Université de Bordeaux – UFR des Sciences Médicales

Année **2016** N°**3130**

Thèse pour l'obtention du

DIPLÔME d'ÉTAT de DOCTEUR en MÉDECINE

Spécialité DIABETOLOGIE ENDOCRINOLOGIE ET NUTRITION

Présentée et soutenue publiquement par

FIOCCONI Arabelle Marie-Louise

née le 30/06/1987 à AVIGNON (84000)

le 19 Octobre 2016

Traitement combiné par analogues de la somatostatine et antagoniste des récepteurs de la GH dans l'acromégalie

Sous la direction du Pr TABARIN

Membres du Jury

Monsieur le Professeur TABARIN	Directeur de thèse
Madame le Professeur GATTA-CHERIFI	Président
Monsieur le Professeur LOISEAU	Juge
Madame le Docteur ML Nunes	Juge
Monsieur le Professeur CARON	Rapporteur

Table des matières

Remerciements 3
Liste des abréviations 4
Résumé 5
I. Introduction 6
II. Rappels 8
A. Importance du contrôle de l'IGF-1 sur les comorbidités de l'acromégalie 8
1. Complications cardio-vasculaires 10
2. Complications métaboliques 11
3. Complications respiratoires, ostéo-articulaires et néoplasiques 12
B. Les analogues de la somatostatine 13
1. Pharmacodynamie des analogues de la somatostatine 13
2. Etudes d'efficacité des analogues de la somatostatine 14
a. Efficacité des analogues de la somatostatine sur le contrôle hormonal 14
b. Efficacité des analogues de la somatostatine sur le volume tumoral 17
c. Efficacité des analogues de la somatostatine à plus forte dose 18
3. Effets secondaires des analogues de la somatostatine 18
C. Le pegvisomant 19
1. Pharmacodynamie du pegvisomant 19
2. Etudes d'efficacité du pegvisomant 21
3. Etudes de sécurité du pegvisomant 23
a. Efficacité du pegvisomant sur le volume tumoral 23
b. Complications hépatiques 24
c. Lipodystrophies 24
d. Contrôle glycémique 24
D. Etudes d'association entre analogues de la somatostatine et antagoniste du récepteur de la GH 29
1. Etudes d'efficacité de l'association entre analogues de la somatostatine et antagoniste du récepteur de la GH. 29
a. Contrôle de l'acromégalie et diminution des doses de pegvisomant 31
b. Amélioration de la qualité de vie 31
c. Action sur le métabolisme glucidique 32
2. Etudes de sécurité 35

a. Action sur le volume tumoral 35
b. Action sur les transaminases 35
III. Etude de patients 36
A. Patients et méthodes 36
B. Données analysées 36
C. Analyse statistique 37
IV. Résultats 38
A. Evaluation de l'efficacité des traitements sur le contrôle hormonal 42
1. Contrôle hormonal avant introduction de la bithérapie 42
a. Contrôle de l'IGF-1 avant introduction du pegvisomant 42
b. Contrôle de la GH avant introduction du pegvisomant 46
2. Efficacité de la bithérapie PEGV + SSA 47
a. Efficacité de la bithérapie sur le contrôle hormonal 47
b. Variabilité de l'IGF-1 sous bithérapie 49
c. Evolution des doses de pegvisomant sous bithérapie 50
d. Impact de la radiothérapie sur l'efficacité et les doses du pegvisomant 55
e. Impact du diabète sur l'efficacité et les doses du pegvisomant 57
B. Evaluation de l'efficacité des traitements sur la taille de l'adénome 58
C. Evaluation de l'efficacité des traitements sur le score d'activité clinique de l'acromégalie 60
D. Evaluation de l'effet de la bithérapie sur le plan tensionnel 64
E. Evaluation de l'effet des traitements sur le plan métabolique 64
1. Effet des traitements sur le métabolisme glucidique 65
2. Effet des traitements sur le métabolisme lipidique 68
F. Tolérance de la bithérapie 70
V. Discussion 71
VI. Conclusion 81
VII. Références bibliographiques 82
Résumé en anglais 98

Remerciements

Monsieur le Professeur TABARIN, je vous remercie sincèrement de m'avoir donné l'opportunité de réaliser ce travail. Je vous remercie pour votre disponibilité, votre rigueur et vos précieux conseils tout au long de ce travail. Je vous remercie pour tout ce que vous m'avez transmis au cours de cet internat et notamment la passion de l'endocrinologie. Veuillez trouver ici l'expression de ma profonde gratitude et de mes remerciements les plus sincères.

