Comparaison de l'efficacité d'un traitement médical par sandostatine LAR® avant chirurgie à un traitement chirurgical sans préparation, chez des patients acromégales nouvellement diagnostiqués

Stéphanie Flament

▶ **To cite this version:**

Stéphanie Flament. Comparaison de l'efficacité d'un traitement médical par sandostatine LAR® avant chirurgie à un traitement chirurgical sans préparation, chez des patients acromégales nouvellement diagnostiqués. Médecine humaine et pathologie. 2015. dumas-01236167

HAL Id: dumas-01236167

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01236167

Submitted on 1 Dec 2015

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE ROUEN

Année 2014-2015 n°

THESE POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'État)

Par
FLAMENT STÉPHANIE

Née le 02/12/1986 à BEUVRY (62)

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 14 OCTOBRE 2015

COMPARAISON DE L'EFFICACITÉ D'UN TRAITEMENT MÉDICAL PAR SANDOSTATINE LAR® AVANT CHIRURGIE À UN TRAITEMENT CHIRURGICAL SANS PRÉPARATION, CHEZ DES PATIENTS ACROMÉGALES NOUVELLEMENT DIAGNOSTIQUÉS

Président du Jury : Monsieur le Professeur Hervé LEFEBVRE
Directrice de Thèse : Madame le Docteur Anne-Françoise CAILLEUX

ANNEE UNIVERSITAIRE 2014 - 2015

U.F.R. DE MEDECINE ET DE-PHARMACIE DE ROUEN

DOYEN : **Professeur Pierre FREGER**

ASSESSEURS : **Professeur Michel GUERBET**

Professeur Benoit VEBER

Professeur Pascal JOLY

Professeur Stéphane MARRET

I - **MEDECINE**

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mr Frédéric **ANSELME**	HCN	Cardiologie
Mme Isabelle **AUQUIT AUCKBUR**	HCN	Chirurgie plastique
Mr Bruno **BACHY** *(surnombre)*	HCN	Chirurgie pédiatrique
Mr Fabrice **BAUER**	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya **BEKRI**	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Jacques **BENICHOU**	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Jean-Paul **BESSOU**	HCN	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme Françoise **BEURET-BLANQUART** *(surnombre)*	*HCN*	Commission E.P.P. D.P.C. Pôle Qualité
Mr Guy **BONMARCHAND** (*surnombre)*	HCN	Réanimation médicale
Mr Olivier **BOYER**	UFR	Immunologie
Mr Jean-François **CAILLARD** *(surnombre)*	HCN	Médecine et santé au travail
Mr François **CARON**	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe **CHASSAGNE**	HCN	Médecine interne (gériatrie)

Mr Vincent **COMPERE**	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Antoine **CUVELIER**	HB	Pneumologie
Mr Pierre **CZERNICHOW**	HCH	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Nicolas **DACHER**	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan **DARMONI**	HCN	Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre **DECHELOTTE**	HCN	Nutrition
Mme Danièle **DEHESDIN** *(surnombre)*	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Frédéric **DI FIORE**	CB	Cancérologie
Mr Fabien **DOGUET**	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean **DOUCET**	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard **DUBRAY**	CB	Radiothérapie
Mr Philippe **DUCROTTE**	HCN	Hépato-gastro-entérologie
Mr Frank **DUJARDIN**	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice **DUPARC**	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric **DURAND**	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand **DUREUIL**	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène **ELTCHANINOFF**	HCN	Cardiologie
Mr Thierry **FREBOURG**	UFR	Génétique
Mr Pierre **FREGER**	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François **GEHANNO**	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel **GERARDIN**	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille **GERARDIN**	HCN	Pédopsychiatrie
Mr Michel **GODIN** *(surnombre)*	HB	Néphrologie
M. Guillaume **GOURCEROL**	HCN	Physiologie
Mr Philippe **GRISE** *(surnombre)*	HCN	Urologie
Mr Olivier **GUILLIN**	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Didier **HANNEQUIN**	HCN	Neurologie
Mr Fabrice **JARDIN**	CB	Hématologie
Mr Luc-Marie **JOLY**	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal **JOLY**	HCN	Dermato - Vénéréologie

Mme Annie **LAQUERRIERE**	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent **LAUDENBACH**	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Xavier **LE LOET**	HCN	Rhumatologie
Mr Joël **LECHEVALLIER**	HCN	Chirurgie infantile
Mr Hervé **LEFEBVRE**	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry **LEQUERRE**	HB	Rhumatologie
Mr Eric **LEREBOURS**	HCN	Nutrition
Mme Anne-Marie **LEROI**	HCN	Physiologie
Mr Hervé **LEVESQUE**	HB	Médecine interne
Mme Agnès **LIARD-ZMUDA**	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves **LITZLER**	HCN	Chirurgie cardiaque
Mr Bertrand **MACE**	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David **MALTETE**	HCN	Neurologie
Mr Christophe **MARGUET**	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle **MARIE**	HB	Médecine interne
Mr Jean-Paul **MARIE**	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc **MARPEAU**	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane **MARRET**	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique **MERLE**	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre **MICHEL**	HCN	Hépato-gastro-entérologie
Mr Bruno **MIHOUT** *(surnombre)*	HCN	Neurologie
Mr Jean-François **MUIR**	HB	Pneumologie
Mr Marc **MURAINE**	HCN	Ophtalmologie
Mr Philippe **MUSETTE**	HCN	Dermatologie - Vénéréologie
Mr Christophe **PEILLON**	HCN	Chirurgie générale
Mr Jean-Marc **PERON** *(surnombre)*	HCN	Stomatologie et chirurgie maxillo-faciale
Mr Christian **PFISTER**	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe **PLANTIER**	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier **PLISSONNIER**	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Bernard **PROUST**	HCN	Médecine légale
Mr François **PROUST**	HCN	Neurochirurgie
Mme Nathalie **RIVES**	HCN	Biologie du développement et de la reproduction

Mr Jean-Christophe **RICHARD** *(détachement)* HCN Réanimation médicale - Médecine d'urgence

Mr Horace **ROMAN**	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe **SABOURIN**	HCN	Anatomie - Pathologie
Mr Guillaume **SAVOYE**	HCN	Hépato-gastrologie
Mme Céline **SAVOYE–COLLET**	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale **SCHNEIDER**	HCN	Pédiatrie
Mr Michel **SCOTTE**	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne **TAMION**	HCN	Thérapeutique
Mr Luc **THIBERVILLE**	HCN	Pneumologie
Mr Christian **THUILLEZ**	HB	Pharmacologie
Mr Hervé **TILLY**	CB	Hématologie et transfusion
Mr Jean-Jacques **TUECH**	HCN	Chirurgie digestive
Mr Jean-Pierre **VANNIER**	HCN	Pédiatrie génétique
Mr Benoît **VEBER**	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre **VERA**	CB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric **VERIN**	CRMPR	Médecine physique et de réadaptation
Mr Eric **VERSPYCK**	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier **VITTECOQ**	HB	Rhumatologie
Mr Jacques **WEBER**	HCN	Physiologie

<u>MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS</u>

Mme Noëlle **BARBIER-FREBOURG**	HCN	Bactériologie – Virologie
Mr Jeremy **BELLIEN**	HCN	Pharmacologie
Mme Carole **BRASSE LAGNEL**	HCN	Biochimie
Mme Valérie **BRIDOUX HUYBRECHTS**	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard **BUCHONNET**	HCN	Hématologie
Mme Mireille **CASTANET**	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie **CHASTAN**	HCN	Physiologie
Mme Sophie **CLAEYSSENS**	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Moïse **COEFFIER**	HCN	Nutrition

Mr Stéphanie **DERREY**	HCN	Neurochirurgie
Mr Manuel **ETIENNE**	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Serge **JACQUOT**	UFR	Immunologie
Mr Joël **LADNER**	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste **LATOUCHE**	UFR	Biologie cellulaire
Mr Thomas **MOUREZ**	HCN	Bactériologie
Mr Jean-François **MENARD**	HCN	Biophysique
Mme Muriel **QUILLARD**	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Vincent **RICHARD**	UFR	Pharmacologie
Mr Mathieu **SALAUN**	HCN	Pneumologie
Mme Pascale **SAUGIER-VEBER**	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire **TOBENAS-DUJARDIN**	HCN	Anatomie
Mr Olivier **TROST**	HCN	Chirurgie Maxillo Faciale

PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mme Dominique **LANIEZ**	UFR	Anglais
Mr Thierry **WABLE**	UFR	Communication

II - PHARMACIE

PROFESSEURS

Mr Thierry **BESSON**	Chimie Thérapeutique
Mr Jean-Jacques **BONNET**	Pharmacologie
Mr Roland **CAPRON** (PU-PH)	Biophysique
Mr Jean **COSTENTIN** (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle **DUBUS**	Biochimie
Mr Loïc **FAVENNEC** (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre **GOULLE**	Toxicologie
Mr Michel **GUERBET**	Toxicologie
Mme Isabelle **LEROUX - NICOLLET**	Physiologie
Mme Christelle **MONTEIL**	Toxicologie
Mme Martine **PESTEL-CARON** (PU-PH)	Microbiologie
Mme Elisabeth **SEGUIN**	Pharmacognosie
Mr Rémi **VARIN** (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie **VAUGEOIS**	Pharmacologie
Mr Philippe **VERITE**	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES

Mme Cécile **BARBOT**	Chimie Générale et Minérale
Mme Dominique **BOUCHER**	Pharmacologie
Mr Frédéric **BOUNOURE**	Pharmacie Galénique
Mr Abdeslam **CHAGRAOUI**	Physiologie
Mr Jean **CHASTANG**	Biomathématiques
Mme Marie Catherine **CONCE-CHEMTOB**	Législation pharmaceutique et économie de la santé

Mme Elizabeth **CHOSSON**	Botanique
Mme Cécile **CORBIERE**	Biochimie
Mr Eric **DITTMAR**	Biophysique
Mme Nathalie **DOURMAP**	Pharmacologie
Mme Isabelle **DUBUC**	Pharmacologie
Mr Abdelhakim **ELOMRI**	Pharmacognosie
Mr François **ESTOUR**	Chimie Organique
Mr Gilles **GARGALA** (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Najla **GHARBI**	Chimie analytique
Mme Marie-Laure **GROULT**	Botanique
Mr Hervé **HUE**	Biophysique et mathématiques
Mme Laetitia **LE GOFF**	Parasitologie - Immunologie
Mme Hong **LU**	Biologie
Mme Sabine **MENAGER**	Chimie organique
Mr Mohamed **SKIBA**	Pharmacie galénique
Mme Malika **SKIBA**	Pharmacie galénique
Mme Christine **THARASSE**	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric **ZIEGLER**	Biochimie

PROFESSEURS ASSOCIES

Mme Cécile **GUERARD-DETUNCQ**	Pharmacie officinale
Mr Jean-François **HOUIVET**	Pharmacie officinale

PROFESSEUR CERTIFIE

Mme Mathilde **GUERIN**	Anglais

ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE

Mr Jérémie **MARTINET**	Immunologie

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

Mr Romy **RAZAKANDRAINIBE**	Parasitologie
Mr François **HALLOUARD**	Galénique

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile **BARBOT**	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry **BESSON**	Chimie thérapeutique
Mr Roland **CAPRON**	Biophysique
Mr Jean **CHASTANG**	Mathématiques
Mme Marie-Catherine **CONCE-CHEMTOB**	Législation et économie de la santé
Mme Elisabeth **CHOSSON**	Botanique
Mr Jean-Jacques **BONNET**	Pharmacodynamie
Mme Isabelle **DUBUS**	Biochimie
Mr Loïc **FAVENNEC**	Parasitologie
Mr Michel **GUERBET**	Toxicologie
Mr François **ESTOUR**	Chimie organique
Mme Isabelle **LEROUX-NICOLLET**	Physiologie
Mme Martine **PESTEL-CARON**	Microbiologie
Mme Elisabeth **SEGUIN**	Pharmacognosie
Mr Mohamed **SKIBA**	Pharmacie galénique
Mr Philippe **VERITE**	Chimie analytique

III – MEDECINE GENERALE

PROFESSEUR

Mr Jean-Loup **HERMIL**	UFR	Médecine générale

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS

Mr Emmanuel **LEFEBVRE**	UFR	Médecine Générale
Mr Alain **MERCIER**	UFR	Médecine générale
Mr Philippe **NGUYEN THANH**	UFR	Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS

Mr Pascal **BOULET**	UFR	Médecine générale
Mme Elisabeth **MAUVIARD**	UFR	Médecine générale
Mme Yveline **SEVRIN**	UFR	Médecine générale
Mme Marie Thérèse **THUEUX**	UFR	Médecine générale

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

Mr Serguei **FETISSOV** (med)	Physiologie (ADEN)
Mr Paul **MULDER** (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su **RUAN** (med)	Génie Informatique

MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil **ADRIOUCH** (med)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle **BOUGEARD-DENOYELLE** (med)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079**)**
Mme Carine **CLEREN** (phar)	Neurosciences (Néovasc)
Mme Pascaline **GAILDRAT** (phar)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mr Nicolas **GUEROUT** (phar)	Neurophysiologie
Mr Antoine **OUVRARD-PASCAUD** (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric **PASQUET**	Sciences du langage, orthophonie
Mme Isabelle **TOURNIER** (phar)	Biochimie (UMR 1079)

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique **DELAFONTAINE**

HCN - Hôpital Charles Nicolle *HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME*

CB - Centre Henri Becquerel *CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray*

CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation SJ – Saint Julien Rouen

Par délibération en date du 3 mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

Remerciements...

Au Pr Hervé LEFEBVRE

Merci d'avoir accepté de juger ce travail,

Merci de votre enseignement au cours de ces quatre années d'internat.

Au Pr Pierre FRÉGER

Merci d'avoir accepté de juger ce travail.

Au Dr Jean-Pierre LOUVEL

Merci d'avoir accepté de juger ce travail.

Au Dr Frédéric ZIEGLER

Merci d'avoir accepté de juger ce travail.

Au Dr Anne-Françoise CAILLEUX

Merci d'avoir accepté de diriger et juger ce travail,

Merci de ton enseignement, de ton soutien, de ta disponibilité et de ta bonne humeur.

Aux Drs Caroline GUIHENEUF, Sandrine MENON, Lucile MOREAU-GRANGE, Gaëtan PREVOST et Adeline SAVOURE

Merci de votre enseignement, de votre disponibilité.

A tous les praticiens qui ont croisé ma route au cours des différents semestres

A toute l'équipe du service d'Endocrinologie-Diabétologie-Maladies Métaboliques de Bois-Guillaume

A mes co-internes

A mes parents, Romain, mes grands-parents

Merci de m'avoir soutenue pendant ces longues années d'étude (et plus encore).

A Victoria, Déborah, Sarah, Émilie, Aïcha, Flavie, Anaïs, Nawal

Merci d'êtres présentes depuis toutes ces années.

A Caro F, Caro A, Margaux, Étienne, Isa, William, Henry, Justine

Co-internes devenus amis !

A Agathe, Mash

A Guillaume

Merci pour ta présence bienveillante et aimante de chaque jour,

Merci pour ton aide précieuse,

Merci d'avoir changé ma vie.

Sommaire

Remerciements.....13

INTRODUCTION.....20

1.L'acromégalie : une pathologie grave.....21

1)Épidémiologie, étiologies et physiopathologie.....21
2)Signes cliniques et morbidités.....27
3)Mortalité.....33
4)Objectifs thérapeutiques et critères de guérison.....37

2.La prise en charge neurochirurgicale.....39

3.Les analogues de la somatostatine.....42

1)Généralités.....42
2)Propriétés anti-sécrétoires.....43
3)Propriétés anti-tumorales.....45

4.Autres options thérapeutiques disponibles.....47

1)Les agonistes dopaminergiques.....47
2)L'antagoniste du récepteur de la GH.....47
3)La radiothérapie.....48

5.Évaluation de l'impact d'un traitement néoadjuvant médical par analogues de la somatostatine sur la rémission post-opératoire : étude SAPORO……50

MATÉRIEL et MÉTHODES.....52

RÉSULTATS.....59

1.Évaluations biologiques – propriétés anti-sécrétoires.....60

1)Population de l'étude : caractéristiques à l'inclusion.....60
2)Taux de rémission à P3 et, par extension, à P12.....62
3)Évaluation de la rémission en fonction de la taille tumorale initiale.....64
4)Évaluation de l'effet du traitement par Sandostatine LAR® pré-opératoire chez les patients atteints de micro-adénome.....65
5)Évaluation de l'effet du traitement par Sandostatine LAR® pré-opératoire chez les patients atteints de macro-adénome.....65
6)Évaluation de l'effet de la Sandostatine LAR® sur le taux d'IGF1 à M6.....66

2.Évaluations radiologiques.....67

1)Comparaison des 2 bras selon les données IRM à l'inclusion (n = 60).....67

2)Évaluation à P3 du taux de rémission en fonction du degré d'invasivité sur l'IRM à l'inclusion.....68
3)Évaluation à P12 du taux de rémission en fonction du degré d'invasivité sur l'IRM à l'inclusion.....70
4)Évaluation de l'effet de la Sandostatine LAR® sur la taille tumorale selon les critères RECIST.....72

DISCUSSION.....74

1.L'administration pré-opératoire de Sandostatine LAR® permet-elle d'améliorer la neurochirurgie ?.....75

2.Points forts et limites de l'étude.....78

CONCLUSION.....80

BIBLIOGRAPHIE.....82

RÉSUMÉ.....91

Index des figures

Figure 1 : Profils pulsatiles de sécrétion de GH selon le sexe....22
Figure 2 : Profils sécrétoires selon l'âge (l'amplitude des pics diminue plus l'âge avance) (la courbe représente la concentration moyenne de GH, la zone colorée l'étendue des concentrations de GH)....23
Figure 3 : Systèmes régulateurs de la sécrétion de GH....24
Figure 4 : Principales voies de rétrocontrôle de la GH....24
Figure 5 : Régulation de l'axe somatotrope : principaux facteurs....25
Figure 6 : Diminution de l'AMPcyclique après fixation de la somatostatine sur son récepteur....26
Figure 7 : Augmentation de l'activité de la tyrosine phosphatase après fixation de la somatostatine sur son récepteur....27
Figure 8 : Profil de Maurice Tillet, catcheur et rugbyman atteint d'acromégalie [www.wikipedia.org]....28
Figure 9 : Atteintes des extrémités [www.chups.jussieu.fr]....28
Figure 10 : Schématisation de la rétention hydrosodée proportionnelle aux taux de GH et IGF1 via ENaC....30
Figure 11 : Aspects IRM avant et après traitement des voies aériennes supérieures chez un patient acromégale....31
Figure 12 : Indices comparatifs de mortalité (IC 95%) dans plusieurs études suivant les critères de rémission....34
Figure 13 : Taux de mortalité publiés dans plusieurs séries d'acromégales (la ligne en pointillés correspond à la moyenne des différentes séries)....35
Figure 14 : Causes de décès chez les patients acromégales....35
Figure 15 : Probabilités de survie selon le taux de GH lors du dernier contrôle (dosage ponctuel de GH)....37
Figure 16 : Probabilités de survie selon le taux d'IGF1 lors du dernier contrôle....38
Figure 17 : Technique opératoire avec microscope optique....39
Figure 18 : Technique opératoire par voie endoscopique (1)....39
Figure 19 : Technique opératoire par voie endoscopique (2)....39
Figure 20 : Randomisation et suivi des patients dans les bras A et B....56
Figure 21 : Planche d'IRM en coupe frontale d'un patient de l'étude présentant un macro-adénome latéralisé à gauche, avec extension intra-caverneuse....57
Figure 22 : Classification (modifiée) de Knosp....58
Figure 23 : Évaluation de la rémission selon la taille tumorale initiale (avec le test exact de Fisher)....65
Figure 24 : Évaluation de l'effet du traitement par Sandostatine LAR® pré-opératoire chez les patients atteints de micro-adénome (avec le test exact de Fisher)....66
Figure 25 : Évaluation de l'effet du traitement par Sandostatine LAR® pré-opératoire chez les patients atteints de macro-adénome (avec le test du Chi²)....67
Figure 26 : Évaluation à M3, soit après 3 injections de Sandostatine LAR® (n = 27) (en %) 73
Figure 27 : Évaluation à M6, soit après 7 injections de Sandostatine LAR® (n = 29) (en %) 73
Figure 28 : Évaluation à P12 pour les patients du bras A (n = 23) (en %)....74
Figure 29 : Évaluation à P12 pour les patients du bras B (n = 24) (en %)....74
Figure 30 : Rémission à 3-4 mois post-opératoires (définie par IGF1 normal)....78
Figure 31 : Rémission à 3-4 mois post-opératoires (définie par IGF1 …normal et GH sous HGPO < 1 µg/l)....78

Index des tableaux

Tableau 1 : Signes cliniques de l'acromégalie....29
Tableau 2 : Morbidités de l'acromégalie....32
Tableau 3 : Cancers et acromégalie....33
Tableau 4 : Facteurs prédictifs de mortalité chez les acromégales....36
Tableau 5 : Facteurs pronostiques de la réussite thérapeutique au cours de la prise en charge de l'acromégalie....36
Tableau 6 : Taux de rémission selon 3 critères biologiques : GH, IGF1, GH sous HGPO..38
Tableau 7 : Taux de rémission post-opératoire selon la taille tumorale (intrasellar tumours [is], parasellar and/or sphenoidal tumours [ps/sphe], suprasellar tumours without visual compromise [s1] and suprasellar tumours with visual compromise [s2])....40
Tableau 8 : Taux de rémission post-opératoires selon différents critères (1)....41
Tableau 9 : Taux de rémission selon différents critères (2)....41
Tableau 10 : Efficacité thérapeutique comparée de l'octréotide et du lanréotide (données compilées issues de 22 études)....44
Tableau 11 : Étude C2402 : résultats à 6 mois....45
Tableau 12 : Étude C2305 : résultats à 12 mois....45
Tableau 13 : Efficacité anti-tumorale de l'octréotide dans la littérature avant 1999....45
Tableau 14 : Efficacité anti-tumorale des agonistes dopaminergiques....47
Tableau 15 : Efficacités comparées des différents traitements de l'acromégalie (en-dehors du pasiréotide)....50
Tableau 16 : Caractéristiques de la population de l'étude (n = 87) – données à l'inclusion 61
Tableau 17 : Comparaison des 2 bras à l'inclusion....62
Tableau 18 : Taux plasmatiques d'IGF1 et de GH sous HGPO de l'inclusion à P12....62
Tableau 19 : Taux de rémission à P3....64
Tableau 20 : Taux de rémission à P12 sans prise en compte du ou des traitement(s) adjuvant(s) instauré(s) entre P3 et P12....64
Tableau 21 : Taux de rémission à P12 avec prise en compte du ou des traitement(s) adjuvant(s) instauré(s) entre P3 et P12....64
Tableau 22 : Effet de la Sandostatine LAR® sur le taux plasmatique d'IGF1 (ng/ml)....67
Tableau 23 : Données IRM à l'inclusion (n=60)....68
Tableau 24 : Taux de rémission à P3 selon le degré d'invasivité à l'inclusion (population totale)....69
Tableau 25 : Taux de rémission à P3 selon le degré d'invasivité à l'inclusion (bras A)....70
Tableau 26 : Taux de rémission à P3 selon le degré d'invasivité à l'inclusion (bras B)....70
Tableau 27 : Taux de rémission à P12 selon le degré d'invasivité à l'inclusion (population totale)....71
Tableau 28 : Taux de rémission à P12 selon le degré d'invasivité à l'inclusion (bras A)....72
Tableau 29 : Taux de rémission à P12 selon le degré d'invasivité à l'inclusion (bras B)....72

INTRODUCTION

1. L'acromégalie : une pathologie grave

1)Épidémiologie, étiologies et physiopathologie

a. Épidémiologie

Décrite pour la première fois par Pierre Marie en 1886, l'acromégalie est une maladie rare.

Sa prévalence est comprise entre 40 et 70 cas par million d'habitants. Son incidence annuelle est de 3 à 4 cas par million d'habitants [1]–[3]. Elle touche autant les hommes que les femmes.

L'acromégalie est une maladie insidieuse. Son évolution lente et progressive engendre un retard diagnostique en moyenne de 7 années [2].

b. Étiologies

L'acromégalie est liée à une hypersécrétion d'hormone de croissance (GH - *Growth Hormone*) ; dans la majorité des cas due à un adénome hypophysaire (98%).
Celui-ci peut être uniquement somatotrope (60%), parfois mixte, associant hypersécrétion de GH et prolactine [4].
Soixante quinze pour-cent des adénomes somatotropes sont des macro-adénomes, c'est-à-dire > 10 mm ; 25 % sont des micro-adénomes ($\leq$10 mm) [5].

