga R, Benito P, Catala M, Gaztambide S, et al. Epidemiology, clinical characteristics, outcome, morbidity and mortality in acromegaly based on the Spanish Acromegaly Registry (Registro Espanol de Acromegalia, REA). *Eur J Endocrinol*. 1 oct 2004;439- 46.
18. Dimaraki EV, Jaffe CA, DeMott-Friberg R, Chandler WF, Barkan AL. Acromegaly with Apparently Normal GH Secretion: Implications for Diagnosis and Follow-Up. *J Clin Endocrinol Metab*. août 2002;87(8):3537- 42.
19. Espinosa de los Monteros AL, Sosa-Eroza E, Gonzalez B, Mendoza V, Mercado M. Prevalence, Clinical and Biochemical Spectrum, and Treatment Outcome of Acromegaly With Normal Basal GH at Diagnosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 1 oct 2018;103(10):3919- 24.
20. Butz LB, Sullivan SE, Chandler WF, Barkan AL. "Micromegaly": an update on the prevalence of acromegaly with apparently normal GH secretion in the modern era. *Pituitary*. déc 2016;19(6):547- 51.
21. Ribeiro-Oliveira A, Faje AT, Barkan AL. Limited utility of oral glucose tolerance test in biochemically active acromegaly. *Eur J Endocrinol*. janv 2011;164(1):17- 22.
22. Garby L, Caron P, Claustrat F, Chanson P, Tabarin A, Rohmer V, et al. 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*. 1 juin 2012;97(6):2093- 104.
23. Beckers A, Petrossians P, Hanson J, Daly AF. The causes and consequences of pituitary gigantism. *Nat Rev Endocrinol*. déc 2018;14(12):705- 20.
24. Hannon AM, O'Shea T, Thompson CA, Hannon MJ, Dineen R, Khattak A, et al. Pregnancy in acromegaly is safe and is associated with improvements in IGF-1 concentrations. *Eur J Endocrinol*. avr 2019;180(4):K21- 9.
25. Jallad RS, Shimon I, Fraenkel M, Medvedovsky V, Akirov A, Duarte FH, et al. Outcome of pregnancies in a large cohort of women with acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)*. juin 2018;88(6):896- 907.
26. Dias M, Boguszewski C, Gadelha M, Kasuki L, Musolino N, Vieira JGH, et al. Acromegaly and pregnancy: a prospective study. *Eur J Endocrinol*. févr 2014;170(2):301- 10.
27. Colao A, Grasso LFS, Giustina A, Melmed S, Chanson P, Pereira AM, et al. Acromegaly. *Nat Rev Dis Primer [Internet]*. déc 2019 [cité 12 févr 2021];5(1). Disponible sur: <http://www.nature.com/articles/s41572-019-0071-6>
28. Kreitschmann-Andermahr I, Siegel S, Kleist B, Kohlmann J, Starz D, Buslei R, et al. Diagnosis and management of acromegaly: the patient's perspective. *Pituitary*. juin 2016;19(3):268- 76.
29. Vilar L, Vilar CF, Lyra R, Lyra R, Naves LA. Acromegaly: clinical features at diagnosis. *Pituitary*. févr 2017;20(1):22- 32.
30. Ketha H, Singh RJ. Clinical assays for quantitation of insulin-like-growth-factor-1 (IGF1). *Methods San Diego Calif*. 15 juin 2015;81:93- 8.
31. Kos S, Cobbaert CM, Kuijper TM, Oostdijk W, Hannema SE, Wit JM, et al. IGF-1 and IGF-1 SDS - fit for purpose? *Eur J Endocrinol*. nov 2019;181(5):L1- 4.
32. Chanson P, Arnoux A, Mavromati M, Brailly-Tabard S, Massart C, Young J, et al. Reference Values for IGF-I Serum Concentrations: Comparison of Six Immunoassays. *J Clin Endocrinol Metab*. sept 2016;101(9):3450- 8.
33. Katznelson L, Laws ER, Melmed S, Molitch ME, Murad MH, Utz A, et al. Acromegaly: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. nov 2014;99(11):3933- 51.
34. Clemmons DR. Consensus statement on the standardization and evaluation of growth hormone and insulin-like growth factor assays. *Clin Chem*. avr 2011;57(4):555- 9.

35. Bidlingmaier M, Friedrich N, Emeny RT, Spranger J, Wolthers OD, Roswall J, et al. Reference intervals for insulin-like growth factor-1 (igf-i) from birth to senescence: results from a multicenter study using a new automated chemiluminescence IGF-I immunoassay conforming to recent international recommendations. *J Clin Endocrinol Metab.* mai 2014;99(5):1712- 21.
36. Varewijck AJ, van der Lely AJ, Neggers SJCM, Hofland LJ, Janssen J a. MJL. Disagreement in normative IGF-I levels may lead to different clinical interpretations and GH dose adjustments in GH deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf).* mars 2018;88(3):409- 14.
37. Mavromati M, Kuhn E, Agostini H, Brailly-Tabard S, Massart C, Piketty M-L, et al. Classification of Patients With GH Disorders May Vary According to the IGF-I Assay. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 août 2017;102(8):2844- 52.
38. Chanson P, Reynaud R, Coutant R, Linglart A, Nicolino M, Rodien P, et al. Serum GH concentration must now be expressed in mass units in France like in the rest of the world. *Ann Biol Clin (Paris).* 1 avr 2018;76(2):133- 4.
39. Melmed S, Bronstein MD, Chanson P, Klibanski A, Casanueva FF, Wass JAH, et al. A Consensus Statement on acromegaly therapeutic outcomes. *Nat Rev Endocrinol.* sept 2018;14(9):552- 61.
40. Schilbach K, Gar C, Lechner A, Nicolay SS, Schwerdt L, Haenelt M, et al. Determinants of the growth hormone nadir during oral glucose tolerance test in adults. *Eur J Endocrinol.* juill 2019;181(1):55- 67.
41. Borson-Chazot F, Garby L, Raverot G, Claustrat F, Raverot V, Sassolas G, et al. Acromegaly induced by ectopic secretion of GHRH: a review 30 years after GHRH discovery. *Ann Endocrinol.* déc 2012;73(6):497- 502.
42. 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.* févr 2017;20(1):116- 20.
43. Puig-Domingo M, Resmini E, Gomez-Anson B, Nicolau J, Mora M, Palomera E, et al. Magnetic resonance imaging as a predictor of response to somatostatin analogs in acromegaly after surgical failure. *J Clin Endocrinol Metab.* nov 2010;95(11):4973- 8.
44. Heck A, Ringstad G, Fougner SL, Casar-Borota O, Nome T, Ramm-Pettersen J, et al. Intensity of pituitary adenoma on T2-weighted magnetic resonance imaging predicts the response to octreotide treatment in newly diagnosed acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf).* juill 2012;77(1):72- 8.
45. Bonneville F, Rivière L-D, Petersenn S, Bevan J, Houchard A, Sert C, et al. MRI T2 signal intensity and tumor response in patients with GH-secreting pituitary macroadenoma: PRIMARYS post-hoc analysis. *Eur J Endocrinol.* 1 déc 2018;
46. Potorac I, Petrossians P, Daly AF, Schillo F, Ben Slama C, Nagi S, et al. Pituitary MRI characteristics in 297 acromegaly patients based on T2-weighted sequences. *Endocr Relat Cancer.* avr 2015;22(2):169- 77.
47. Potorac I, Petrossians P, Daly AF, Alexopoulou O, Borot S, Sahnoun-Fathallah M, et al. T2-weighted MRI signal predicts hormone and tumor responses to somatostatin analogs in acromegaly. *Endocr Relat Cancer.* nov 2016;23(11):871- 81.
48. Hagiwara A, Inoue Y, Wakasa K, Haba T, Tashiro T, Miyamoto T. Comparison of growth hormone-producing and non-growth hormone-producing pituitary adenomas: imaging characteristics and pathologic correlation. *Radiology.* août 2003;228(2):533- 8.
49. Knosp E, Steiner E, Kitz K, Matula C. Pituitary adenomas with invasion of the cavernous sinus space: a magnetic resonance imaging classification compared with surgical findings. *Neurosurgery.* oct 1993;33(4):610- 7; discussion 617-618.

50. Bakhtiar Y, Hanaya R, Tokimura H, Hirano H, Oyoshi T, Fujio S, et al. Geometric survey on magnetic resonance imaging of growth hormone producing pituitary adenoma. *Pituitary*. avr 2014;17(2):142- 9.
51. Grandgeorge N, Barchetti G, Grunenwald S, Bonneville F, Caron P. Is MRI follow-up relevant in patients with GH-secreting pituitary adenomas primarily treated and responsive to long-acting somatostatin analogues (SMSa)? *Eur J Endocrinol*. janv 2020;182(1):123- 30.
52. Guerrero-Pérez F, Fajardo C, Torres Vela E, Giménez-Palop O, Lisbona Gil A, Martín T, et al. 3P association (3PAs): Pituitary adenoma and pheochromocytoma/paraganglioma. A heterogeneous clinical syndrome associated with different gene mutations. *Eur J Intern Med*. nov 2019;69:14- 9.
53. Rostomyan L, Daly AF, Petrossians P, Nachev E, Lila AR, Lecoq A-L, et al. Clinical and genetic characterization of pituitary gigantism: an international collaborative study in 208 patients. *Endocr Relat Cancer*. oct 2015;22(5):745- 57.
54. 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*. avr 2013;34(2):239- 77.
55. Cazabat L, Bouligand J, Chanson P. AIP mutation in pituitary adenomas. *N Engl J Med*. 19 mai 2011;364(20):1973- 4; author reply 1974-1975.
56. Williams F, Hunter S, Bradley L, Chahal HS, Storr HL, Akker SA, et al. Clinical experience in the screening and management of a large kindred with familial isolated pituitary adenoma due to an aryl hydrocarbon receptor interacting protein (AIP) mutation. *J Clin Endocrinol Metab*. avr 2014;99(4):1122- 31.
57. Hernández-Ramírez LC, Gabrovská P, Dénes J, Stals K, Trivellin G, Tilley D, et al. Landscape of Familial Isolated and Young-Onset Pituitary Adenomas: Prospective Diagnosis in AIP Mutation Carriers. *J Clin Endocrinol Metab*. sept 2015;100(9):E1242- 54.
58. Bilbao Garay I, Daly AF, Egaña Zunzunegi N, Beckers A. Pituitary Disease in AIP Mutation-Positive Familial Isolated Pituitary Adenoma (FIPA): A Kindred-Based Overview. *J Clin Med*. 26 juin 2020;9(6):2003.
59. Thakker RV, Newey PJ, Walls GV, Bilezikian J, Dralle H, Ebeling PR, et al. Clinical practice guidelines for multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). *J Clin Endocrinol Metab*. sept 2012;97(9):2990- 3011.
60. Vergès B, Boureille F, Goudet P, Murat A, Beckers A, Sassolas G, et al. Pituitary disease in MEN type 1 (MEN1): data from the France-Belgium MEN1 multicenter study. *J Clin Endocrinol Metab*. févr 2002;87(2):457- 65.
61. Goudet P, Dalac A, Le Bras M, Cardot-Bauters C, Niccoli P, Lévy-Bohbot N, et al. MEN1 disease occurring before 21 years old: a 160-patient cohort study from the Groupe d'étude des Tumeurs Endocrines. *J Clin Endocrinol Metab*. avr 2015;100(4):1568- 77.
62. Cuny T, Pertuit M, Sahnoun-Fathallah M, Daly A, Occhi G, Odou MF, et al. Genetic analysis in young patients with sporadic pituitary macroadenomas: besides AIP don't forget MEN1 genetic analysis. *Eur J Endocrinol*. avr 2013;168(4):533- 41.
63. Lee M, Pellegata NS. Multiple endocrine neoplasia type 4. *Front Horm Res*. 2013;41:63- 78.
64. Chevalier B, Odou M-F, Demonchy J, Cardot-Bauters C, Vantyghem M-C. Multiple Endocrine Neoplasia Type 4: Novel CDNK1B variant and immune anomalies. *Ann Endocrinol*. juin 2020;81(2- 3):124- 5.

65. Kirschner LS, Carney JA, Pack SD, Taymans SE, Giatzakis C, Cho YS, et al. Mutations of the gene encoding the protein kinase A type I-alpha regulatory subunit in patients with the Carney complex. *Nat Genet.* sept 2000;26(1):89- 92.
66. Cuny T, Mac TT, Romanet P, Dufour H, Morange I, Albarel F, et al. Acromegaly in Carney complex. *Pituitary.* oct 2019;22(5):456- 66.
67. Trivellin G, Daly AF, Faucz FR, Yuan B, Rostomyan L, Larco DO, et al. Gigantism and acromegaly due to Xq26 microduplications and GPR101 mutation. *N Engl J Med.* 18 déc 2014;371(25):2363- 74.
68. Beckers A, Lodish MB, Trivellin G, Rostomyan L, Lee M, Faucz FR, et al. X-linked acrogigantism syndrome: clinical profile and therapeutic responses. *Endocr Relat Cancer.* juin 2015;22(3):353- 67.
69. Osamura R.Y., Grossman A., Korbonits M., Kovacs K., Lopes M.B.S., Matsuno A., Trouillas J. WHO classification of tumours of endocrine organs. 4th edition. Lyon; 2017. Pituitary adenoma; p. 14–18. Chapter 1: Tumors of the Pituitary Gland.
70. Asa SL, Casar-Borota O, Chanson P, Delgrange E, Earls P, Ezzat S, et al. From pituitary adenoma to pituitary neuroendocrine tumor (PitNET): an International Pituitary Pathology Club proposal. *Endocr Relat Cancer.* avr 2017;24(4):C5- 8.
71. The members of HYPOPRONOS, Trouillas J, Roy P, Sturm N, Dantony E, Cortet-Rudelli C, et al. A new prognostic clinicopathological classification of pituitary adenomas: a multicentric case-control study of 410 patients with 8 years post-operative follow-up. *Acta Neuropathol (Berl).* juill 2013;126(1):123- 35.
72. Villa C, Vasiljevic A, Jaffrain-Rea ML, Ansorge O, Asioli S, Barresi V, et al. A standardised diagnostic approach to pituitary neuroendocrine tumours (PitNETs): a European Pituitary Pathology Group (EPPG) proposal. *Virchows Arch.* déc 2019;475(6):687- 92.
73. 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. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 oct 2009;94(10):3746- 56.
74. Caron P, Beckers A, Cullen DR, Goth MI, Gutt B, Laurberg P, et al. Efficacy of the New Long-Acting Formulation of Lanreotide (Lanreotide Autogel) in the Management of Acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 janv 2002;87(1):99- 104.
75. Auriemma RS, Pivonello R, Galdiero M, De Martino MC, De Leo M, Vitale G, et al. Octreotide-LAR vs lanreotide-SR as first-line therapy for acromegaly: A retrospective, comparative, head- to- head study. *J Endocrinol Invest.* nov 2008;31(11):956- 65.
76. Alexopoulou O, Abrams P, Verhelst J, Poppe K, Velkeniers B, Abs R, et al. Efficacy and tolerability of lanreotide Autogel therapy in acromegalic patients previously treated with octreotide LAR. *Eur J Endocrinol.* 1 sept 2004;317- 24.
77. Cozzi R, Montini M, Attanasio R, Albizzi M, Lasio G, Lodrini S, et al. Primary Treatment of Acromegaly with Octreotide LAR: A Long-Term (Up to Nine Years) Prospective Study of Its Efficacy in the Control of Disease Activity and Tumor Shrinkage. *J Clin Endocrinol Metab.* avr 2006;91(4):1397- 403.
78. Mercado M, Borges F, Bouterfa H, Chang T-C, Chervin A, Farrall AJ, et al. 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).* juin 2007;66(6):859- 68.