Madame le Professeur GATTA-CHERIFI, je vous remercie de m'avoir fait l'honneur et le plaisir d'accepter la présidence du jury de cette thèse. Je vous remercie pour votre disponibilité et pour vos précieux conseils au cours de ma formation. Je vous remercie de m'avoir guidée lors d'un premier travail qui m'a permis de rendre celui-ci plus aisé. Veuillez trouver ici l'expression de ma profonde gratitude et de mes remerciements les plus sincères.

Monsieur le Professeur CARON, je vous remercie sincèrement d'avoir accepté d'être le rapporteur de ce travail compte tenu de votre expertise dans le domaine. Je vous remercie pour votre relecture et vos remarques constructives. Soyez assuré de ma profonde reconnaissance et de ma respectueuse considération.

Monsieur le Professeur LOISEAU, je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de ce jury et d'apporter à ce travail votre jugement expert. Soyez assuré de ma profonde reconnaissance et de ma respectueuse considération.

Madame le Docteur NUNES, je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de ce jury. Vous avez toute ma gratitude pour vos conseils, votre disponibilité et votre soutien au cours de ce travail. Merci pour vos paroles réconfortantes et votre humanité. Soyez assurée de ma profonde reconnaissance et de ma respectueuse considération.

Liste des abréviations

AcroQoL :	Acromegaly Quality of Life Questionnaire
AMM :	Autorisation de mise sur le marché
AVC :	Accident vasculaire cérébral
DDD :	Daily drug dose
EMA :	Agence Européenne du Médicament
FDA :	Food and Drug Administration
FDRCV :	Facteurs de risque cardio-vasculaires
GH :	Growth Hormone
HbA1c :	Hémoglobine glycosylée
HGPO :	Hyperglycémie provoquée orale
HOMA- β :	Homeostasis model assessment of β-cell function
HOMA-IR :	Homeostasis model assessment of insulin resistance
HTA :	Hypertension artérielle
HVG :	Hypertrophie ventriculaire gauche
IGF-1 :	Insuline-like Growth Factor 1
MG :	Milligrammes
PAD :	Pression artérielle diastolique
PAS :	Pression artérielle systolique
PASQ :	Patient-Assessed Acromegaly Symptom Questionnaire
PBH :	Ponction biopsie hépatique
PEGV :	Pegvisomant
PRL :	Prolactine
QoL :	Qualité de vie
SAS :	Syndrome d'apnées du sommeil
SSA :	Analogues de la somatostatine
ULN :	Upper limit of normal

Résumé

Introduction : L'association d'un antagoniste du récepteur à la GH (PEGV) aux analogues de la somatostatine (SSA) chez les patients dont l'acromégalie n'est pas contrôlée par la chirurgie et les SSA est devenue classique. L'évaluation des bénéfices a été rapportée par un nombre limité de groupes. L'objectif de notre étude est d'évaluer l'efficacité et la tolérance de cette association de traitement à long terme.

Matériel et méthodes : Etude rétrospective monocentrique concernant 29 patients acromégales opérés ou non, non contrôlés après traitement par SSA de première ou de deuxième génération (IGF-1 > 1 ULN) auquel on associait du PEGV.

Résultats : Les patients ont été traités par PEGV + SSA pendant 41 ± 8 mois. L'efficacité définie par l'IGF-1 la plus basse au cours du suivi, était de 91% avec une dose médiane de 80 mg de PEGV par semaine (20-420). Chez les patients contrôlés après introduction du PEGV on retrouvait une variabilité de la concentration d'IGF-1 de 26 ± 4 %. Le score d'activité clinique de la maladie s'améliorait significativement après introduction du PEGV (p=0,02), ainsi que le LDLc (p=0,02). Il n'y a pas eu d'augmentation de la taille de l'adénome. Une élévation modérée des enzymes hépatiques (> 3 fois la normale) survenait dans 17 % des cas.