Les autres étiologies sont les rares carcinomes hypophysaires à GH, et acromégalies extra-hypophysaires secondaires à des tumeurs hypothalamiques, sécrétions ectopiques ou paranéoplasiques de GH ou GHRH *(GH-Releasing Hormone)*.

L'acromégalie peut s'inclure dans une forme syndromique telle que :

- la néoplasie endocrinienne multiple de type 1 due à une mutation germinale du gène de la ménine (gène suppresseur de tumeur) associant, entre autres, adénome hypophysaire, tumeur neuroendocrine digestive et hyperparathyroïdie primaire ;
- le syndrome de Mac Cune Albright (dû à une mutation somatique activatrice de la protéine Gsα) incluant dysplasies fibreuses osseuses, tâches cutanées « café au lait », puberté précoce et acromégalie ;
- le complexe de Carney (lié à une mutation germinale de la protéine kinase PRKAR1A) comprenant lentigines, myxomes cutanés et/ou cardiaques, syndrome de Cushing lié à une hyperplasie bilatérale des surrénales, tumeur thyroïdienne et/ou mammaire et/ou gonadique et acromégalie.

Enfin, certaines mutations ont été décrites comme responsables de formes familiales d'adénome somatotrope ; par exemple, le syndrome FIPA lié à une mutation du gène AIP *(Aryl Hydrocarbon Receptor Interacting Protein)* à rechercher de façon systématique devant un patient jeune atteint d'une lésion hypophysaire agressive.

Dans ce travail, nous allons nous intéresser aux cas d'acromégalie secondaires à un adénome hypophysaire somatotrope.

c. Physiopathologie

i. La GH

d'après [6]

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

La sécrétion de GH est pulsatile et évolue selon un rythme circadien ; l'amplitude des pics sécrétoires varie selon l'âge, le sexe et les besoins métaboliques *(figures 1 et 2)*.

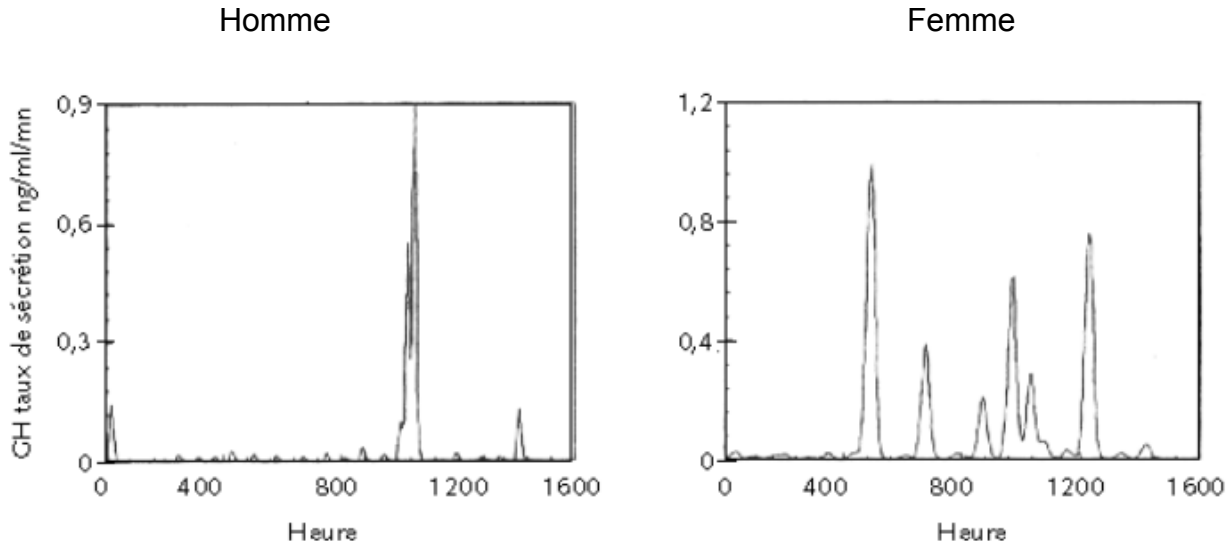


Figure 1 : Profils pulsatiles de sécrétion de GH selon le sexe

d'après [7]

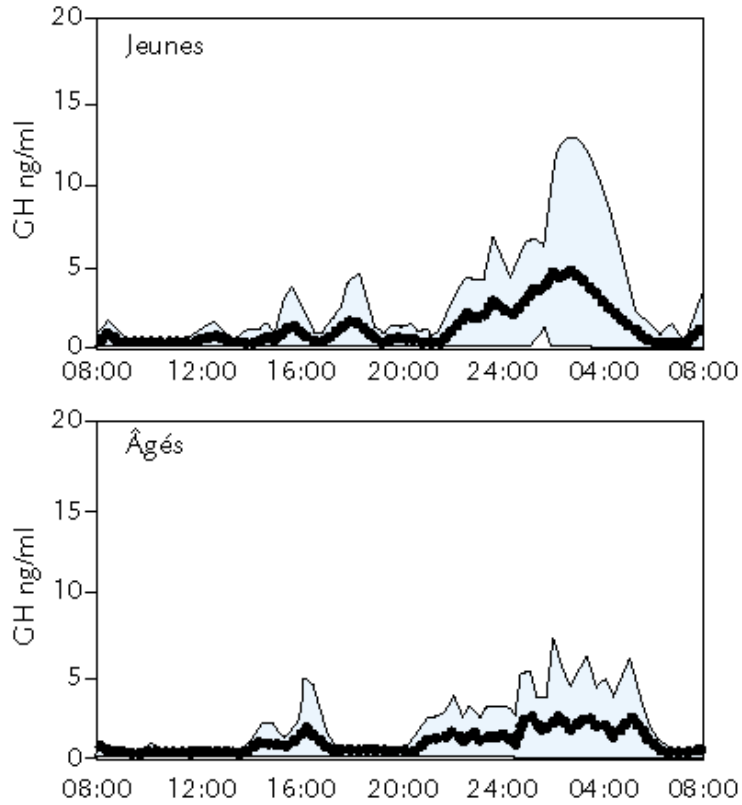
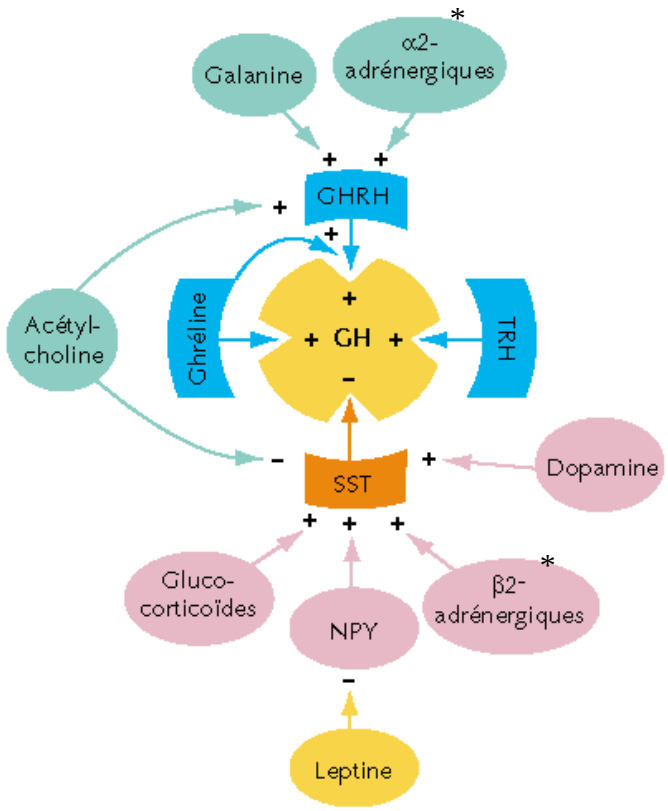


Figure 2 : Profils sécrétoires selon l'âge (l'amplitude des pics diminue plus l'âge avance) (la courbe représente la concentration moyenne de GH, la zone colorée l'étendue des concentrations de GH)

d'après [7]

La sécrétion de GH dans le système porte est régulée par différents éléments *(figures 3 et 4)*.
Les principaux comprennent des facteurs **activateurs** de la sécrétion de GH tels que la GHRH ou somatolibérine synthétisée au niveau des noyaux arqué et ventro-médian de l'hypothalamus, et la ghréline d'origine gastrique.
D'autres facteurs l'**inhibent** comme la somatostatine issue de la partie périventriculaire antérieure de l'hypothalamus. En retour, la GH et l'IGF1 *(Insulin Growth Factor 1*) exercent un rétrocontrôle négatif sur l'hypothalamus et l'hypophyse.

On note également l'effet de facteurs extra-hypothalamiques tels que la nor- et l'adrénaline, la dopamine, la sérotonine, l'acétyl-choline ; de certains peptides hypothalamiques (galanine, neuropeptide Y, CRH *(Cortisol Releasing Hormone)*, opiacés), et d'autres signaux périphériques tels que la leptine, l'estradiol, la testostérone, la T3 et les glucocorticoïdes.



** catécholamines : récepteurs ...*

d'après [7]

Figure 3 : Systèmes régulateurs de la sécrétion de GH

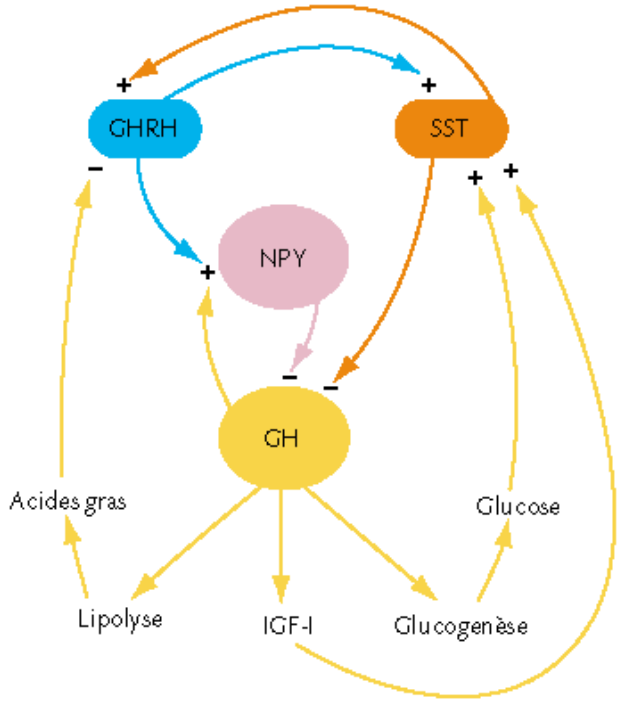


Figure 4 : Principales voies de rétrocontrôle de la GH

d'après [7]

La GH possède plusieurs propriétés : elle permet par une action directe, l'anabolisme protéique, la lipolyse et la néoglucogenèse. En réponse à la liaison à son récepteur spécifique, elle permet au niveau hépatique la synthèse de son effecteur : l'IGF1 *(figure 5)*.

L'IGF1 est un peptide de 70 acides aminés, synthétisé à 80% au niveau hépatique ; et à un moindre niveau, par les adipocytes, les muscles et le tissu osseux, où il permet la différenciation et la prolifération cellulaires [8]. Il agit comme un facteur de croissance squelettique. Comme la GH, il possède un rôle anabolisant et lipolytique, mais a une action hypoglycémiante.

GH et IGF1 ont donc une action endocrine ; elle est également auto- et paracrine pour l'IGF1.

GH et IGF1 n'ont pas les mêmes cinétiques. Grâce à sa liaison à sa protéine porteuse, l'IGFBP3 (*IGF Binding Protein 3),* et à un autre peptide l'ALS *(Acid Labile Subunit),* l'IGF1 a une demi-vie de 12 à 15 heures (contre 20 minutes pour la GH). Cette propriété est intéressante en pratique clinique : le dosage de l'IGF1, contrairement à celui de la GH, fournit des résultats stables à différents temps de prélèvements et les taux mesurés constituent une intégration des variations de la sécrétion de GH.

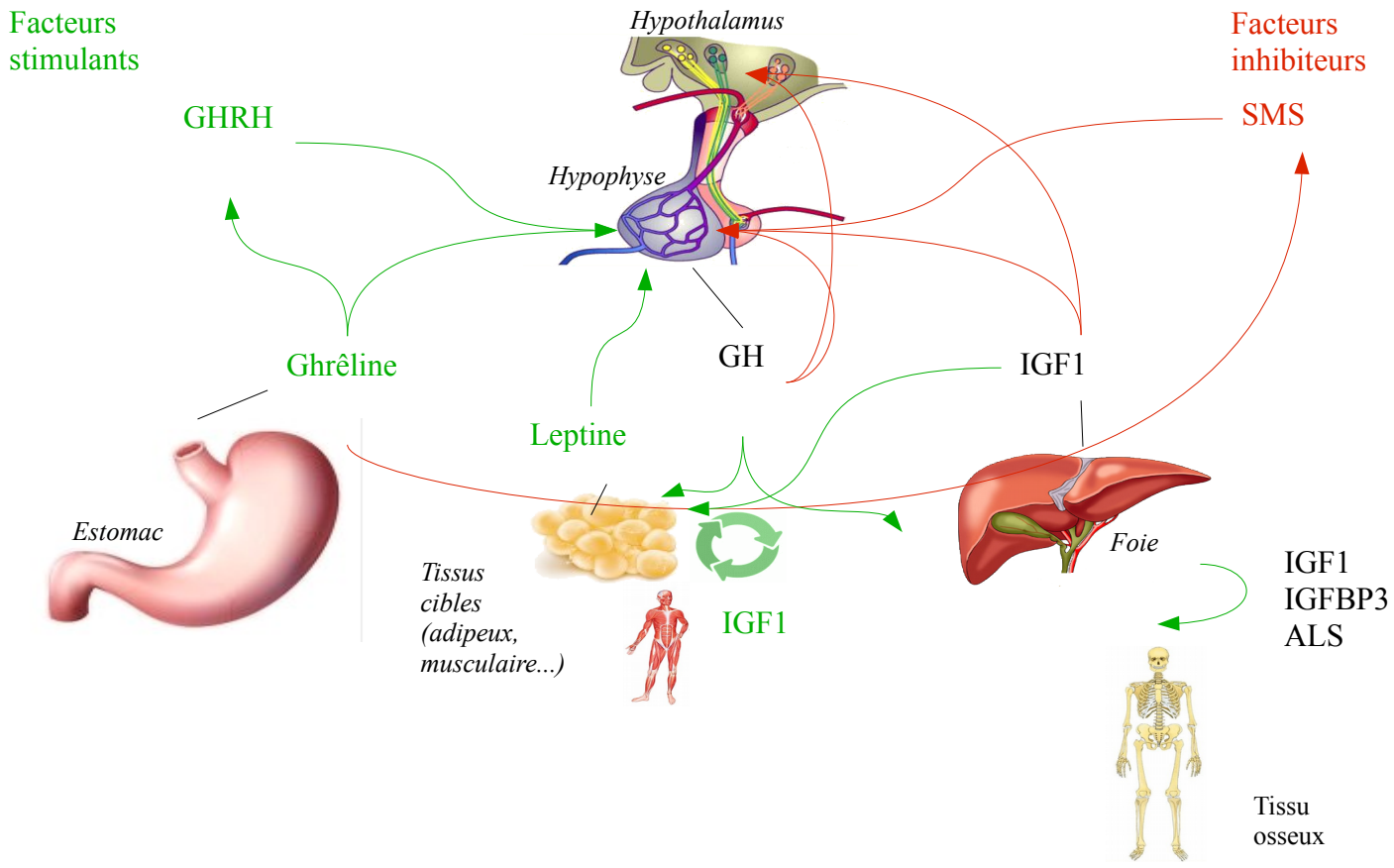


Figure 5 : Régulation de l'axe somatotrope : principaux facteurs

d'après Figure 2 [9]

ii. La somatostatine

La somatostatine est une hormone synthétisée sous 2 formes : une de 14 acides aminés (*AA*) présente surtout au niveau digestif, une autre de 28 AA , centrale. Elle est produite au niveau de certains noyaux hypothalamiques mais aussi au niveau digestif (cellules gastriques, duodénales et pancréatiques).

La somatostatine se fixe sur des récepteurs spécifiques : récepteurs à 7 domaines trans-membranaires couplés aux protéines G, dont il existe différentes isoformes : de SST-R1 à SST-R5.

La fixation de la somatostatine sur son récepteur active plusieurs voies de signalisation intracellulaire permettant une action anti-sécrétoire et une action anti-tumorale.
L'effet anti-sécrétoire est secondaire à la diminution de la concentration d'AMPcyclique par inhibition de l'adénylate cyclase [7] *(figure 6)*.

Au niveau du système hypothalamo-hypophysaire, la somatostatine inhibe la sécrétion de GH en contrôlant sa pulsatilité et ses valeurs basales [5].

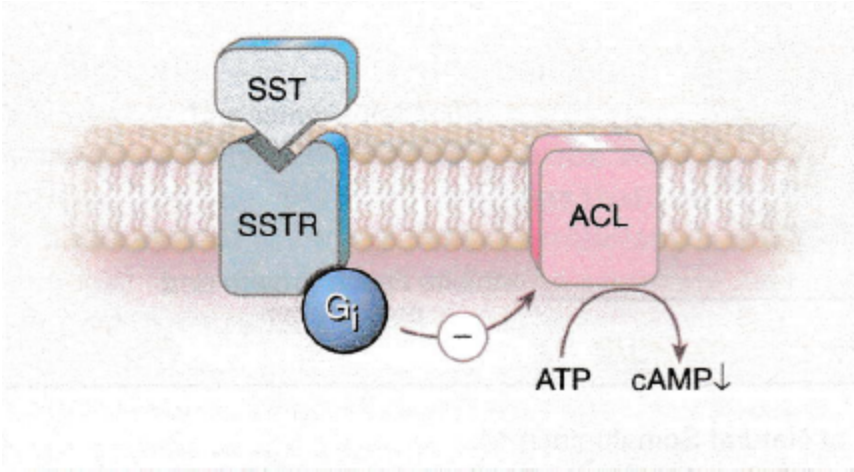


Figure 6 : Diminution de l'AMPcyclique après fixation de la somatostatine sur son récepteur

d'après [10]

L'effet anti-tumoral est lié à la stimulation de l'activité tyrosine phosphatase inhibant la phosphorylation qui régule la prolifération cellulaire [7] *(figure 7)*.

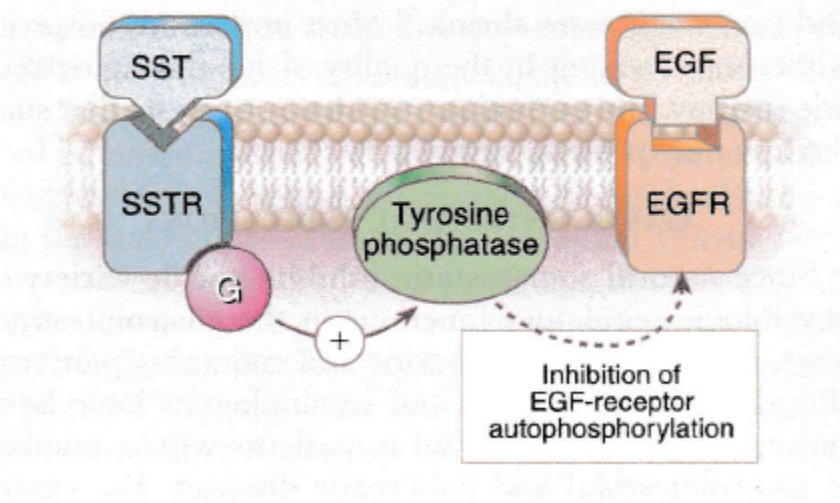


Figure 7 : Augmentation de l'activité de la tyrosine phosphatase après fixation de la somatostatine sur son récepteur

d'après [10]

SST-R2 et SST-R5 sont constamment exprimés par les adénomes somatotropes. Ceux-ci présentent également un récepteur dopaminergique D2 capable d'inhiber la sécrétion de GH [11]-[11"].

2)Signes cliniques et morbidités

D'après [8], [12] et tableaux 1 et 2

a. Signes cliniques

Aucun signe n'est pathognomonique. En effet, on observe des signes généraux tels que des sueurs, une asthénie, des atteintes articulaires (70%) (syndrome du canal carpien (19%), ostéoporose, rhumatisme acromégalique), une raucité de la voix, une macroglossie.
On retrouve parfois un syndrome tumoral (céphalées surtout frontales, troubles oculomoteurs, altération du champ visuel) [3], [4].

Les patients présentent dans 98% des cas un syndrome dysmorphique associant au niveau du visage : hypertrophie des bosses frontales, prognathisme, épaississement des traits ; et au niveau des extrémités : doigts et/ou orteils boudinés *(figures 8 et 9, et tableau 1)*.
Ces modifications osseuses peuvent entraîner des troubles de l'articulé dentaire.

Figure 8 : Profil de Maurice Tillet, catcheur et rugbyman atteint d'acromégalie [www.wikipedia.org]

Figure 9 : Atteintes des extrémités [www.chups.jussieu.fr]

Tableau 1 : Signes cliniques de l'acromégalie

Local tumor effects	**Visceromegaly**
Pituitary enlargement	Tongue
Visual-field defects	Thyroid gland
Cranial-nerve palsy	Salivary glands
Headache	Liver
Somatic systems	Spleen
Acral enlargement, including thickness of soft tissue of hands and feet	Kidney
	Prostate
Musculoskeletal system	**Endocrine and metabolic systems**
Gigantism	Reproduction
Prognathism	Menstrual abnormalities
Jaw malocclusion	Galactorrhea
Arthralgias and arthritis	Decreased libido, impotence, low levels of sex hormone–binding globulin
Carpal tunnel syndrome	
Acroparesthesia	Multiple endocrine neoplasia type 1
Proximal myopathy	Hyperparathyroidism
Hypertrophy of frontal bones	Pancreatic islet-cell tumors
Skin and gastrointestinal system	Carbohydrate
Hyperhidrosis	Impaired glucose tolerance
Oily texture	Insulin resistance and hyperinsulinemia
Skin tags	Diabetes mellitus
Colon polyps	Lipid
Cardiovascular system	Hypertriglyceridemia
Left ventricular hypertrophy	Mineral
Asymmetric septal hypertrophy	Hypercalciuria, increased levels of 25-hydroxyvitamin D_3
Cardiomyopathy	Urinary hydroxyproline
Hypertension	Electrolyte
Congestive heart failure	Low renin levels
Pulmonary system	Increased aldosterone levels
Sleep disturbances	Thyroid
Sleep apnea (central and obstructive)	Low thyroxine-binding–globulin levels
Narcolepsy	Goiter

d'après [13]

b. Morbidités cardio-vasculaires

L'acromégalie est responsable de nombreuses morbidités au 1er rang desquelles on trouve l'atteinte cardiovasculaire [4] :
- l'HTA *(HyperTension Artérielle)* est plutôt diastolique et se caractérise par l'absence de la chute nocturne des valeurs tensionnelles. Elle est proportionnelle au taux de GH (responsable d'une majoration de la rétention hydrosodée) et à l'âge du patient ; et touche environ 40% des malades (entre 8 et 60% selon les études) [2], [3], [14].