79. Lombardi G, Minuto F, Tamburrano G, Ambrosio MR, Arnaldi G, Arosio M, et al. Efficacy of the new long-acting formulation of lanreotide (Lanreotide Autogel) in somatostatin analogue-naïve patients with acromegaly. *J Endocrinol Invest.* mars 2009;32(3):202- 9.
80. Maiza JC, Vezzosi D, Matta M, Donadille F, Loubes-Lacroix F, Cournot M, et al. Long-term (up to 18 years) effects on GH/IGF-1 hypersecretion and tumour size of primary somatostatin analogue (SSTa) therapy in patients with GH-secreting pituitary adenoma responsive to SSTa: *Primary SSTa therapy in acromegaly.* *Clin Endocrinol (Oxf).* août 2007;67(2):282- 9.
81. Abu Dabrh AM, Mohammed K, Asi N, Farah WH, Wang Z, Farah MH, et al. Surgical interventions and medical treatments in treatment-naïve patients with acromegaly: systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* nov 2014;99(11):4003- 14.
82. 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- 7.
83. Colao A, Auriemma RS, Pivonello R. The effects of somatostatin analogue therapy on pituitary tumor volume in patients with acromegaly. *Pituitary.* avr 2016;19(2):210- 21.
84. Giustina A, Mazziotti G, Torri V, Spinello M, Floriani I, Melmed S. Meta-Analysis on the Effects of Octreotide on Tumor Mass in Acromegaly. *Luque RM, éditeur. PLoS ONE.* 4 mai 2012;7(5):e36411.
85. Bevan JS. The Antitumoral Effects of Somatostatin Analog Therapy in Acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* mars 2005;90(3):1856- 63.
86. Melmed S, Sternberg R, Cook D, Klibanski A, Chanson P, Bonert V, et al. A Critical Analysis of Pituitary Tumor Shrinkage during Primary Medical Therapy in Acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 juill 2005;90(7):4405- 10.
87. Caron PJ, Bevan JS, Petersenn S, Flanagan D, Tabarin A, Prévost G, et al. Tumor Shrinkage With Lanreotide Autogel 120 mg as Primary Therapy in Acromegaly: Results of a Prospective Multicenter Clinical Trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 avr 2014;99(4):1282- 90.
88. Levy MJ, Matharu MS, Meeran K, Powell M, Goadsby PJ. The clinical characteristics of headache in patients with pituitary tumours. *Brain.* 1 août 2005;128(8):1921- 30.
89. May A, Lederbogen S, Diener H. Octreotide Dependency and Headache: A Case Report. *Cephalalgia.* août 1994;14(4):303- 4.
90. Popovic V, Paunovic V, Micic D, Nesovic M, Kendereski A, Djordjevic P, et al. The Analgesic Effect and Development of Dependency to Somatostatin Analogue (Octreotide) in Headache Associated with Acromegaly. *Horm Metab Res.* avr 1988;20(04):250- 1.
91. Herrmann BL, Wessendorf TE, Ajaj W, Kahlke S, Teschler H, Mann K. Effects of octreotide on sleep apnoea and tongue volume (magnetic resonance imaging) in patients with acromegaly. *Eur J Endocrinol.* sept 2004;151(3):309- 15.
92. Annamalai AK, Webb A, Kandasamy N, Elkhawad M, Moir S, Khan F, et al. A comprehensive study of clinical, biochemical, radiological, vascular, cardiac, and sleep parameters in an unselected cohort of patients with acromegaly undergoing presurgical somatostatin receptor ligand therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* mars 2013;98(3):1040- 50.
93. Wolters TLC, Roerink SHPP, Drenthen LCA, van Haren-Willems JHGM, Wagenmakers MAEM, Smit JWA, et al. The Course of Obstructive Sleep Apnea Syndrome in Patients With Acromegaly During Treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 janv 2020;105(1).
94. Ip MS, Tan KC, Peh WC, Lam KS. Effect of Sandostatin LAR on sleep apnoea in acromegaly: correlation with computerized tomographic cephalometry and hormonal activity. *Clin Endocrinol (Oxf).* oct 2001;55(4):477- 83.

95. Colao A, Marzullo P, Vallone G, Marinò V, Anneschino M, Ferone D, et al. Reversibility of joint thickening in acromegalic patients: an ultrasonography study. *J Clin Endocrinol Metab.* juin 1998;83(6):2121- 5.
96. Grunstein RR. Sleep Apnea in Acromegaly. *Ann Intern Med.* 1 oct 1991;115(7):527.
97. Heidarpour M, Shafie D, Aminorroaya A, Sarrafzadegan N, Farajzadegan Z, Nouri R, et al. Effects of somatostatin analog treatment on cardiovascular parameters in patients with acromegaly: A systematic review. *J Res Med Sci.* 2019;24(1):29.
98. Colao A, Cannavo S, Marzullo P, Pivonello R, Squadrito S, Vallone G, et al. Twelve months of treatment with octreotide-LAR reduces joint thickness in acromegaly. *Eur J Endocrinol.* 1 janv 2003;31- 8.
99. Bogazzi F, Lombardi M, Strata E, Aquaro G, Lombardi M, Urbani C, et al. Effects of somatostatin analogues on acromegalic cardiomyopathy: Results from a prospective study using cardiac magnetic resonance. *J Endocrinol Invest.* févr 2010;33(2):103- 8.
100. Bolfi F, Neves AF, Boguszewski CL, Nunes-Nogueira VS. Mortality in acromegaly decreased in the last decade: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol.* juill 2018;179(1):59- 71.
101. Esposito D, Ragnarsson O, Granfeldt D, Marlow T, Johannsson G, Olsson DS. Decreasing mortality and changes in treatment patterns in patients with acromegaly from a nationwide study. *Eur J Endocrinol.* mai 2018;178(5):459- 69.
102. Postma MR, Wolters TLC, van den Berg G, van Herwaarden AE, Muller Kobold AC, Sluiter WJ, et al. Postoperative use of somatostatin analogs and mortality in patients with acromegaly. *Eur J Endocrinol.* janv 2019;180(1):1- 9.
103. Maione L, Brue T, Beckers A, Delemer B, Petrossians P, Borson-Chazot F, et al. Changes in the management and comorbidities of acromegaly over three decades: the French Acromegaly Registry. *Eur J Endocrinol.* mai 2017;176(5):645- 55.
104. Atanasio R, Mainolfi A, Grimaldi F, Cozzi R, Montini M, Carzaniga C, et al. Somatostatin analogs and gallstones: a retrospective survey on a large series of acromegalic patients. *J Endocrinol Invest.* août 2008;31(8):704- 10.
105. Grasso LF, Auriemma RS, Pivonello R, Colao A. Adverse events associated with somatostatin analogs in acromegaly. *Expert Opin Drug Saf.* 3 août 2015;14(8):1213- 26.
106. Giustina A, Chanson P, Kleinberg D, Bronstein MD, Clemmons DR, Klibanski A, et al. Expert consensus document: A consensus on the medical treatment of acromegaly. *Nat Rev Endocrinol.* avr 2014;10(4):243- 8.
107. Chanson P, Bertherat J, Beckers A, Bihan H, Brue T, Caron P, et al. French consensus on the management of acromegaly. *Ann Endocrinol.* avr 2009;70(2):92- 106.
108. Colao A, Bronstein MD, Freda P, Gu F, Shen C-C, Gadelha M, et al. Pasireotide versus octreotide in acromegaly: a head-to-head superiority study. *J Clin Endocrinol Metab.* mars 2014;99(3):791- 9.
109. Michael Besser G, Pfeiffer RF, Thorner MO. ANNIVERSARY REVIEW: 50 years since the discovery of bromocriptine. *Eur J Endocrinol.* août 2018;179(2):R69- 75.
110. Colao A, Ferone D, Marzullo P, Di Sarno A, Cerbone G, Sarnacchiaro F, et al. Effect of different dopaminergic agents in the treatment of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* févr 1997;82(2):518- 23.
111. Kuhn E, Chanson P. Cabergoline in acromegaly. *Pituitary.* févr 2017;20(1):121- 8.
112. Sandret L, Maison P, Chanson P. Place of cabergoline in acromegaly: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* mai 2011;96(5):1327- 35.

113. Jackson SN, Fowler J, Howlett TA. Cabergoline treatment of acromegaly: a preliminary dose finding study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. juin 1997;46(6):745- 9.
114. Auriemma RS, Pivonello R, Ferreri L, Priscitelli P, Colao A. Cabergoline use for pituitary tumors and valvular disorders. *Endocrinol Metab Clin North Am*. mars 2015;44(1):89- 97.
115. Maione L, Garcia C, Bouchachi A, Kallel N, Maison P, Salenave S, et al. No evidence of a detrimental effect of cabergoline therapy on cardiac valves in patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. sept 2012;97(9):E1714-1719.
116. Kasuki L, Vieira Neto L, Gadelha MR. Cabergoline treatment in acromegaly: cons. *Endocrine*. juin 2014;46(2):220- 5.
117. Marazuela M, Ramos-Leví A, Sampedro-Núñez M, Bernabeu I. Cabergoline treatment in acromegaly: pros. *Endocrine*. juin 2014;46(2):215- 9.
118. Gheorghiu ML, Negreanu F, Fleseriu M. Updates in the Medical Treatment of Pituitary Adenomas. *Horm Metab Res Horm Stoffwechselforschung Horm Metab*. janv 2020;52(1):8- 24.
119. Cooper O, Greenman Y. Dopamine Agonists for Pituitary Adenomas. *Front Endocrinol*. 2018;9:469.
120. Kasuki L, Dalmolin MD, Wildemberg LE, Gadelha MR. Treatment escape reduces the effectiveness of cabergoline during long-term treatment of acromegaly in monotherapy or in association with first-generation somatostatin receptor ligands. *Clin Endocrinol (Oxf)*. juin 2018;88(6):889- 95.
121. Kasuki L, Wildemberg LE, Gadelha MR. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Personalized medicine in the treatment of acromegaly. *Eur J Endocrinol*. mars 2018;178(3):R89- 100.
122. Schmid HA. Pasireotide (SOM230): development, mechanism of action and potential applications. *Mol Cell Endocrinol*. 14 mai 2008;286(1- 2):69- 74.
123. Petersenn S, Bollerslev J, Arafat AM, Schopohl J, Serri O, Katznelson L, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of pasireotide LAR in patients with acromegaly: a randomized, multicenter, open-label, phase I study. *J Clin Pharmacol*. nov 2014;54(11):1308- 17.
124. Petersenn S, Farrall AJ, De Block C, Block C, Melmed S, Schopohl J, et al. Long-term efficacy and safety of subcutaneous pasireotide in acromegaly: results from an open-ended, multicenter, Phase II extension study. *Pituitary*. avr 2014;17(2):132- 40.
125. Petersenn S, Schopohl J, Barkan A, Mohideen P, Colao A, Abs R, et al. Pasireotide (SOM230) demonstrates efficacy and safety in patients with acromegaly: a randomized, multicenter, phase II trial. *J Clin Endocrinol Metab*. juin 2010;95(6):2781- 9.
126. Gadelha MR, Bronstein MD, Brue T, Coculescu M, Fleseriu M, Guitelman M, et al. Pasireotide versus continued treatment with octreotide or lanreotide in patients with inadequately controlled acromegaly (PAOLA): a randomised, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. nov 2014;2(11):875- 84.
127. Bronstein MD, Fleseriu M, Neggers S, Colao A, Sheppard M, Gu F, et al. Switching patients with acromegaly from octreotide to pasireotide improves biochemical control: crossover extension to a randomized, double-blind, Phase III study. *BMC Endocr Disord*. 2 avr 2016;16:16.
128. Sheppard M, Bronstein MD, Freda P, Serri O, De Marinis L, Naves L, et al. Pasireotide LAR maintains inhibition of GH and IGF-1 in patients with acromegaly for up to 25 months: results from the blinded extension phase of a randomized, double-blind, multicenter, Phase III study. *Pituitary*. juin 2015;18(3):385- 94.
129. Muhammad A, Coopmans EC, Delhanty PJD, Dallenga AHG, Haitsma IK, Janssen JAMJL, et al. Efficacy and Safety of switching to Pasireotide in Acromegaly Patients controlled with

- Pegvisomant and Somatostatin Analogues: PAPE extension study. *Eur J Endocrinol.* 12 oct 2018;179(5):269- 77.
130. Muhammad A, van der Lely AJ, Delhanty PJD, Dallenga AHG, Haitsma IK, Janssen JAMJL, et al. Efficacy and Safety of Switching to Pasireotide in Patients With Acromegaly Controlled With Pegvisomant and First-Generation Somatostatin Analogues (PAPE Study). *J Clin Endocrinol Metab.* 1 févr 2018;103(2):586- 95.
131. Lasolle H, Ferriere A, Vasiljevic A, Eimer S, Nunes M-L, Tabarin A. Pasireotide-LAR in acromegaly patients treated with a combination therapy: a real-life study. *Endocr Connect.* oct 2019;8(10):1383- 94.
132. Henry RR, Ciaraldi TP, Armstrong D, Burke P, Ligueros-Saylan M, Mudaliar S. Hyperglycemia associated with pasireotide: results from a mechanistic study in healthy volunteers. *J Clin Endocrinol Metab.* août 2013;98(8):3446- 53.
133. Fleseriu M, Rusch E, Geer EB, ACCESS Study Investigators. Safety and tolerability of pasireotide long-acting release in acromegaly-results from the acromegaly, open-label, multicenter, safety monitoring program for treating patients who have a need to receive medical therapy (ACCESS) study. *Endocrine.* janv 2017;55(1):247- 55.
134. Luger A. Hyperglycemia in pasireotide-treated patients with acromegaly and its treatment. *Endocrine.* oct 2016;54(1):1- 2.
135. Fuh G, Cunningham BC, Fukunaga R, Nagata S, Goeddel DV, Wells JA. Rational design of potent antagonists to the human growth hormone receptor. *Science.* 19 juin 1992;256(5064):1677- 80.
136. Trainer PJ, Drake WM, Katznelson L, Freda PU, Herman-Bonert V, van der Lely AJ, et al. Treatment of acromegaly with the growth hormone-receptor antagonist pegvisomant. *N Engl J Med.* 20 avr 2000;342(16):1171- 7.
137. Veldhuis JD, Bidlingmaier M, Anderson SM, Wu Z, Strasburger CJ. Lowering total plasma insulin-like growth factor I concentrations by way of a novel, potent, and selective growth hormone (GH) receptor antagonist, pegvisomant (B2036-peg), augments the amplitude of GH secretory bursts and elevates basal/nonpulsatile GH release in healthy women and men. *J Clin Endocrinol Metab.* juill 2001;86(7):3304- 10.
138. Kopchick JJ, Parkinson C, Stevens EC, Trainer PJ. Growth hormone receptor antagonists: discovery, development, and use in patients with acromegaly. *Endocr Rev.* oct 2002;23(5):623- 46.
139. Jehle S, Reyes CM, Sundeen RE, Freda PU. Alternate-day administration of pegvisomant maintains normal serum insulin-like growth factor-I levels in patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* mars 2005;90(3):1588- 93.
140. van der Lely AJ, Hutson RK, Trainer PJ, Besser GM, Barkan AL, Katznelson L, et al. Long-term treatment of acromegaly with pegvisomant, a growth hormone receptor antagonist. *Lancet Lond Engl.* 24 nov 2001;358(9295):1754- 9.
141. Schreiber I, Buchfelder M, Droste M, Forssmann K, Mann K, Saller B, et al. Treatment of acromegaly with the GH receptor antagonist pegvisomant in clinical practice: safety and efficacy evaluation from the German Pegvisomant Observational Study. *Eur J Endocrinol.* janv 2007;156(1):75- 82.
142. van der Lely AJ, Biller BMK, Brue T, Buchfelder M, Ghigo E, Gomez R, et al. Long-term safety of pegvisomant in patients with acromegaly: comprehensive review of 1288 subjects in ACROSTUDY. *J Clin Endocrinol Metab.* mai 2012;97(5):1589- 97.

143. Cannavo S, Bogazzi F, Colao A, De Marinis L, Maffei P, Gomez R, et al. Does pegvisomant treatment expertise improve control of resistant acromegaly? The Italian ACROSTUDY experience. *J Endocrinol Invest.* oct 2015;38(10):1099- 109.
144. Chanson P, Brue T, Delemer B, Caron P, Borson-Chazot F, Zouater H, et al. Pegvisomant treatment in patients with acromegaly in clinical practice: The French ACROSTUDY. *Ann Endocrinol.* déc 2015;76(6):664- 70.
145. Grottoli S, Maffei P, Bogazzi F, Cannavò S, Colao A, Ghigo E, et al. ACROSTUDY: the Italian experience. *Endocrine.* févr 2015;48(1):334- 41.
146. Bernabeu I, Pico A, Venegas E, Aller J, Alvarez-Escolá C, García-Arnés JA, et al. Safety of long-term treatment with Pegvisomant: analysis of Spanish patients included in global ACROSTUDY. *Pituitary.* avr 2016;19(2):127- 37.
147. Buchfelder M, van der Lely A-J, Biller BMK, Webb SM, Brue T, Strasburger CJ, et al. Long-term treatment with pegvisomant: observations from 2090 acromegaly patients in ACROSTUDY. *Eur J Endocrinol.* 1 déc 2018;179(6):419- 27.
148. Giustina A, Arnaldi G, Bogazzi F, Cannavò S, Colao A, De Marinis L, et al. Pegvisomant in acromegaly: an update. *J Endocrinol Invest.* juin 2017;40(6):577- 89.
149. Parkinson C, Burman P, Messig M, Trainer PJ. Gender, body weight, disease activity, and previous radiotherapy influence the response to pegvisomant. *J Clin Endocrinol Metab.* janv 2007;92(1):190- 5.
150. Sievers C, Baur DM, Schwanke A, Buchfelder M, Droste M, Mann K, et al. Prediction of therapy response in acromegalic patients under pegvisomant therapy within the German ACROSTUDY cohort. *Pituitary.* déc 2015;18(6):916- 23.
151. van der Lely AJ, Jönsson P, Wilton P, Åkerblad A-C, Cara J, Ghigo E. Treatment with high doses of pegvisomant in 56 patients with acromegaly: experience from ACROSTUDY. *Eur J Endocrinol.* oct 2016;175(4):239- 45.
152. 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).* oct 2009;71(4):549- 57.
153. Strasburger CJ, Mattsson A, Wilton P, Aydin F, Hey-Hadavi J, Biller BMK. Increasing frequency of combination medical therapy in the treatment of acromegaly with the GH receptor antagonist pegvisomant. *Eur J Endocrinol.* avr 2018;178(4):321- 9.
154. Higham CE, Thomas JDJ, Bidlingmaier M, Drake WM, Trainer PJ. Successful use of weekly pegvisomant administration in patients with acromegaly. *Eur J Endocrinol.* juill 2009;161(1):21- 5.
155. Muhammad A, van der Lely AJ, O'Connor RD, Delhanty PJ, Dal J, Dallenga AH, et al. What is the efficacy of switching to weekly pegvisomant in acromegaly patients well controlled on combination therapy? *Eur J Endocrinol.* mai 2016;174(5):663- 7.
156. Drake WM, Rowles SV, Roberts ME, Fode FK, Besser GM, Monson JP, et al. Insulin sensitivity and glucose tolerance improve in patients with acromegaly converted from depot octreotide to pegvisomant. *Eur J Endocrinol.* déc 2003;149(6):521- 7.
157. Barkan AL, Burman P, Clemmons DR, Drake WM, Gagel RF, Harris PE, et al. Glucose homeostasis and safety in patients with acromegaly converted from long-acting octreotide to pegvisomant. *J Clin Endocrinol Metab.* oct 2005;90(10):5684- 91.
158. Feenstra J, de Herder WW, ten Have SMTH, van den Beld AW, Feelders RA, Janssen J a. MJL, et al. Combined therapy with somatostatin analogues and weekly pegvisomant in active acromegaly. *Lancet Lond Engl.* 7 mai 2005;365(9471):1644- 6.