Conclusion : L'association PEGV et SSA est bien tolérée et permet un bon contrôle de l'acromégalie à long terme chez des patients non contrôlés par SSA opérés ou non.

Discipline : Endocrinologie, Diabétologie et Maladie Métaboliques

Mots clés : Acromégalie, antagoniste du récepteur de la GH, analogue de la somatostatine

I. Introduction

L'acromégalie est une maladie chronique due à une hypersécrétion d'hormone de croissance (GH) entraînant une augmentation de l'Insuline-Like Growth Factor 1 (IGF-1). La cause la plus fréquente en est l'adénome somatotrope (1). Le pronostic de cette maladie est lié aux morbidités qui grèvent la QoL (qualité de vie) et la surmortalité qu'elle entraîne (causes cardio-vasculaires, vasculaires cérébrales et tumeurs malignes) (2–4). L'objectif du traitement médical est d'éviter les effets de l'excès de GH en contrôlant les marqueurs sériques de la maladie que sont la GH (<1µg/L) et l'IGF-1 (dans la tranche de la normale pour l'âge). Ceci afin d'améliorer les signes d'activité de la maladie, de diminuer la mortalité au long cours et le volume de l'adénome hypophysaire lorsqu'il a des conséquences propres.

La prise en charge de l'acromégalie doit être multidisciplinaire. Les traitements proposés sont en premier lieu la chirurgie. Son efficacité dépend de la taille de la tumeur et de l'expérience du chirurgien (5,6). La radiothérapie est proposée lorsque la résection chirurgicale est incomplète ou bien lorsque le traitement médical est inefficace ou encore mal toléré (1,7–9). La radiothérapie fractionnée ou plus récemment la radiochirurgie gamma knife a pour but de réduire le volume tumoral et de contrôler l'hypersécrétion de GH, mais son action est lente et le risque à long terme est l'insuffisance ante-hypophysaire. Le risque de complications secondaires liées au rayonnement telles que les lésions vasculaires cérébrales ainsi que les tumeurs radio-induites est faible < 1% (10,11).

Parmi les traitements médicaux disponibles à l'heure actuelle en France, les analogues de la somatostatine (SSA) sont le traitement de première intention en l'absence de contrôle de l'acromégalie après chirurgie d'exérèse ou en cas d'exérèse impossible. Les agonistes dopaminergiques peuvent être également proposés, ils permettent de diminuer le volume tumoral et de contrôler l'hypersécrétion de GH avec une efficacité dans 34% des cas (12).

Le pegvisomant (PEGV) est un antagoniste des récepteurs de la GH. Il est proposé en monothérapie depuis 2002 par l'Agence Européenne du Médicament (EMA), soit en deuxième intention en cas de résistance ou d'intolérance aux SSA, soit en troisième ligne de traitement chez les patients présentant une acromégalie non contrôlée après chirurgie d'exérèse (13). Son efficacité varie selon les études (60 à 97%) (14–17). Les recommandations récentes suggèrent l'association du PEGV aux SSA (PEGV + SSA)

chez des patients dont l'acromégalie n'est pas contrôlée par les traitements conventionnels (7,13,18). Cette association de traitement a été proposée par Feenstra en 2005 (19) et a montré une normalisation de l'IGF-1 après 42 semaines de traitement, sur un petit nombre de patients (19). Depuis, cette association est devenue classique, malgré l'absence d'autorisation de mise sur le marché, comme le montre le registre ACROSTUDY **(**23% des patients) (20). Cependant, l'évaluation des bénéfices a été rapportée par un nombre limité de groupes (19,21–29). L'avantage de cette association est de contrôler l'hypersécrétion de GH en diminuant la fréquence des injections de PEGV et de permettre un contrôle de la taille de la tumeur par le maintien des SSA.

L'objectif de cette étude est de rapporter l'expérience du centre hospitalo-universitaire de Bordeaux dans l'association des SSA et PEGV chez des patients acromégales.