En 2008, *Kamenicky et al.* [15] ont montré que la GH et l'IGF1 stimulent la réabsorption trans-épithéliale de sodium dans le tubule distal via l'augmentation de l'expression du canal sodique épithélial (ENaC) *(figure 10)*. Au vu de ces résultats, pour traiter l'HTA de l'acromégalie, il paraît logique de proposer un traitement par anti-aldostérone ou amiloride ;

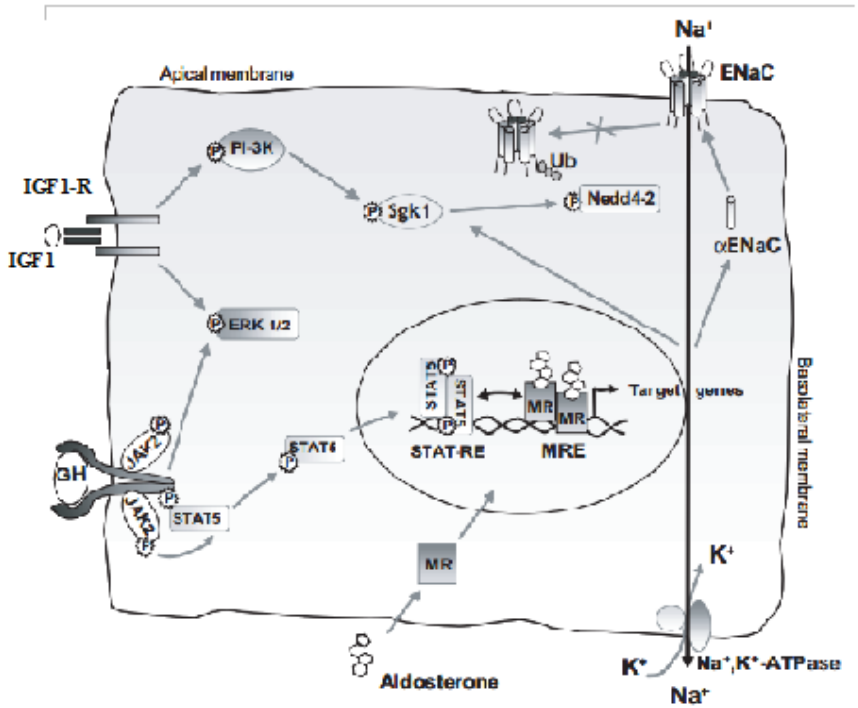


Figure 10 : Schématisation de la rétention hydrosodée proportionnelle aux taux de GH et IGF1 via ENaC

d'après [15]

- la cardiomyopathie a des caractéristiques assez spécifiques. Elle associe une hypertrophie concentrique, une altération de la fonction diastolique en rapport avec un trouble de la relaxation. Son importance est liée à l'ancienneté de l'hypersécrétion de GH. Elle peut évoluer jusqu'à une insuffisance cardiaque congestive. GH et IGF1 ont une action directe sur les cardiomyocytes [16] ;

- des valvulopathies (22%) dont la plus fréquente est l'insuffisance aortique, liées à une augmentation des métalloprotéases altérant la matrice extracellulaire [11] ;

- une insuffisance coronarienne multifactorielle ;

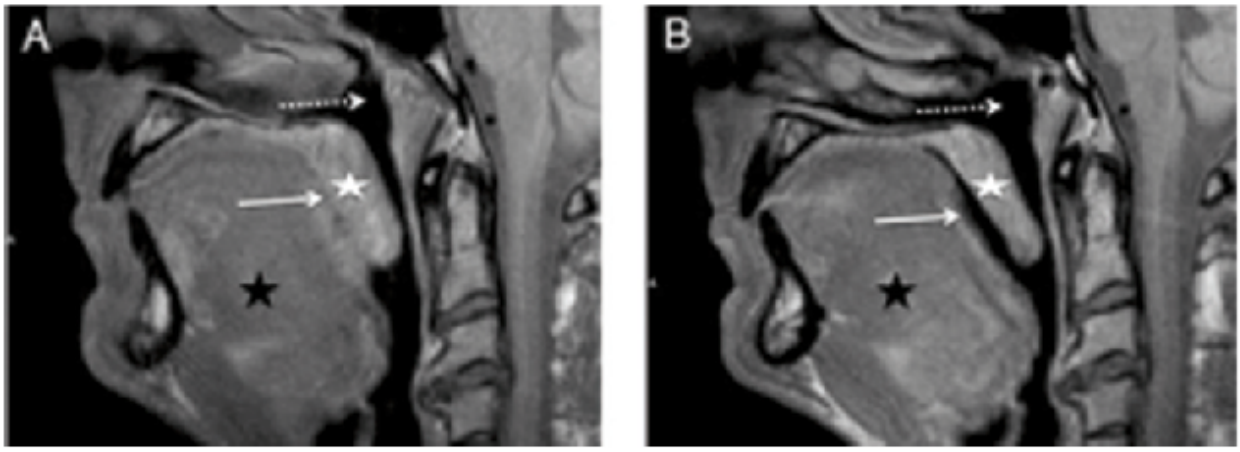
- des troubles du rythme et/ou de la conduction secondaires à une augmentation de la durée des potentiels d'action, qui à leur tour augmentent l'afflux de calcium dans les myocytes [17].

c. Morbidités métaboliques

Du fait des propriétés métaboliques de la GH et de l'IGF1, l'acromégalie peut se manifester par des troubles de la glycorégulation (intolérance aux hydrates de carbone ou diabète sucré (38% [3]), et/ou autres manifestations du syndrome métabolique telles que l'obésité, la dyslipidémie. On retrouve par ailleurs des perturbations du métabolisme phosphocalcique : la réabsorption rénale de phosphore et l'hyperabsorption intestinale de calcium liée à la stimulation de l'activité de la 1α-hydroxylase, sont responsables d'une hyperphosphaturie et hypercalciurie pouvant engendrer des lithiases rénales. L'hypercalcémie reste exceptionnelle (8%) ; elle doit faire suspecter une hyperparathyroïdie primaire (dans le cadre d'une NEM1) [18].

d. Morbidités pulmonaires et endocrinologiques

Le syndrome d'apnées du sommeil dont le dépistage est systématique, est une complication fréquente de l'acromégalie : il touche en moyenne environ 70% des patients. Il est dû au rétrécissement des voies aériennes supérieures par des modifications ostéoarticulaires (notamment la bascule postérieure de la mandibule) et des tissus mous : macroglossie, allongement et épaississement du palais mou et hypertrophie des muqueuses [19]–[22], liés à une accumulation de glycosaminoglycanes et à la rétention hydrosodée *(figure 11)*.



Coupe sagittale IRM pondérée en T1 du cou avant (A) et après (B) traitement efficace de l'acromégalie chez un sujet de sexe masculin ayant des AOS. Le traitement de l'acromégalie a permis de diminuer le volume de la langue (* noire), du palais mou (* blanche) et des muscles pharyngés et a permis une ouverture de l'espace oro-pharyngé (flèche) entre la langue et le palais mou et le naso-pharynx postérieur (flèche hachurée) qui étaient associés au traitement des AOS chez ce patient.

Figure 11 : Aspects IRM avant et après traitement des voies aériennes supérieures chez un patient acromégale

d'après [23]

Enfin, sur le plan endocrinologique, on peut observer une hyperprolactinémie (30%) dans les cas d'adénome mixte et/ou de déconnexion, un hypopituitarisme (26%) ainsi qu'un goitre normofonctionnel, GH et IGF1 entraînant une organomégalie [3].

Tableau 2 : Morbidités de l'acromégalie

Disease	Prevalence (%)	Reported cases
Diabetes	37.6	394/1049
Hypertension	39.1	405/1036
Dyslipidaemia	25.8	120/465
Arthropathy	19.6	92/470
Carpal tunnel syndrome	18.7	184/983
Goitre	22.4	225/1005
Sleep apnoea	13.2	117/886
Cerebrovascular disease	7.1	34/476
Cardiovascular disease	14.1	69/488
Chronic lung disease	4.9	23/465
Hypopituitarism	25.7	237/922
Gallstones	9.5	90/949

d'après [3]

La rémission biologique de l'acromégalie permet la normalisation de la pression artérielle chez 50% des patients, et l'amélioration de la cardiomyopathie et de la fonction cardiaque. Elle n'est que partiellement efficace sur les retentissements pulmonaire [15], [20], rhumatologique, coronarien et sur les troubles de la glycorégulation. Les troubles du rythme cardiaque et les pathologies valvulaires persistent au décours du traitement.

e. Acromégalie et risque néoplasique

La GH et l'IGF1 agissent comme des facteurs de croissance sur différents tissus.
L'acromégalie entraîne une organomégalie liée à l'augmentation de l'expression des récepteurs tissulaires de l'IGF1. L'IGF1 joue en outre un rôle anti-apoptotique contrairement à l'IGFBP3 [24].

Dans l'acromégalie, il existe donc un déséquilibre de la balance croissance/apoptose favorisant l'hyperplasie et la formation de tumeurs *(tableau 3)*. Toutefois, il n'a pas été démontré que la tumorigénèse soit favorisée par l'IGF1 chez les acromégales [25]. En outre, si les cancers des patients acromégales sont plus agressifs, aucune étude n'a montré que l'acromégalie entraîne l'apparition de nouveaux cancers.
En revanche, la mortalité secondaire aux pathologies néoplasiques est plus élevée si la sécrétion de GH n'est pas contrôlée.

Globalement, les différentes études rapportent une augmentation de la prévalence des polypes et cancers colo-rectaux [26]. À l'inverse, les résultats ne concordent pas tous concernant les autres néoplasies telles que les cancers de la prostate, bronchique, hématopoïétique ou mammaire [27].

Tableau 3 : Cancers et acromégalie

	Prevalence (%)	*n*
Cancers		
Breast	1.8 (3.1*)	23
Colon	1.2	15
Lung	0.4	5
Gastric	0.3	4
Other malignant neoplasms†	3.5	43
Patients with malignant neoplasms	7.5	91
Benign neoplasms		
Colon polyps	9.5‡	49
Other benign neoplasias§	2.0	25
Other neoplasias (not classified, malignant/benign)	0.3	4

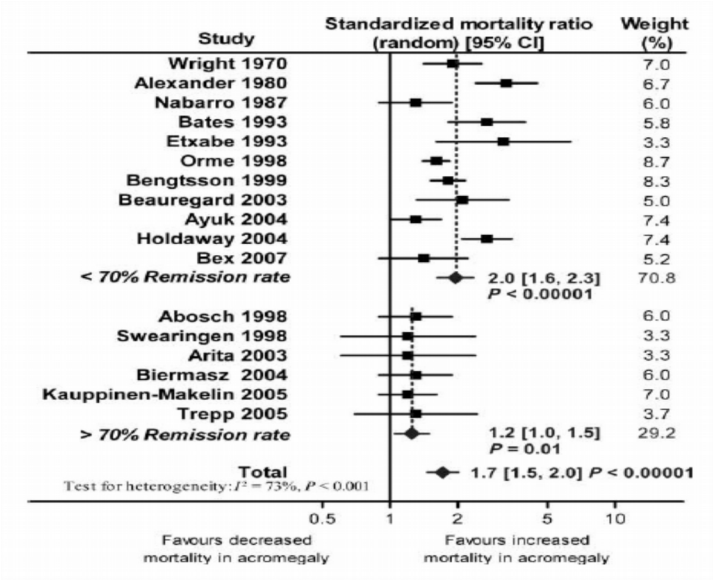
* Women alone.
† Included the following cancers: bladder (6), skin (3), ovarian (3), cervix adenocarcinoma (2), lymphoma (2), kidney (2), parotid (2), endometrial (2), cerebral (7), eye (1), pancreas (1), pleural (1), testicular (1), thyroid (2), neurinomatosis (1), reticulosarcoma (1), adenocarcinoma not otherwise specified (1), liver (1), dermatofibrosarcoma (1), melanoma (1), carcinoid (1) and scrotal (1).
‡ Only patients in whom colonoscopy was performed are included.
§ Included: meningioma (5), uterine leiomioma (3), prostatic adenoma (3), benign ovarian neoplasia (3), other fibromatosis (3), benign neoplasia not otherwise specified (2), benign bone tumour (1), vocal cord polyps (1), breast cyst (1), thyroid follicular adenoma (1).

d'après [3]

3)Mortalité

Comparativement à la population générale, en l'absence de traitement efficace, l'acromégalie entraîne une diminution de l'espérance de vie d'environ 10 ans [2] et multiplie par 1,2 à 2 le taux de mortalité des patients (RR : 1,70 IC 95 % : 1,5-2) [28] *(figure 12).*

Cette majoration du taux de mortalité est principalement liée aux complications cardiovasculaires (60%), respiratoires (20%) et néoplasiques (15%) [24], [29], [30].



d'après [28]

Figure 12 : Indices comparatifs de mortalité (IC 95%) dans plusieurs études suivant les critères de rémission

Avec l'amélioration de la prise en charge des acromégales, leur taux de mortalité s'est progressivement amélioré pour tendre vers celui de la population générale [24], [31] *(figure 13)*.

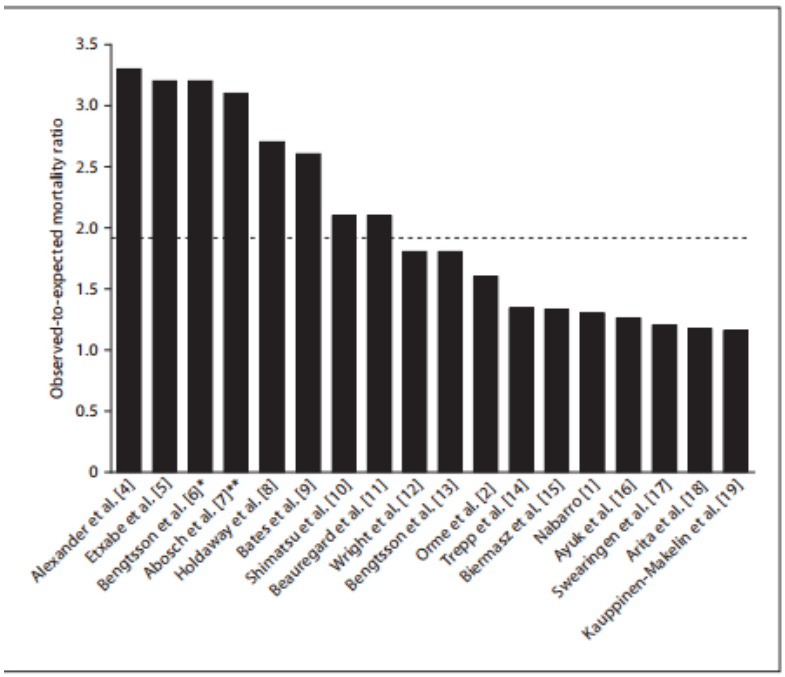


Figure 13 : Taux de mortalité publiés dans plusieurs séries d'acromégales (la ligne en pointillés correspond à la moyenne des différentes séries)

d'après [31]

Holdaway et al. dans une étude évaluant les facteurs influençant la mortalité dans l'acromégalie [32] ont confirmé l'importance des retentissements cardiovasculaire, neurologique et néoplasique *(figure 14)*.

Cause of death	n	%	% expected[a]
Cardiovascular	36	50	32
Myocardial infarct	33		
Cardiomyopathy	1		
Rheumatic heart disease	1		
Bowel ischemia	1		
Cerebrovascular	8	11	9
Malignancy	17	24	26
Colon	8		
Breast	2		
Melanoma	1		
Mesothelioma	1		
Stomach	1		
Pancreas	1		
Chondrosarcoma	1		
Lymphoma	1		
Cerebral glioma	1		
Respiratory	2		
Progressive adenoma invasion	2		
Other	7		
Lactic acidosis	1		
Fractured femur	1		
Appendix abscess	1		
Traffic accident	1		
Hypocortisol crisis	1		
Unknown	2		

d'après [32]

Figure 14 : Causes de décès chez les patients acromégales

Les facteurs identifiés comme corrélés au taux de mortalité sont [2], [3], [32], [33] *(tableaux 4 et 5)* :

- le dernier dosage disponible de GH élevé : facteur le plus déterminant [34] ;
- le taux d'IGF1 post thérapeutique élevé ;
- l'hypopituitarisme après traitement ;
- la durée d'évolution avant le diagnostic ;
- la présence d'HTA, diabète, ostéoarthrite lors du dernier bilan.

Tableau 4 : Facteurs prédictifs de mortalité chez les acromégales

Variable	χ^2	p
Last serum GH concentration*	10.7	0.001
Age	5.4	0.006
Years delay before diagnosis	4.4	0.035
Hypertension at last review	4.1	0.043

* If GH is omitted from the model, then last serum IGF-I value is the most significant predictor of mortality ($p < 0.02$). Reproduced with permission from the Endocrine Society, © 2004 [8].

d'après [32]

Tableau 5 : Facteurs pronostiques de la réussite thérapeutique au cours de la prise en charge de l'acromégalie

		Mean values in different complication subgroups				
	*n**	Dead	Major	Minor/no	*F*-ratio‡	*P*
Age at diagnosis (years)	145	46·7 ± 1·6† (32)	46·5 ± 2·0 (46)	36 ± 1·5 (67)	14·4	< 0·00001
Sex ratio M : F	145	17 : 15	32 : 14	36 : 31	—	—
Estimated interval from onset of symptoms to diagnosis (years)	141	10 ± 1·2 (31)	8 ± 0·9 (44)	5 ± 0·6 (66)	9·0	0·0002
Duration of follow-up (years)	143	10·4 ± 1·2 (32)	12·9 ± 1·2 (46)	11·9 ± 0·8 (65)	1·1	0·34
Estimated duration of acromegaly (years)	139	20·6 ± 1·9 (31)	21·1 ± 1·5 (44)	17·1 ± 1·1 (66)	2·6	0·08
GH at diagnosis (mU/l)	138	191 ± 58 (28)	105 ± 27 (44)	92 ± 13 (66)	2·9	0·06
Interval from onset of symptoms to diagnosis×GH at diagnosis	135	2213 ± 781 (27)	904 ± 304 (43)	589 ± 131 (65)	5·0	0·0081
GH at diagnosis× estimated total acromegaly duration	133	3839 ± 1124 (27)	2638 ± 732 (43)	1819 ± 226 (63)	2·3	0·10
Last known GH (mU/l)	138	66 ± 35 (28)	10 ± 2 (46)	8 ± 1 (64)	9·0	0·0002

* Total number of patients.
† Standard error of estimates.
‡ *F*-ratio calculated on Tukey's ANOVA.
Values in parentheses are numbers of patients.

d'après [2]

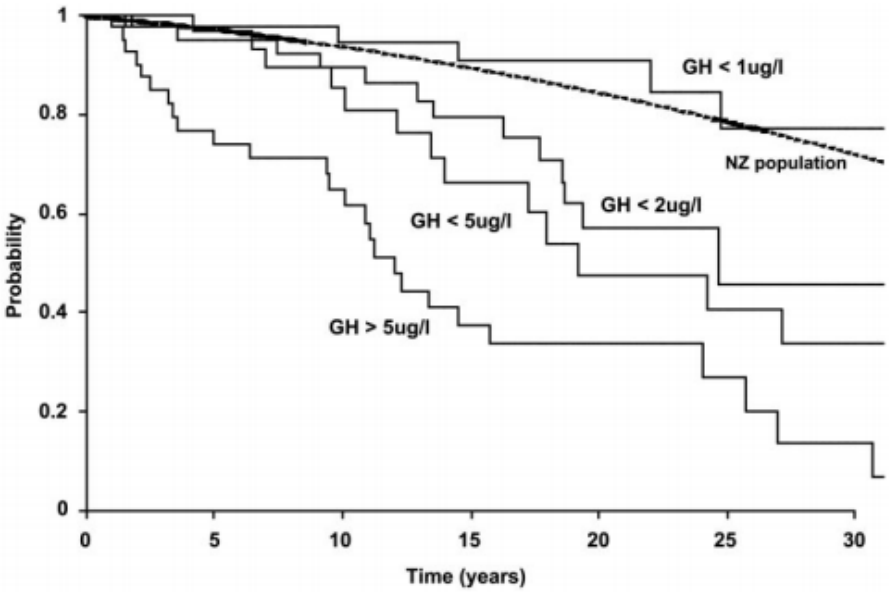
4)Objectifs thérapeutiques et critères de guérison

Pour mémoire : pour la GH : le facteur de conversion µg/l - mUI/l varie de x 1,2 à 2,6 selon l'automate et la méthode utilisés pour le dosage [35]. Le type d'automate utilisé n'ayant pas été mentionné dans toutes les études, les données suivantes n'ont pas été converties en mUI/l. En général, on considère que 0,3 µg/l correspond à 1 mUI/l.

L'objectif thérapeutique est d'obtenir la rémission de la maladie c'est-à-dire, sur le plan clinico-radiologique, de limiter les complications et contrôler le syndrome tumoral ; et sur le plan biologique, de parvenir à [36], [37] :
- un taux de GH basal post thérapeutique < 2,5 µg/l en RIA (voire < 0,4 µg/l avec les nouvelles trousses de dosage (immunofluorescence) ;
- une IGF1 normale pour l'âge et le sexe ;
- un taux de GH sous HGPO *(HyperGlycémie Provoquée par voie Orale)* < 1 µg/l (en RIA) ou 0,3 µg/l avec les nouvelles techniques de dosage.

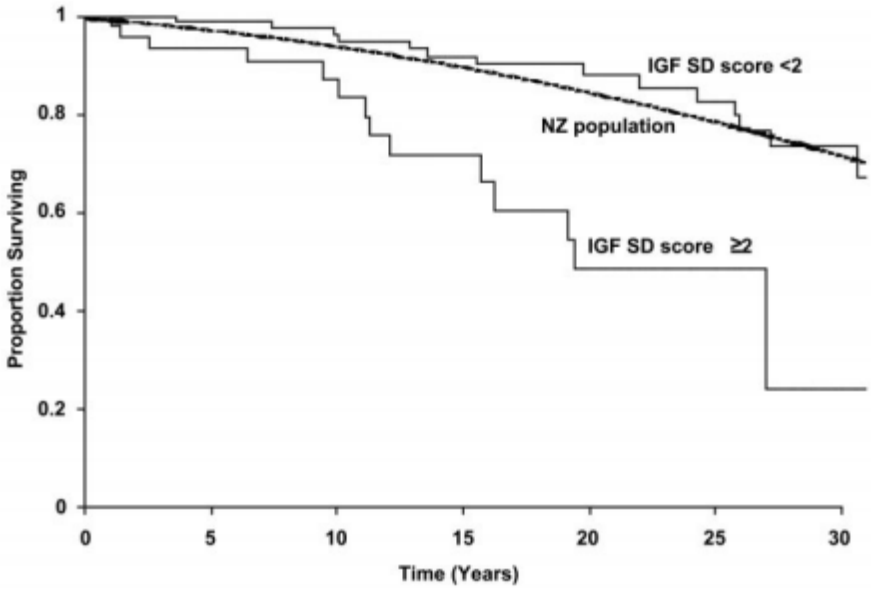
En effet, dans leur étude finlandaise parue en 2005, *Kauppinen-Mäkelin et al.* ont prouvé qu'obtenir un taux de GH de base post thérapeutique < 2,5 µg/l (en RIA) permet de ramener le taux de mortalité des acromégales au niveau de celui de la population générale. À l'inverse, les patients dont la GH de base post thérapeutique était > 2,5 µg/l avaient une surmortalité de 63% (RR : 1,63 (IC 95 % : 1,1-2,35, p<0,001)) [38].

En 2004, *Holdaway et al.* et *Biermasz et al.* obtenaient déjà des résultats semblables à ceux cités précédemment concernant le taux de GH mais aussi d'IGF1 [32], [39]. Ainsi, un taux de GH compris entre 1 et 2 µg/l (< 2,5 µg/l (en RIA) voire < 1 µg/l avec les nouvelles techniques de dosage) et une IGF1 normale pour l'âge et le sexe (< 2 DS) garantissent un taux de mortalité identique à celui de la population générale *(figures 15 et 16, et tableau 6)*.



d'après [32]

Figure 15 : Probabilités de survie selon le taux de GH lors du dernier contrôle (dosage ponctuel de GH)



d'après [32]

Figure 16 : Probabilités de survie selon le taux d'IGF1 lors du dernier contrôle

Tableau 6 : Taux de rémission selon 3 critères biologiques : GH, IGF1, GH sous HGPO

Criterion	No. of patients (remission/total)	% of patients in remission	RR (95% CI)	RR (95% CI) adjusted for age
Serum GH <5 mU/liter	106/164	65	1.69 (0.59–2.77)	1.77 (0.80–3.94)
Normal glucose-suppressed GH[a]	106/157	67	1.28 (0.56–8.93)	1.32 (0.57–3.03)
Normal IGF-I for age	60/99	60	1.99 (0.45–8.93)	4.78 (1.01–22.7)
Remission by all available criteria	108/164	66	1.28 (0.59–2.77)	1.34 (0.61–2.92)

[a] Normal value for glucose-suppressed GH: for RIA, <2.5 mU/liter; for immunofluorometric assay, <1 mU/liter.

d'après [39]

L'ensemble de ces données incite à prendre en charge les patients acromégales avec des objectifs très stricts [50'].

Plusieurs possibilités thérapeutiques sont disponibles : la neurochirurgie et les traitements médicamenteux notamment par analogues de la somatostatine (tableau 15).

2. La prise en charge neurochirurgicale

Elle s'inscrit dans la majorité des cas comme étant la première option thérapeutique chez les patients atteints d'adénome hypophysaire somatotrope [40].

La technique la plus utilisée est la chirurgie par voie transsphénoïdale née au début du XXe siècle avec les méthodes endonarinaire de Hirsch et sous-labiale de Halstead [40'].