159. Jørgensen JOL, Feldt-Rasmussen U, Frystyk J, Chen J-W, Kristensen LØ, Hagen C, et al. Cotreatment of acromegaly with a somatostatin analog and a growth hormone receptor antagonist. *J Clin Endocrinol Metab.* oct 2005;90(10):5627- 31.
160. Neggers SJMM, van Aken MO, Janssen JAMJL, Feelders RA, de Herder WW, van der Lely A-J. Long-term efficacy and safety of combined treatment of somatostatin analogs and pegvisomant in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* déc 2007;92(12):4598- 601.
161. Madsen M, Poulsen PL, Orskov H, Møller N, Jørgensen JOL. Cotreatment with pegvisomant and a somatostatin analog (SA) in SA-responsive acromegalic patients. *J Clin Endocrinol Metab.* août 2011;96(8):2405- 13.
162. van der Lely A-J, Bernabeu I, Cap J, Caron P, Colao A, Marek J, et al. Coadministration of lanreotide Autogel and pegvisomant normalizes IGF1 levels and is well tolerated in patients with acromegaly partially controlled by somatostatin analogs alone. *Eur J Endocrinol.* mars 2011;164(3):325- 33.
163. Brue T, Lindberg A, Jan van der Lely A, Akerblad AC, Koltowska-Hägström M, Gomez R, et al. Diabetes in patients with acromegaly treated with pegvisomant: observations from a study. *Endocrine.* mars 2019;63(3):563- 72.
164. Feola T, Cozzolino A, Simonelli I, Sbardella E, Pozza C, Giannetta E, et al. Pegvisomant Improves Glucose Metabolism in Acromegaly: A Meta-Analysis of Prospective Interventional Studies. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 juill 2019;104(7):2892- 902.
165. Berg C, Wessendorf TE, Mortsch F, Forsting M, Teschler H, Weischer T, et al. Influence of disease control with pegvisomant on sleep apnoea and tongue volume in patients with active acromegaly. *Eur J Endocrinol.* déc 2009;161(6):829- 35.
166. Kuhn E, Maione L, Bouchachi A, Rozière M, Salenave S, Brailly-Tabard S, et al. Long-term effects of pegvisomant on comorbidities in patients with acromegaly: a retrospective single-center study. *Eur J Endocrinol.* nov 2015;173(5):693- 702.
167. Parkinson C, Kassem M, Heckendorff L, Flyvbjerg A, Trainer PJ. Pegvisomant-induced serum insulin-like growth factor-I normalization in patients with acromegaly returns elevated markers of bone turnover to normal. *J Clin Endocrinol Metab.* déc 2003;88(12):5650- 5.
168. Jimenez C, Ayala-Ramirez M, Liu J, Nunez R, Gagel RF. Inhibition of growth hormone receptor activation by pegvisomant may increase bone density in acromegaly. *Horm Metab Res Horm Stoffwechselforschung Horm Metab.* janv 2011;43(1):55- 61.
169. Pivonello R, Galderisi M, Auriemma RS, De Martino MC, Galdiero M, Ciccarelli A, et al. Treatment with growth hormone receptor antagonist in acromegaly: effect on cardiac structure and performance. *J Clin Endocrinol Metab.* févr 2007;92(2):476- 82.
170. Neggers SJMM, van Aken MO, de Herder WW, Feelders RA, Janssen J a. MJL, Badia X, et al. Quality of life in acromegalic patients during long-term somatostatin analog treatment with and without pegvisomant. *J Clin Endocrinol Metab.* oct 2008;93(10):3853- 9.
171. Kepicoglu H, Hatipoglu E, Bulut I, Darici E, Hizli N, Kadioglu P. Impact of treatment satisfaction on quality of life of patients with acromegaly. *Pituitary.* déc 2014;17(6):557- 63.
172. Biering H, Saller B, Bauditz J, Pirlich M, Rudolph B, John A, et al. Elevated transaminases during medical treatment of acromegaly: a review of the German pegvisomant surveillance experience and a report of a patient with histologically proven chronic mild active hepatitis. *Eur J Endocrinol.* févr 2006;154(2):213- 20.
173. Bernabeu I, Marazuela M, Lucas T, Loidi L, Alvarez-Escolá C, Luque-Ramírez M, et al. Pegvisomant-induced liver injury is related to the UGT1A1\*28 polymorphism of Gilbert's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* mai 2010;95(5):2147- 54.

174. Domené HM, Marín G, Sztejn J, Yu YM, Baron J, Cassorla FG. Estradiol inhibits growth hormone receptor gene expression in rabbit liver. *Mol Cell Endocrinol.* juill 1994;103(1- 2):81- 7.
175. Leong GM, Moverare S, Brce J, Doyle N, Sjögren K, Dahlman-Wright K, et al. Estrogen up-regulates hepatic expression of suppressors of cytokine signaling-2 and -3 in vivo and in vitro. *Endocrinology.* déc 2004;145(12):5525- 31.
176. Attanasio R, Barausse M, Cozzi R. Raloxifene lowers IGF-I levels in acromegalic women. *Eur J Endocrinol.* avr 2003;148(4):443- 8.
177. Balili I, Barkan A. Tamoxifen as a therapeutic agent in acromegaly. *Pituitary.* déc 2014;17(6):500- 4.
178. Duarte FH, Jallad RS, Bronstein MD. Clomiphene citrate for treatment of acromegaly not controlled by conventional therapies. *J Clin Endocrinol Metab.* mai 2015;100(5):1863- 9.
179. Imani M, Khamseh ME, Asadi P, Ghorbani M, Akbari H, Alaei-Shahmiri F, et al. COMPARISON OF CABERGOLINE VERSUS RALOXIFENE ADD-ON THERAPY TO LONG-ACTING SOMATOSTATIN ANALOGUE IN PATIENTS WITH INADEQUATELY CONTROLLED ACROMEGALY: A RANDOMIZED OPEN LABEL CLINICAL TRIAL. *Endocr Pract Off J Am Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol.* juin 2018;24(6):542- 7.
180. Melmed S, Popovic V, Bidlingmaier M, Mercado M, van der Lely AJ, Biermasz N, et al. Safety and efficacy of oral octreotide in acromegaly: results of a multicenter phase III trial. *J Clin Endocrinol Metab.* avr 2015;100(4):1699- 708.
181. Trainer PJ, Newell-Price JDC, Ayuk J, Aylwin SJB, Rees A, Drake W, et al. A randomised, open-label, parallel group phase 2 study of antisense oligonucleotide therapy in acromegaly. *Eur J Endocrinol.* août 2018;179(2):97- 108.
182. Madan A, Zhu YF, Markison S. et al. Phase I clinical trial of CRN00808, an orally bioavailable sst2-selective, nonpeptide somatostatin biased agonist for the treatment of acromegaly: Safety, pharmacokinetics, and inhibition of GHRH-induced GH secretion. 2018. Abstr ORO6-3. In.
183. Mattar P, Alves Martins MR, Abucham J. Short- and long-term efficacy of combined cabergoline and octreotide treatment in controlling igf-I levels in acromegaly. *Neuroendocrinology.* 2010;92(2):120- 7.
184. Vilar L, Azevedo MF, Naves LA, Casulari LA, Albuquerque JL, Montenegro RM, et al. Role of the addition of cabergoline to the management of acromegalic patients resistant to longterm treatment with octreotide LAR. *Pituitary.* juin 2011;14(2):148- 56.
185. Suda K, Inoshita N, Iguchi G, Fukuoka H, Takahashi M, Nishizawa H, et al. Efficacy of combined octreotide and cabergoline treatment in patients with acromegaly: a retrospective clinical study and review of the literature. *Endocr J.* 2013;60(4):507- 15.
186. Neggers SJCMM, Franck SE, de Rooij FWM, Dallenga AHG, Poublon RML, Feelders RA, et al. Long-term efficacy and safety of pegvisomant in combination with long-acting somatostatin analogs in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* oct 2014;99(10):3644- 52.
187. Kuhn E, Caron P, Delemer B, Raingeard I, Lefebvre H, Raverot G, et al. Pegvisomant in combination or pegvisomant alone after failure of somatostatin analogs in acromegaly patients: an observational French ACROSTUDY cohort study. *Endocrine.* janv 2021;71(1):158- 67.
188. Chiloiro S, Bima C, Tartaglione T, Giampietro A, Gessi M, Lauretti L, et al. Pasireotide and Pegvisomant Combination Treatment in Acromegaly Resistant to Second-Line Therapies: A Longitudinal Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 nov 2019;104(11):5478- 82.
189. Higham CE, Atkinson AB, Aylwin S, Bidlingmaier M, Drake WM, Lewis A, et al. Effective combination treatment with cabergoline and low-dose pegvisomant in active acromegaly: a prospective clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab.* avr 2012;97(4):1187- 93.

190. Bernabeu I, Alvarez-Escolá C, Paniagua AE, Lucas T, Pavón I, Cabezas-Agrícola JM, et al. Pegvisomant and cabergoline combination therapy in acromegaly. *Pituitary*. mars 2013;16(1):101- 8.
191. Carlsen SM, Lund-Johansen M, Schreiner T, Aanderud S, Johannesen O, Svartberg J, et al. Preoperative octreotide treatment in newly diagnosed acromegalic patients with macroadenomas increases cure short-term postoperative rates: a prospective, randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab*. août 2008;93(8):2984- 90.
192. Colao A, Ferone D, Cappabianca P, del Basso De Caro ML, Marzullo P, Monticelli A, et al. Effect of octreotide pretreatment on surgical outcome in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. oct 1997;82(10):3308- 14.
193. Stevenaert A, Beckers A. Presurgical Octreotide: treatment in acromegaly. *Metabolism*. août 1996;45(8 Suppl 1):72- 4.
194. Shen M, Shou X, Wang Y, Zhang Z, Wu J, Mao Y, et al. Effect of presurgical long-acting octreotide treatment in acromegaly patients with invasive pituitary macroadenomas: a prospective randomized study. *Endocr J*. 2010;57(12):1035- 44.
195. Li Z-Q, Quan Z, Tian H-L, Cheng M. Preoperative lanreotide treatment improves outcome in patients with acromegaly resulting from invasive pituitary macroadenoma. *J Int Med Res*. 2012;40(2):517- 24.
196. Pita-Gutierrez F, Pertega-Diaz S, Pita-Fernandez S, Pena L, Lugo G, Sangiao-Alvarellos S, et al. Place of preoperative treatment of acromegaly with somatostatin analog on surgical outcome: a systematic review and meta-analysis. *PloS One*. 2013;8(4):e61523.
197. 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*. août 2001;145(2):137- 45.
198. Losa M, Mortini P, Urbaz L, Ribotto P, Castrignanó T, Giovanelli M. Presurgical treatment with somatostatin analogs in patients with acromegaly: effects on the remission and complication rates. *J Neurosurg*. juin 2006;104(6):899- 906.
199. Plöckinger U, Quabbe H-J. Presurgical octreotide treatment in acromegaly: no improvement of final growth hormone (GH) concentration and pituitary function. A long-term case-control study. *Acta Neurochir (Wien)*. mai 2005;147(5):485- 93; discussion 493.
200. 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.
201. 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)*. avr 2003;58(4):471- 81.
202. Fougner SL, Bollerslev J, Svartberg J, Øksnes M, Cooper J, Carlsen SM. Preoperative octreotide treatment of acromegaly: long-term results of a randomised controlled trial. *Eur J Endocrinol*. août 2014;171(2):229- 35.
203. Fleseriu M, Hoffman AR, Katznelson L, AACE Neuroendocrine and Pituitary Scientific Committee. AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS AND AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY DISEASE STATE CLINICAL REVIEW: MANAGEMENT OF ACROMEGALY PATIENTS: WHAT IS THE ROLE OF PRE-OPERATIVE MEDICAL THERAPY? *Endocr Pract Off J Am Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol*. juin 2015;21(6):668- 73.

204. Albarel F, Castinetti F, Morange I, Guibert N, Graillon T, Dufour H, et al. Pre-surgical medical treatment, a major prognostic factor for long-term remission in acromegaly. *Pituitary*. déc 2018;21(6):615- 23.
205. Jacob JJ, Bevan JS. Should all patients with acromegaly receive somatostatin analogue therapy before surgery and, if so, for how long? *Clin Endocrinol (Oxf)*. déc 2014;81(6):812- 7.
206. Colao A, Pivonello R, Galderisi M, Cappabianca P, Auriemma RS, Galdiero M, et al. Impact of treating acromegaly first with surgery or somatostatin analogs on cardiomyopathy. *J Clin Endocrinol Metab*. juill 2008;93(7):2639- 46.
207. Mao Z, Zhu Y, Tang H, Wang D, Zhou J, He D, et al. Preoperative lanreotide treatment in acromegalic patients with macroadenomas increases short-term postoperative cure rates: a prospective, randomised trial. *Eur J Endocrinol*. avr 2010;162(4):661- 6.
208. Margusino-Framiñán L, Pertega-Diaz S, Pena-Bello L, Sangiao-Alvarellos S, Outeiriño-Blanco E, Pita-Gutierrez F, et al. Cost-effectiveness analysis of preoperative treatment of acromegaly with somatostatin analogue on surgical outcome. *Eur J Intern Med*. nov 2015;26(9):736- 41.
209. Marko NF, LaSota E, Hamrahian AH, Weil RJ. Comparative effectiveness review of treatment options for pituitary microadenomas in acromegaly. *J Neurosurg*. sept 2012;117(3):522- 38.
210. Zhang L, Wu X, Yan Y, Qian J, Lu Y, Luo C. Preoperative somatostatin analogs treatment in acromegalic patients with macroadenomas. A meta-analysis. *Brain Dev*. févr 2015;37(2):181- 90.
211. Lv L, Hu Y, Zhou P, Zhang S, Yin S, Zhang N, et al. Presurgical treatment with somatostatin analogues in growth hormone-secreting pituitary adenomas: A long-term single-center experience. *Clin Neurol Neurosurg*. avr 2018;167:24- 30.
212. Giustina A, Chanson P, Bronstein MD, Klibanski A, Lamberts S, Casanueva FF, et al. A consensus on criteria for cure of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. juill 2010;95(7):3141- 8.
213. 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)*. nov 2016;158(11):2109- 21.
214. Ben-Shlomo A, Melmed S. Somatostatin agonists for treatment of acromegaly. *Mol Cell Endocrinol*. 14 mai 2008;286(1- 2):192- 8.
215. Hannon AM, Frizelle I, Kaar G, Hunter SJ, Sherlock M, Thompson CJ, et al. Octreotide use for rescue of vision in a pregnant patient with acromegaly. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*. 20 mai 2019;2019.
216. Melmed S, Casanueva FF, Cavagnini F, Chanson P, Frohman L, Grossman A, et al. Guidelines for acromegaly management. *J Clin Endocrinol Metab*. sept 2002;87(9):4054- 8.
217. Ciric I, Ragin A, Baumgartner C, Pierce D. Complications of transsphenoidal surgery: results of a national survey, review of the literature, and personal experience. *Neurosurgery*. févr 1997;40(2):225- 36; discussion 236-237.
218. Casanueva FF, Barkan AL, Buchfelder M, Klibanski A, Laws ER, Loeffler JS, et al. Criteria for the definition of Pituitary Tumor Centers of Excellence (PTCOE): A Pituitary Society Statement. *Pituitary*. oct 2017;20(5):489- 98.
219. Buchfelder M, Schlaffer S-M. The surgical treatment of acromegaly. *Pituitary*. févr 2017;20(1):76- 83.
220. Colao A, Attanasio R, Pivonello R, Cappabianca P, Cavallo LM, Lasio G, et al. Partial surgical removal of growth hormone-secreting pituitary tumors enhances the response to somatostatin analogs in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. janv 2006;91(1):85- 92.