II. Rappels

II. A. Importance du contrôle de l'IGF-1 sur les comorbidités de l'acromégalie

Les principales complications de l'acromégalie sont dues à l'excès de sécrétion de GH à long terme. L'acromégalie est une maladie d'installation lente et insidieuse, dont le retard au diagnostic (2), laisse le temps aux patients de développer des complications. Certaines sont même déjà présentes au diagnostic. L'hypertension artérielle, le syndrome d'apnées du sommeil, l'intolérance au glucose voire le diabète sont les complications les plus fréquemment retrouvées à la découverte de la maladie (30). Ainsi, la durée de vie des patients acromégales est réduite de 10 ans par rapport à la population générale (2–4,31) (figure 1). La cause de décès la plus fréquente est liée aux complications cardio-vasculaires (3,30,31).

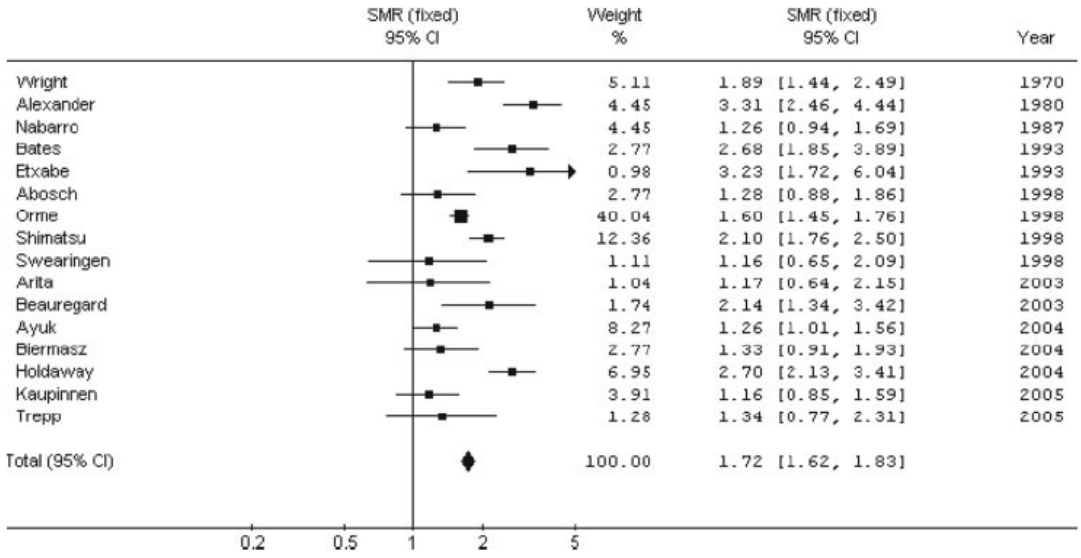

Figure 1. Augmentation de la mortalité dans la population acromégale (*Dekkers et al, JCEM 2008 (4)).*

Les études s'accordent à dire que la mortalité chez les patients acromégales est corrélée au taux de GH (2,3,32,33). L'intensité de l'exposition à la GH n'est pas linéaire et varie en fonction des différents traitements de la maladie. Le risque relatif de mortalité à long terme est significativement plus élevé lorsque le taux de GH est ≥ 5 µg/L versus < 5 µg/L et comparable à celui de la population générale lorsque < 1 µg/L (34) (figure 2).