Abandonnée pour cause de mortalité élevée (> 5%), elle a été remise en avant par Gérard Guiot dans les années 1950 *(figure 17)*, et notamment en 1962 avec la 1ère intervention sous contrôle endoscopique [40'] *(figures 18 et 19)*.

d'après [41]

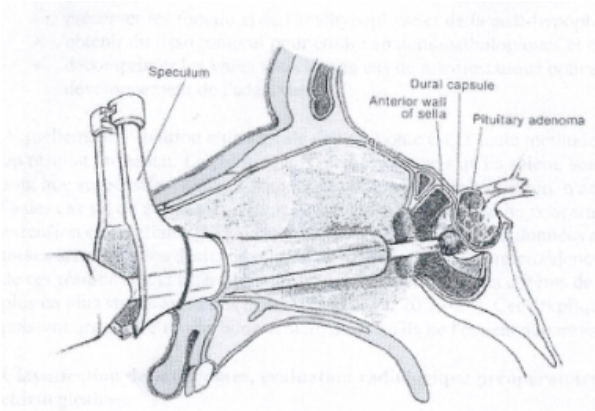


Figure 17 : Technique opératoire avec microscope optique

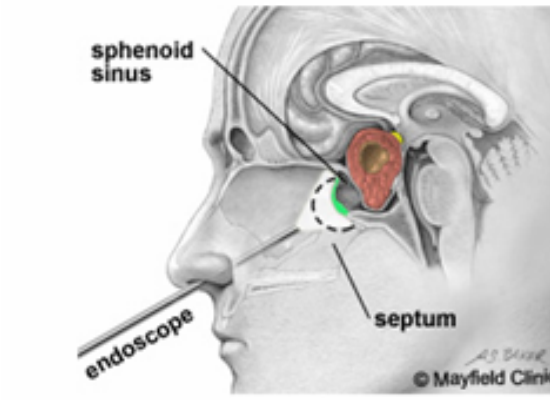


Figure 18 : Technique opératoire par voie endoscopique (1)

d'après [42]

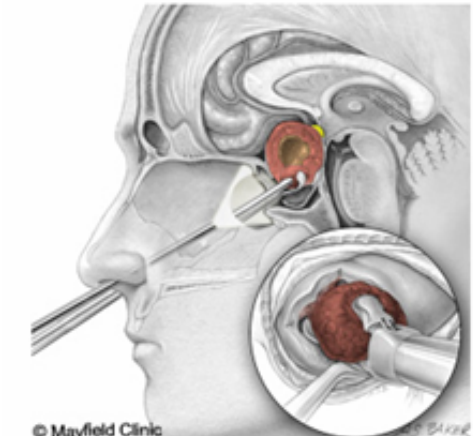


Figure 19 : Technique opératoire par voie endoscopique (2)

d'après [42]

La neurochirurgie est la seule option thérapeutique qui permette d'obtenir, si la résection est complète, un résultat immédiat.
Elle doit être pratiquée par une équipe (neurochirurgiens, anesthésistes,…) expérimentée [43]. Les complications anesthésiques comprennent des difficultés ventilatoires, des perturbations volémiques et glycémiques [44].

La neurochirurgie est efficace dans 70% des cas. Le taux de réponse varie selon la taille de la tumeur et son degré d'invasion [45]. En effet, environ 75% des patients présentant un micro-adénome et près de 50% de ceux ayant un macro-adénome sont guéris après chirurgie [46].

En 2005, *Nomikos et al.* [47] ont démontré que plus la taille de l'adénome est élevée, moins la neurochirurgie est efficace *(tableau 7)* :

Tableau 7 : Taux de rémission post-opératoire selon la taille tumorale (intrasellar tumours [is], parasellar and/or sphenoidal tumours [ps/sphe], suprasellar tumours without visual compromise [s1] and suprasellar tumours with visual compromise [s2])

		Macroadenomas					
	Microadenomas	is	ps/sphe	s1	s2	**Giant adenomas**	**Σ**
Number of cases	142	105	142	83	24	10	506
Remission* rate (*n*)	107 (75.3%)	78 (74.2%)	59 (41.5%)	37 (44.6%)	8 (33.3%)	1 (10.0%)	290 (57.3%)

*Basal GH < 2.5 ng/ml, OGT GH < 1 ng/ml, normal IGF-I.

www.eje-online.org

d'après [47]

L'étude menée en 2011 par *Jane et al.* [48] a confirmé l'efficacité de cette prise en charge. En effet, la rémission biologique a été obtenue pour 100% des patients atteints d'un micro-adénome et chez près de 61% de ceux ayant un macro-adénome *(tableau 8)*.

Il existe des facteurs prédictifs de la bonne efficacité neurochirurgicale. Parmi ceux-ci, on retrouve *(tableaux 8 et 9) :*

- la taille tumorale : si l'adénome mesure moins de 20 mm [50] voire 15 mm [49], la probabilité de réussite est plus élevée [51] ;
- le degré d'invasion intracaverneuse : selon la classification de Knosp (décrite dans la partie Matériel et Méthodes) : moins l'adénome est invasif, meilleur est le résultat. En effet, l'accès du/des sinus caverneux est compliqué par voie endoscopique ;
- les taux de GH et d'IGF1 pré-opératoires : moins ils sont élevés, meilleure est la rémission post-opératoire ;
- l'âge du patient (plus le sujet est jeune, plus l'acte chirurgical est difficile) [50], [51] ;
- l'extension supra-sellaire (qui, si elle est présente, compromet également la réussite opératoire) [50], [51].

Tableau 8 : Taux de rémission post-opératoires selon différents critères (1)

Variable	Total number	Surgical remission (%)
Tumor size		
Microadenoma (1 cm)	14	100
Macroadenoma (≥1 cm)	46	60.9
Mesoadenoma (1–2 cm)	24	75
>2 cm	22	45.5
Knosp grade		
0–2	45	82.2
3–4	15	33.3
3	7	42.9
4	8	25
Age (yr)		
<35	12	41.7
35–65	39	74.4
>65	9	88.9
Preoperative GH (ng/ml)		
<4.5	17	100
4.5–30	27	74.1
>30	11	18.2
Preop IGF-I (ng/ml)		
<625	21	100
625–825	17	76.5
>825	19	31.6
Postoperative GH (ng/ml)[a]		
<2.5	48	86.7
≥2.5	9	0

[a] Morning GH level drawn on postoperative d 1 and 2. Three patients were excluded from analysis: two did not have immediate postoperative GH measurements and one was on medical therapy at the time of surgery.

d'après [48]

Tableau 9 : Taux de rémission selon différents critères (2)

Variable	Remission (n = 42)	No remission (n = 18)	Significance *P* value
Male	23 (69.7%)	10 (30.3%)	0.955
Age (yr)	50.4	44	0.0941
Prior surgery	7 (70%)	3 (30%)	1.000
Knosp grade			
0–2	37 of 45 (82.2%)	8 of 45 (17.8%)	<0.001
3–4	5 of 15 (33.3%)	10 of 15 (66.7%)	
Preoperative GH (ng/ml)	9.9	51.7	<0.001
Preoperative IGF (ng/ml)	631	952.6	<0.001
Postoperative GH (<2.5 ng/ml)[a]	39 of 39 (100%)	10 of 18 (55.6%)	<0.001
Tumor size	15.1	24.6	<0.001

[a] Three patients were excluded from analysis: two did not have immediate postoperative GH measurements and one was on medical therapy at the time of surgery.

d'après [48]

Lorsque la chirurgie est incomplète ou impossible en 1ère intention, on peut être amené à utiliser d'autres méthodes telles que les traitements médicaux notamment par analogues de la somatostatine [40].

3. Les analogues de la somatostatine

Les analogues de la somatostatine ont été synthétisés pour la 1ère fois en 1982 par *Bauer et al.* sous la forme d'acétate d'octréotide [45 – réf.14].

À l'heure actuelle, 3 molécules sont disponibles : l'acétate d'octréotide (SANDOSTATINE®), le lanréotide (SOMATULINE®) et le pasiréotide LP *(Libération Prolongée)* (SIGNIFOR LAR®).
Octréotide et lanréotide sont des analogues de haute affinité des récepteurs de la somatostatine SST-R2, et à un moindre degré de SST-R5 (et SST-R3 pour l'octréotide) [52]. Quant à lui, le pasiréotide LP se fixe préférentiellement sur les isoformes 5, puis 2, 3 et 1 du SST-R [53].

1) Généralités

d'après [4]

a. L'acétate d'octréotide : SANDOSTATINE®

Actuellement formulée sous forme longue durée d'action, la SANDOSTATINE LAR® est un octapeptide cyclique encapsulé dans des microsphères d'un polymère biodégradable poly (DL-lactide-co-glycolide glucose) administré par voie intramusculaire tous les 28 jours.
Stewart et al. [54] et *Grass et al.* [55] ont mis en évidence qu'une dose d'au-moins 10 à 30 mg par 28 jours permet de réduire efficacement le taux de GH.
La posologie courante est de 10 à 40 mg par injection (adaptée à la réponse clinique et biologique) [56]. Si le contrôle de l'hypersécrétion de GH est correct, il est possible d'espacer les injections et/ou de diminuer les doses [57].
Sur le plan clinique, on observe sous traitement une diminution des céphalées, arthralgies et sueurs [56].

b. Le lanréotide : SOMATULINE®

La SOMATULINE SR® est la forme de longue durée d'action du lanréotide, incorporé dans des microparticules d'un polymère biodégradable utilisé par voie intramusculaire tous les 7 à 14 jours à la posologie de 30 mg, ou tous les 21 à 28 jours à 60 mg.
Sa forme AUTOGEL®, administrable en sous-cutané, en permet une administration tous les 28 jours de 120 mg.

c. Le pasiréotide LP : SIGNIFOR LAR®

d'après [58]

Le pasiréotide correspond à l'analogue SOM230 de la somatostatine. Son administration dans la prise en charge de l'acromégalie se fait sous la forme LP en intramusculaire. La posologie initiale recommandée est de 40 mg toutes les 4 semaines ; elle peut être augmentée après 3 mois de traitement selon la réponse biologique.

Le pasiréotide LP est indiqué chez les adultes acromégales pour lesquels la chirurgie n'est pas envisageable ou mise en échec, qui ne sont pas suffisamment contrôlés par les autres analogues de la somatostatine *(utilisation hors Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) via une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU))*. Le SIGNIFOR LAR® peut être employé en temps qu'alternative thérapeutique au pegvisomant *(cf infra).*

d. Effets secondaires et efficacité des différentes formes d'analogues de la somatostatine

Les effets secondaires des analogues de la somatostatine sont rares. Ils associent troubles digestifs (inconfort intestinal, diarrhées, nausées) et lithiases biliaires ; les réactions anaphylactiques restent exceptionnelles [59].
De plus, le pasiréotide LP peut entraîner des perturbations hépatiques et du métabolisme glucidique, des troubles de la conduction cardiaque ou un hypocorticisme [58].

Concernant leur efficacité [60] :

- les formes de « longue durée d'action » d'octréotide et de lanréotide permettent d'obtenir de meilleurs résultats ;
- la Sandostatine LAR® et la Somatuline AUTOGEL® sont similaires quant à leurs propriétés anti-sécrétoires.

En raison de leur effet sur la voie de l'AMPcyclique et l'augmentation de l'activité tyrosine phosphatase *(cf figures* 6 et 7), les analogues de la somatostatine possèdent des propriétés à la fois anti-sécrétoires et anti-tumorales [30], [61].

2) Propriétés anti-sécrétoires

En 1988, l'étude menée par *Harris et al.* met en évidence des effets anti-sécrétoires de l'octréotide permettant de réduire le taux de GH sous la barre des 5 µg/l chez 46% des patients [45 – réf.17]. Dans une revue de la littérature, *Ben-Shlomo et Melmed* [4] ont repris les données concernant l'efficacité thérapeutique des différents analogues de la somatostatine chez des patients acromégales. Ainsi, utilisée en traitement adjuvant, la Sandostatine LAR® permet d'obtenir un taux d' IGF1 normal dans 63% des cas et une GH basale à l'objectif selon les critères utilisés chez 33 à 65% des patients *(tableau 10)*. Lorsqu'ils sont employés en pré-opératoire, les analogues de la somatostatine permettent

une rémission biologique pour environ 65% des patients.

Tableau 10 : Efficacité thérapeutique comparée de l'octréotide et du lanréotide (données compilées issues de 22 études)

Analogue de la SMS	**Efficacité thérapeutique**		
	GH < 2,5 µg/l	**GH < 1 µg/l**	**IGF1 normal pour l'âge et le sexe**
SANDOSTATINE LAR® 40 mg	65 %	33 %	63 %
SOMATULINE LR® 30 mg	55 %	25 %	54 %
SOMATULINE LR® 60 mg	76 %		
SOMATULINE AUTOGEL® 120 mg	entre 55 et 76 %		

d'après [4]

En 2011, *Carlsen et al.* [62] ont évalué l'effet anti-sécrétoire de la Sandostatine LAR®. Les 32 patients inclus ont reçu, tous les 28 jours pendant 6 mois, 20 mg de Sandostatine LAR® avant d'être opérés. Trois mois après la chirurgie, la rémission biologique définie par un taux d'IGF1 normal pour l'âge et le sexe, est obtenue chez 1/3 des patients.

En ce qui concerne le pasiréotide LP, 2 études ont évalué son efficacité anti-sécrétoire : l'étude C2402 analysant son action chez les patients en échec de traitement par octréotide ou lanréotide ; et l'étude C2305 comparant le pasiréotide LP à l'octréotide chez des patients naïfs de traitement médicamenteux *(tableaux 11 et 12)* [63].

Tableau 11 : Étude C2402 : résultats à 6 mois

	SIGNIFOR[MD] LAR[MD] à 40 mg (N = 65) n (%), valeur de *p*	SIGNIFOR[MD] LAR[MD] à 60 mg (N = 65) n (%), valeur de *p*	Traitement de comparaison actif (N = 68) n (%)
Concentration de somatotrophine < 2,5 µg/L et normalisation du taux d'IGF-1	10 (15,4 %), *p* = 0,0006	13 (20,0 %), *p* < 0,0001	0 (0 %)
Normalisation du taux d'IGF-1	16 (24,6 %), *p* < 0,0001	17 (26,2 %), *p* < 0,0001	0 (0 %)
Concentration de somatotrophine < 2,5 µg/L	23 (35,4 %)	28 (43,1 %)	9 (13,2 %)

d'après [63]

Tableau 12 : Étude C2305 : résultats à 12 mois

	SIGNIFOR[MD] LAR[MD] n (%) N = 178	SANDOSTATIN[MD] LAR[MD] n (%) N = 180	Valeur de *p*
Concentration de somatotrophine < 2,5 µg/L et normalisation du taux d'IGF-1	31,3 %	19,2 %	*p* = 0,007
Concentration de somatotrophine < 2,5 µg/L et taux d'IGF-1 ≤ LSN	35,8 %	20,9 %	-
Normalisation de la concentration d'IGF-1	38,6 %	23,6 %	*p* = 0,002
Concentration de somatotrophine < 2,5 µg/L	48,3 %	51,6 %	*p* = 0,536

d'après [63]

3) Propriétés anti-tumorales

Beckers et al. [52] ont revu plusieurs études démontrant l'action anti-tumorale de l'octréotide *(tableau 13)*.

Tableau 13 : Efficacité anti-tumorale de l'octréotide dans la littérature avant 1999

Auteur et [réf.]	Dose d'octréotide	Patients inclus	Diminution significative de volume	Patients avec réduction tumorale	Durée du traitement
Stevenaert et Beckers [12]	a) 100 µg x 3 par jour, sous-cutané b) 100-500 µg x 3 par jour, sous-cutané	48	> 25 %	10/32 (31 %) 1/12 (8 %)	a) 3-6 sem b) 3- 39 mois
Lucas-Morante *et al.* [13]	100 µg x 3 par jour, sous-cutané	12	> 9 %	6/12 (50 %)	1,5 mois
Arosio *et al.* [14]	100 µg x 2 par jour, sous-cutané	64	> 10 %	12/24 (50 %)	12 mois
Stevenaert et Beckers [15]	a) 100 µg x 3 par jour, sous-cutané b) 100-500 µg x 3 par jour, sous-cutané	64	> 25 %	1/14 (7 %) 14/48 (29 %)	6 mois
Colao *et al.*, [16]	150- 600 µg/j, sous-cutané	22	≥ 30 %	5/22 (23 %)	3-6 mois
Lundin *et al.*, [17]	200-2 500 µg, sous-cutané	18	> 18 %	8/11 (73 %)	3-6 mois
Newman *et al.*, [18]	a) 100 µg x 3 par jour, sous-cutané b) 250 µg x 3 par jour, sous-cutané	26	> 10 %	18/26 (69 %)	6-39 mois

d'après [52]

L'efficacité des analogues de la somatostatine sur le volume tumoral est dépendant du degré d'invasion initial de l'adénome [61]. En 2002, *Amato et al.* [65] mettent en exergue une diminution de la taille tumorale plus marquée pour les macro- *vs* micro-adénomes (40 *vs* 31%). Cependant, l'efficacité anti-sécrétoire est meilleure pour les micro-adénomes (70 vs 10% ; $p < 0,05$).

L'effet anti-tumoral des analogues de la somatostatine est préférentiellement marqué au niveau de l'extension supra-sellaire. Il varie de 20 à 80% selon les études (méthodologies différentes de par la durée du traitement et la chirurgie antérieure éventuelle) [61], [66], [67].

Dans l'étude de *Colao et al.* [61] réalisée en 2001, l'action anti-tumorale de la Sandostatine LAR® est retrouvée faible (*i.e.* de 26 à 50%) chez 20% des patients, modérée (*i.e.* de 50 à 75%) et forte (*i.e.* > 75%) chez respectivement 40 et 20 % d'entre-eux.

Le pasiréotide permet, quant à lui, une réduction de la taille de l'adénome pouvant aller jusqu'à 25% [58].

D'autres solutions thérapeutiques existent telles que les agonistes dopaminergiques [4], les antagonistes du récepteur de la GH [68] et la radiothérapie [70], [71].

4. Autres options thérapeutiques disponibles

1) Les agonistes dopaminergiques

Les agonistes dopaminergiques tels que la cabergoline (DOSTINEX®), la bromocriptine (PARLODEL®) et le quinagolide (NORPROLAC®) peuvent être utilisés dans la prise en charge de l'acromégalie en cas d'échec de la chirurgie, d'intolérance ou d'inefficacité thérapeutique des analogues de la somatostatine seuls.

La bromocriptine permet de contrôler la GH (< 5 µg/l) dans 15% des cas ; quant à elle, la cabergoline permet d'atteindre dans 30% des cas un taux de GH < 2 µg/l [4].

L'efficacité des agents dopaminergiques est meilleure lorsque l'adénome est mixte : somato-lactotrope.

Outre leur action anti-sécrétoire, ces molécules possèdent également des propriétés anti-tumorales *(tableau 14)*.

Tableau 14 : Efficacité anti-tumorale des agonistes dopaminergiques

Auteur et [réf.]	Dose	Patients inclus	Diminution significative de volume	Patients avec réduction tumorale	Durée du traitement (mois)
Ferrari *et al.* [19]	Cabergoline 0,3-0,5 mg	6	–	1/6 (17 %)	3-6
Colal *et al.* [20]	a) Quinagolide	16	≥ 30 %	2/16 (12 %)	
	b) Cabergoline	14		–	3-6
	c) Bromocriptine	4		1/4 (25 %)	
Abs *et al.* [21]	Cabergoline		≥ 50 % de l'un des diamètres		
	a) Hyperprolactinémie	16		9/13 (69 %)	6
	b)Somatotropes purs	48		12/24 (50 %)	6

d'après [52]

2) L'antagoniste du récepteur de la GH

Le pegvisomant ou SOMAVERT® est un antagoniste pégylé du récepteur hépatique de la GH dont l'administration sous-cutanée est quotidienne. Il possède une action anti-sécrétoire mais est dépourvu d'efficacité anti-tumorale. Son utilisation est indiquée si le contrôle de l'acromégalie n'est pas suffisant sous analogues de la somatostatine (± agonistes dopaminergiques). Il est possible de le prescrire : seul s'il n'existe pas de risque compressif, ou en association avec un analogue de la somatostatine si ce dernier est patent [69] [4].

Du fait de son mécanisme d'action, il bloque la production hépatique d'IGF1, augmentant alors la concentration plasmatique de GH. La surveillance biologique de l'efficacité du pegvisomant se fait donc uniquement sur le taux d'IGF1.
L'*analyse intermédiaire de l'étude ACROstudy* réalisée par *Chanson et al.* a montré que la diminution du taux d'IGF1 à 5 ans du début du traitement par pegvisomant est de 61,5 % [68].

3) La radiothérapie

La radiothérapie est une option thérapeutique envisagée si la neurochirurgie et le traitement médical ne sont pas possibles ou s'avèrent inefficaces [69], [4].

a. Radiothérapie fractionnée conventionnelle

D'une durée de 5 à 7 semaines, la dose cumulée usuelle est de 40 à 50 Gray. Les effets secondaires peuvent comporter des tumeurs cérébrales radio-induites, des déficits hormonaux, des accidents vasculaires cérébraux.

b. Radiochirurgie

Disponible en France dans 3 centres (Lille, Paris et Marseille), la radiochirurgie ou gamma-knife permet une irradiation focalisée unique. Elle est préconisée lorsqu'il existe un petit reliquat (volume < 30 ml), situé à plus de 3-5 mm du chiasma optique et en cas d'échec des analogues de la somatostatine [70], [71].

c. Radiothérapie stéréotaxique fractionnée

Elle est indiquée lorsque le reliquat adénomateux est localisé dans le sinus caverneux.

d. Efficacité des différentes techniques de radiothérapie

L'efficacité des différentes radiothérapies est retardée. Pour la radiothérapie fractionnée conventionnelle, le taux de GH est inférieur à 2,5 µg/l et l'IGF1 normale chez 53% des patients à 10 ans. Vingt-huit pour-cent des patients ayant bénéficié de la radiothérapie gamma-knife et 24% de ceux ayant eu une radiothérapie stéréotaxique fractionnée sont considérés en rémission à 5 ans [70], [71].

Tableau 15 : Efficacités comparées des différents traitements de l'acromégalie (en-dehors du pasiréotide)

	Surgery	Somatostatin receptor ligands	receptor antagonist	Dopamine agonist	Radiotherapy
Type of therapy or dose of drug	Transsphenoidal resection	Octreotide (50–400 µg every 8 hours) Octreotide LAR (10–40 mg IM every 4 weeks) Lanreotide SR (30 or 60 mg IM every 10 or 14 or 21 days) Lanreotide gel (60, 90, or 120 mg deep SC every 4 weeks)	Pegvisomant (10–40 mg SC daily)	Bromocriptine (up to 20 mg daily) Cabergoline (1–4 mg orally weekly)	Conventional or radiosurgery
Biochemical control					
Mean fasting serum GH level < 2.5 µg/L	Macroadenomas < 50% Microadenomas >80%	Approximately 65%	Increases	<15%	60% in 10 years
Serum IGF-1 level normalization	Macroadenomas < 50% Microadenomas >80%	Approximately 65%	©90%	<15%	60% in 10 years
Onset of response	Rapid	Rapid	Rapid	Slow (weeks)	Slow (years)
Patient compliance	One-time consent	Must be sustained	Must be sustained	Good	Good
Tumor mass	Debulked or resected	Growth constrained or shrinkage	Unknown	Unchanged	Ablated
Disadvantages					
Cost	One time charge	Ongoing	Ongoing	Ongoing	One-time charge
Hypopituitarism	10%	None	Very low IGF-1 if overtreated	None	>50%
Other	Tumor persistence or recurrence: 6% Diabetes insipidus: 3% Local complications: 5%	Gallstones 20% Nausea, diarrhea	Elevated liver enzymes	Nausea 30% Sinusitis High dose required	Local nerve damage Visual and CNS disorders, 2% cerebrovascular risk

Goals of acromegaly management include controlling GH and IGF-1 secretion and tumor growth, relieving central compressive effects, preserving or restoring pituitary function, treating co-existing illnesses, preventing premature death, and preventing disease recurrence. Percentages denote an approximation of patients having the result after treatment.

Abbreviations: CNS, central nervous system; IM, intramuscular; LAR, long-acting release; SC, subcutaneous; SR, slow release.

Modified from Melmed S. Medical progress: acromegaly. N Engl J Med 2006;355(24):2558–73; with permission. Copyright © 2006, Massachusetts Medical Society. All rights reserved.

d'après [4]

Globalement, les données de la littérature démontrent :
- une efficacité anti-tumorale et anti-sécrétoire des analogues de la somatostatine,
- une meilleure efficacité de la prise en charge neurochirurgicale en cas de micro-adénome.
Ces observations suggéreraient donc qu'un traitement pré-opératoire par analogue de la somatostatine pourrait permettre d'améliorer les résultats de la chirurgie.