221. Petrossians P, Borges-Martins L, Espinoza C, Daly A, Betea D, Valdes-Socin H, et al. Gross total resection or debulking of pituitary adenomas improves hormonal control of acromegaly by somatostatin analogs. *Eur J Endocrinol.* janv 2005;152(1):61- 6.
222. Fahlbusch R, Kleinberg D, Biller B, Bonert V, Buchfelder M, Cappabianca P, et al. Surgical debulking of pituitary adenomas improves responsiveness to octreotide lar in the treatment of acromegaly. *Pituitary.* déc 2017;20(6):668- 75.
223. Jallad RS, Musolino NR, Kodaira S, Cescato VA, Bronstein MD. Does partial surgical tumour removal influence the response to octreotide-LAR in acromegalic patients previously resistant to the somatostatin analogue? *Clin Endocrinol (Oxf).* août 2007;67(2):310- 5.
224. Karavitaki N, Turner HE, Adams CBT, Cudlip S, Byrne JV, Fazal-Sanderson V, et al. Surgical debulking of pituitary macroadenomas causing acromegaly improves control by lanreotide. *Clin Endocrinol (Oxf).* juin 2008;68(6):970- 5.
225. Newman CB, Melmed S, George A, Torigian D, Duhaney M, Snyder P, et al. Octreotide as primary therapy for acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* sept 1998;83(9):3034- 40.
226. Ayuk J, Stewart SE, Stewart PM, Sheppard MC, European Sandostatin LAR Group. Efficacy of Sandostatin LAR (long-acting somatostatin analogue) is similar in patients with untreated acromegaly and in those previously treated with surgery and/or radiotherapy. *Clin Endocrinol (Oxf).* mars 2004;60(3):375- 81.
227. Biller BM, Colao A, Petersenn S, Bonert VS, Boscaro M. Prolactinomas, Cushing's disease and acromegaly: debating the role of medical therapy for secretory pituitary adenomas. *BMC Endocr Disord.* 17 mai 2010;10:10.
228. Carvalho P, Lau E, Carvalho D. Surgery induced hypopituitarism in acromegalic patients: a systematic review and meta-analysis of the results. *Pituitary.* déc 2015;18(6):844- 60.
229. Roelfsema F, Biermasz NR, Pereira AM. Clinical factors involved in the recurrence of pituitary adenomas after surgical remission: a structured review and meta-analysis. *Pituitary.* mars 2012;15(1):71- 83.
230. Minniti G, Gilbert DC, Brada M. Modern techniques for pituitary radiotherapy. *Rev Endocr Metab Disord.* juin 2009;10(2):135- 44.
231. Steiner L, Lindquist C, Adler JR, Torner JC, Alves W, Steiner M. Clinical outcome of radiosurgery for cerebral arteriovenous malformations. *J Neurosurg.* juill 1992;77(1):1- 8.
232. Ronson BB, Schulte RW, Han KP, Loredano LN, Slater JM, Slater JD. Fractionated proton beam irradiation of pituitary adenomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 févr 2006;64(2):425- 34.
233. Ding D, Mehta GU, Patibandla MR, Lee C-C, Liscak R, Kano H, et al. Stereotactic Radiosurgery for Acromegaly: An International Multicenter Retrospective Cohort Study. *Neurosurgery.* 1 mars 2019;84(3):717- 25.
234. Mohammed N, Ding D, Hung Y-C, Xu Z, Lee C-C, Kano H, et al. Primary versus postoperative stereotactic radiosurgery for acromegaly: a multicenter matched cohort study. *J Neurosurg.* 26 avr 2019;132(5):1507- 16.
235. 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.* avr 2006;91(4):1239- 45.
236. Barrande G, Pittino-Lungo M, Coste J, Ponvert D, Bertagna X, Luton JP, et al. Hormonal and metabolic effects of radiotherapy in acromegaly: long-term results in 128 patients followed in a single center. *J Clin Endocrinol Metab.* oct 2000;85(10):3779- 85.
237. Castinetti F, Régis J, Dufour H, Brue T. Role of stereotactic radiosurgery in the management of pituitary adenomas. *Nat Rev Endocrinol.* avr 2010;6(4):214- 23.

238. Pollock BE, Brown PD, Nippoldt TB, Young WF. Pituitary tumor type affects the chance of biochemical remission after radiosurgery of hormone-secreting pituitary adenomas. *Neurosurgery*. juin 2008;62(6):1271- 6; discussion 1276-1278.
239. Soussain C, Ricard D, Fike JR, Mazon J-J, Psimaras D, Delattre J-Y. CNS complications of radiotherapy and chemotherapy. *Lancet Lond Engl*. 7 nov 2009;374(9701):1639- 51.
240. Cordeiro D, Xu Z, Mehta G, Ding D, Vance ML, Kano H, et al. Hypopituitarism after Gamma Knife radiosurgery for pituitary adenomas: a multicenter, international study. *J Neurosurg*. 9 nov 2018;
241. van Westrhenen A, Muskens IS, Verhoeff JJC, Smith TRS, Broekman MLD. Ischemic stroke after radiation therapy for pituitary adenomas: a systematic review. *J Neurooncol*. oct 2017;135(1):1- 11.
242. Ferguson I, Huecker J, Huang J, McClelland C, Van Stavern G. Risk factors for radiation-induced optic neuropathy: a case-control study. *Clin Experiment Ophthalmol*. août 2017;45(6):592- 7.
243. Yamanaka R, Abe E, Sato T, Hayano A, Takashima Y. Secondary Intracranial Tumors Following Radiotherapy for Pituitary Adenomas: A Systematic Review. *Cancers*. 8 août 2017;9(8).
244. Yamanaka R, Hayano A, Kanayama T. Radiation-Induced Meningiomas: An Exhaustive Review of the Literature. *World Neurosurg*. janv 2017;97:635-644.e8.
245. Yamanaka R, Hayano A, Kanayama T. Radiation-induced gliomas: a comprehensive review and meta-analysis. *Neurosurg Rev*. juill 2018;41(3):719- 31.
246. Organisation Mondiale de la Santé. Copenhague : bureau régional pour l'Europe, 1998. (Version française 1999). Éducation thérapeutique du patient : programme de formation continue pour les professionnels de soins dans le domaine de la prévention des maladies chroniques, recommandations d'un groupe de travail de l'OMS. [Internet]. Disponible sur: [https://www.euro.who.int/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0009/145296/E93849.pdf](https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0009/145296/E93849.pdf)
247. Journal Officiel de la République Française, « Loi no 2009-879 du 21 juillet 2009 » portant sur la réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires. no 0167 du 22 juillet 2009.
248. Bornstein SR, Allolio B, Arlt W, Barthel A, Don-Wauchope A, Hammer GD, et al. Diagnosis and Treatment of Primary Adrenal Insufficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. févr 2016;101(2):364- 89.
249. Husebye ES, Allolio B, Arlt W, Badenhop K, Bensing S, Betterle C, et al. Consensus statement on the diagnosis, treatment and follow-up of patients with primary adrenal insufficiency. *J Intern Med*. févr 2014;275(2):104- 15.
250. Guignat L, Proust-Lemoine E, Reznik Y, Zenaty D. Group 6. Modalities and frequency of monitoring of patients with adrenal insufficiency. Patient education. *Ann Endocrinol*. déc 2017;78(6):544- 58.
251. Nieman LK, Biller BMK, Findling JW, Murad MH, Newell-Price J, Savage MO, et al. Treatment of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. août 2015;100(8):2807- 31.
252. Liste sur le site de la filière FIRENDO [Internet]. Disponible sur: <http://www.firendo.fr/formations-et-education-therapeutique-etp/>
253. E Bonetto, I. Pellegrini, F. Castinetti, C. Rochette, R. Reynaud, C. Baccou, Gonin L, Dos Santos G, Roubélet I, Brue T, Albarel F. SFE ; CO« DEFHYEDU ; 1er programme d'éducation thérapeutique à destination des patients porteurs de pathologies hypophysaires. Evaluation à 3 ans de la mise en place ; In. Disponible sur: <https://www.congres-sfe.com/2017/getabstract!fr!!!!deebb034-2fd2-11e7-a5f1-e8c2100b0703>

254. Albarel F, Pellegrini I, Rahabi H, Baccou C, Gonin L, Rochette C, et al. Evaluation of an individualized education program in pituitary diseases: a pilot study. *Eur J Endocrinol*. déc 2020;183(6):551- 9.
255. Cherla DV, Sanghvi S, Agarwal N, Eloy JA, Couldwell WT, Liu JK. Analysis of internet-based patient education materials related to pituitary tumors. *Endocr Pract Off J Am Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol*. oct 2014;20(10):1044- 50.
256. Marcus HJ, Jain A, Grieve J, Dorward NL. Informed Consent for Patients Undergoing Transsphenoidal Excision of Pituitary Adenoma: Development and Evaluation of a Procedure-Specific Online Educational Resource. *World Neurosurg*. oct 2018;118:e933- 7.
257. Andela CD, Repping-Wuts H, Stikkelbroeck NMML, Pronk MC, Tiemensma J, Hermus AR, et al. Enhanced self-efficacy after a self-management programme in pituitary disease: a randomized controlled trial. *Eur J Endocrinol*. juill 2017;177(1):59- 72.
258. Kasuki L, Marques NV, Nuez MJBL, Leal VLG, Chinen RN, Gadelha MR. Acromegalic patients lost to follow-up: a pilot study. *Pituitary*. juin 2013;16(2):245- 50.
259. Delemer B, Chanson P, Foubert L, Borson-Chazot F, Chabre O, Tabarin A, et al. Patients lost to follow-up in acromegaly: results of the ACROSPECT study. *Eur J Endocrinol*. mai 2014;170(5):791- 7.
260. Silverstein JM. Need for improved monitoring in patients with acromegaly. *Endocr Connect*. déc 2015;4(4):R59-67.
261. Gadelha MR, Kasuki L, Lim DST, Fleseriu M. Systemic Complications of Acromegaly and the Impact of the Current Treatment Landscape: An Update. *Endocr Rev*. 1 févr 2019;40(1):268- 332.
262. Chanson P, Salenave S, Kamenicky P. Acromegaly. *Handb Clin Neurol*. 2014;124:197- 219.
263. Chen C-J, Ironside N, Pomeranec IJ, Chivukula S, Buell TJ, Ding D, et al. Microsurgical versus endoscopic transsphenoidal resection for acromegaly: a systematic review of outcomes and complications. *Acta Neurochir (Wien)*. nov 2017;159(11):2193- 207.
264. Ezzat S, Caspar-Bell GM, Chik CL, Denis M-C, Domingue M-È, Imran SA, et al. PREDICTIVE MARKERS FOR POSTSURGICAL MEDICAL MANAGEMENT OF ACROMEGALY: A SYSTEMATIC REVIEW AND CONSENSUS TREATMENT GUIDELINE. *Endocr Pract Off J Am Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol*. avr 2019;25(4):379- 93.
265. Verrua E, Ferrante E, Filopanti M, Malchiodi E, Sala E, Giavoli C, et al. Reevaluation of Acromegalic Patients in Long-Term Remission according to Newly Proposed Consensus Criteria for Control of Disease. *Int J Endocrinol*. 2014;2014:581594.
266. Freda PU. Monitoring of acromegaly: what should be performed when GH and IGF-1 levels are discrepant? *Clin Endocrinol (Oxf)*. août 2009;71(2):166- 70.
267. 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*. avr 2008;93(4):1324- 30.
268. Minniti G, Jaffrain-Rea M-L, Osti M, Esposito V, Santoro A, Solda F, et al. The long-term efficacy of conventional radiotherapy in patients with GH-secreting pituitary adenomas. *Clin Endocrinol (Oxf)*. févr 2005;62(2):210- 6.
269. Brada M, Burchell L, Ashley S, Traish D. The incidence of cerebrovascular accidents in patients with pituitary adenoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 oct 1999;45(3):693- 8.
270. Sherlock M, Reulen RC, Alonso AA, Ayuk J, Clayton RN, Sheppard MC, et al. ACTH deficiency, higher doses of hydrocortisone replacement, and radiotherapy are independent predictors of mortality in patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. nov 2009;94(11):4216- 23.

271. Cifarelli CP, Schlesinger DJ, Sheehan JP. Cranial nerve dysfunction following Gamma Knife surgery for pituitary adenomas: long-term incidence and risk factors. *J Neurosurg.* juin 2012;116(6):1304- 10.
272. Milanese L, Martini C, Scaroni C, Dassie F, Ceccato F, Della Puppa A, et al. Radiotherapy in acromegaly: Long-term brain parenchymal and vascular magnetic resonance changes. *J Neuroradiol J Neuroradiol.* sept 2018;45(5):323- 8.
273. Attanasio R, Epaminonda P, Motti E, Giugni E, Ventrella L, Cozzi R, et al. Gamma-knife radiosurgery in acromegaly: a 4-year follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab.* juill 2003;88(7):3105- 12.
274. Jezková J, Marek J, Hána V, Krsek M, Weiss V, Vladyka V, et al. Gamma knife radiosurgery for acromegaly--long-term experience. *Clin Endocrinol (Oxf).* mai 2006;64(5):588- 95.
275. Jallad RS, Musolino NR, Salgado LR, Bronstein MD. Treatment of acromegaly: is there still a place for radiotherapy? *Pituitary.* 2007;10(1):53- 9.
276. Losa M, Gioia L, Picozzi P, Franzin A, Valle M, Giovanelli M, et al. The role of stereotactic radiotherapy in patients with growth hormone-secreting pituitary adenoma. *J Clin Endocrinol Metab.* juill 2008;93(7):2546- 52.
277. Brummelman P, Elderson MF, Dullaart RPF, van den Bergh ACM, Timmer CA, van den Berg G, et al. Cognitive functioning in patients treated for nonfunctioning pituitary macroadenoma and the effects of pituitary radiotherapy. *Clin Endocrinol (Oxf).* avr 2011;74(4):481- 7.
278. Crouzeix G, Morello R, Thariat J, Morera J, Joubert M, Reznik Y. Quality of Life but not Cognition is Impacted by Radiotherapy in Patients with Non-Functioning Pituitary Adenoma. *Horm Metab Res Horm Stoffwechselforschung Horm Metab.* mars 2019;51(3):178- 85.
279. Giustina A, Mazziotti G, Cannavò S, Castello R, Arnaldi G, Bugari G, et al. High-Dose and High-Frequency Lanreotide Autogel in Acromegaly: A Randomized, Multicenter Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 juill 2017;102(7):2454- 64.
280. Sagvand BT, Khairi S, Haghshenas A, Swearingen B, Tritos NA, Miller KK, et al. Monotherapy with lanreotide depot for acromegaly: long-term clinical experience in a pituitary center. *Pituitary.* août 2016;19(4):437- 47.
281. Ramírez C, Vargas G, González B, Grossman A, Rábago J, Sosa E, et al. Discontinuation of octreotide LAR after long term, successful treatment of patients with acromegaly: is it worth trying? *Eur J Endocrinol.* janv 2012;166(1):21- 6.
282. Casagrande A, Bronstein MD, Jallad RS, Moraes AB, Elias PCL, Castro M, et al. Long-Term Remission of Acromegaly after Octreotide Withdrawal Is an Uncommon and Frequently Unsustainable Event. *Neuroendocrinology.* 2017;104(3):273- 9.
283. Coopmans EC, Muhammad A, van der Lely AJ, Janssen JAMJL, Neggers SJMM. How to Position Pasireotide LAR Treatment in Acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 juin 2019;104(6):1978- 88.
284. Schmid HA, Brue T, Colao A, Gadelha MR, Shimon I, Kapur K, et al. Effect of pasireotide on glucose- and growth hormone-related biomarkers in patients with inadequately controlled acromegaly. *Endocrine.* juill 2016;53(1):210- 9.
285. Vergès B. Effects of anti-somatostatin agents on glucose metabolism. *Diabetes Metab.* oct 2017;43(5):411- 5.
286. Sesmilo G, Resmini E, Bernabeu I, Aller J, Soto A, Mora M, et al. Escape and lipodystrophy in acromegaly during pegvisomant therapy, a retrospective multicentre Spanish study. *Clin Endocrinol (Oxf).* déc 2014;81(6):883- 90.