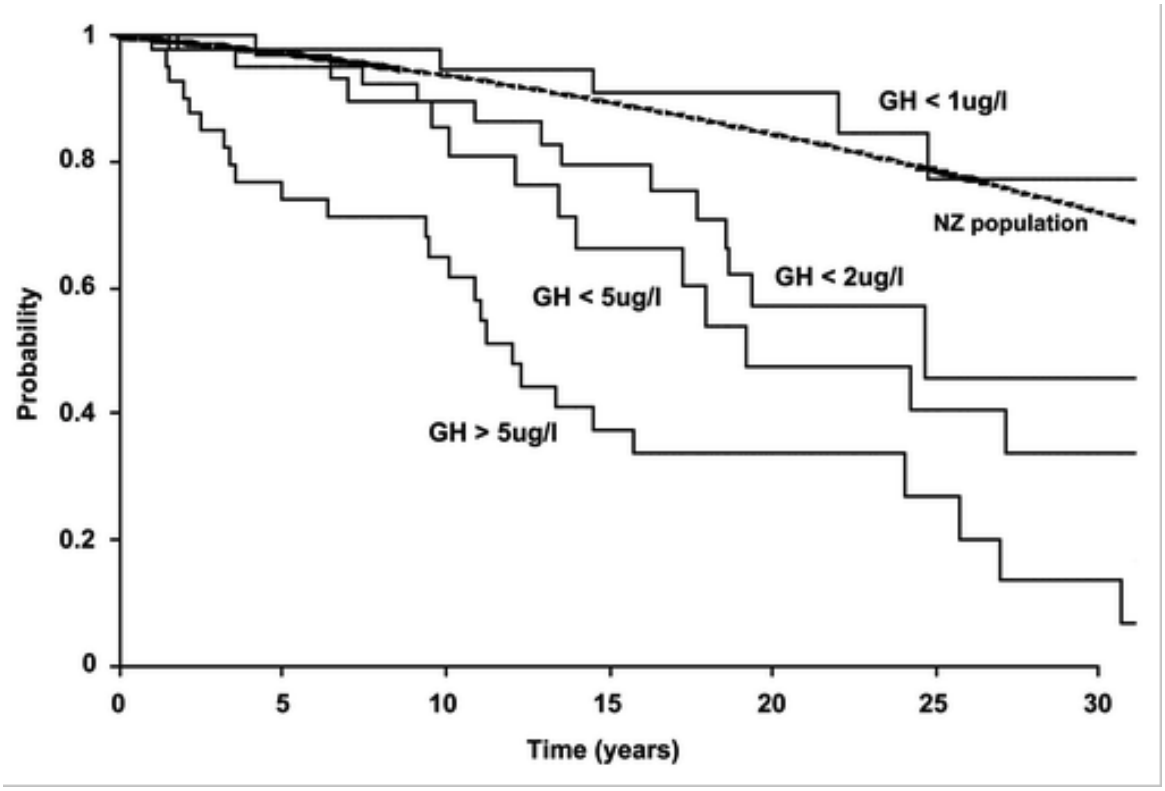

Figure 2. Probabilité de survie en fonction de la concentration de GH après traitement (*Holdaway 2004* (36)).

Malgré le lien étroit entre la GH et l'IGF-1, la normalisation de la concentration d'IGF-1 n'est pas toujours démontrée comme un facteur indépendant de réduction de mortalité (31,33,36,37). A l'inverse une IGF-1 en dessous du seuil de la normale est associée à une augmentation de la mortalité au long cours (33).

II. A. 1. Complications cardio-vasculaires

Une mortalité d'origine cardio-vasculaire est rapportée chez environ 15% des patients (33,36). Les FDRCV associés telles que l'obésité, l'hypertension artérielle, le diabète et la dyslipidémie sont des conséquences de l'acromégalie et contribuent à la survenue d'événements CV (38). L'âge et la durée de l'acromégalie semblent être associés dans 90 % des cas aux complications cardio-vasculaires (38). L'HTA, présente chez plus d'un tiers des patients, est la complication la plus fréquemment retrouvée (30,33). La cardiomyopathie chez le patient acromégale est spécifique et due à une hypertrophie du ventricule gauche (HVG) entraînant secondairement une dysfonction diastolique puis systolique et à terme une insuffisance cardiaque globale (39). L'arythmie supra-ventriculaire ou ventriculaire est fréquente pouvant toucher jusqu'à 40 % des patients. Elle est secondaire à l'HVG et constitue une source potentielle de mort subite (38). La présence d'un diabète et d'une HTA est corrélée à la présence d'une HVG (40).

Selon plusieurs études, le risque cardio-vasculaire global semble plus lié aux FDRCV qu'à l'acromégalie en elle-même qui n'apparaît pas comme un facteur indépendant d'événement ischémique coronaire (41,42). Il existe une corrélation entre la durée de l'acromégalie, la présence d'une HVG et la présence de calcifications des artères coronaires (43).