5. Évaluation de l'impact d'un traitement néoadjuvant médical par analogues de la somatostatine sur la rémission post-opératoire : étude SAPORO

L'étude SAPORO à partir de laquelle a été réalisé ce travail a débuté en 2004.
Avant cette date, plusieurs études avaient commencé à évaluer l'efficacité des analogues de la somatostatine en pré-opératoire. Les patients inclus étaient des acromégales *de novo* ou jamais traités. Les thérapeutiques utilisées étaient cependant très variables, ce qui constituait un biais dans l'évaluation des résultats.

Plusieurs essais cliniques ont mis en évidence une amélioration du taux de rémission post-opératoire chez les patients pré-traités par analogue de la somatostatine :

Stevenaert et al. [45] en 1992, *ont émis l'hypothèse qu'une préparation pré-opératoire par analogue de la somatostatine pourrait améliorer la rémission post-opératoire.*
Ces derniers ont utilisé, chez 37 patients, l'octréotide en pré-opératoire. Le volume tumoral a diminué dans plus de 50% des cas ; les taux de GH et d'IGF1 étaient < 5 µg/l et normaux pour l'âge et le sexe pour respectivement 68% et près de 50% des patients traités par analogues de la somatostatine en pré-opératoire.
L'effet anti-tumoral apparaissait dans les premières semaines de traitement et atteignait son maximum aux alentours du 4^{e} mois de traitement. L'effet anti-sécrétoire semblait dose-dépendant. Ces deux actions sont indépendantes en raison de leurs mécanismes physiopathologiques différents *(figures 6 et 7).*

En 1997, *Colao et al.* [72] ont réalisé une étude rétrospective menée sur 59 patients parmi lesquels 22 ont été pré-traités par octréotide pendant 3 à 6 mois.
Lors de l'évaluation à 2 semaines post-opératoires, les taux de GH et d'IGF1 sont normalisés pour 54,5% chez les patients pré-traités *vs* 29,7% chez ceux opérés d'emblée ($p < 0,005$).
La rémission post-opératoire est dans cette étude statistiquement meilleure pour les patients ayant reçu un analogue de la somatostatine avant la chirurgie. Cependant, l'évaluation, réalisée à 2 semaines de l'opération, paraît rétrospectivement trop précoce en raison de la possibilité d'une ascension secondaire des paramètres sécrétoires.

En 1988, *Barkan et al.* [73] ont inclus 10 patients présentant un macro-adénome invasif. Ils ont été traités par de la Sandostatine LAR® sur une durée allant de 3 à 30 semaines avant d'être opérés. Les auteurs ont évalué les effets anti-sécrétoire et anti-tumoral de l'analogue de la somatostatine. Lors de l'évaluation post-opératoire, 80% des patients ont

normalisé leurs paramètres biologiques (IGF1, GH sous HGPO).
Les données n'ont pas été comparées à un groupe « chirurgie d'emblée » dans cette étude mais il semblerait que dans cette population, l'analogue de la somatostatine pré-opératoire serait capable d'améliorer la rémission post-opératoire (cf paragraphe 2 de l'introduction – 80% vs 50%).

Newman et al. [74] en 1998 suggéraient l'intérêt d'un traitement par analogue de la somatostatine pré-opératoire *pour les patients présentant un macro-adénome invasif, en-dehors d'une indication neurochirurgicale urgente* (atteinte des voies optiques, ou signe de focalisation neurologique).

A contrario …

En 1999, *Biermasz et al.* [46] ne retrouvaient pas de différence significative entre les 2 groupes (analogue de la somatostatine *vs* chirurgie d'emblée). La même année, *Kristof et al.* [75] ne mettaient pas en évidence de meilleurs résultats post-opératoires chez des patients atteints de macro-adénome traités préalablement par analogue de la somatostatine.

Devant l'absence d'essai méthodologiquement bien conduit et les données divergentes issues des différentes études évaluant l'intérêt d'un traitement par analogue de la somatostatine en pré-opératoire comparé à une neurochirurgie d'emblée, il a été décidé d'aborder cette question au moyen d'une étude prospective, l'étude SAPORO, menée au sein d'une population d'acromégales français.

MATÉRIEL et MÉTHODES

L'analyse présentée dans ce travail fait partie du protocole SAPORO, financé par le laboratoire Novartis.

Il a été élaboré en 2003 et a démarré à partir de décembre 2004 pour prendre fin en 2010.

Il s'agit d'une étude ouverte, randomisée, prospective, multicentrique (20 centres en France). Elle avait pour but d'évaluer l'efficacité d'un traitement pré-opératoire par analogue de la somatostatine (Sandostatine LAR® 30 mg) chez des patients acromégales *de novo* ou jamais traités, présentant un micro- ou un macro-adénome hypophysaire.

Elle a été approuvée sur le plan éthique par le Comité de Protection des Personnes Nord-Ouest.

Le **critère de jugement principal** de l'efficacité de la Sandostatine LAR® utilisée en préopératoire, était le taux de rémission à 3 mois puis, par extension, à 12 mois de la chirurgie ; rémission définie par une IGF1 normale pour l'âge et le sexe et une GH < 1 µg/l sous HGPO.
L'évolution de la taille de l'adénome sous traitement constituait un critère de jugement secondaire.

Population de l'étude *(données du protocole)* **:**
Les patients ont été inclus sur une période de 4 ans.

Les ***critères d'inclusion*** comprenaient :
1. hommes ou femmes âgé(e)s de 18 à 80 ans
2. ayant signé le consentement éclairé
3. présentant une acromégalie *de novo* ou jusqu'alors non traitée
4. avec, sur le plan biologique, l'absence de suppression de la GH (nadir > 1 ng/ml), après administration orale de 75 g de glucose (hyperglycémie provoquée),
5. un IGF1 supérieur aux limites des valeurs normales, *i.e.* 97^{e} percentile (ajusté sur le sexe et l'âge)
6. et un adénome hypophysaire visible sur l'IRM *(Imagerie par Résonance Magnétique)*

Les ***critères d'exclusion*** étaient les suivants :
1. acromégalie ayant déjà fait l'objet d'un traitement incluant radiothérapie, octréotide, lanréotide, agonistes dopaminergiques (bromocriptine, quinagolide, cabergoline), ou chirurgie
2. indication chirurgicale non retenue quelqu'en soit le motif
3. hyperprolactinémie associée supérieure à 200 ng/ml (en l'absence d'un traitement neuroleptique ou antiémétique) traduisant un caractère mixte vraisemblable de l'adénome et pouvant justifier d'un traitement conjoint par agonistes dopaminergiques
4. recours chirurgical d'emblée justifié par une détérioration récente du champ visuel ou d' autres signes neurologiques en relation directe avec la tumeur hypophysaire
5. lithiase vésiculaire symptomatique
6. pathologie représentant une contre indication opératoire
7. hépatopathie chronique telle que cirrhose, hépatite chronique active ou persistante, élévation persistante des transaminases (ASAT, ALAT) ou des phosphatases alcalines supérieure à 2,5 fois les limites supérieures des valeurs normales, ou bilirubine totale

supérieure à 1,5 fois la limite supérieure de la valeur normale
8. anomalies biologiques considérées par l'investigateur comme cliniquement significatives et pouvant affecter l'interprétation des résultats de l'étude
9. antécédent ou pathologie concomitante susceptible d'interférer avec l'étude ou avec les résultats de l'étude (du point de vue de l'investigateur)
10. femme enceinte ou qui allaite, ou femme en âge de procréer n'ayant pas recours à une méthode de contraception efficace (depuis au moins deux mois au moment de la visite de screening et d'accord pour continuer pendant toute la durée de l'étude et au moins un mois après la fin de l'étude)
11. immunosuppression, incluant une sérologie HIV positive
12. intolérance à la Sandostatine®
13. antécédent d'intoxication alcoolique ou de toxicomanie dans les six mois ayant précédé la visite d'inclusion, ou patient devant prendre un traitement expérimental durant l'étude, autre que le traitement à l'essai
14. patients considérés comme non susceptibles de comprendre les contraintes de l'essai et d'être compliants
15. patients susceptibles de ne pas aller au terme de l'étude, quelqu'en soit la cause.

Après visite d'inclusion, la **randomisation** a été faite selon une allocation 1:1 dans 2 bras *(figure 20)* :

- le bras A regroupe les patients ayant reçu le traitement médical en pré-opératoire (groupe essai) ;
- le bras B comporte les patients directement opérés (groupe contrôle).

Dans le ***bras A***, les patients ont reçu toutes les 4 semaines par voie intramusculaire 30 mg de Sandostatine LAR® pendant 24 semaines avant l'opération avec examens clinique, biologique et radiologique concomitants. La posologie de 30 mg de Sandostatine LAR® a été choisie pour envisager une efficacité optimale.

Les personnes incluses dans les ***bras A et B*** ont bénéficié d'une prise en charge neurochirugicale par voie transsphénoïdale (le chirurgien restant en insu dans l'essai).
Deux visites de surveillance à 3 et 12 mois post-opératoires ont été organisées.

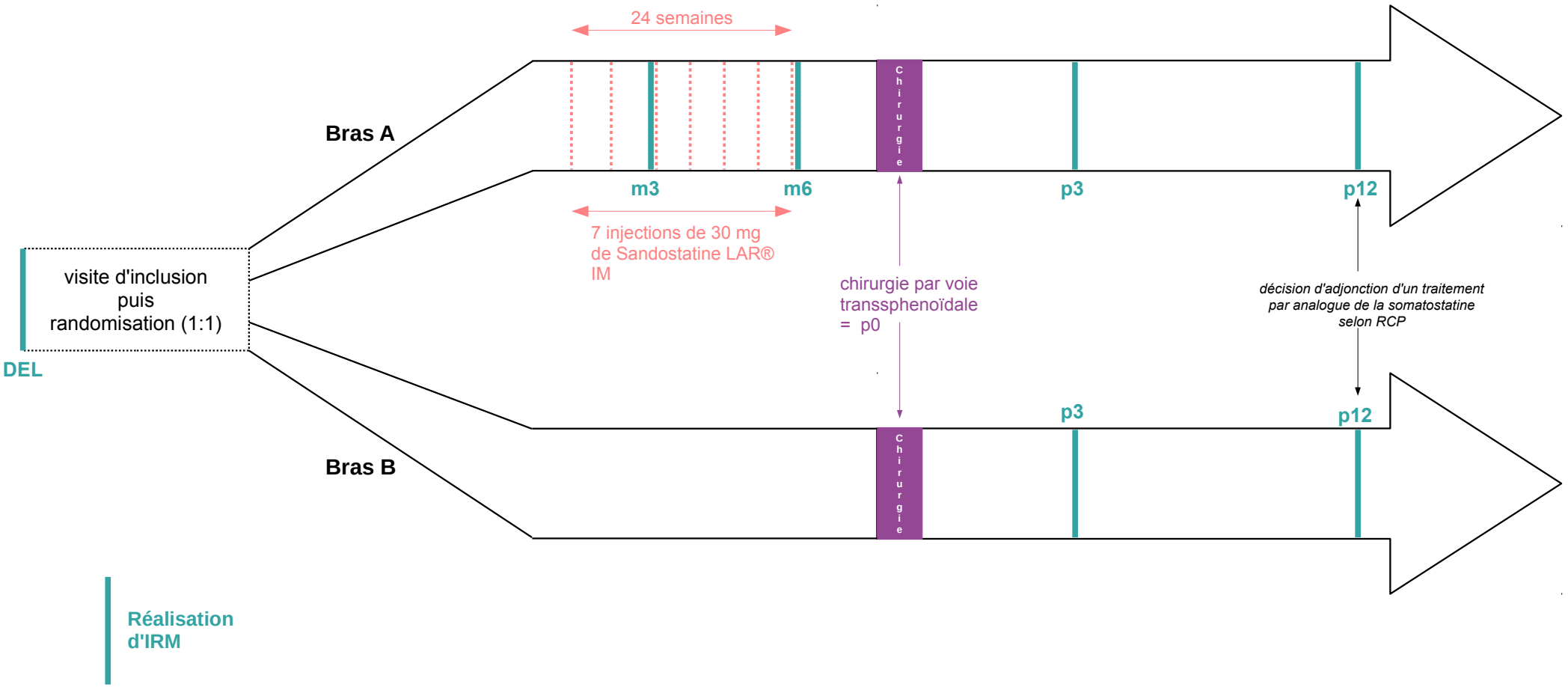


Figure 20 : Randomisation et suivi des patients dans les bras A et B

Les **dosages biologiques** devaient être initialement centralisés et réalisés en une seule fois. Pour des raisons pratiques, nous avons analysé les dosages locaux (*cf infra*). Pour les patients rouennais :
**Le dosage d'IGF1 (paramètre d'efficacité relatif au critère de jugement principal) a été centralisé au laboratoire du C.H.U. de Rouen. La technique utilisée est une méthode radioimmunologique (RIA) utilisant la trousse Cisbio Bioassays. La radioimmunologie par compétition est actuellement la technique de référence [76].
**Le dosage de la GH (GH sous HGPO) (paramètre d'efficacité relatif au critère de jugement principal) a été réalisé au laboratoire du C.H. Becquerel de Rouen selon la méthode de chimiluminescence. L'automate utilisé est le modèle LIAISON du laboratoire italien DiaSorin.

Le Dr J.-P. Louvel, radiologue, et moi-même dans le cadre de mon travail de thèse, avons relu les **IRM** de tous les patients inclus dans l'étude. Elles ont été réalisées à chaque visite *i.e.* à l'inclusion, à 3 et 6 mois pré-opératoires (uniquement pour le groupe essai), et à 3 et 12 mois post-opératoires.

L'IRM est l'examen de référence pour l'analyse radiologique des adénomes hypophysaires [49], permettant d'étudier les caractéristiques tumorales : taille, rapports, extension *(figure 21)*.
On définit les micro-adénomes comme des lésions dont la taille est inférieure ou égale à 10 mm ; les macro-adénomes étant les lésions de plus de 10 mm.

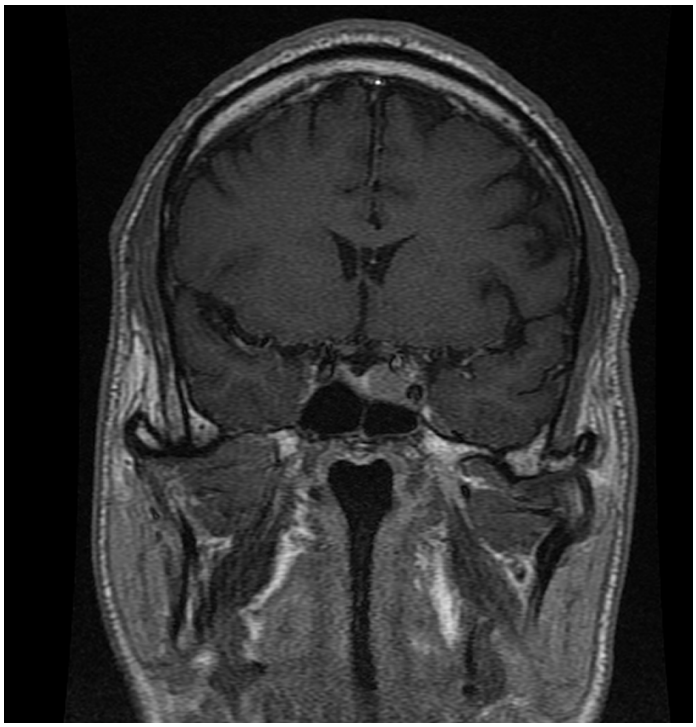


Figure 21 : Planche d'IRM en coupe frontale d'un patient de l'étude présentant un macro-adénome latéralisé à gauche, avec extension intra-caverneuse

L'invasion intracaverneuse a été analysée selon la classification de Knosp :

Elle se définit par plusieurs grades *(figure 22)* :

- le grade **A** correspond aux micro-adénomes ;
- le grade **B** englobe les macro-adénomes résécables par voie transsphénoïdale dont l'extension est suprasellaire et/ou latérale sans dépassement de la ligne inter-carotidienne (interne) centrale ;
- le grade **C** comprend les macro-adénomes potentiellement résécables par cette même voie, dont la limite latérale ne dépasse pas la partie la plus externe de la ligne inter-carotidienne ;
- le grade **D** regroupe les lésions non résécables en totalité en raison de leur invasion caverneuse marquée.

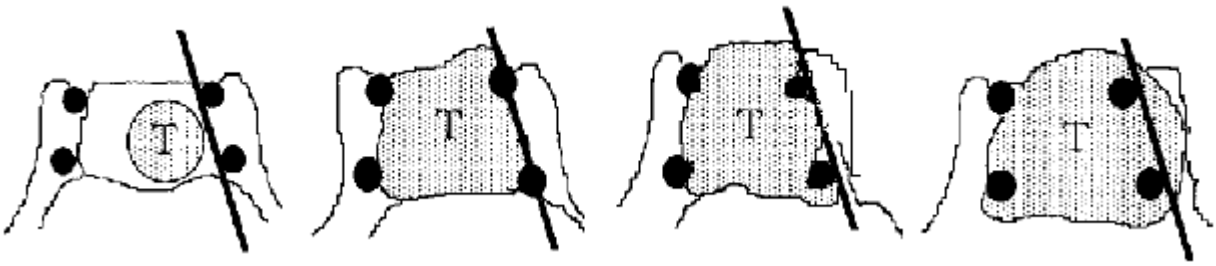


Figure 22 : Classification (modifiée) de Knosp

Groupe A *Groupe B* *Groupe C* *Groupe D*

d'après [64]

L'évaluation radiographique de l'évolution lésionnelle est basée sur les critères RECIST (*New Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*) [77], validés pour la recherche clinique. Pour l'analyse des adénomes hypophysaires (lésions « cibles »), nous avons utilisé la somme des diamètres, c'est-à-dire l'addition des diamètres longitudinal et transversal ; le diamètre sagittal n'était malheureusement pas disponible pour tous les patients inclus.

En réalisant cette somme des diamètres, nous obtenons le diamètre initial dit « diamètre de base ».

Selon les caractéristiques retrouvées, l'évolution tumorale est classée en :
- « réponse complète » : disparition de toutes les lésions : le marqueur est donc égal à 0.
- « pathologique » si ce n'est pas le cas :
    - « réponse semi-complète ou partielle » : diminution d'au-moins 30% de la somme des diamètres de la lésion par rapport au diamètre de base ;
    - « progression » : augmentation d'au-moins 20% de la somme des diamètres par rapport à la plus petite somme des diamètres retrouvée pendant l'étude (le nadir) y compris le diamètre de base, cette somme devant être au-moins être égale à 5 mm ;
    - « stabilité » : pour les lésions ne présentant aucune de ces caractéristiques en terme d'évolution.

Les données statistiques de l'étude SAPORO ont été analysées par l'équipe de la Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation de Rouen. L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel SAS (version 9.1). Les tests du Chi², de Student, de Mann et Whitney, ou de Wilcoxon ont été utilisés.
De 2004 à 2009, 87 personnes ont été incluses dans les 20 centres participants. Toutes ont signé un consentement éclairé de participation avant leur inclusion.

RÉSULTATS

Les résultats sont présentés sous la forme de moyenne ± SEM (Écart Standard à la Moyenne, défini par : $SEM = \frac{écart - type}{\sqrt{n}}$ *).*

1. Évaluations biologiques – propriétés anti-sécrétoires

1) Population de l'étude : caractéristiques à l'inclusion

Quarante-quatre personnes ont été randomisées dans le bras A (*groupe essai*) et 43 dans le bras B (*groupe contrôle*), parmi lesquelles on note 46 femmes et 41 hommes dont l'âge moyen est de 50,2 ± 1,27 années. Les analyses remnographiques mettent en évidence 19 micro- et 68 macro-adénomes *(tableau 16).*

Tableau 16 : Caractéristiques de la population de l'étude (n = 87) – données à l'inclusion

sexe	femmes	**46**	52,90%
	hommes	**41**	47,10%
âge	médiane [minimum – maximum]	**50,8**	[29,1 – 77,3]
	moyenne [écart-type]	**50,2**	[11,8]
poids (kg)	médiane [minimum – maximum]	80	[51 - 126]
	moyenne [écart-type]	82	[16,1]
taille (cm)	médiane [minimum - maximum]	168	[150 - 202]
	moyenne [écart-type]	169,7	[10,2]
IGF 1 (ng/ml)	médiane [minimum – maximum]	837,5	[383 – 1924]
	moyenne [écart-type]	**901,4**	[345]
	données manquantes	1	
GH sous HGPO (µg/l)	médiane [minimum – maximum]	6,14	[0,85 – 126,7]
	moyenne [écart-type]	**13,03**	[19,06]
	données manquantes	7	
radiologie	micro-adénome	**19**	21,80%
	macro-adénome	**68**	78,20%
bras	A = Sandostatine LAR® pré-opératoire	44	50,60%
	B = chirurgie d'emblée	43	49,40%
bras A	micro-adénome	8	18,18%
	macro-adénome	36	81,82%
bras B	micro-adénome	11	25,58%
	macro-adénome	32	74,42%

Comme attendu dans l'acromégalie, les taux plasmatiques de GH et d'IGF1 sont élevés à l'inclusion : la moyenne de l'IGF1 est de 901,4 ± 37,20 ng/ml (sachant que la norme de l'IGF1 doit être ajustée sur l'âge et le sexe) ; le nadir de GH sous HGPO est en moyenne de 13,03 ± 2,13 µg/l.

Les bras A et B sont comparables à l'inclusion (p > 0,05) *(tableau 17).*

Tableau 17 : Comparaison des 2 bras à l'inclusion

	Bras A	Bras B	p-value
n	43	44	
Taille moyenne de l'adénome (± écart-type) (mm)	12,88 ± 5,65	13,75 ± 5,87	ns
Taux d'IGF1 médian [minimum-maximum] (ng/ml)	928 [406-1924]	800 [383-1300]	ns
PAS moyenne (± écart-type) (mmHg)	130 ± 16,9	129,4 ± 19,5	ns
PAD moyenne (± écart-type) (mmHg)	77,2 ± n14,5	77,6 ± 13,7	ns
HbA1c moyenne (%)	6,7	6,1	ns
Nombre de micro-adénomes	8	11	ns
Nombre de macro-adénomes	36	32	ns

Les données sont manquantes :
- pour le taux d'IGF1 : chez 1 patient à l'inclusion, 6 à P0, 9 à P3 et 15 à P12 ;
- pour le taux de GH sous HGPO : chez 7 patients à l'inclusion, 12 à P3 et 30 à P12.

On observe au fur et à mesure de l'évolution de l'étude, une diminution de la moyenne de l'IGF1 de 901,4 ± 37,20 ng/ml à l'inclusion, à 328,4 ± 38,83 ng/ml à P12. De même, la GH sous HGPO passe de 13,03 ± 2,13 µg/l à l'inclusion, à 0,95 ± 0,21 µg/l à P12.
Ces résultats présentés dans le *tableau 18* traduisent l'efficacité des thérapies mises en place.

Tableau 18 : Taux plasmatiques d'IGF1 et de GH sous HGPO de l'inclusion à P12

		visite d'inclusion	visite P0	visite P3	visite P12
IGF1 (ng/ml)	médiane [min- max]	837,5 [383 - 1924]	330 [117 - 1863]	374 [89 - 1640]	223,5 [106 - 1770]
	moyenne [écart-type]	901,4 [345]	548,5 [443,4]	494,1 [360,1]	328,4 [312,5]
	données manquantes	1	6	9	15
GH sous HGPO	médiane [min - max]	6,14 [0,85 - 126,7]		0,7 [0,07 - 64,67]	0,33 [0,01 - 9,67]
(µg/l)	moyenne [écart-type]	13,03 [19,06]		3,03 [7,75]	0,95 [1,58]
	données manquantes	7		12	30

différence statistiquement significative avec le test de Student (u_{IGF1} = 11,41 > 1,96 ; $u_{HGPO/GH}$ = 5,32 >1,96)

2) Taux de rémission à P3 et, par extension, à P12

Devant le nombre important de données manquantes, nous avons dû adapter notre analyse.

Le critère de jugement principal était initialement le taux de rémission à 3 mois post-opératoires, jugé sur un taux plasmatique d'IGF1 normal pour l'âge et le sexe, et de GH sous HGPO < 1 µg/l. Les paramètres biologiques devaient être centralisés et techniqués en une seule manipulation pour toutes les visites et tous les patients. Malheureusement, plus de la moitié des échantillons n'a pu être retrouvée dans les différents centres.
Le critère de jugement principal a de ce fait dû être modifié à l'analyse. Nous nous sommes basés sur les dosages réalisés localement. Ainsi, nous avons choisi le critère « rémission au jugement de l'investigateur » à 3 et 12 mois post-opératoires.