287. Maffei P, Martini C, Pagano C, Sicolo N, Corbetti F. Lipohypertrophy in acromegaly induced by the new growth hormone receptor antagonist pegvisomant. *Ann Intern Med.* 15 août 2006;145(4):310- 2.
288. Leonart LP, Tonin FS, Ferreira VL, Fernandez-Llimos F, Pontarolo R. Effectiveness and safety of pegvisomant: a systematic review and meta-analysis of observational longitudinal studies. *Endocrine.* janv 2019;63(1):18- 26.
289. Fleseriu M, Hashim IA, Karavitaki N, Melmed S, Murad MH, Salvatori R, et al. Hormonal Replacement in Hypopituitarism in Adults: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 nov 2016;101(11):3888- 921.
290. Randerath W, Verbraecken J, Andreas S, Arzt M, Bloch KE, Brack T, et al. Definition, discrimination, diagnosis and treatment of central breathing disturbances during sleep. *Eur Respir J.* janv 2017;49(1).
291. Fatti LM, Scacchi M, Pincelli AI, Lavezzi E, Cavagnini F. Prevalence and pathogenesis of sleep apnea and lung disease in acromegaly. *Pituitary.* sept 2001;4(4):259- 62.
292. Hochban W, Ehlenz K, Conradt R, Brandenburg U. Obstructive sleep apnoea in acromegaly: the role of craniofacial changes. *Eur Respir J.* juill 1999;14(1):196- 202.
293. Weiss V, Sonka K, Pretl M, Dostálová S, Klozar J, Rambousek P, et al. Prevalence of the sleep apnea syndrome in acromegaly population. *J Endocrinol Invest.* sept 2000;23(8):515- 9.
294. Davi' MV, Dalle Carbonare L, Giustina A, Ferrari M, Frigo A, Lo Cascio V, et al. Sleep apnoea syndrome is highly prevalent in acromegaly and only partially reversible after biochemical control of the disease. *Eur J Endocrinol.* nov 2008;159(5):533- 40.
295. van Haute FRB, Taboada GF, Corrêa LL, Lima GAB, Fontes R, Riello AP, et al. Prevalence of sleep apnea and metabolic abnormalities in patients with acromegaly and analysis of cephalometric parameters by magnetic resonance imaging. *Eur J Endocrinol.* avr 2008;158(4):459- 65.
296. Kashine S, Kishida K, Funahashi T, Shimomura I. Characteristics of sleep-disordered breathing in Japanese patients with acromegaly. *Endocr J.* 2012;59(1):31- 8.
297. Roemmler J, Gutt B, Fischer R, Vay S, Wiesmeth A, Bidlingmaier M, et al. Elevated incidence of sleep apnoea in acromegaly-correlation to disease activity. *Sleep Breath Schlaf Atm.* déc 2012;16(4):1247- 53.
298. Hernández-Gordillo D, Ortega-Gómez MDR, Galicia-Polo L, Castorena-Maldonado A, Vergara-López A, Guillén-González MÁ, et al. Sleep apnea in patients with acromegaly. Frequency, characterization and positive pressure titration. *Open Respir Med J.* 2012;6:28- 33.
299. Chevallier M, Pontier S, Sedkaoui K, Caron P, Didier A. [Characteristics of sleep apnea syndrome in a cohort of patients with acromegaly]. *Rev Mal Respir.* mai 2012;29(5):673- 9.
300. Vannucci L, Luciani P, Gagliardi E, Paiano S, Duranti R, Forti G, et al. Assessment of sleep apnea syndrome in treated acromegalic patients and correlation of its severity with clinical and laboratory parameters. *J Endocrinol Invest.* avr 2013;36(4):237- 42.
301. Turan O, Akinci B, Ikiz AO, Itil O, Oztura I, Ada E, et al. Airway and sleep disorders in patients with acromegaly. *Clin Respir J.* mars 2018;12(3):1003- 10.
302. Parolin M, Dassie F, Alessio L, Wennberg A, Rossato M, Vettor R, et al. Obstructive Sleep Apnea in Acromegaly and the Effect of Treatment: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 mars 2020;105(3).
303. Attal P, Chanson P. Endocrine aspects of obstructive sleep apnea. *J Clin Endocrinol Metab.* févr 2010;95(2):483- 95.

304. Guo X, Gao L, Zhao Y, Wang M, Jiang B, Wang Q, et al. Characteristics of the upper respiratory tract in patients with acromegaly and correlations with obstructive sleep apnoea/hypopnea syndrome. *Sleep Med.* août 2018;48:27- 34.
305. Rodrigues MP, Naves LA, Casulari LA, Silva CM, Paula WD, Cabral MT, et al. Craniofacial abnormalities, obesity, and hormonal alterations have similar effects in magnitude on the development of nocturnal hypoxemia in patients with acromegaly. *J Endocrinol Invest.* déc 2008;31(12):1052- 7.
306. Isono S, Saeki N, Tanaka A, Nishino T. Collapsibility of passive pharynx in patients with acromegaly. *Am J Respir Crit Care Med.* juill 1999;160(1):64- 8.
307. Giustina A, Barkan A, Beckers A, Biermasz N, Biller BMK, Boguszewski C, et al. A Consensus on the Diagnosis and Treatment of Acromegaly Comorbidities: An Update. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 avr 2020;105(4).
308. Galerneau L-M, Pépin J-L, Borel A-L, Chabre O, Sapene M, Stach B, et al. Acromegaly in sleep apnoea patients: a large observational study of 755 patients. *Eur Respir J.* nov 2016;48(5):1489- 92.
309. Chemla D, Attal P, Maione L, Veyer A-S, Mroue G, Baud D, et al. Impact of successful treatment of acromegaly on overnight heart rate variability and sleep apnea. *J Clin Endocrinol Metab.* août 2014;99(8):2925- 31.
310. Sherlock M, Ayuk J, Tomlinson JW, Toogood AA, Aragon-Alonso A, Sheppard MC, et al. Mortality in patients with pituitary disease. *Endocr Rev.* juin 2010;31(3):301- 42.
311. Maione L, Brue T, Beckers A, Delemer B, Petrossians P, Borson-Chazot F, et al. Changes in the management and comorbidities of acromegaly over three decades: the French Acromegaly Registry. *Eur J Endocrinol.* mai 2017;176(5):645- 55.
312. Costenaro F, Martin A, Horn RF, Czepielewski MA, Rodrigues TC. Role of ambulatory blood pressure monitoring in patients with acromegaly. *J Hypertens.* juill 2016;34(7):1357- 63.
313. Ikkos D, Luft R, Sjogren B. Body water and sodium in patients with acromegaly. *J Clin Invest.* juill 1954;33(7):989- 94.
314. Kamenicky P, Viengchareun S, Blanchard A, Meduri G, Zizzari P, Imbert-Teboul M, et al. Epithelial sodium channel is a key mediator of growth hormone-induced sodium retention in acromegaly. *Endocrinology.* juill 2008;149(7):3294- 305.
315. Kamenicky P, Blanchard A, Frank M, Salenave S, Letierce A, Azizi M, et al. Body fluid expansion in acromegaly is related to enhanced epithelial sodium channel (ENaC) activity. *J Clin Endocrinol Metab.* juill 2011;96(7):2127- 35.
316. Kamenický P, Mazziotti G, Lombès M, Giustina A, Chanson P. Growth hormone, insulin-like growth factor-1, and the kidney: pathophysiological and clinical implications. *Endocr Rev.* avr 2014;35(2):234- 81.
317. Gottdiener JS, Bednarz J, Devereux R, Gardin J, Klein A, Manning WJ, et al. American Society of Echocardiography recommendations for use of echocardiography in clinical trials. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr.* oct 2004;17(10):1086- 119.
318. dos Santos Silva CM, Gottlieb I, Volschan I, Kasuki L, Warszawski L, Balarini Lima GA, et al. Low Frequency of Cardiomyopathy Using Cardiac Magnetic Resonance Imaging in an Acromegaly Contemporary Cohort. *J Clin Endocrinol Metab.* déc 2015;100(12):4447- 55.
319. Gouya H, Vignaux O, Le Roux P, Chanson P, Bertherat J, Bertagna X, et al. Rapidly reversible myocardial edema in patients with acromegaly: assessment with ultrafast T2 mapping in a single-breath-hold MRI sequence. *AJR Am J Roentgenol.* juin 2008;190(6):1576- 82.

320. Akdeniz B, Gedik A, Turan O, Ozpelit E, Ikiz AO, Itil O, et al. Evaluation of left ventricular diastolic function according to new criteria and determinants in acromegaly. *Int Heart J.* 2012;53(5):299- 305.
321. Bihan H, Espinosa C, Valdes-Socin H, Salenave S, Young J, Levasseur S, et al. Long-term outcome of patients with acromegaly and congestive heart failure. *J Clin Endocrinol Metab.* nov 2004;89(11):5308- 13.
322. Maison P, Tropeano A-I, Macquin-Mavier I, Giustina A, Chanson P. Impact of somatostatin analogs on the heart in acromegaly: a metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab.* mai 2007;92(5):1743- 7.
323. Pereira AM, van Thiel SW, Lindner JR, Roelfsema F, van der Wall EE, Morreau H, et al. Increased prevalence of regurgitant valvular heart disease in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* janv 2004;89(1):71- 5.
324. van der Klaauw AA, Bax JJ, Roelfsema F, Bleeker GB, Holman ER, Corssmit EPM, et al. Uncontrolled acromegaly is associated with progressive mitral valvular regurgitation. *Growth Horm IGF Res Off J Growth Horm Res Soc Int IGF Res Soc.* avr 2006;16(2):101- 7.
325. Casini AF, Neto LV, Fontes R, França RF, Xavier SS, Gadelha MR. Aortic root ectasia in patients with acromegaly: experience at a single center. *Clin Endocrinol (Oxf).* oct 2011;75(4):495- 500.
326. Topaloglu O, Sayki Arslan M, Turak O, Ginis Z, Sahin M, Cebeci M, et al. Three noninvasive methods in the evaluation of subclinical cardiovascular disease in patients with acromegaly: epicardial fat thickness, aortic stiffness and serum cell adhesion molecules. *Clin Endocrinol (Oxf).* mai 2014;80(5):726- 34.
327. Cannavo S, Almoto B, Cavalli G, Squadrito S, Romanello G, Vigo MT, et al. Acromegaly and coronary disease: an integrated evaluation of conventional coronary risk factors and coronary calcifications detected by computed tomography. *J Clin Endocrinol Metab.* oct 2006;91(10):3766- 72.
328. Akutsu H, Kreutzer J, Wasmeier G, Ropers D, Rost C, Möhlig M, et al. Acromegaly per se does not increase the risk for coronary artery disease. *Eur J Endocrinol.* mai 2010;162(5):879- 86.
329. Lie JT. Pathology of the heart in acromegaly: anatomic findings in 27 autopsied patients. *Am Heart J.* juill 1980;100(1):41- 52.
330. Schöfl C, Petroff D, Tönjes A, Grussendorf M, Droste M, Stalla G, et al. Incidence of myocardial infarction and stroke in acromegaly patients: results from the German Acromegaly Registry. *Pituitary.* déc 2017;20(6):635- 42.
331. Künzler A, Farmand M. Typical changes in the viscerocranium in acromegaly. *J Cranio-Maxillo-fac Surg Off Publ Eur Assoc Cranio-Maxillo-fac Surg.* nov 1991;19(8):332- 40.
332. Kreitschmann-Andermahr I, Kohlmann J, Kleist B, Hirschfelder U, Buslei R, Buchfelder M, et al. Oro-dental pathologies in acromegaly. *Endocrine.* mai 2018;60(2):323- 8.
333. Lee H-C, Kim M-K, Kim YH, Park H-P. Radiographic Predictors of Difficult Laryngoscopy in Acromegaly Patients. *J Neurosurg Anesthesiol.* janv 2019;31(1):50- 6.
334. Guo X, Meng T, Huang J, Wang X, Lian W, Deng K, et al. 3D Facial Analysis in Acromegaly: Gender-Specific Features and Clinical Correlations. *Front Endocrinol.* 2018;9:722.
335. Tornes K, Gilhuus-Moe O. Correction of jaw deformities subsequent to treatment of acromegaly. *Int J Oral Maxillofac Surg.* août 1986;15(4):446- 50.
336. Herrmann BL, Mortsch F, Berg C, Weischer T, Mohr C, Mann K. Acromegaly: a cross-sectional analysis of the oral and maxillofacial pathologies. *Exp Clin Endocrinol Diabetes Off J Ger Soc Endocrinol Ger Diabetes Assoc.* janv 2011;119(1):9- 14.

337. Capoglu I, Yilmaz AB, Unüvar N, Orbak R, Aksoy H, Yesilyurt H. Gingival enlargement in acromegaly. *Endocrine*. août 2002;18(3):207- 10.
338. Bascil S, Serinsoz H, Tutuncu NB. Acromegaly is protective for periodontal tissue - advanced chronic periodontitis is rare in acromegalics. *Bratisl Lek Listy*. 2014;115(9):588- 92.
339. Haase HR, Clarkson RW, Waters MJ, Bartold PM. Growth factor modulation of mitogenic responses and proteoglycan synthesis by human periodontal fibroblasts. *J Cell Physiol*. mars 1998;174(3):353- 61.
340. Kashyap RR, Babu GS, Shetty SR. Dental patient with acromegaly: a case report. *J Oral Sci*. mars 2011;53(1):133- 6.
341. Roumeau S, Thevenon J, Ouchchane L, Maqdasy S, Batisse-Lignier M, Duale C, et al. Assessment of oro-dental manifestations in a series of acromegalic patients, the AcroDent study. *Endocr Connect*. août 2020;9(8):824- 33.
342. Converse JM, Baker DC. Surgical correction of the facial deformities of acromegaly. *Ann Plast Surg*. nov 1978;1(6):612- 6.
343. Ousterhout DK, Penoff JH. Surgical treatment of facial deformity secondary to acromegaly. *Ann Plast Surg*. juill 1981;7(1):68- 74.
344. Jackson IT, Meland NB, Keller EE, Sather AH. Surgical correction of the acromegalic face. A one stage procedure with a team approach. *J Cranio-Maxillo-fac Surg Off Publ Eur Assoc Cranio-Maxillo-fac Surg*. janv 1989;17(1):2- 8.
345. Sharma G, Amin D, Shorafa M. Challenges in the management of late developing malocclusions in adulthood: A case report of acromegaly. *J Orthod*. déc 2019;46(4):349- 57.
346. Nakano H, Mishima K, Matsushita A, Suga H, Miyawaki Y, Mano T, et al. Orthognathic surgery in an acromegalic patient with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Breath Schlaf Atm*. mars 2013;17(1):29- 32.
347. Smith CB, Waite PD. Surgical management of obstructive sleep apnea in acromegaly with mandibular prognathism and macroglossia: a treatment dilemma. *J Oral Maxillofac Surg Off J Am Assoc Oral Maxillofac Surg*. janv 2012;70(1):207- 10.
348. Jenkins PJ, Sohaib SA, Akker S, Phillips RR, Spillane K, Wass JA, et al. The pathology of median neuropathy in acromegaly. *Ann Intern Med*. 1 août 2000;133(3):197- 201.
349. Wassenaar MJE, Biermasz NR, Bijsterbosch J, Pereira AM, Meulenbelt I, Smit JWA, et al. Arthropathy in long-term cured acromegaly is characterised by osteophytes without joint space narrowing: a comparison with generalised osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. févr 2011;70(2):320- 5.
350. Claessen KMJA, Kloppenburg M, Kroon HM, Romijn JA, Pereira AM, Biermasz NR. Two phenotypes of arthropathy in long-term controlled acromegaly? A comparison between patients with and without joint space narrowing (JSN). *Growth Horm IGF Res Off J Growth Horm Res Soc Int IGF Res Soc*. oct 2013;23(5):159- 64.
351. Barkan AL. Acromegalic arthropathy. *Pituitary*. sept 2001;4(4):263- 4.
352. Karkucak M, Batmaz İ, Civan N, Kilinc F, Capkin E, Sariyildiz MA, et al. Ultrasonographic measurement of femoral cartilage thickness in acromegalic patients. *Clin Rheumatol*. janv 2015;34(1):157- 61.
353. Fatti LM, Cangiano B, Vitale G, Persani L, Mantovani G, Sala E, et al. Arthropathy in acromegaly: a questionnaire-based estimation of motor disability and its relation with quality of life and work productivity. *Pituitary*. oct 2019;22(5):552- 60.
354. Lioté F, Collange C, Hrusitzky A. Manifestations rhumatologiques de l'acromégalie. 1997;164- 78.
355. Kropf LL, Madeira M, Vieira Neto L, Gadelha MR, de Farias MLF. Functional evaluation of the joints in acromegalic patients and associated factors. *Clin Rheumatol*. juill 2013;32(7):991- 8.

356. Mazziotti G, Gola M, Bianchi A, Porcelli T, Giampietro A, Cimino V, et al. Influence of diabetes mellitus on vertebral fractures in men with acromegaly. *Endocrine*. août 2011;40(1):102- 8.
357. Fechtenbaum J, Kolta S, Briot K, Roux C. Atlas des fractures et déformations vertébrales. Médecine Sciences Publications. Paris: Lavoisier; 2011.
358. Plard C, Hochman C, Hadjadj S, Le Goff B, Maugars Y, Cariou B, et al. Acromegaly is associated with vertebral deformations but not vertebral fractures: Results of a cross-sectional monocentric study. *Joint Bone Spine*. déc 2020;87(6):618- 24.
359. Bluestone R, Bywaters EG, Hartog M, Holt PJ, Hyde S. Acromegalic arthropathy. *Ann Rheum Dis*. mai 1971;30(3):243- 58.
360. Albarel F, Elaraki F, Delemer B. Daily life, needs and expectations of patients with acromegaly in France: An on-line survey. *Ann Endocrinol*. avr 2019;80(2):110- 6.
361. Scarpa R, De Brasi D, Pivonello R, Marzullo P, Manguso F, Sodano A, et al. Acromegalic axial arthropathy: a clinical case-control study. *J Clin Endocrinol Metab*. févr 2004;89(2):598- 603.
362. Wassenaar MJE, Biermasz NR, van Duinen N, van der Klaauw AA, Pereira AM, Roelfsema F, et al. High prevalence of arthropathy, according to the definitions of radiological and clinical osteoarthritis, in patients with long-term cure of acromegaly: a case-control study. *Eur J Endocrinol*. mars 2009;160(3):357- 65.
363. Chhang WH, Sharma BS, Dash RJ, Kak VK. Thoracic disc herniation in acromegaly. *Postgrad Med J*. juill 1989;65(765):491- 2.
364. Cheng CL, Chow SP. Lumbar disc protrusion in an acromegalic patient. *Spine*. janv 1990;15(1):50- 1.
365. Mikawa Y, Watanabe R, Nishishita Y. Cervical myelopathy in acromegaly. Report of a case. *Spine*. déc 1992;17(12):1542- 3.
366. Schmidt RF, Goldstein IM, Liu JK. Ossified ligamentum flavum causing spinal cord compression in a patient with acromegaly. *J Clin Neurosci Off J Neurosurg Soc Australas*. nov 2013;20(11):1599- 603.
367. Claessen KMJA, Ramautar SR, Pereira AM, Smit JWA, Roelfsema F, Romijn JA, et al. Progression of acromegalic arthropathy despite long-term biochemical control: a prospective, radiological study. *Eur J Endocrinol*. août 2012;167(2):235- 44.
368. Pelsma ICM, Biermasz NR, van Furth WR, Pereira AM, Kroon HM, Kloppenburg M, et al. Progression of acromegalic arthropathy in long-term controlled acromegaly patients: 9 years of longitudinal follow-up. *J Clin Endocrinol Metab*. 1 janv 2021;106(1):188- 200.
369. Biermasz NR, Wassenaar MJE, van der Klaauw AA, Pereira AM, Smit JWA, Roelfsema F, et al. Pretreatment insulin-like growth factor-I concentrations predict radiographic osteoarthritis in acromegalic patients with long-term cured disease. *J Clin Endocrinol Metab*. juill 2009;94(7):2374- 9.
370. Ugur K, Karatas A, Oz B, Artas H, Aydin S, Koca SS. Imaging of sacroiliac joints in patients with acromegaly. *Sci Rep*. 12 août 2019;9(1):11645.
371. Battista C, Chiodini I, Muscarella S, Guglielmi G, Mascia ML, Carnevale V, et al. Spinal volumetric trabecular bone mass in acromegalic patients: a longitudinal study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. mars 2009;70(3):378- 82.
372. Bima C, Chiloiro S, Mormando M, Piacentini S, Braccaccia E, Giampietro A, et al. Understanding the effect of acromegaly on the human skeleton. *Expert Rev Endocrinol Metab*. mai 2016;11(3):263- 70.

373. Mazziotti G, Lania AGA, Canalis E. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Bone disorders associated with acromegaly: mechanisms and treatment. *Eur J Endocrinol.* août 2019;181(2):R45- 56.
374. Vestergaard P, Mosekilde L. Fracture risk is decreased in acromegaly--a potential beneficial effect of growth hormone. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA.* févr 2004;15(2):155- 9.
375. Bonadonna S, Mazziotti G, Nuzzo M, Bianchi A, Fusco A, De Marinis L, et al. Increased prevalence of radiological spinal deformities in active acromegaly: a cross-sectional study in postmenopausal women. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res.* oct 2005;20(10):1837- 44.
376. Mazziotti G, Bianchi A, Porcelli T, Mormando M, Maffezzoni F, Cristiano A, et al. Vertebral fractures in patients with acromegaly: a 3-year prospective study. *J Clin Endocrinol Metab.* août 2013;98(8):3402- 10.
377. Genant HK, Wu CY, van Kuijk C, Nevitt MC. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res.* sept 1993;8(9):1137- 48.
378. Genant HK, Jergas M, Palermo L, Nevitt M, Valentin RS, Black D, et al. Comparison of semiquantitative visual and quantitative morphometric assessment of prevalent and incident vertebral fractures in osteoporosis The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res.* juill 1996;11(7):984- 96.
379. Grados F, Fechtenbaum J, Flipon E, Kolta S, Roux C, Fardellone P. Radiographic methods for evaluating osteoporotic vertebral fractures. *Joint Bone Spine.* mai 2009;76(3):241- 7.
380. Mazziotti G, Biagioli E, Maffezzoni F, Spinello M, Serra V, Maroldi R, et al. Bone turnover, bone mineral density, and fracture risk in acromegaly: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* févr 2015;100(2):384- 94.
381. Mabile JP, Duchat A et al. Etude radiologique de l'atteinte ostéo-articulaire de l'acromégalie. *Rev Franç Endoc Clin.* 1983;(24):303- 12.
382. Sanfélix-Genovés J, Arana E, Sanfélix-Gimeno G, Peiró S, Graells-Ferrer M, Vega-Martínez M. Agreement between semi-automatic radiographic morphometry and Genant semi-quantitative method in the assessment of vertebral fractures. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA.* août 2012;23(8):2129- 34.
383. Ferrar L, Jiang G, Armbrecht G, Reid DM, Roux C, Glüer CC, et al. Is short vertebral height always an osteoporotic fracture? The Osteoporosis and Ultrasound Study (OPUS). *Bone.* juill 2007;41(1):5- 12.
384. Claessen KMJA, Kroon HM, Pereira AM, Appelman-Dijkstra NM, Verstegen MJ, Kloppenburg M, et al. Progression of vertebral fractures despite long-term biochemical control of acromegaly: a prospective follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab.* déc 2013;98(12):4808- 15.
385. Anthony JR, Ioachimescu AG. Acromegaly and bone disease. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* déc 2014;21(6):476- 82.
386. Abouaf L, Vighetto A, Lebas M. Exploration neuro-ophtalmologique d'un adénome hypophysaire non fonctionnel. *MCED [Internet].* août 2015;77. Disponible sur: <https://www.mced.fr/archives/mced/77.html>
387. Kerrison JB, Lynn MJ, Baer CA, Newman SA, Biousse V, Newman NJ. Stages of improvement in visual fields after pituitary tumor resection. *Am J Ophthalmol.* déc 2000;130(6):813- 20.
388. Vié A-L, Raverot G. Modern neuro-ophthalmological evaluation of patients with pituitary disorders. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* avr 2019;33(2):101279.

389. Araujo-Castro M, Berrocal VR, Pascual-Corrales E. Pituitary tumors: epidemiology and clinical presentation spectrum. *Horm Athens Greece*. juin 2020;19(2):145- 55.
390. Moon J-S, Shin SY. Segmented retinal layer analysis of chiasmal compressive optic neuropathy in pituitary adenoma patients. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol*. févr 2020;258(2):419- 25.
391. Barzaghi LR, Medone M, Losa M, Bianchi S, Giovanelli M, Mortini P. Prognostic factors of visual field improvement after trans-sphenoidal approach for pituitary macroadenomas: review of the literature and analysis by quantitative method. *Neurosurg Rev*. juill 2012;35(3):369- 78; discussion 378-379.
392. Monteiro MLR, Zambon BK, Cunha LP. Predictive factors for the development of visual loss in patients with pituitary macroadenomas and for visual recovery after optic pathway decompression. *Can J Ophthalmol J Can Ophtalmol*. août 2010;45(4):404- 8.
393. Cohen AR, Cooper PR, Kupersmith MJ, Flamm ES, Ransohoff J. Visual recovery after transsphenoidal removal of pituitary adenomas. *Neurosurgery*. sept 1985;17(3):446- 52.
394. Gnanalingham KK, Bhattacharjee S, Pennington R, Ng J, Mendoza N. The time course of visual field recovery following transphenoidal surgery for pituitary adenomas: predictive factors for a good outcome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. mars 2005;76(3):415- 9.
395. Parmar DN, Sofat A, Bowman R, Bartlett JR, Holder GE. Visual prognostic value of the pattern electroretinogram in chiasmal compression. *Br J Ophthalmol*. sept 2000;84(9):1024- 6.
396. Danesh-Meyer HV, Carroll SC, Foroozan R, Savino PJ, Fan J, Jiang Y, et al. Relationship between retinal nerve fiber layer and visual field sensitivity as measured by optical coherence tomography in chiasmal compression. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. nov 2006;47(11):4827- 35.
397. Jacob M, Raverot G, Jouanneau E, Borson-Chazot F, Perrin G, Rabilloud M, et al. Predicting visual outcome after treatment of pituitary adenomas with optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol*. janv 2009;147(1):64-70.e2.
398. Ohkubo S, Higashide T, Takeda H, Murotani E, Hayashi Y, Sugiyama K. Relationship between macular ganglion cell complex parameters and visual field parameters after tumor resection in chiasmal compression. *Jpn J Ophthalmol*. janv 2012;56(1):68- 75.
399. Yazgan S, Arpaci D, Celik HU, Isik I. Evaluation of macular and peripapillary choroidal thickness, macular volume and retinal nerve fiber layer in acromegaly patients. *Int Ophthalmol*. avr 2018;38(2):617- 25.
400. Sen E, Tutuncu Y, Elgin U, Balikoglu-Yilmaz M, Berker D, Aksakal FN, et al. Comparing acromegalic patients to healthy controls with respect to intraocular pressure, central corneal thickness, and optic disc topography findings. *Indian J Ophthalmol*. août 2014;62(8):841- 5.
401. Ituarte EA, Petrini J, Hershman JM. Acromegaly and colon cancer. *Ann Intern Med*. nov 1984;101(5):627- 8.
402. Brunner JE, Johnson CC, Zafar S, Peterson EL, Brunner JF, Mellinger RC. Colon cancer and polyps in acromegaly: increased risk associated with family history of colon cancer. *Clin Endocrinol (Oxf)*. janv 1990;32(1):65- 71.
403. Jenkins PJ, Fairclough PD, Richards T, Lowe DG, Monson J, Grossman A, et al. Acromegaly, colonic polyps and carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)*. juill 1997;47(1):17- 22.
404. Terzolo M, Reimondo G, Gasperi M, Cozzi R, Pivonello R, Vitale G, et al. Colonoscopic screening and follow-up in patients with acromegaly: a multicenter study in Italy. *J Clin Endocrinol Metab*. janv 2005;90(1):84- 90.
405. Matano Y, Okada T, Suzuki A, Yoneda T, Takeda Y, Mabuchi H. Risk of colorectal neoplasm in patients with acromegaly and its relationship with serum growth hormone levels. *Am J Gastroenterol*. mai 2005;100(5):1154- 60.

406. Kurimoto M, Fukuda I, Hizuka N, Takano K. The prevalence of benign and malignant tumors in patients with acromegaly at a single institute. *Endocr J.* mars 2008;55(1):67- 71.
407. Renehan AG, Bhaskar P, Painter JE, O'Dwyer ST, Haboubi N, Varma J, et al. The prevalence and characteristics of colorectal neoplasia in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* sept 2000;85(9):3417- 24.
408. Orme SM, McNally RJ, Cartwright RA, Belchetz PE. Mortality and cancer incidence in acromegaly: a retrospective cohort study. United Kingdom Acromegaly Study Group. *J Clin Endocrinol Metab.* août 1998;83(8):2730- 4.
409. Terzolo M, Reimondo G, Berchiolla P, Ferrante E, Malchiodi E, De Marinis L, et al. Acromegaly is associated with increased cancer risk: a survey in Italy. *Endocr Relat Cancer.* sept 2017;24(9):495- 504.
410. Dal J, Leisner MZ, Hermansen K, Farkas DK, Bengtson M, Kistorp C, et al. Cancer Incidence in Patients With Acromegaly: A Cohort Study and Meta-Analysis of the Literature. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 juin 2018;103(6):2182- 8.
411. Rokkas T, Pistiolas D, Sechopoulos P, Margantinis G, Koukoulis G. Risk of colorectal neoplasm in patients with acromegaly: a meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 14 juin 2008;14(22):3484- 9.
412. Doubeni CA, Corley DA, Quinn VP, Jensen CD, Zauber AG, Goodman M, et al. Effectiveness of screening colonoscopy in reducing the risk of death from right and left colon cancer: a large community-based study. *Gut.* févr 2018;67(2):291- 8.
413. Jenkins PJ, Besser M. Clinical perspective: acromegaly and cancer: a problem. *J Clin Endocrinol Metab.* juill 2001;86(7):2935- 41.
414. Bex M, Abs R, T'Sjoen G, Mockel J, Velkeniers B, Muermans K, et al. AcroBel--the Belgian registry on acromegaly: a survey of the « real-life » outcome in 418 acromegalic subjects. *Eur J Endocrinol.* oct 2007;157(4):399- 409.
415. Woodmansee WW, Gordon MB, Molitch ME, Ioachimescu AG, Carver DW, Mirakhor B, et al. Screening for comorbid conditions in patients enrolled in the SODA registry: a 2-year observational analysis. *Endocrine.* juill 2018;61(1):105- 17.
416. Lois K, Bukowczan J, Perros P, Jones S, Gunn M, James RA. The role of colonoscopic screening in acromegaly revisited: review of current literature and practice guidelines. *Pituitary.* août 2015;18(4):568- 74.
417. Dworakowska D, Gueorguiev M, Kelly P, Monson JP, Besser GM, Chew SL, et al. Repeated colonoscopic screening of patients with acromegaly: 15-year experience identifies those at risk of new colonic neoplasia and allows for effective screening guidelines. *Eur J Endocrinol.* juill 2010;163(1):21- 8.
418. Rex DK, Johnson DA, Anderson JC, Schoenfeld PS, Burke CA, Inadomi JM, et al. American College of Gastroenterology guidelines for colorectal cancer screening 2009 [corrected]. *Am J Gastroenterol.* mars 2009;104(3):739- 50.
419. Cats A, Dullaart RP, Kleibeuker JH, Kuipers F, Sluiter WJ, Hardonk MJ, et al. Increased epithelial cell proliferation in the colon of patients with acromegaly. *Cancer Res.* 1 févr 1996;56(3):523- 6.
420. Renehan AG, Painter JE, Bell GD, Rowland RS, O'Dwyer ST, Shalet SM. Determination of large bowel length and loop complexity in patients with acromegaly undergoing screening colonoscopy. *Clin Endocrinol (Oxf).* mars 2005;62(3):323- 30.
421. Wassenaar MJE, Cazemier M, Biermasz NR, Pereira AM, Roelfsema F, Smit JWA, et al. Acromegaly is associated with an increased prevalence of colonic diverticula: a case-control study. *J Clin Endocrinol Metab.* mai 2010;95(5):2073- 9.