Les résultats présentés dans ce travail correspondent à ces dosages effectués dans les centres participant à l'étude. Les patients pour lesquels aucune donnée n'était disponible ont été classés comme étant en « absence de rémission ».

A P3, les données sont manquantes pour 6 des 44 patients du bras A et 2 des 43 patients du bras B.
Le traitement pré-opératoire par Sandostatine LAR® a permis d'obtenir la rémission chez 23,7% des patients. La prise en charge neurochirurgicale a été efficace pour 39% des patients en ayant bénéficié *(tableau 19)*.
Malheureusement, on ne peut pas conclure car l'analyse des données ne montre pas de différence statistiquement significative entre les 2 bras avec le test du Chi².

Entre P3 et P12, 15 patients ont reçu un analogue de la somatostatine, 1 a bénéficié d'une reprise chirurgicale, 1 a été traité par antagoniste du récepteur de la GH, et 1 par agoniste dopaminergique.
La prescription d'un ou de plusieurs de ces traitements adjuvants a pu influencer les résultats à P12 (par leur effet anti-tumoral, anti-sécrétoire, ou l'augmentation de la GH sous antagoniste du récepteur de la GH).
Nous avons de ce fait pratiqué 2 analyses distinctes : une première dans laquelle nous avons comparé les 2 bras quelque soit le traitement reçu entre P3 et P12 *(tableau 20)*, et une seconde dans laquelle nous avons pris en compte cet éventuel traitement *(tableau 21).* Dans la première, sont considérés comme en absence de rémission : les patients dont la GH sous HGPO et/ou l'IGF1 n'étaient pas aux objectifs. Dans la deuxième, on retient ces mêmes patients ainsi que ceux ayant reçu un traitement entre P3 et P12.

A P12, on ne dispose pas des valeurs pour 10 patients du bras A et 4 du bras B.
Pour les patients du bras A, les résultats fluctuent de 35,3% à 61,8% selon que l'on prenne en compte ou non le paramètre "traitement adjuvant entre P3 et P12" *(tableaux 20 et 21)* . Concernant les patients opérés d'emblée, les données varient également selon le paramètre "traitement adjuvant entre P3 et P12" entre 46,1% et 61,5% *(tableaux 20 et 21)*.
Malheureusement, on ne peut pas conclure car l'analyse des données ne montre pas de différence statistiquement significative entre les 2 bras avec le test du Chi².

Tableau 19 : Taux de rémission à P3

	absence de rémission		rémission		total	
	n	%	n	%	n	%
bras A	29	73,3	9	**23,7**	38	100
bras B	25	61 $	16	**39** $	41	100

$, p = 0,143 vs bras A, avec le test du Chi²

Tableau 20 : Taux de rémission à P12 sans prise en compte du ou des traitement(s) adjuvant(s) instauré(s) entre P3 et P12

	absence de rémission		rémission		total	
	n	%	n	%	n	%
bras A	13	38,2	21	**61,8**	34	100
bras B	15	38,5 §	24	**61,5** §	39	100

§, p = 0,9842 vs bras A, avec le test du Chi²

Tableau 21 : Taux de rémission à P12 avec prise en compte du ou des traitement(s) adjuvant(s) instauré(s) entre P3 et P12

	absence de rémission		rémission		total	
	n	%	n	%	n	%
bras A	22	64,7	12	**35,3**	34	100
bras B	21	53,9	18	**46,1** Ø	39	100

Ø, p = 0,3469 vs bras A, avec le test du Chi²

Pour rappel, la répartition des micro- et macro-adénomes dans les 2 bras est décrite dans le tableau 16.

3) *Évaluation de la rémission en fonction de la taille tumorale initiale*

Concernant le bras A, les données sont manquantes pour 6 patients à P3 et 10 à P12.
Pour le bras B, elles ne sont pas disponibles pour 2 patients à P3 et 4 à P12.

L'évaluation de la rémission en fonction de la taille tumorale initiale concernant les données des patients inclus dans le bras A n'est pas statistiquement significative (p = 1 et p = 0,3868).

Pour les patients du bras B, l'analyse à P3 semble montrer une tendance à obtenir un meilleur taux de rémission si la lésion initiale est un micro-adénome mais l'analyse des données n'atteint pas le seuil de significativité. Le taux de rémission à P12 est plus favorable pour les patients opérés d'emblée atteints d'un micro-adénome (p = 0,0277) *(figure 23)*.

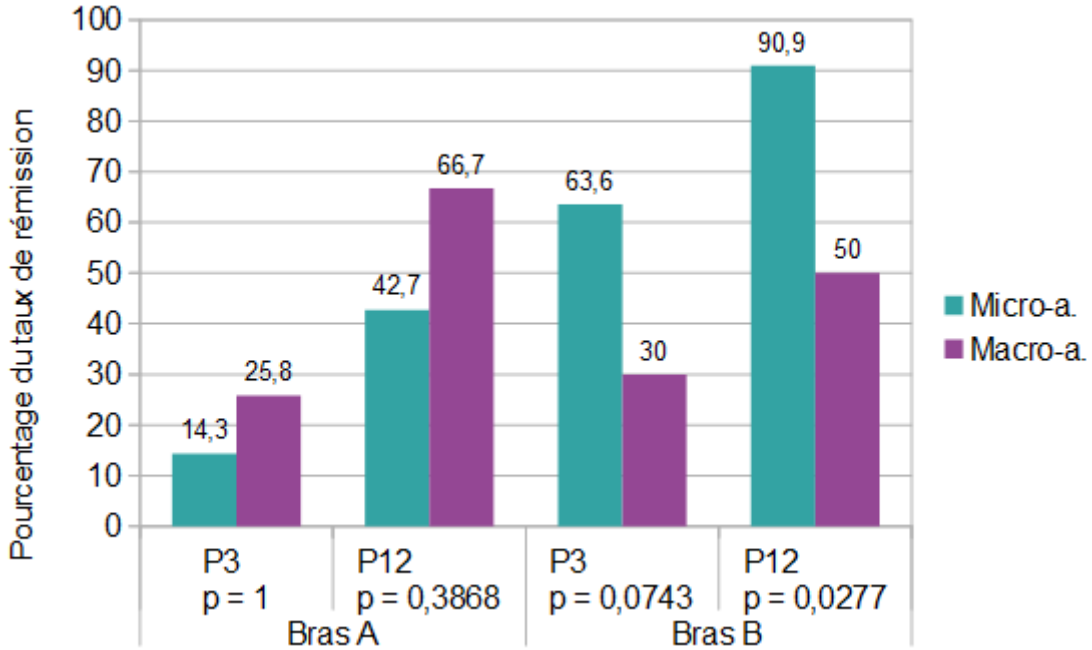


Figure 23 : Évaluation de la rémission selon la taille tumorale initiale (avec le test exact de Fisher)

4) *Évaluation de l'effet du traitement par Sandostatine LAR® pré-opératoire chez les patients atteints de micro-adénome*

Les données sont manquantes pour 1 patient du bras A.

A P3, dans le bras A, les patients opérés d'emblée pour un micro-adénome semblent obtenir un meilleur taux de rémission ; le résultat de l'analyse statistique étant proche du seuil de significativité. A P12, le traitement par chirurgie d'emblée est statistiquement plus efficace pour ces patients (p = 0,0474) *(figure 24)*.

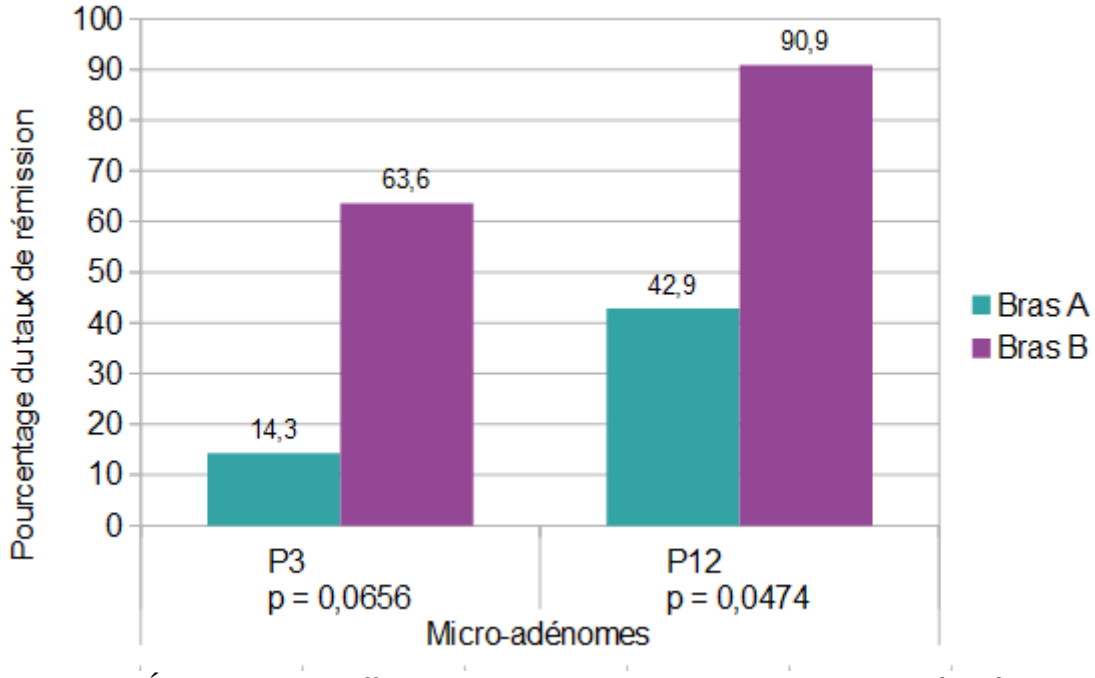


Figure 24 : Évaluation de l'effet du traitement par Sandostatine LAR® pré-opératoire chez les patients atteints de micro-adénome (avec le test exact de Fisher)

5) *Évaluation de l'effet du traitement par Sandostatine LAR® pré-opératoire chez les patients atteints de macro-adénome*

Les données sont manquantes pour 7 patients à P3 (dont 5 du bras A) et 13 à P12 (dont 9 du bras A).

Les taux de rémission obtenus avec les 2 stratégies thérapeutiques ne sont pas différents à P3 et à P12 chez les patients atteints de macro-adénome *(figure 25)*.

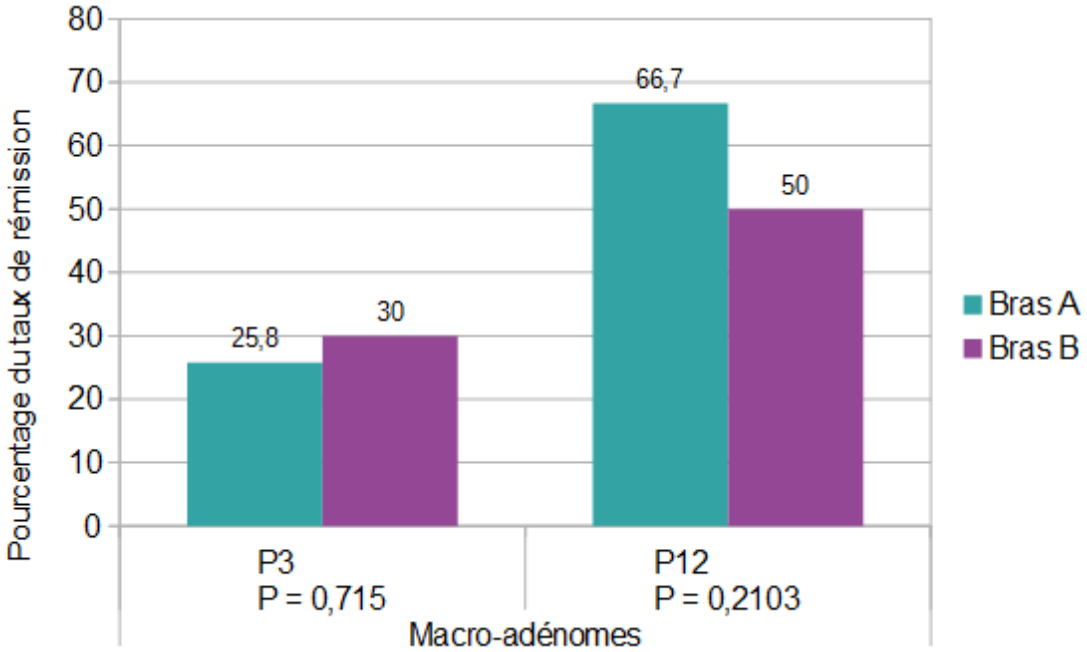


Figure 25 : Évaluation de l'effet du traitement par Sandostatine LAR® pré-opératoire chez les patients atteints de macro-adénome (avec le test du Chi²)

6) *Évaluation de l'effet de la Sandostatine LAR® sur le taux d'IGF1 à M6*

Entre l'inclusion et M6, les 44 personnes du bras A ont reçu 7 injections intramusculaires de 30 mg de Sandostatine LAR®.

Les données sont manquantes pour 7 patients.

On observe à M6, après 7 injections de Sandostatine LAR®, une diminution statistiquement significative du taux d'IGF1. Ces données sont cohérentes avec l'effet anti-sécrétoire de la Sandostatine LAR®, bien documenté par ailleurs *(tableau 22)*.

Tableau 22 : Effet de la Sandostatine LAR® sur le taux plasmatique d'IGF1 (ng/ml)

	Inclusion	M6
nombre	37	37
moyenne	**983**	**555,1** ***
écart-type	409	447,7
médiane	898	336
minimum	406	117
maximum	1924	1863

****, p<0,0001 vs inclusion, avec le test de Wilcoxon*

2. Évaluations radiologiques

Les données IRM manquent pour 27 patients.

1) Comparaison des 2 bras selon les données IRM à l'inclusion (n = 60)

Il n'existe pas de différence statistiquement significative pour ce qui concerne les données morphologiques remnographiques à l'inclusion : les 2 bras sont donc comparables *(tableau 23).*

Tableau 23 : Données IRM à l'inclusion (n=60)

	bras A	**(n = 33)**	**bras B**	**(n = 27)**	
	n	**%**	**n**	**%**	**p- value**
Taille de l'adénome					
micro-adénome	6	18,2	8	29,6	*0,2969*
macro-adénome	27	81,8	19	70,5	
Caractère invasif de l'adénome					
oui	19	57,6	20	74,1	*0,1825*
non	14	42,4	7	5,1	
Extension supra-sellaire					
oui	5	26,3	10	50	*0,12*
non	14	73,7	10	50	
Extension intra-caverneuse					
oui	13	68,4	16	80	*0,4801*
non	6	31,6	4	20	
Grade de Knosp					
A	0	0	0	0	*0,46*
B	5	38,5	3	18,8	
C	4	30,8	5	31,2	
D	4	30,8	8	50	
Extension au dorsum sellae ou au jugum					
oui	0	0	0	0	
non	19	100	20	100	
Atteinte du plancher de la selle turcique					
oui	12	63,2	14	70	*0,6505*
non	7	36,8	6	30	

Comparaison avec le test du Chi² ou exact de Fisher selon l'effectif

2) *Évaluation à P3 du taux de rémission en fonction du degré d'invasivité sur l'IRM à l'inclusion*

a. Dans la population totale

Les données sont manquantes pour 4 patients atteints de macro-adénome.

Aucun résultat obtenu à P3 dans la population totale n'est significatif. Il semble qu'il existe une tendance en faveur d'un taux de rémission plus favorable pour les adénomes ne lésant pas le plancher de la selle turcique, le résultat de l'analyse statistique étant proche du seuil de significativité *(tableau 24).*

Tableau 24 : Taux de rémission à P3 selon le degré d'invasivité à l'inclusion (population totale)

	absence de rémission		rémission		
	n	%	n	%	p-value
Taille de l'adénome					
micro-adénome	8	57,1	6	42,9	*0,5195*
macro-adénome	28	66,7	14	33,3	
Caractère invasif de l'adénome					
oui	27	69,2	12	30,8	*0,4783*
non	12	60	8	40	
Extension supra-sellaire					
oui	10	66,7	5	33,3	*1*
non	16	69,6	7	30,4	
Extension intra-caverneuse					
oui	19	65,5	10	34,5	*0,6927*
non	8	80	2	20	
Grade de Knosp					
A	0	0	0	0	*0,2106*
B	3	42,9	4	57,1	
C	5	55,6	4	44,5	
D	10	83,3	2	16,7	
Atteinte du plancher de la selle turcique					
oui	21	80,8	5	19,2	*0,0624*
non	6	46,2	7	53,8	

Comparaison avec le test du Chi² ou exact de Fisher selon l'effectif

b. Dans les bras A et B

Devant le nombre de données manquantes, seule une analyse descriptive est possible *(tableaux 25 et 26).*

Tableau 25 : Taux de rémission à P3 selon le degré d'invasivité à l'inclusion (bras A)

	Bras A			
	absence de rémission		rémission	
	n	%	n	%
Taille de l'adénome				
micro-adénome	5	83,3	1	16,8
macro-adénome	15	65,2	8	34,7
Caractère invasif de l'adénome				
oui	14	73,7	5	26,3
non	9	69,2	4	30,8
Extension supra-sellaire				
oui	4	80	1	20
non	9	69,2	4	30,8
Extension intra-caverneuse				
oui	9	69,2	4	30,8
non	5	83,3	1	16,7
Grade de Knosp				
A	0	0	0	0
B	2	50	2	50
C	2	50	2	50
D	4	100	0	0
Atteinte du plancher de la selle turcique				
oui	10	83,3	2	16,7
non	4	57,1	3	42,9

Tableau 26 : Taux de rémission à P3 selon le degré d'invasivité à l'inclusion (bras B)

	Bras B			
	absence de rémission		rémission	
	n	%	n	%
Taille de l'adénome				
micro-adénome	3	37,5	5	62,5
macro-adénome	13	68,4	6	31,6
Caractère invasif de l'adénome				
oui	13	65	7	35
non	3	42,9	4	57,1
Extension supra-sellaire				
oui	6	60	4	40
non	7	70	3	30
Extension intra-caverneuse				
oui	10	62,5	6	37,5
non	3	75	1	25
Grade de Knosp				
A	0	0	0	0
B	1	33,3	2	66,7
C	3	60	2	40
D	6	75	2	25
Atteinte du plancher de la selle turcique				
oui	11	75,6	3	21,4
non	2	33,3	4	66,7

3) *Évaluation à P12 du taux de rémission en fonction du degré d'invasivité sur l'IRM à l'inclusion*

a. Dans la population totale

Dans la population totale, on obtient à P12 un taux de rémission plus favorable pour les adénomes ne lésant pas le plancher de la selle turcique (54,5% *vs* 20,8%, p = 0,0282). L'analyse des autres items (taille de l'adénome, extensions supra- et latéro-sellaires, et le grade selon Knosp) ne montre pas de résultats significatifs *(tableau 27).*

Tableau 27 : Taux de rémission à P12 selon le degré d'invasivité à l'inclusion (population totale)

	absence de rémission		**rémission**		
	n	**%**	**n**	**%**	
Taille de l'adénome					**p-value**
micro-adénome	6	43,2	7	53,8	*0,3664*
macro-adénome	23	60,5	15	39,5	
Caractère invasif de l'adénome					
oui	24	64,9	13	35,1	*0,291*
non	9	50	9	50	
Extension supra-sellaire					
oui	9	60	6	40	*0,6814*
non	14	66,7	7	33,3	
Extension intra-caverneuse					
oui	16	59,3	11	40,7	*0,4395*
non	8	80	2	20	
Grade de Knosp					
A	0	0	0	0	*0,3258*
B	2	28,6	5	71,4	
C	5	50	5	50	
D	8	66,7	4	33,3	
Atteinte du plancher de la selle turcique					
oui	19	76,2	5	20,8	***0,0262***
non	5	45,5	6	54,5	

Comparaison avec le test du Chi² ou exact de Fisher selon l'effectif

b. Dans les bras A et B

Devant le nombre de données manquantes, seule une analyse descriptive est possible *(tableaux 28 et 29).*

Tableau 28 : Taux de rémission à P12 selon le degré d'invasivité à l'inclusion (bras A)

	Bras A			
	absence de rémission		rémission	
	n	%	n	%
Taille de l'adénome				
micro-adénome	4	80	1	20
macro-adénome	11	55	9	45
Caractère invasif de l'adénome				
oui	13	72,2	5	27,8
non	6	54,5	5	45,5
Extension supra-sellaire				
oui	3	60	2	40
non	9	75	3	25
Extension intra-caverneuse				
oui	8	66,7	4	33,3
non	5	83,3	1	16,7
Grade de Knosp				
A	0	0	0	0
B	2	50	2	50
C	2	66,7	1	33,3
D	3	75	1	25
Atteinte du plancher de la selle turcique				
oui	10	90,9	1	9,1
non	3	42,9	4	57,1

Tableau 29 : Taux de rémission à P12 selon le degré d'invasivité à l'inclusion (bras B)

	Bras B			
	absence de rémission		rémission	
	n	%	n	%
Taille de l'adénome				
micro-adénome	2	25	6	75
macro-adénome	13	68,4	6	31,6
Caractère invasif de l'adénome				
oui	11	57,9	8	42,1
non	3	42,9	4	57,1
Extension supra-sellaire				
oui	6	60	4	40
non	5	55,6	4	44,4
Extension intra-caverneuse				
oui	8	53,33	7	46,7
non	3	75	1	28
Grade de Knosp				
A	0	0	0	0
B	0	0	3	100
C	3	75	1	25
D	5	62,5	3	37,5
Atteinte du plancher de la selle turcique				
oui	9	69,2	4	30,8
non	2	33,3	4	66,7

4) *Évaluation de l'effet de la Sandostatine LAR® sur la taille tumorale selon les critères RECIST*

a. Évaluation à M3 et M6

Si l'on compare les données entre M3 et M6 *(figures 26 et 27)*, on n'obtient pas de différence significative entre les 2 évaluations (p = 0,5713 avec le test exact de Fisher). Cependant, on observe aux 2 temps, une stabilisation prédominante de la taille lésionnelle. Aucune progression n'est retrouvée à M6.

Ce résultat paraît cohérent avec les données publiées sur l'effet anti-tumoral de la Sandostatine LAR®.

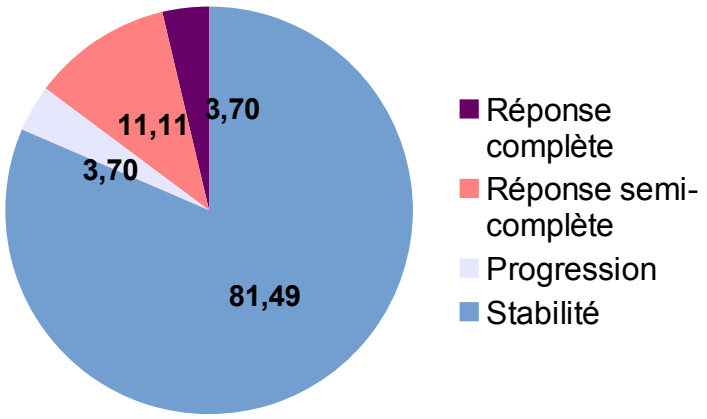


Figure 26 : Évaluation à M3, soit après 3 injections de Sandostatine LAR® (n = 27) (en %)

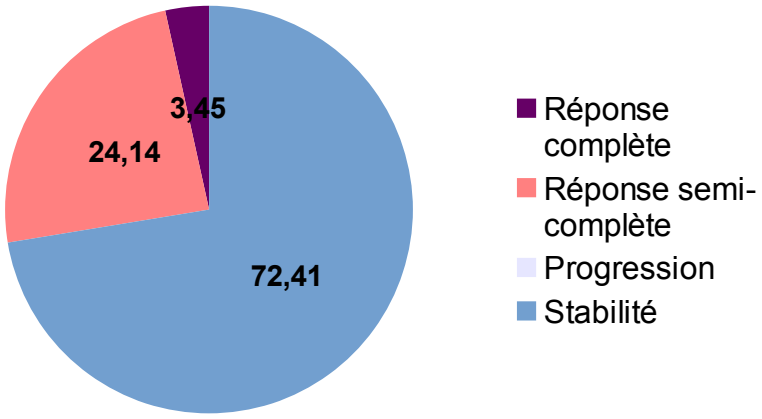


Figure 27 : Évaluation à M6, soit après 7 injections de Sandostatine LAR® (n = 29) (en %)

b. Comparaison de l'évolution de la taille lésionnelle selon les bras A et B à P12

A P12, pour les patients des 2 bras, aucune progression tumorale n'est retrouvée.
Pour les patients du bras A *(figure 28)*, on observe majoritairement une disparition de la lésion. Un tiers des patients présente une diminution d'au-moins 30% de la taille de l'adénome.
La moitié des patients du bras B présente une réponse partielle ou semi-complète et 1/3 une réponse complète *(figure 29)*.