422. Iwamuro M, Yasuda M, Hasegawa K, Fujisawa S, Ogura-Ochi K, Sugihara Y, et al. Colonoscopy examination requires a longer time in patients with acromegaly than in other individuals. *Endocr J.* 26 févr 2018;65(2):151- 7.
423. Caglar E, Hatipoglu E, Atasoy D, Niyazoglu M, Çağlar AS, Tuncer M, et al. LONGER CECUM INSERTION TIME AND MORE INADEQUATE COLONIC PREPARATION IN PATIENTS WITH ACROMEGALY: IS A DIFFERENT COLONOSCOPY PREPARATION NEEDED? *Acta Endocrinol Buchar Rom* 2005. mars 2017;13(1):60- 4.
424. Veysey MJ, Thomas LA, Mallet AI, Jenkins PJ, Besser GM, Wass JA, et al. Prolonged large bowel transit increases serum deoxycholic acid: a risk factor for octreotide induced gallstones. *Gut.* mai 1999;44(5):675- 81.
425. Resmini E, Parodi A, Savarino V, Greco A, Rebora A, Minuto F, et al. Evidence of prolonged orocecal transit time and small intestinal bacterial overgrowth in acromegalic patients. *J Clin Endocrinol Metab.* juin 2007;92(6):2119- 24.
426. Feenstra J, van Aken MO, de Herder WW, Feelders RA, van der Lely AJ. Drug-induced hepatitis in an acromegalic patient during combined treatment with pegvisomant and octreotide long-acting repeatable attributed to the use of pegvisomant. *Eur J Endocrinol.* juin 2006;154(6):805- 6.
427. Freda PU. Somatostatin analogs in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* juill 2002;87(7):3013- 8.
428. Lacroix A, Gu F, Gallardo W, Pivonello R, Yu Y, Witek P, et al. Efficacy and safety of once-monthly pasireotide in Cushing's disease: a 12 month clinical trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* janv 2018;6(1):17- 26.
429. Montini M, Gianola D, Pagani MD, Pedroncelli A, Caldara R, Gherardi F, et al. Cholelithiasis and acromegaly: therapeutic strategies. *Clin Endocrinol (Oxf).* mars 1994;40(3):401- 6.
430. Brighi N, Panzuto F, Modica R, Gelsomino F, Albertelli M, Pusceddu S, et al. Biliary Stone Disease in Patients with Neuroendocrine Tumors Treated with Somatostatin Analogs: A Multicenter Study. *The Oncologist.* mars 2020;25(3):259- 65.
431. Paisley AN, Roberts ME, Trainer PJ. Withdrawal of somatostatin analogue therapy in patients with acromegaly is associated with an increased risk of acute biliary problems. *Clin Endocrinol (Oxf).* mai 2007;66(5):723- 6.
432. Ben-Shlomo A, Melmed S. Acromegaly. *Endocrinol Metab Clin North Am.* mars 2008;37(1):101- 22, viii.
433. Castinetti F, Saveanu A, Morange I, Brue T. Lanreotide for the treatment of acromegaly. *Adv Ther.* juin 2009;26(6):600- 12.
434. Lamarca A, McCallum L, Nuttall C, Barriuso J, Backen A, Frizziero M, et al. Somatostatin analogue-induced pancreatic exocrine insufficiency in patients with neuroendocrine tumors: results of a prospective observational study. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* juill 2018;12(7):723- 31.
435. Melmed S. Medical progress: Acromegaly. *N Engl J Med.* 14 déc 2006;355(24):2558- 73.
436. Webster J. A comparative review of the tolerability profiles of dopamine agonists in the treatment of hyperprolactinaemia and inhibition of lactation. *Drug Saf.* avr 1996;14(4):228- 38.
437. Alexopoulou O, Bex M, Kamenicky P, Mvoula AB, Chanson P, Maiter D. Prevalence and risk factors of impaired glucose tolerance and diabetes mellitus at diagnosis of acromegaly: a study in 148 patients. *Pituitary.* févr 2014;17(1):81- 9.
438. Ferràù F, Albani A, Ciresi A, Giordano C, Cannavò S. Diabetes Secondary to Acromegaly: Physiopathology, Clinical Features and Effects of Treatment. *Front Endocrinol.* 2018;9:358.

439. Vialon M, Grunenwald S, Mouly C, Vezzosi D, Bennet A, Gourdy P, et al. Gestational diabetes and acromegaly: Single-centre experience of 14 pregnancies. *Clin Endocrinol (Oxf)*. déc 2019;91(6):805- 9.
440. Lunetta M, Di Mauro M, Le Moli R, Nicoletti F. Effects of octreotide on glycaemic control, glucose disposal, hepatic glucose production and counterregulatory hormones secretion in type 1 and type 2 insulin treated diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract*. nov 1997;38(2):81- 9.
441. Reznik Y, Bertherat J, Borson-Chazot F, Brue T, Chanson P, Cortet-Rudelli C, et al. Management of hyperglycaemia in Cushing's disease: experts' proposals on the use of pasireotide. *Diabetes Metab*. févr 2013;39(1):34- 41.
442. Reda E, Hassaneen S, El-Abhar HS. Novel Trajectories of Bromocriptine Antidiabetic Action: Leptin-IL-6/ JAK2/p-STAT3/SOCS3, p-IR/p-AKT/GLUT4, PPAR-γ/Adiponectin, Nrf2/PARP-1, and GLP-1. *Front Pharmacol*. 2018;9:771.
443. Koutsou-Tassopoulou A, Papapostoli-Sklavounou I, Krawczyk M, Friesenhahn-Ochs B, Weber SN, Lammert F, et al. Hepatic steatosis in patients with acromegaly. *Endocrinol Diabetes Metab*. oct 2019;2(4):e00090.
444. Clemmons DR. Roles of insulin-like growth factor-I and growth hormone in mediating insulin resistance in acromegaly. *Pituitary*. 2002;5(3):181- 3.
445. Ciresi A, Amato MC, Pivonello R, Nazzari E, Grasso LF, Minuto F, et al. The metabolic profile in active acromegaly is gender-specific. *J Clin Endocrinol Metab*. janv 2013;98(1):E51-59.
446. Wright AD, Hill DM, Lowy C, Fraser TR. Mortality in acromegaly. *Q J Med*. janv 1970;39(153):1- 16.
447. Rajasoorya C, Holdaway IM, Wrightson P, Scott DJ, Ibbertson HK. Determinants of clinical outcome and survival in acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)*. juill 1994;41(1):95- 102.
448. Pollak M. Insulin and insulin-like growth factor signalling in neoplasia. *Nat Rev Cancer*. déc 2008;8(12):915- 28.
449. Renehan AG, Zwahlen M, Minder C, O'Dwyer ST, Shalet SM, Egger M. Insulin-like growth factor (IGF)-I, IGF binding protein-3, and cancer risk: systematic review and meta-regression analysis. *Lancet Lond Engl*. 24 avr 2004;363(9418):1346- 53.
450. Boguszewski CL, Ayuk J. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Acromegaly and cancer: an old debate revisited. *Eur J Endocrinol*. oct 2016;175(4):R147-156.
451. Klein I, Parveen G, Gavaler JS, Vanthiel DH. Colonic polyps in patients with acromegaly. *Ann Intern Med*. juill 1982;97(1):27- 30.
452. Klein I. Acromegaly and cancer. *Ann Intern Med*. nov 1984;101(5):706- 7.
453. Parolin M, Dassie F, Russo L, Mazzocut S, Ferrata M, De Carlo E, et al. Guidelines versus real life practice: the case of colonoscopy in acromegaly. *Pituitary*. févr 2018;21(1):16- 24.
454. Bogazzi F, Cosci C, Sardella C, Costa A, Manetti L, Gasperi M, et al. Identification of acromegalic patients at risk of developing colonic adenomas. *J Clin Endocrinol Metab*. avr 2006;91(4):1351- 6.
455. Jenkins PJ, Frajese V, Jones AM, Camacho-Hubner C, Lowe DG, Fairclough PD, et al. Insulin-like growth factor I and the development of colorectal neoplasia in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. sept 2000;85(9):3218- 21.
456. Delhougne B, Deneux C, Abs R, Chanson P, Fierens H, Laurent-Puig P, et al. The prevalence of colonic polyps in acromegaly: a colonoscopic and pathological study in 103 patients. *J Clin Endocrinol Metab*. nov 1995;80(11):3223- 6.
457. Wynter CVA, Walsh MD, Higuchi T, Leggett BA, Young J, Jass JR. Methylation patterns define two types of hyperplastic polyp associated with colorectal cancer. *Gut*. avr 2004;53(4):573- 80.

458. Balkany C, Cushing GW. An association between acromegaly and thyroid carcinoma. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc.* févr 1995;5(1):47- 50.
459. Siegel G, Tomer Y. Is there an association between acromegaly and thyroid carcinoma? A critical review of the literature. *Endocr Res.* 2005;31(1):51- 8.
460. Onoda N, Ohmura E, Tsushima T, Ohba Y, Emoto N, Isozaki O, et al. Autocrine role of insulin-like growth factor (IGF)-I in a human thyroid cancer cell line. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. 1992;28A(11):1904- 9.
461. Lewiński A, Marcinkowska M. Acromegaly and the thyroid gland. *Thyroid Res.* 22 juin 2015;8(Suppl 1):A20.
462. Cheung NW, Boyages SC. The thyroid gland in acromegaly: an ultrasonographic study. *Clin Endocrinol (Oxf).* mai 1997;46(5):545- 9.
463. Reverter JL, Fajardo C, Resmini E, Salinas I, Mora M, Llatjós M, et al. Benign and malignant nodular thyroid disease in acromegaly. Is a routine thyroid ultrasound evaluation advisable? *PLoS One.* 2014;9(8):e104174.
464. Wolinski K, Czarnywojtek A, Ruchala M. Risk of thyroid nodular disease and thyroid cancer in patients with acromegaly--meta-analysis and systematic review. *PLoS One.* 2014;9(2):e88787.
465. Dogan S, Atmaca A, Dagdelen S, Erbas B, Erbas T. Evaluation of thyroid diseases and differentiated thyroid cancer in acromegalic patients. *Endocrine.* févr 2014;45(1):114- 21.
466. Marzullo P, Cuocolo A, Ferone D, Pivonello R, Salvatore M, Lombardi G, et al. Cardiac effect of thyrotoxicosis in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* avr 2000;85(4):1426- 32.
467. Gasperi M, Martino E, Manetti L, Arosio M, Porretti S, Faglia G, et al. Prevalence of thyroid diseases in patients with acromegaly: results of an Italian multi-center study. *J Endocrinol Invest.* mars 2002;25(3):240- 5.
468. Gullu BE, Celik O, Gazioglu N, Kadioglu P. Thyroid cancer is the most common cancer associated with acromegaly. *Pituitary.* sept 2010;13(3):242- 8.
469. Dąbrowska AM, Tarach JS, Kurowska M, Nowakowski A. Thyroid diseases in patients with acromegaly. *Arch Med Sci AMS.* 29 août 2014;10(4):837- 45.
470. Gul N, Soyuk O, Dogansen SC, Kurtulmus N, Yarman S. Disease Activity May Not Affect the Prognosis of Coexisting Thyroid Cancer in Acromegalic Patients. *Exp Clin Endocrinol Diabetes Off J Ger Soc Endocrinol Ger Diabetes Assoc.* sept 2020;128(9):567- 72.
471. Bolanowski M, Ruchala M, Zgliczyński W, Kos-Kudła B, Hubalewska-Dydejczyk A, Lewiński A. Diagnostics and treatment of acromegaly - updated recommendations of the Polish Society of Endocrinology. *Endokrynol Pol.* 2019;70(1):2- 18.
472. Russ G, Bonnema SJ, Erdogan MF, Durante C, Ngu R, Leenhardt L. European Thyroid Association Guidelines for Ultrasound Malignancy Risk Stratification of Thyroid Nodules in Adults: The EU-TIRADS. *Eur Thyroid J.* sept 2017;6(5):225- 37.
473. Andrioli M, Scacchi M, Carzaniga C, Vitale G, Moro M, Poggi L, et al. Thyroid nodules in acromegaly: The role of elastography. *J Ultrasound.* sept 2010;13(3):90- 7.
474. Theoharis CGA, Schofield KM, Hammers L, Udelsman R, Chhieng DC. The Bethesda thyroid fine-needle aspiration classification system: year 1 at an academic institution. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc.* nov 2009;19(11):1215- 23.
475. Popovic V, Damjanovic S, Micic D, Nesovic M, Djurovic M, Petakov M, et al. Increased incidence of neoplasia in patients with pituitary adenomas. The Pituitary Study Group. *Clin Endocrinol (Oxf).* oct 1998;49(4):441- 5.
476. Wolinski K, Stangierski A, Dyrda K, Nowicka K, Pelka M, Iqbal A, et al. Risk of malignant neoplasms in acromegaly: a case-control study. *J Endocrinol Invest.* mars 2017;40(3):319- 22.
477. Nabarro JD. Acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf).* avr 1987;26(4):481- 512.

478. Petroff D, Tönjes A, Grussendorf M, Droste M, Dimopoulou C, Stalla G, et al. The Incidence of Cancer Among Acromegaly Patients: Results From the German Acromegaly Registry. *J Clin Endocrinol Metab.* oct 2015;100(10):3894- 902.
479. Baris D, Gridley G, Ron E, Weiderpass E, Mellekjær L, Ekblom A, et al. Acromegaly and cancer risk: a cohort study in Sweden and Denmark. *Cancer Causes Control CCC.* juin 2002;13(5):395- 400.
480. Kauppinen-Mäkelin R, Sane T, Välimäki MJ, Markkanen H, Niskanen L, Ebeling T, et al. Increased cancer incidence in acromegaly--a nationwide survey. *Clin Endocrinol (Oxf).* févr 2010;72(2):278- 9.
481. Watts EL, Goldacre R, Key TJ, Allen NE, Travis RC, Perez-Cornago A. Hormone-related diseases and prostate cancer: An English national record linkage study. *Int J Cancer.* 1 août 2020;147(3):803- 10.
482. Sibeoni J, Manolios E, Verneuil L, Chanson P, Revah-Levy A. Patients' perspectives on acromegaly diagnostic delay: a qualitative study. *Eur J Endocrinol.* 1 juin 2019;180(6):339- 52.
483. Imran SA, Tiemensma J, Kaiser SM, Vallis M, Doucette S, Abidi E, et al. Morphometric changes correlate with poor psychological outcomes in patients with acromegaly. *Eur J Endocrinol.* janv 2016;174(1):41- 50.
484. Gatto F, Campana C, Cocchiara F, Corica G, Albertelli M, Boschetti M, et al. Current perspectives on the impact of clinical disease and biochemical control on comorbidities and quality of life in acromegaly. *Rev Endocr Metab Disord.* sept 2019;20(3):365- 81.
485. Crespo I, Valassi E, Webb SM. Update on quality of life in patients with acromegaly. *Pituitary.* févr 2017;20(1):185- 8.
486. Kyriakakis N, Lynch J, Gilbey SG, Webb SM, Murray RD. Impaired quality of life in patients with treated acromegaly despite long-term biochemically stable disease: Results from a 5-years prospective study. *Clin Endocrinol (Oxf).* juin 2017;86(6):806- 15.
487. Pension d'invalidité sécurité sociale [Internet]. Disponible sur: <https://www.service-public.fr/particuliers/vosdroits/F672>
488. La Maison Départementale des Personnes Handicapées ou MDPH [Internet]. Disponible sur: <http://www.mdph.fr/>
489. Pelissolo A. Anxiété sociale chez les personnes de très grande taille. *J Thérapie Comport Cogn.* juin 2008;18(2):49- 52.
490. Daly AF, Tichomirowa MA, Petrossians P, Heliövaara E, Jaffrain-Rea M-L, Barlier A, et al. Clinical characteristics and therapeutic responses in patients with germ-line AIP mutations and pituitary adenomas: an international collaborative study. *J Clin Endocrinol Metab.* nov 2010;95(11):E373-383.
491. Bertherat J, Horvath A, Groussin L, Grabar S, Boikos S, Cazabat L, et al. Mutations in regulatory subunit type 1A of cyclic adenosine 5'-monophosphate-dependent protein kinase (PRKAR1A): phenotype analysis in 353 patients and 80 different genotypes. *J Clin Endocrinol Metab.* juin 2009;94(6):2085- 91.
492. Cazabat L, Libè R, Perlemoine K, René-Corail F, Burnichon N, Gimenez-Roqueplo A-P, et al. Germline inactivating mutations of the aryl hydrocarbon receptor-interacting protein gene in a large cohort of sporadic acromegaly: mutations are found in a subset of young patients with macroadenomas. *Eur J Endocrinol.* juill 2007;157(1):1- 8.
493. Akirov A, Asa SL, Amer L, Shimon I, Ezzat S. The Clinicopathological Spectrum of Acromegaly. *J Clin Med.* 13 nov 2019;8(11).

494. Nagata Y, Inoshita N, Fukuhara N, Yamaguchi-Okada M, Nishioka H, Iwata T, et al. Growth hormone-producing pituitary adenomas in childhood and young adulthood: clinical features and outcomes. *Pituitary*. févr 2018;21(1):1- 9.
495. Delemer B. MEN1 and pituitary adenomas. *Ann Endocrinol*. avr 2012;73(2):59- 61.
496. Espiard S, Vantyghem M-C, Assié G, Cardot-Bauters C, Raverot G, Brucker-Davis F, et al. Frequency and Incidence of Carney Complex Manifestations: A Prospective Multicenter Study With a Three-Year Follow-Up. *J Clin Endocrinol Metab*. 1 mars 2020;105(3).
497. Boikos SA, Stratakis CA. Pituitary pathology in patients with Carney Complex: growth-hormone producing hyperplasia or tumors and their association with other abnormalities. *Pituitary*. 2006;9(3):203- 9.
498. Cazabat L, Bouligand J, Salenave S, Bernier M, Gaillard S, Parker F, et al. Germline AIP mutations in apparently sporadic pituitary adenomas: prevalence in a prospective single-center cohort of 443 patients. *J Clin Endocrinol Metab*. avr 2012;97(4):E663-670.
499. Pack SD, Kirschner LS, Pak E, Zhuang Z, Carney JA, Stratakis CA. Genetic and histologic studies of somatomammotropic pituitary tumors in patients with the « complex of spotty skin pigmentation, myxomas, endocrine overactivity and schwannomas » (Carney complex). *J Clin Endocrinol Metab*. oct 2000;85(10):3860- 5.
500. Hannah-Shmouni F, Trivellin G, Stratakis CA. Genetics of gigantism and acromegaly. *Growth Horm IGF Res Off J Growth Horm Res Soc Int IGF Res Soc*. déc 2016;30- 31:37- 41.
501. Dumitrescu CE, Collins MT. McCune-Albright syndrome. *Orphanet J Rare Dis [Internet]*. déc 2008 [cité 29 juill 2021];3(1). Disponible sur: <https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/1750-1172-3-12>
502. Salenave S, Boyce AM, Collins MT, Chanson P. Acromegaly and McCune-Albright syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. juin 2014;99(6):1955- 69.
503. Lonser RR, Mehta GU, Kindzelski BA, Ray-Chaudhury A, Vortmeyer AO, Dickerman R, et al. Surgical Management of Carney Complex-Associated Pituitary Pathology. *Neurosurgery*. 1 mai 2017;80(5):780- 6.
504. Daly AF, Rostomyan L, Betea D, Bonneville J-F, Villa C, Pellegata NS, et al. AIP-mutated acromegaly resistant to first-generation somatostatin analogs: long-term control with pasireotide LAR in two patients. *Endocr Connect*. avr 2019;8(4):367- 77.
505. Personnier C, Cazabat L, Bertherat J, Gaillard S, Souberbielle J-C, Habrand JL, et al. Clinical features and treatment of pediatric somatotropinoma: case study of an aggressive tumor due to a new AIP mutation and extensive literature review. *Horm Res Paediatr*. 2011;75(6):392- 402.
506. Dutta P, Reddy KS, Rai A, Madugundu AK, Solanki HS, Bhansali A, et al. Surgery, Octreotide, Temozolomide, Bevacizumab, Radiotherapy, and Pegvisomant Treatment of an AIP Mutation-Positive Child. *J Clin Endocrinol Metab*. 1 août 2019;104(8):3539- 44.
507. Galland F, Kamenicky P, Affres H, Reznik Y, Pontvert D, Le Bouc Y, et al. McCune-Albright Syndrome and Acromegaly: Effects of Hypothalamopituitary Radiotherapy and/or Pegvisomant in Somatostatin Analog-Resistant Patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 1 déc 2006;91(12):4957- 61.
508. Raverot G, Burman P, McCormack A, Heaney A, Petersenn S, Popovic V, et al. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the management of aggressive pituitary tumours and carcinomas. *Eur J Endocrinol*. janv 2018;178(1):G1- 24.
509. Trouillas J, Roy P, Sturm N, Dantony E, Cortet-Rudelli C, Viennet G, et al. A new prognostic clinicopathological classification of pituitary adenomas: a multicentric case-control study of 410 patients with 8 years post-operative follow-up. *Acta Neuropathol (Berl)*. juill 2013;126(1):123- 35.

510. Raverot G, Dantony E, Beauvy J, Vasiljevic A, Mikolasek S, Borson-Chazot F, et al. Risk of Recurrence in Pituitary Neuroendocrine Tumors: A Prospective Study Using a Five-Tiered Classification. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 sept 2017;102(9):3368- 74.
511. Larkin S, Reddy R, Karavitaki N, Cudlip S, Wass J, Ansorge O. Granulation pattern, but not GSP or GHR mutation, is associated with clinical characteristics in somatostatin-naïve patients with somatotroph adenomas. *Eur J Endocrinol.* avr 2013;168(4):491- 9.
512. Kiseljak-Vassiliades K, Carlson NE, Borges MT, Kleinschmidt-DeMasters BK, Lillehei KO, Kerr JM, et al. Growth hormone tumor histological subtypes predict response to surgical and medical therapy. *Endocrine.* mai 2015;49(1):231- 41.
513. Mete O, Gomez-Hernandez K, Kucharczyk W, Ridout R, Zadeh G, Gentili F, et al. Silent subtype 3 pituitary adenomas are not always silent and represent poorly differentiated monomorphous plurihormonal Pit-1 lineage adenomas. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc.* févr 2016;29(2):131- 42.
514. Chinezu L, Vasiljevic A, Trouillas J, Lapoirie M, Jouanneau E, Raverot G. Silent somatotroph tumour revisited from a study of 80 patients with and without acromegaly and a review of the literature. *Eur J Endocrinol.* févr 2017;176(2):195- 201.
515. Losa M, Bogazzi F, Cannavo S, Ceccato F, Curtò L, De Marinis L, et al. Temozolomide therapy in patients with aggressive pituitary adenomas or carcinomas. *J Neurooncol.* févr 2016;126(3):519- 25.
516. McCormack A, Dekkers OM, Petersenn S, Popovic V, Trouillas J, Raverot G, et al. Treatment of aggressive pituitary tumours and carcinomas: results of a European Society of Endocrinology (ESE) survey 2016. *Eur J Endocrinol.* mars 2018;178(3):265- 76.
517. Santos-Pinheiro F, Penas-Prado M, Kamiya-Matsuoka C, Waguespack SG, Mahajan A, Brown PD, et al. Treatment and long-term outcomes in pituitary carcinoma: a cohort study. *Eur J Endocrinol.* oct 2019;181(4):397- 407.
518. Miermeister CP, Petersenn S, Buchfelder M, Fahlbusch R, Lüdecke DK, Hölsken A, et al. Histological criteria for atypical pituitary adenomas - data from the German pituitary adenoma registry suggests modifications. *Acta Neuropathol Commun.* 19 août 2015;3:50.
519. Lim S, Shahinian H, Maya MM, Yong W, Heaney AP. Temozolomide: a novel treatment for pituitary carcinoma. *Lancet Oncol.* juin 2006;7(6):518- 20.
520. Ilie MD, Lasolle H, Raverot G. Emerging and Novel Treatments for Pituitary Tumors. *J Clin Med.* 25 juill 2019;8(8).
521. Lin AL, Jonsson P, Tabar V, Yang TJ, Cuaron J, Beal K, et al. Marked Response of a Hypermutated ACTH-Secreting Pituitary Carcinoma to Ipilimumab and Nivolumab. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 oct 2018;103(10):3925- 30.
522. Chanson P, Vialon M, Caron P. An update on clinical care for pregnant women with acromegaly. *Expert Rev Endocrinol Metab.* mars 2019;14(2):85- 96.
523. Grynberg M, Salenave S, Young J, Chanson P. Female gonadal function before and after treatment of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* oct 2010;95(10):4518- 25.
524. Dogansen SC, Tanrikulu S, Yalin GY, Yarman S. Female gonadal functions and ovarian reserve in patients with acromegaly: experience from a single tertiary center. *Endocrine.* avr 2018;60(1):167- 74.
525. Abucham J, Bronstein MD, Dias ML. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Acromegaly and pregnancy: a contemporary review. *Eur J Endocrinol.* juill 2017;177(1):R1- 12.
526. Caron P, Broussaud S, Bertherat J, Borson-Chazot F, Brue T, Cortet-Rudelli C, et al. Acromegaly and pregnancy: a retrospective multicenter study of 59 pregnancies in 46 women. *J Clin Endocrinol Metab.* oct 2010;95(10):4680- 7.

527. Haliloglu O, Dogangun B, Ozcabi B, Kural HU, Keskin FE, Ozkaya HM, et al. General health status and intelligence scores of children of mothers with acromegaly do not differ from those of healthy mothers. *Pituitary*. août 2016;19(4):391- 8.
528. Le Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT) [Internet]. Disponible sur: <https://www.lecrat.fr/>
529. Molitch ME. Endocrinology in pregnancy: management of the pregnant patient with a prolactinoma. *Eur J Endocrinol*. mai 2015;172(5):R205-213.
530. Andreassen M, Juul A, Feldt-Rasmussen U, Jørgensen N. Semen quality in hypogonadal acromegalic patients. *Pituitary*. avr 2020;23(2):160- 6.
531. Gelber SJ, Heffez DS, Donohoue PA. Pituitary gigantism caused by growth hormone excess from infancy. *J Pediatr*. juin 1992;120(6):931- 4.
532. Dubuis JM, Deal CL, Drews RT, Goodyer CG, Lagacé G, Asa SL, et al. Mammosomatotroph adenoma causing gigantism in an 8-year old boy: a possible pathogenetic mechanism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. mai 1995;42(5):539- 49.
533. Blumberg DL, Sklar CA, David R, Rothenberg S, Bell J. Acromegaly in an infant. *Pediatrics*. juin 1989;83(6):998- 1002.
534. Misra M, Cord J, Prabhakaran R, Miller KK, Klibanski A. Growth hormone suppression after an oral glucose load in children. *J Clin Endocrinol Metab*. déc 2007;92(12):4623- 9.
535. Holl RW, Bucher P, Sorgo W, Heinze E, Homoki J, Debatin KM. Suppression of growth hormone by oral glucose in the evaluation of tall stature. *Horm Res*. 1999;51(1):20- 4.
536. Ali O, Banerjee S, Kelly DF, Lee PDK. Management of type 2 diabetes mellitus associated with pituitary gigantism. *Pituitary*. 2007;10(4):359- 64.
537. Alvi NS, Kirk JM. Pituitary gigantism causing diabetic ketoacidosis. *J Pediatr Endocrinol Metab JPEM*. déc 1999;12(6):907- 9.
538. Kuzuya T, Matsuda A, Sakamoto Y, Yamamoto K, Saito T, Yoshida S. A case of pituitary gigantism who had two episodes of diabetic ketoacidosis followed by complete recovery of diabetes. *Endocrinol Jpn*. juin 1983;30(3):329- 34.
539. Kuo S-F, Chuang W-Y, Ng S, Chen C-H, Chang C-N, Chou C-H, et al. Pituitary gigantism presenting with depressive mood disorder and diabetic ketoacidosis in an Asian adolescent. *J Pediatr Endocrinol Metab JPEM*. 2013;26(9- 10):945- 8.
540. Dyer EH, Civit T, Visot A, Delalande O, Derome P. Transsphenoidal surgery for pituitary adenomas in children. *Neurosurgery*. févr 1994;34(2):207- 12; discussion 212.
541. Partington MD, Davis DH, Laws ER, Scheithauer BW. Pituitary adenomas in childhood and adolescence. Results of transsphenoidal surgery. *J Neurosurg*. févr 1994;80(2):209- 16.
542. Mindermann T, Wilson CB. Pediatric pituitary adenomas. *Neurosurgery*. févr 1995;36(2):259- 68; discussion 269.
543. Massoud AF, Powell M, Williams RA, Hindmarsh PC, Brook CG. Transsphenoidal surgery for pituitary tumours. *Arch Dis Child*. mai 1997;76(5):398- 404.
544. Artese R, D’Osvaldo DH, Molocznik I, Benencia H, Oviedo J, Burdman JA, et al. Pituitary tumors in adolescent patients. *Neurol Res*. juill 1998;20(5):415- 7.
545. Abe T, Tara LA, Lüdecke DK. Growth hormone-secreting pituitary adenomas in childhood and adolescence: features and results of transnasal surgery. *Neurosurgery*. juill 1999;45(1):1- 10.
546. Kunwar S, Wilson CB. Pediatric pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab*. déc 1999;84(12):4385- 9.
547. Lafferty AR, Chrousos GP. Pituitary tumors in children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab*. déc 1999;84(12):4317- 23.

548. Cambiaso P, Galassi S, Palmiero M, Mastronuzzi A, Del Bufalo F, Capolino R, et al. Growth hormone excess in children with neurofibromatosis type-1 and optic glioma. *Am J Med Genet A*. sept 2017;173(9):2353- 8.
549. Garby L, Caron P, Claustrat F, Chanson P, Tabarin A, Rohmer V, et al. 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*. juin 2012;97(6):2093- 104.
550. Locatelli D, Massimi L, Rigante M, Custodi V, Paludetti G, Castelnuovo P, et al. Endoscopic endonasal transsphenoidal surgery for sellar tumors in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. nov 2010;74(11):1298- 302.
551. Graillon T, Castinetti F, Fuentes S, Gras R, Brue T, Dufour H. Transcranial approach in giant pituitary adenomas: results and outcome in a modern series. *J Neurosurg Sci*. févr 2020;64(1):25- 36.
552. Perry A, Graffeo CS, Marcellino C, Pollock BE, Wetjen NM, Meyer FB. Pediatric Pituitary Adenoma: Case Series, Review of the Literature, and a Skull Base Treatment Paradigm. *J Neurol Surg Part B Skull Base*. févr 2018;79(1):91- 114.
553. Thakker RV, Bouloux P, Wooding C, Chotai K, Broad PM, Spurr NK, et al. Association of parathyroid tumors in multiple endocrine neoplasia type 1 with loss of alleles on chromosome 11. *N Engl J Med*. 27 juill 1989;321(4):218- 24.
554. Tichomirowa MA, Barlier A, Daly AF, Jaffrain-Rea M-L, Ronchi C, Yaneva M, et al. High prevalence of AIP gene mutations following focused screening in young patients with sporadic pituitary macroadenomas. *Eur J Endocrinol*. oct 2011;165(4):509- 15.
555. Dissaneevate P, Warne GL. Hyperprolactinaemia and pituitary adenomas in adolescence. *J Pediatr Endocrinol Metab JPEM*. août 1998;11(4):531- 41.
556. Fideleff HL, Boquete HR, Sequera A, Suárez M, Sobrado P, Giaccio A. Peripubertal prolactinomas: clinical presentation and long-term outcome with different therapeutic approaches. *J Pediatr Endocrinol Metab JPEM*. mars 2000;13(3):261- 7.
557. Rix M, Laurberg P, Hoejberg AS, Brock-Jacobsen B. Pegvisomant therapy in pituitary gigantism: successful treatment in a 12-year-old girl. *Eur J Endocrinol*. août 2005;153(2):195- 201.
558. Müssig K, Gallwitz B, Honegger J, Strasburger CJ, Bidlingmaier M, Machicao F, et al. Pegvisomant treatment in gigantism caused by a growth hormone-secreting giant pituitary adenoma. *Exp Clin Endocrinol Diabetes Off J Ger Soc Endocrinol Ger Diabetes Assoc*. mars 2007;115(3):198- 202.
559. Goldenberg N, Racine MS, Thomas P, Degnan B, Chandler W, Barkan A. Treatment of pituitary gigantism with the growth hormone receptor antagonist pegvisomant. *J Clin Endocrinol Metab*. août 2008;93(8):2953- 6.
560. Conway GS, Szarras-Czapnik M, Racz K, Keller A, Chanson P, Tauber M, et al. Treatment for 24 months with recombinant human GH has a beneficial effect on bone mineral density in young adults with childhood-onset GH deficiency. *Eur J Endocrinol*. juin 2009;160(6):899- 907.
561. Attanasio AF, Shavrikova E, Blum WF, Cromer M, Child CJ, Paskova M, et al. Continued growth hormone (GH) treatment after final height is necessary to complete somatic development in childhood-onset GH-deficient patients. *J Clin Endocrinol Metab*. oct 2004;89(10):4857- 62.
562. Clayton PE, Cuneo RC, Juul A, Monson JP, Shalet SM, Tauber M, et al. Consensus statement on the management of the GH-treated adolescent in the transition to adult care. *Eur J Endocrinol*. févr 2005;152(2):165- 70.

563. Maghnie M, Aimaretti G, Bellone S, Bona G, Bellone J, Baldelli R, et al. Diagnosis of GH deficiency in the transition period: accuracy of insulin tolerance test and insulin-like growth factor-I measurement. *Eur J Endocrinol.* avr 2005;152(4):589- 96.
564. Courtillot C, Baudoin R, Du Souich T, Saatdjian L, Tejedor I, Pinto G, et al. Monocentric study of 112 consecutive patients with childhood onset GH deficiency around and after transition. *Eur J Endocrinol.* nov 2013;169(5):587- 96.
565. Sbardella E, Pozza C, Isidori AM, Grossman AB. ENDOCRINOLOGY AND ADOLESCENCE: Dealing with transition in young patients with pituitary disorders. *Eur J Endocrinol.* oct 2019;181(4):R155- 71.
566. Le Roux E, Menesguen F, Tejedor I, Popelier M, Halbron M, Faucher P, et al. Transition of young adults with endocrine and metabolic diseases: the « TRANSEND » cohort. *Endocr Connect.* janv 2021;10(1):21- 8.
567. Malivoir S, Courtillot C, Bachelot A, Chakhtoura Z, Tédjedor I, Touraine P. Un programme d'éducation thérapeutique centré sur la transition des patients, avec endocrinopathie chronique, entre les services d'endocrinologie pédiatrique et adulte. *Presse Médicale.* mai 2016;45(5):e119- 29.
568. Association Acromégales, pas seulement APS [Internet]. Disponible sur: <https://www.acromegalie-asso.org/>