Il semblerait que la réponse complète soit obtenue chez un nombre plus élevé de patients du bras A ; cependant, il n'existe pas de différence statistiquement significative entre les 2 bras (p = 0,459, avec le test exact de Fisher).

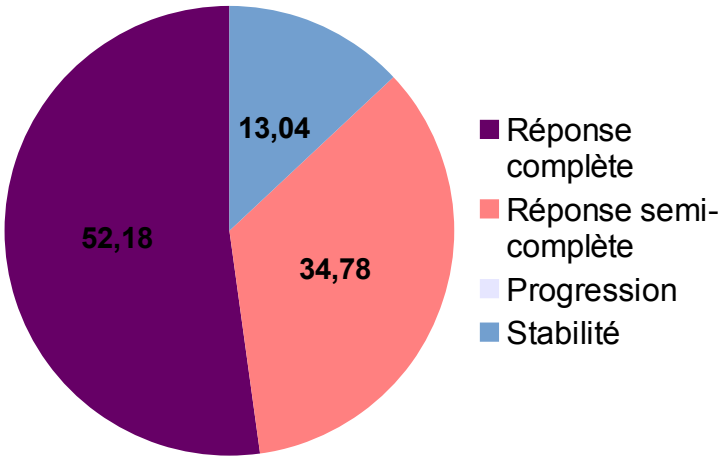


Figure 28 : Évaluation à P12 pour les patients du bras A (n = 23) (en %)

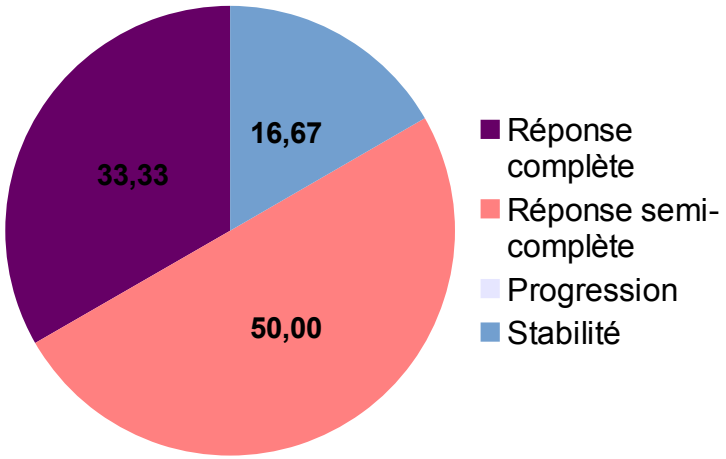


Figure 29 : Évaluation à P12 pour les patients du bras B (n = 24) (en %)

DISCUSSION

L'objectif principal de ce travail a été de comparer chez des patients acromégales *de novo*, l'efficacité pré-opératoire de la Sandostatine LAR® administrée pendant 6 mois (*bras A) vs* la prise en charge neurochirurgicale d'emblée (*bras B*).

Par ailleurs, nous nous sommes intéressés à l'évolution de la taille des adénomes en analysant les IRM des patients à plusieurs temps de l'étude.

1. L'administration pré-opératoire de Sandostatine LAR® permet-elle d'améliorer la neurochirurgie ?

Tout d'abord, nos résultats confirment la **propriété anti-sécrétoire** de la Sandostatine LAR®**,** et semblent cohérents avec les connaissances sur l'**effet anti-tumoral** de la molécule.

Lors de l'évaluation à P3 *(cf figure 20)*, le taux de rémission est de 23,7% chez les patients du bras A ; 39% chez les patients du bras B. A P12, les résultats varient respectivement selon que l'on prenne en compte ou non le paramètre "traitement adjuvant entre P3 et P12" *(cf page 62)* de 35,3% à 61,8% et de 46,1% à 61,5% pour les patients des bras A et B. Malheureusement, on ne peut pas conclure car l'analyse des données ne montre pas de différence statistiquement significative entre les 2 bras.

De plus, lorsque nous avons analysé les données IRM : à P12, nous avons montré que le taux de rémission est plus élevé s'il n'existe pas d'invasion du plancher de la selle turcique (20,8% *vs* 54,5% ; p = 0,0262) *(cf page 71)*. Selon les critères RECIST, il semblerait que la réponse complète soit obtenue chez un nombre plus élevé de patients dans le bras A ; cependant, il n'existe pas de différence statistiquement significative entre les 2 bras *(cf page 73)*.

Nous avons ensuite réalisé, à titre indicatif, des analyses en sous-groupes.

La prise en charge neurochirurgicale d'emblée s'avère être l'option thérapeutique de choix pour les patients présentant un micro-adénome : la rémission post-opératoire approchant les 91% dans notre étude. Ces données sont en accord avec celles de la littérature dans lesquelles elle varie de 39 à 100% [78].

Si l'on considère les patients atteints d'un macro-adénome, leur taux de rémission post-opératoire s'avère moins élevé, notamment lorsque l'adénome est invasif : l'accessibilité per-opératoire à la totalité de la lésion étant plus difficile. L'hypothèse d'une amélioration thérapeutique par l'utilisation d'un traitement néo-adjuvant par analogue de la somatostatine est ainsi posée. Nous avons donc évalué la rémission biologique chez ces patients après traitement pré-opératoire par Sandostatine LAR®. Notre évaluation à 3 et 12 mois après l'opération ne montre pas d'amélioration du taux de rémission.

Depuis l'initiation de notre essai, plusieurs études ont été réalisées et publiées dans le but de répondre à la même problématique.

En 2009, *Colao et al.* [79] ont évalué de façon prospective, l'effet d'un traitement pré-opératoire par Sandostatine LAR® chez des patients acromégales nouvellement diagnostiqués. Cent-quatre patients ont été randomisés dans 2 bras : soit 20 mg d'octréotide LAR® tous les 28 jours pendant 4 mois, soit chirurgie d'emblée. Les données biologiques (IGF1 et GH sous HGPO) et IRM ont été analysées à 16 semaines. Un cross-over thérapeutique ou une augmentation de la posologie d'analogue de la somatostatine a été mis en place si l'option initiale ne s'avérait pas efficace. Les résultats ne montrent pas de meilleure efficacité post-opératoire pour le bras « traitement médical » *vs* « chirurgie d'emblée ». En effet, à 24 semaines post-opératoires : 1/4 des patients médicalement traités initialement et 49% de ceux opérés d'emblée sont en rémission biologique (p = 0,047). La diminution de la taille tumorale est pour les 2 bras, respectivement, de 73% et 95%. Les résultats ne sont pas significatifs à 48 semaines (p = 0,39).

En 2008, *Carlsen et al.* [80] en réalisant l'étude POTA (Preoperative Octreotide Treatment in Acromegaly) ont évalué de façon prospective, multicentrique et randomisée l'intérêt de la Sandostatine LAR® (20 mg par 28 jours pendant 6 mois avant l'opération) chez 62 patients acromégales nouvellement diagnostiqués *vs* une chirurgie d'emblée. A 3 mois post-opératoires, on note un meilleur taux de rémission (définie par la diminution du volume tumoral et IGF1 normal *ou* IGF1 normal et GH sous HGPO < 1 µg/l) chez les patients atteints de macro-adénome ayant reçu le traitement médical pré-opératoire : 50% *vs* 16% (p = 0,017). Aucun bénéfice n'a été obtenu pour les patients atteints de micro-adénome.

En 2010, *Mao et al*. [82] ont inclus et randomisé de façon prospective 108 patients atteints de macro-adénomes. Certains ont reçu du lanréotide LP (30 mg par 2 semaines ± augmenté à 20 mg/semaine si GH > 2,5 µg/l) pendant 4 mois en pré-opératoire, d'autres ont été opérés d'emblée. À 4 mois de l'opération, l'IGF1 était normalisé pour 38% du groupe « traitement médical pré-opératoire » *vs* 18% pour le groupe « chirurgie d'emblée » (p = 0,025).

La même année, *Shen et al.* [81] et, en 2012 *Li et al.* [83], ont mis en exergue de manière prospective l'efficacité d'une préparation pré-opératoire par analogue de la somatostatine (20 mg d'octréotide LAR®/ 28 jours pendant 6 mois pour *Shen ;* 30 mg par 2 semaines ± augmenté à 20 mg/semaine si GH > 2,5 µg/l de lanréotide LP pendant 3 mois pour *Li*) chez respectivement 39 et 52 patients présentant des macro-adénomes invasifs. À 3 mois post-opératoires, 31,6% et 45,8% des patients « pré-traités » sont en rémission (*vs* 5% chez les patients opérés d'emblée ; p = 0,044). L'équipe de *Shen et al.* a montré que ces résultats persistent à 6 mois : 42,1% *vs* 10% (p = 0,031).

Le degré d'extension initial de l'adénome est un des principaux facteurs à prendre en compte pour évaluer la probabilité de rémission post-opératoire. Ainsi, les adénomes invasifs dans le(s) sinus caverneux ont une probabilité de réussite post-opératoire plus faible. De ce fait, nous avons évalué l'intérêt d'un traitement pré-opératoire par analogue de la somatostatine selon le degré d'invasivité initiale. Nos résultats montrent que ce traitement médical est intéressant notamment lorsque l'adénome envahit le plancher de la selle turcique. Nous ne l'avons pas mis en évidence mais les données de la littérature rapportent l'intérêt du traitement médical par analogue de la somatostatine notamment lorsque l'adénome possède une extension supra-sellaire (l'effet anti-tumoral y étant majoritaire) et intra-caverneuse. *Shen et al.* [81] ont analysé les données des 19 patients

ayant reçu de la Sandostatine LAR® en pré-opératoire et ont observé une diminution du degré d'invasivité de l'adénome selon les grades de Knosp, engendrant probablement de ce fait un meilleur taux de rémission post-opératoire.

En 2015, *Nunes et al.* [84] ont réalisé une méta-analyse des données des 4 études précédemment citées. Ainsi, ils ont montré un meilleur taux de rémission à court terme, *i.e.* entre 3 et 4 mois post-opératoires, chez les patients présentant un macro-adénome notamment invasif traités avant l'opération par analogue de la somatostatine *(figures 30 et 31) vs* chirurgie d'emblée.

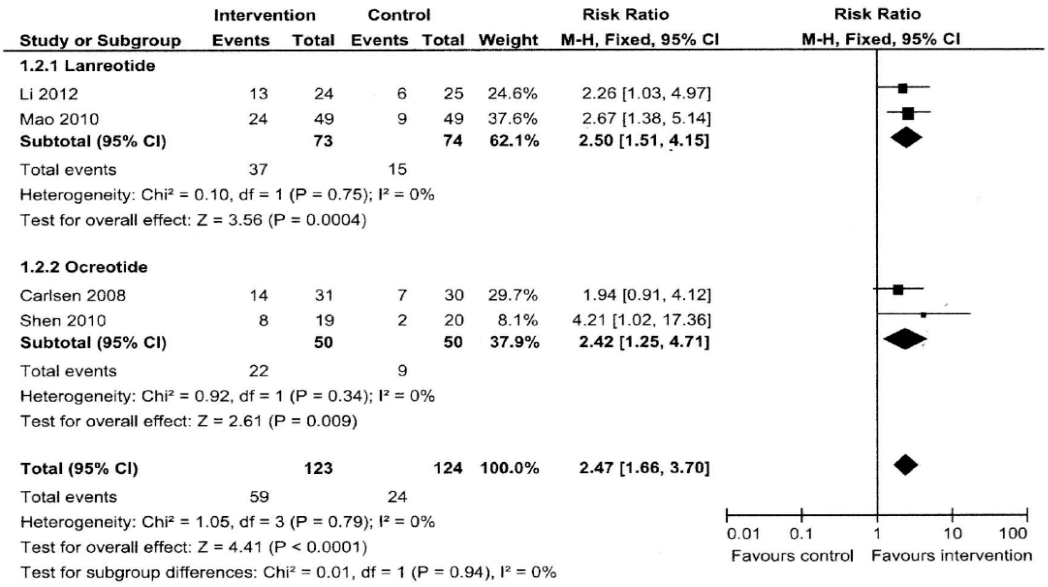


Figure 30 : Rémission à 3-4 mois post-opératoires (définie par IGF1 normal) d'après [84]

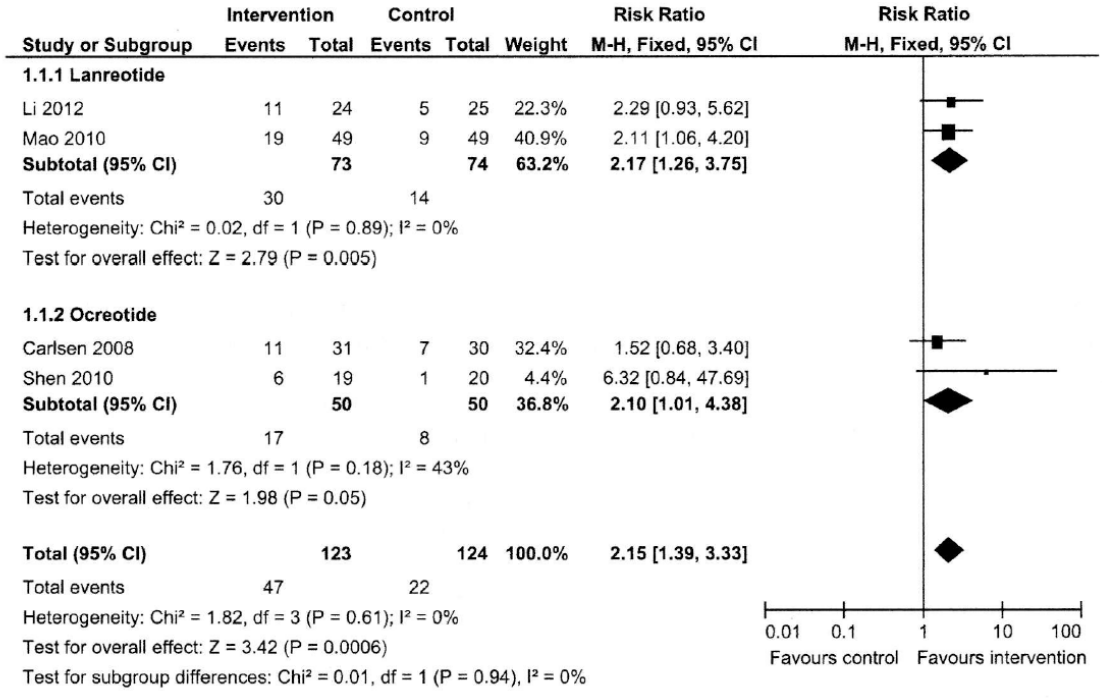


Figure 31 : Rémission à 3-4 mois post-opératoires (définie par IGF1 normal et GH sous HGPO < 1 µg/l) d'après [84]

La méta-analyse de *Pita-Gutierrez et al.* [86] reprenant les données de *Shen et al.* [81]*, Mao et al.* [82] *et Carlsen et al.* [80] confirme à court-terme, un meilleur taux de rémission chez les patients atteints de macro-adénome ayant reçu un analogue de la somatostatine en pré-opératoire *vs* une chirurgie d'emblée : OR = 3,62, IC 95 % [1,88 – 6,86].

Il est intéressant d'évaluer si ces bénéfices perdurent. Ainsi, *Shen et al.* [81] ont ensuite analysé leurs données à 1 an. Les résultats obtenus ne montrent pas de différence statistiquement significative entre les 2 groupes : 31,6% *vs* 10% (p > 0,05).

En 2014, *Fougner et al.* [85] ont évalué, à 1 et 5 ans de l'opération, les patients initialement inclus dans l'étude POTA et ont réalisé une méta-analyse avec l'étude de *Shen et al.* (reprenant les données de l'évaluation à 5 ans de *Fougner et al.* et à 1 an de *Shen et al.*). Devant le manque de patients atteints de micro-adénome, la comparaison n'a été faite que pour les patients présentant un macro-adénome. On ne note pas de différence statistiquement significative entre les 2 groupes : respectivement, pour les groupes « pré-traités » et « chirurgie d'emblée » : 38% *vs* 24% (p = 0,27) à un an ; et 41% *vs* 27% (p = 0,34) à 5 ans. La méta-analyse des 83 patients tend à confirmer ces résultats : 37% pour le groupe « pré-traités » *vs* 19% pour le groupe « chirurgie d'emblée » (p = 0,08).

Les résultats de la méta-analyse de *Zhang et al.* [78] confirment ces données.

2. Points forts et limites de l'étude

La randomisation des patients inclus dans l'étude SAPORO a permis que les 2 groupes évalués soient **comparables** *(tableau 17)*.
Nous avons disposé initialement d'une **cohorte conséquente.** En effet, 87 patients ont été inclus dans les 20 centres français ; ce qui constitue un effectif important étant donnée la faible incidence de l'acromégalie.

Le critère de jugement principal initialement choisi (taux plasmatiques d'IGF1 et de GH sous HGPO) est une donnée biologique pour laquelle la technique de dosage (RIA - chimiluminescence) est bien protocolisée.

Les auteurs du protocole, en utilisant la posologie de 30 mg de Sandostatine LAR® (dose maximale par 28 jours pouvant être administrée en 2004), ont espéré obtenir l'**effet maximal** du traitement, l'action du produit étant dose-dépendante.

Les données ont été analysées pour le critère de jugement principal à 3 mois post-opératoires : ce qui correspond au **délai recommandé pour l'évaluation du taux de rémission** lors du suivi post-opératoire des patients acromégales.

Devant le nombre élevé de données manquantes, nous avons dû modifier notre critère de jugement principal pour le définir en tant que « rémission au jugement de l'investigateur ». En effet, nous avons fait face à des problèmes d'accès aux sérothèques. L'analyse statistique s'est donc basée sur les résultats des dosages réalisés localement dans

chaque centre investigateur, et non sur le dosage centralisé comme prévu initialement. Cette approche a engendré une variabilité des résultats, les dosages biologiques étant faits à des temps différents et avec des réactifs différents.
Globalement, les difficultés rencontrées ont entraîné une chute de la puissance de notre étude et créé un biais d'évaluation.

La fluctuation d'échantillonnage a limité nos évaluations statistiques. De ce fait, de nombreux items restent sans résultat statistiquement significatif, en particulier, plusieurs analyses à 3 mois post-opératoires, temps d'évaluation du critère de jugement principal.

Les données de la littérature recommandent en 1ère intention une prise en charge neurochirurgicale des patients atteints de micro-adénomes. Or, dans notre protocole, ont été inclus des patients présentant des macro- mais aussi des micro-adénomes. Cela a induit une variabilité et ainsi diminué la puissance de notre étude.

Par ailleurs, les analyses biologiques et radiologiques ont été faites à plusieurs années d'intervalle ; le nombre de patients est différent : n = 87 pour les données biologiques et n = 60 pour les données IRM.

Enfin, il existe un biais de sélection. L'étude étant menée en ouvert, les cliniciens ont pu ne pas inclure certains de leurs patients, pensant qu'une chirurgie ou l'utilisation d'un analogue de la somatostatine était la meilleure option thérapeutique de 1ère intention.

CONCLUSION

L'acromégalie est une pathologie rare et grave en raison de ses multiples retentissements somatiques et psychologiques. Les thérapies actuelles sont nombreuses : neurochirurgie, analogues de la somatostatine, agonistes dopaminergiques, antagonistes du récepteur de la GH, radiothérapie. En diminuant les taux d'hormones circulantes en-deçà de seuils définis, elles permettent de normaliser le taux de mortalité des patients.

Les patients présentant un micro-adénome et certains de ceux présentant un macro-adénome non invasif possèdent un taux de rémission aux alentours de 50 à 100% après prise en charge neurochirurgicale.
Les analogues de la somatostatine utilisés en pré-opératoire sont intéressants pour la prise en charge des patients atteints d'un macro-adénome invasif : en effet, ils permettent de diminuer la taille et le degré d'invasivité tumoraux et ainsi d'obtenir une exérèse complète. L'efficacité de cette option thérapeutique est démontrée à court terme mais pourrait s'atténuer dans le temps. Peu de publications ont abordé cette question à l'heure actuelle.

Les différentes études ayant abordé notre problématique sont divergentes et aucun consensus n'a été établi à l'heure actuelle. La stratégie thérapeutique doit donc être décidée au cas par cas [40], [91].

Le protocole dont est issu notre travail a également inclus l'analyse des paramètres anesthésiques sous Sandostatine LAR® : il serait intéressant d'évaluer ces données.
La question de l'utilisation des analogues de la somatostatine en thérapie de 1ère intention pour la prise en charge des macro-adénomes somatotropes, notamment ceux dont la prise en charge neurochirurgicale s'avère compliquée, se pose. Elle a déjà fait l'objet de plusieurs publications [87]-[90] ; d'autres études sont encore en cours.

BIBLIOGRAPHIE

[1] I. M. Holdaway, C. Rajasoorya, « Epidemiology of acromegaly », *Pituitary*, vol. 2, n° 1, p. 29-41, 1999.

[2] C. Rajasoorya, I. M. Holdaway, P. Wrightson, D. J. Scott, H. K. Ibbertson, « Determinants of clinical outcome and survival in acromegaly », *Clin. Endocrinol.*, vol. 41, n° 1, p. 95-102, 1994.

[3] A. Mestron, S. M. Webb, R. Astorga, P. Benito, M. Catala, S. Gaztambide, J. M. Gomez, I. Halperin, T. Lucas-Morante, B. Moreno, G. Obiols, P. de Pablos, C. Paramo, A. Pico, E. Torres, C. Varela, J. A. Vazquez, J. Zamora, M. Albareda, M. Gilabert, « Epidemiology, clinical characteristics, outcome, morbidity and mortality in acromegaly based on the Spanish Acromegaly Registry (Registro Espanol de Acromegalia, REA) », *Eur. J. Endocrinol.*, vol. 151, n° 4, p. 439-446, 2004.

[4] A. Ben-Shlomo, S. Melmed, « Acromegaly », *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.*, vol. 37, n° 1, p. 101-viii, 2008.

[5] D. A. Ross, C. B. Wilson, « Results of transsphenoidal microsurgery for growth hormone-secreting pituitary adenoma in a series of 214 patients », *J. Neurosurg.*, vol. 68, n° 6, p. 854-867, 1988.

[6] M. Bluet-Pajot, « Physiologie de l'axe somatotrope », in *Traité d'endocrinologie*, Médecine-Sciences, Flammarion, 2007.

[7] N. Lahlou, M. Roger, « Physiologie de la sécrétion de l'hormone de croissance », *Med. Thérapeutique Endocrinol.,* vol. 4, n° spécial, p. 4-14, 2002.

[8] C. Massart, J.-C. Souberbielle, « Transport de l'IGF1 circulant », *Médecine Clin. - Endocrinol. Diabète*, n° Hors Série, 2011.

[9] Y. Le Bouc, « Système IGF, carrefour de diverses pathologies », *Med. Thérapeutique Endocrinol.*, vol. 21, 2005.

[10] S. W. Lamberts, A. J. van der Lely, W. W. de Herder, L. J. Hofland, « Octreotide », *N. Engl. J. Med.*, vol. 334, n° 4, p. 246-254, 1996.

[11]J. S. Bevan, « The antitumoral effects of somatostatin analog therapy in acromegaly », *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2013.

[11'] P. Jacquet, A. Saveanu, A. Barlier, «New somatostatin analogs : therapeutical perspectives », *Métab. Hormon. Diabètes et Nut.*, vol. 10, n°3 et 4, 2006.

[11''] L.J. Hofland, S.W.J. Lamberts, « Somatostatin receptor subtype expression in human tumors », *Ann. Oncol.*, vol.12, suppl. 2, p. S31-S36, 2000.

[12] G. Lugo, « Clinical manifestations and diagnosis of acromegaly », *Int. J. Endocrinol.*, 2012.

[13] S. Melmed, « Acromegaly », *N. Engl. J. Med.*, vol. 355, n° 24, p. 2558-2573, 2006.

[14] A. Colao, P. Marzullo, C. Di Somma, G. Lombardi, « Growth hormone and the heart », *Clin. Endocrinol.*, vol. 54, nº 2, p. 137-154, 2001.

[15] P. Kamenicky, S. Viengchareun, A. Blanchard, G. Meduri, P. Zizzari, M. Imbert-Teboul, A. Doucet, P. Chanson, M. Lombès, « Epithelial sodium channel is a key mediator of growth hormone-induced sodium retention in acromegaly », *Endocrinology*, vol. 149, nº 7, p. 3294-3305, 2008.

[16] A. M. Pereira, S.J. Van Thiel, J.R. Lindner, F. Roelfsema, E.E. Van Der Wall, H. Morreau, J.W.A. Smit, J.A.Romijn, J.J.Bax, « Increased prevalence of regurgitant valvular heart disease in acromegaly. », *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 89, nº 1, p. 71-75, 2004.

[17] M. Matta, P. Caron, « Acromegalic cardiomyopathy: a review of the literature », *Pituitary*, vol. 6, p. 203-207, 2003.

[18] F. Duron, E. Bruckert, « Adénomes hypophysaires : acromégalie », *www.chups.jussieu.fr,* 1999.

[19] P. Attal, P. Chanson, « Endocrine aspects of obstructive sleep apnea », *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 95, nº 2, p. 483-495, 2010.

[20] M.V. Davi, L. Dalle Carbonare, A. Giustina, M. Ferrari, A. Frigo, V. Lo Cascio, G. Francia, « Sleep apnoea syndrome is highly prevalent in acromegaly and only partially reversible after biochemical control of the disease », *Eur. J. Endocrinol.*, vol. 159, nº 5, p. 533-540, 2008.

[21] S. Dostalova, K. Sonka, Z. Smahel, V. Weiss, J. Marek, D. Horinek, « Craniofacial abnormalities and their relevance for sleep apnoea syndrome aetiopathogenesis in acromegaly. », *Eur. J. Endocrinol.*, vol. 144, p. 491-497, 2001.

[22] C. Cortet, « Savoir reconnaître les signes de l'acromégalie - Apnées du sommeil et acromégalie. » Société Française d'Endocrinologie.

[23] P. Chanson, « Apnées obstructives du sommeil et pathologies endocriniennes », *Med. Thérapeutique Endocrinol.*, vol. 54, 2011.

[24] S. Melmed, « Clinical perspective : Acromegaly and cancer: not a problem? », *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 86, nº 7, p. 2929-2934, 2001.

[25] S. M. Webb, F. Casanueva, J. A. H. Wass, « Oncological complications of excess GH in acromegaly », *Pituitary*, vol. 5, nº 1, p. 21-25, 2002.

[26] S. M. Orme, R. J. McNally, R. A. Cartwright, P. E. Belchetz, « Mortality and cancer incidence in acromegaly: a retrospective cohort study. United Kingdom Acromegaly Study Group », *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 83, nº 8, p. 2730-2734, 1998.

[27] P. J. Jenkins, M. Besser, « Acromegaly and cancer : a problem », *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 86, nº 7, p. 2935-2941, 2001.

[28] I. M. Holdaway, M. J. Bolland, G. D. Gamble, « A meta-analysis of the effect of lowering serum levels of GH and IGF-I on mortality in acromegaly », *Eur. J. Endocrinol.*, vol. 159, nº 2, p. 89-95, 2008.

[29] A. S. Bates, W. Van't Hoff, J. M. Jones, R. N. Clayton, « Does treatment of acromegaly affect life expectancy? », *Metab. - Clin. Exp.*, vol. 44, p. 1-5, 1995.

[30] J. S. Bevan, S.L. Atkin, A.B. Atkinson, P.M. Bouloux, F. Hanna, P.E. Harris, R.A. James, M. McConnel, G.A. Roberts, M.F. Scanlon, P.M. Stewart, E. Teasdale, H.E. Turner, J.A.H. Wass, J.M. Wardlaw, « Primary medical therapy for acromegaly : an open, prospective, multicenter study of the effects of subcutaneous and intramuscular slow-release octreotide on growth hormone, insulin-like growth factor I, and tumor size », *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 87, nº 10, p. 4554 - 4563, 2002.

[31] I. M. Holdaway, « Excess mortality in acromegaly », *Horm. Res. Paediatr.*, vol. 68, nº Suppl. 5, p. 166-172, 2007.

[32] I. M. Holdaway, R. C. Rajasoorya, G. D. Gamble, « Factors influencing mortality in acromegaly », *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 89, nº 2, p. 667-674, 2004.

[33] O. M. Dekkers, N. R. Biermasz, A. M. Pereira, J. A. Romijn, J. P. Vandenbroucke, « Mortality in acromegaly: a metaanalysis », *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 93, nº 1, p. 61-67, 2008.

[34] W. Te, H.D. Lin, R.A. Lu, M.L. Wang, R.L. Chen, H.S. Chen, « The role of insulin-like growth factor-1 and growth hormone in the mortality of patients with acromegaly after trans-sphenoidal surgery. », vol. 20, nº 6, p. 411-415, 2010.

[35] M. Bayle, D. Chevenne, B. Dousset, N. Lahlou, C. Massart, M. Noël, D. Porquet, J.P. Salles, C. Sault, J.-C. Souberbielle, « Recommandations pour l'harmonisation des techniques de dosage sérique d'hormone de croissance », *Ann. Biol. Clin.*, vol. 62, p. 155-163, 2004.

[36] J. Kreutzer, M. L. Vance, M. B. Lopes, E. R. Laws, « Surgical management of GH-secreting pituitary adenomas: an outcome study using modern remission criteria », *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 86, nº 9, p. 4072-4077, 2001.

[37] A. Giustina, P. Chanson, M. D. Bronstein, A. Klibanski, S. Lamberts, F. F. Casanueva, P. Trainer, E. Ghigo, K. Ho, S. Melmed, Acromegaly Consensus Group, « A consensus on criteria for cure of acromegaly », *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 95, nº 7, p. 3141-3148, 2010.

[38] R. Kauppinen-Mäkelin, T. Sane, A. Reunanen, M. J. Välimäki, L. Niskanen, H. Markkanen, E. Löyttyniemi, T. Ebeling, P. Jaatinen, H. Laine, P. Nuutila, P. Salmela, J. Salmi, U.-H. Stenman, J. Viikari, E. Voutilainen, « A nationwide survey of mortality in acromegaly », *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 90, nº 7, p. 4081-4086, 2005.

[39] N. R. Biermasz, F. W. Dekker, A. M. Pereira, S. W. van Thiel, P. J. Schutte, H. van Dulken, J. A. Romijn, F. Roelfsema, « Determinants of survival in treated acromegaly in a single center: predictive value of serial insulin-like growth factor i measurements », *J.*

Clin. Endocrinol. Metab., vol. 89, nº 6, p. 2789-2796, 2004.

[40] P. Chanson, J. Bertherat, A. Beckers, H. Bihan, T. Brue, P. Caron, O. Chabre, M. Cogne, C. Cortet-Rudelli, B. Delemer, H. Dufour, R. Gaillard, M. Gueydan, I. Morange, J.-C. Souberbielle, A. Tabarin, « Consensus français sur la prise en charge de l'acromégalie », *Ann. Endocrinol.*, vol. 70, nº 2, p. e9-e22, 2009.

[40'] S. Gaillard, « Histoire de la chirurgie hypophysaire », *Med. Clin. - Endocrinol. Diabète*, vol. 73, 2014.

[41] H. Dufour, « Chirurgie de l'acromégalie », *Médecine Clin. - Endocrinol. Diabète*, 2009.

[42] « Technique par voie endoscopique », *www.mayfieldclinic.com - EndoPitSurg*. .

[43] S. Ahmed, M. Elsheikh, I.M. Stratton, R.C.L. Page, C.B.T. Adams, J.A.H. Wass, « Outcome of transphenoidal surgery for acromegaly and its relationship to surgical experience », *Clin. Endocrinol.*, vol. 50, nº 5, p. 561-567, 1999.

[44] P. A. Seidman, W. A. Kofke, R. Policare, M. Young, « Anaesthetic complications of acromegaly. », *Br. J. Anaesth.*, vol. 84, nº 2, p. 179-182, 2000.

[45] A. Stevenaert, A. G. Harris, K. Kovacs, A. Beckers, « Presurgical octreotide treatment in acromegaly », *Metabolism*, vol. 41, nº 9, Supplement 2, p. 51-58, 1992.

[46] N. R. Biermasz, H. van Dulken, F. Roelfsema, « Direct postoperative and follow-up results of transsphenoidal surgery in 19 acromegalic patients pretreated with octreotide compared to those in untreated matched controls », *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 84, nº 10, p. 3551-3555, 1999.

[47] P. Nomikos, M. Buchfelder, R. Fahlbusch, « The outcome of surgery in 668 patients with acromegaly using current criteria of biochemical "cure" », *Eur. J. Endocrinol. Eur. Fed. Endocr. Soc.*, vol. 152, nº 3, p. 379-387, 2005.

[48] J. A. Jane, R. M. Starke, M. A. Elzoghby, D. L. Reames, S. C. Payne, M. O. Thorner, J. C. Marshall, E. R. Laws, M. L. Vance, « Endoscopic transsphenoidal surgery for acromegaly: remission using modern criteria, complications, and predictors of outcome », *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 96, nº 9, p. 2732-2740, 2011.

[49] A. Bourdelot, J. Coste, V. Hazebroucq, S. Gaillard, L. Cazabat, X. Bertagna, J. Bertherat, « Clinical, hormonal and magnetic resonance imaging (MRI) predictors of transsphenoidal surgery outcome in acromegaly », *Eur. J. Endocrinol.*, vol. 150, nº 6, p. 763-771, 2004.

[50] P. U. Freda, S. L. Wardlaw, K. D. Post, « Long-term endocrinological follow-up evaluation in 115 patients who underwent transsphenoidal surgery for acromegaly », *J. Neurosurg.*, vol. 89, nº 3, p. 353-358, 1998.

[50'] B. Swearingen, F.G. Barker, L. Katznelson, B.M.K. Biller, S. Grinspoon, A. Klibanski, N. Moayeri, P.M. Black, N.T. Zervas, « Long-term mortality after transsphenoidal

surgery and adjunctive therapy for acromegaly », *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol.83, n° 10, p. 3419-3426, 1998.

[51] A. Abosch, J. B. Tyrrell, K. R. Lamborn, L. T. Hannegan, C. B. Applebury, C. B. Wilson, « Transsphenoidal microsurgery for growth hormone-secreting pituitary adenomas: initial outcome and long-term results », *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 83, nº 10, p. 3411-3418, 1998.

[52] A. Beckers, « Effets Antitumoraux des agonistes dopaminergiques et des analogues de la somatostatine », *Med. Thérapeutique Endocrinol.*, vol. 1, nº 2, 1999.

[53] A. J. Farrall, « Long-term treatment of acromegaly with pasireotide -- SOM230 : results from a phase II extension study / Communication orale de C. Cortet SFE 2010 ».

[54] P. M. Stewart, K. F. Kane, S. E. Stewart, I. Lancranjan, M. C. Sheppard, « Depot long-acting somatostatin analog (Sandostatin-LAR) is an effective treatment for acromegaly. », *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 80, nº 11, p. 3267-3272, 1995.

[55] P. Grass, P. Marbach, C. Bruns, I. Lancranjan, « Sandostatin LAR (microencapsulated octreotide acetate) in acromegaly: pharmacokinetic and pharmacodynamic relationships », *Metabolism.*, vol. 45, nº 8 Suppl 1, p. 27-30, 1996.

[56] M. C. Sheppard, « Primary medical therapy for acromegaly », *Clin. Endocrinol.*, vol. 58, nº 4, p. 387-399, 2003.

[57] Y. Lorcy, S. Dejager, P. Chanson, French Octreotide LAR Group, « Time course of GH and IGF-1 levels following withdrawal of long-acting octreotide in acromegaly », *Pituitary*, vol. 3, nº 3, p. 193-197, 2000.

[58] « Commission de la transparence de l'HAS. » 15-avr-2015.

[59] C. B. Newman *et al.*, « Safety and efficacy of long-term octreotide therapy of acromegaly : results of a multicenter trial in 103 patients - a clinical research center study. », *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 80, p. 2768-2775, 1995.

[60] R. Murray, S. Melmed, « A critical analysis of clinically available somatostatin analog formulations for therapy of acromegaly. », *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 93, nº 8, p. 2957-2968, 2008.

[61] A. Colao, D. Ferone, P. Marzullo, P. Cappabianca, S. Cirillo, V. Boerlin, I. Lancranjan, G. Lombardi, « Long-term effects of depot long-acting somatostatin analog octreotide on hormone levels and tumor mass in acromegaly », *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 86, nº 6, p. 2779-2786, 2001.

[62] S. M. Carlsen, J. Svartberg, T. Schreiner, S. Aanderud, O. Johannesen, S. Skeie, M. Lund-Johansen, S.L. Fougner, J. Bollerslev, « Six-month preoperative octreotide treatment in unselected, de novo patients with acromegaly: effect on biochemistry, tumour volume, and postoperative cure. », *Clin. Endocrinol.*, vol. 74, p. 736-743, 2011.

[63] « SIGNIFOR LAR ® : monographie du produit. » NOVARTIS, 02-oct-2015.

[64] T. Abe, D. K. Ludecke, « Effects of preoperative octreotide treatment on different subtypes of 90 GH-secreting pituitary adenomas and outcome in one surgical centre », *Eur. J. Endocrinol.*, vol. 145, nº 2, p. 137-145, 2001.

[65] G. Amato, G. Mazziotti, M. Rotondi, S. Lorio, M. Doga, F. Sorvillo, G. Manganella, F. Di Salle, A. Giustina, C. Carella, « Long-term effects of lanreotide SR and octreotide LAR® on tumour shrinkage and GH hypersecretion in patients with previously untreated acromegaly », *Clin. Endocrinol*., vol. 56, p. 65-71, 2002. .

[66] P. U. Freda, « Somatostatin analog in acromegaly », *J. Clin. Endocrinol.Metab.,* vol. 87, p. 3013-3018, 2002.

[67] A. K. Flogstad, J. Hase, Bakke Soren *et al.*, « Sandostatin LAR in acromegalic patients: long-term treatment », *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 82, nº 1, p. 23-28, 1997.

[68] P. Chanson, B. Delemer, T. Brue, « Efficacité et tolérance du pegvisomant en pratique réelle : analyse intermédiaire de l'étude ACROstudy France », *Ann. Endocrinol.*, vol. 75, nº 5-6, p. 318, 2014.

[69] Société Française d'Endocrinologie. http://www.sfendocrino.org/article/46/consensus-et-recommandations-de-la-sfe-et-partenaires-et-du-gte.

[70] F. Castinetti, I. Morange, H. Dufour, J. Regis, T. Brue, « Radiotherapy and radiosurgery in acromegaly », *Pituitary*, vol. 12, nº 1, p. 3-10, 2009.

[71] P. Colin, N. Jovenin, B. Delemer, J. Caron, H. Grulet, A.-C. Hecart, C. Lukas, A. Bazin, M.-H. Bernard, B. Scherpereel, P. Peruzzi, I. Nakib, C. Redon, P. Rousseaux, « Treatment of pituitary adenomas by fractionated stereotactic radiotherapy: A prospective study of 110 patients », *Int. J. Radiat. Oncol.*, vol. 62, nº 2, p. 333-341, 2005.

[72] A. Colao, D. Ferone, P. Cappabianca, M. L. del Basso De Caro, P. Marzullo, A. Monticelli, A. Alfieri, B. Merola, A. CalÌ, E. de Divitiis, G. Lombardi, « Effect of octreotide pretreatment on surgical outcome in acromegaly », *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 82, nº 10, p. 3308-3314, 1997.

[73] A. L. Barkan, R. V. Lloyd, W. F. Chandler, M. K. Hatfield, S. S. Gebarski, R. P. Kelch, I. Z. Beitins, « Preoperative treatment of acromegaly with long-acting somatostatin analog sms 201-995: shrinkage of invasive pituitary macroadenomas and improved surgical remission rate », *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 67, nº 5, p. 1040-1048, 1988.

[74] C. B. Newman, S. Melmed, A. George, D. Torigian, M. Duhaney, P. Snyder, W. Young, A. Klibanski, M. E. Molitch, R. Gagel, L. Sheeler, D. Cook, W. Malarkey, I. Jackson, M. L. Vance, A. Barkan, L. Frohman, D. L. Kleinberg, « Octreotide as primary therapy for acromegaly », *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 83, nº 9, p. 3034-3040, 1998.

[75] R. Kristof, B. Stoffel-Wagner, D. Klingmüller, J. Schramm,« Does octreotide treatment improve the surgical results of macro-adenomas in acromegaly? a randomized study. », *Acta Neurochir. (Wien)*, vol. 141, p. 399-405, 1999.

[76] « IGF 1 - Techniques de Dosage », *Laboratoire CERBA . www.lab-cerba.com*.

[77] E. A. Eisenhauer, P. Therasse, J. Bogaerts, L.H. Schwartz, D. Sargent, R. Ford, J. Dancey, S. Arbuck, S. Gwyther, M. Mooney, L. Rubinstein, L. Shankar, L. Dodd, R. Kapan, D. Lacombe, J. Verweij, « New response evaluation criteria in sold tumours : revised RECIST guideline (version 1.1) », *Eur. J. Cancer*, vol. 45, p. 228 - 247, 2009.

[78] L. Zhang, X. Wu, Y. Yan, J. Qian, Y. Lu, C. Luo, « Preoperative somatostatin analogs treatment in acromegalic patients with macroadenomas. A meta-analysis », *Brain Dev.*, vol. 37, p. 181-190, 2015.

[79] A. Colao, P. Cappabianca, P. Caron, E. De Menis, A. J. Farrall, M.R. Gadelha, A. Hmissi, A. Rees, M. Reincke, M. Safari, G. T'Sjoen, H. Bouterfa, R. C. Cueno, « Octreotide LAR *vs* surgery in newly diagnosed patients with acromegaly: a randomized, open-label, multicentre study », *Clin. Endocrinol.*, vol. 70, p. 757-768, 2009.

[80] S. M. Carlsen, M. Lund-Johansen, T. Schreiner, S. Aanderud, O. Johannesen, J. Svartberg, J.G. Cooper, J.K. Hald, S.L. Fougner, J. Bollerslev, « Preoperavtive octreotide treatment in newly diagnosed acromegalic patients with macroadenomas increases cure short-term postoperative rates : a prospective, randomised trial », *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 93, nº 8, p. 2984-2990, 2008.

[81] M. Shen, X. Shou, Y. Wang, Z. Zhang, J. Wu, Y. Mao, S. Li, Y. Zhao, « Effects of presurgical long-acting octreotide treatment in acromegaly patients with invasive pituitary macroadenomas : a prospective randomized study », *Endocr. J.*, vol. 57, nº 12, p. 1035-1044, 2010.

[82] Z. Mao, Y. Zhu, H. Tang *et al*., « Preoperative lanreotide treatment in acromegalic patients with macroadenomas increases short-term postoperative cure rates », *Eur. J. Endocrinol.*, vol. 162, p. 661-666, 2010.

[83] Z.-Q. Li, Z. Quan, H.L. Tian, M. Cheng, « Preoperative lanreotide treatment improves outcome in patients with acromegaly resulting from invasive pituitary macroadenomas », *J Int Med Res*, vol. 40, p. 517-524, 2012.

[84] V. Nunes, J.M.S. Correa, M.E.S. Puga, E.M.K. Silva, C.L. Boguszewski, « Preoperative somatotatin analogues versus direct transsphenoidal surgery for newly-diagnosed acromegaly patients : a systematic review and meta-analysis using the GRADE system », *Pituitary*, vol. 18, p. 500-508, 2015.

[85] S.L. Fougner, J. Bollerslev, J. Svartberg, M. Oksnes, J. Cooper, S.M. Carlsen, « Preoperative octreotide treatment of acromegaly : long-term results of a randomised controlled trial », *Eur. J. Endocrinol.*, vol. 171, nº 2, p. 229-235, 2014.

[86] F. Pita-Gutierrez, S. Pertega-Diaz, S. Pita-Fernandez, L. Pena, G. Lugo, S.

Sangiao-Alvarellos, F. Cordido, « Place of preoperative treatment of acromegaly with somatostatin analog on surgical outcome : a systematic review and meta-analysis », *Plosone*, vol. 8, nº 4, 2013.

[87] M. Mercado, F. Borges, H. Bouterfa, T.C. Chang, A. Chervin, A.J. Farrall, A. Patocs, S. Petersenn, J. Podeoba, M. Safari, J. Wardlaw, « 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.*, vol. 66, p. 859-868, 2007.

[88] R. Cozzi, M. Montini, R. Attanasio, M. Albazzi. G. Lasio, S. Lodrini, P. Doneda, L. Cortesi, G. Pagani, « 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.*, vol. 91, nº 4, p. 1397-1403, 2006.

[89] J. Maiza, D. Vezzosi, M. Matta, F. Donadille, F. Loubes-Lacroix, M. Cournot, A. Bennet, P. Caron, « Long-term (up to 18 years) effects on GH/IGF-1 hypersecretion and tumour size of primary somatostatin analogue (SSTa) therapy in patients with GH-secreting pituitary adenoma responsive to SSTa », *Clin. Endocrinol.*, vol. 67, p. 282-289.

[90] A. Colao, S.A. Renata, M. Galdiero, G. Lombardi, R. Pivonello, « 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.*, vol. 94, nº 10, p. 3746-3756, 2009.

[91] M. Fleseriu, A.R. Hoffman, L.Katznelson, « American association of clinical endocrinologists and American college of endocrinology disease state clinical review : management of acromegaly patients : what is the role of preoperative medical therapy ? », Endoc. Pract., vol 21, n°6, p. 668-673, 2015.

RÉSUMÉ

L'acromégalie est une pathologie secondaire à un adénome hypophysaire dans 98% des cas. Sa prévalence est de 40 à 70 cas par million d'habitants, son incidence de 3 à 4 cas par million d'habitants. Les adénomes somatotropes sont majoritairement des macro-adénomes (75%). L'acromégalie, par ses complications cardiovasculaires, respiratoires et néoplasiques, augmente le taux de mortalité. Si elle est prise en charge efficacement *i.e.* IGF1 normal pour l'âge et le sexe et GH sous HGPO < 1 µg/l, le taux de mortalité tend vers celui de la population générale. La neurochirurgie est parfois insuffisante, notamment chez les patients présentant un macro-adénome surtout s'il est invasif. Les analogues de la somatostatine et plus particulièrement la Sandostatine LAR® possèdent des propriétés anti-sécrétoires et anti-tumorales qui pourraient améliorer le taux de rémission post-opératoire.

Dans ce travail issu de l'étude SAPORO, essai prospectif, randomisé, multicentrique, nous avons évalué l'intérêt d'un traitement pré-opératoire par Sandostatine LAR® *vs* chirurgie d'emblée, chez des patients acromégales *de novo.* Le critère de jugement principal initial a été défini par les taux plasmatiques de GH sous HGPO et d'IGF1 3 mois après l'opération (revu à l'analyse par un taux de « rémission au jugement de l'investigateur »). Une analyse des données par extension à P12, des analyses en sous-groupes, ainsi que des évaluations radiologiques ont été secondairement réalisées.

Quatre-vingt sept patients ont été inclus, parmi lesquels 19 présentaient un micro- et 68 un macro-adénome. Trois mois après l'opération, respectivement 39% et 23,7% des patients inclus dans les bras « chirurgie d'emblée » et « Sandostatine LAR® pré-opératoire » sont en rémission (p = 0,143). À l'évaluation au bout d'un an, les taux de rémission sont de 46,1% pour le bras B *vs* 35,3% pour le bras A (p = 0,3461). Nous avons noté à P3 une tendance confirmée à P12 : le taux de rémission est meilleur si l'adénome n'atteint pas le plancher de la selle turcique (20,8% vs 51,5%; p = 0,0262). Par ailleurs, lorsque l'on analyse les IRM avec les critères RECIST, il semblerait que l'on obtienne plus de rémission complète chez les patients ayant reçu le traitement médical pré-opératoire (52,8 *vs* 33,33% ; p = 0,459). Lors des évaluations en sous groupes, nous montrons que 90,9% des patients atteints d'un micro-adénome sont en rémission à P12 après la prise en charge neurochirurgicale de 1ère intention (p = 0,0474). Quant aux patients atteints de macro-adénome, on note que 25,8 % à P3 et 66,7 % à P12 (*vs* 30 % ; p = 0,715 – *vs* 50% ; p = 0,2103) d'entre-eux sont en rémission s'ils ont reçu avant l'opération de la Sandostatine LAR®.

L'utilisation d'un analogue de la somatostatine semble intéressante chez les personnes présentant un macro-adénome surtout s'il est invasif, en diminuant la taille et le degré d'invasivité et facilitant le geste opératoire et probablement la prise en charge anesthésique. Devant la variabilité des résultats, il convient d'adopter une prise en charge thérapeutique adaptée à chaque patient. L'utilisation des analogues de la somatostatine au long terme comme traitement de 1ère intention est en cours d'évaluation.

Mots-clés : ***acromégalie ; analogues de somatostatine ; pré-opératoire***