Le traitement de l'acromégalie a un effet bénéfique sur les complications cardio-vasculaires de l'acromégalie. Dans l'étude GPOS (17), incluant 133 patients présentant une acromégalie sévère et évoluée (90% opérés et 94% traités médicalement), les patients avaient 1,5 fois plus d'HTA systolique, 2,9 fois plus de diabète, et le score de Framingham était 1,5 fois plus élevé que dans la population générale (42). Après 12 mois de traitement par PEGV, on retrouvait une diminution significative de la PAS, de l'HbA1c et du score de Framingham en regard d'une amélioration significative de l'IGF-1. De plus, on observait un allègement des traitements anti-hypertenseurs et anti-diabétiques oraux. *Kuhn et al*, ont montré une amélioration de la FEVG lorsqu'elle était ≤ 60% associé à une régression de l'HVG chez des patients traités par PEGV depuis 10 ans (44). Dans l'étude de *Colao et al en 2012* il semblerait que l'utilisation des SSA en première ligne de traitement de l'acromégalie améliore de façon significative la

performance cardiaque plutôt que la chirurgie ; probablement par leur action directe sur les récepteurs de la GH des cellules myocardiques (39).
Il a été montré une surmortalité vasculaire cérébrale par AVC chez les patients traités par radiothérapie, d'autant plus importante que l'acromégalie n'était pas contrôlée (10,33,45,46).

II. A. 2. Complications métaboliques

La GH, du fait de son effet anabolique, engendre une insulino-résistance au niveau hépatique et musculaire, une diminution de la captation du glucose en périphérie et une augmentation de la néoglucogénèse hépatique (47). Une intolérance au glucose est recensée chez environ 30% des acromégales tandis qu'un diabète sucré est présent chez 50% des patients (48,49).
Les traitements de l'acromégalie permettent une amélioration significative de l'hyperglycémie à jeun et de l'HbA1c (42). Le traitement par SSA influence le métabolisme glucidique en diminuant la sécrétion d'insuline entraînant une altération modeste de la tolérance au glucose (50). Cet effet est contrebalancé par la diminution de la sécrétion de la GH et de l'IGF-1 (38,51). Le PEGV améliore l'insulino-sécrétion en diminuant la production d'IGF-1 hépatique. Il est décrit une amélioration du contrôle glycémique (diminution de 1 point d'HbA1C) que les patients soient diabétiques ou non, après switch de traitement par SSA pour le PEGV (52,53).

Concernant le profil lipidique, les études montrent une augmentation de la fréquence d'hypertriglycéridémie et de lipoprotéine A chez les acromégales. Une dyslipidémie est retrouvée chez environ 26% des patients (54). Les traitements de l'acromégalie améliorent l'hypertriglycéridémie. On note une élévation du LDL cholestérol au cours du traitement par PEGV (42,55).

II. A. 3. Complications respiratoires ostéo-articulaires et néoplasiques

La prévalence du syndrome d'apnées du sommeil (SAS) est de 60% chez les patients acromégales (56). Le mécanisme peut être soit d'origine centrale, soit périphérique par obstruction des voies aériennes supérieures du fait de l'infiltration des tissus mous sous l'effet de l'hormone de croissance, soit mixte (33). Le traitement de l'acromégalie permet l'amélioration significative du SAOS voire une guérison dans 50% des cas.

L'excès de GH entraîne une accélération du processus arthrosique (57). Plus de 80% des patients se plaignent de douleurs mécaniques articulaires.
Il existe une augmentation des fractures ostéoporotiques au cours de l'acromégalie (58). Le traitement médical de l'acromégalie permet une diminution de ce processus ostéoporotique (59).

On recense 4,3% de lésions cancéreuses dans la population acromégale (60).
L'incidence des cancers du sein, de la thyroïde et du côlon dans l'acromégalie est augmentée du fait de l'effet de l'IGF-1 sur la tumorogénèse impliquant un dépistage systématique (3).

II. B. Les analogues de la somatostatine (SSA)

II. B. 1. Pharmacodynamie des SSA

La somatostatine est un inhibiteur hypothalamique de la sécrétion de GH et de la prolifération des cellules somatotropes en se liant à 5 récepteurs distincts : SSTR1, SSTR2, SSTR3, SSTR4, SSTR5. La demi-vie de la somatostatine est très courte (< 3 minutes). Les SSA sont des molécules semblables à la somatostatine endogène dont la durée de vie est prolongée. Leur action est médiée par la présence de récepteurs à la somatostatine naturellement présents au niveau des cellules adénomateuses somatotropes. Ils ont une affinité pour les sous types 2 (SSTR2) et 5 (SSTR5) qui sont majoritairement exprimés par l'adénome somatotrope respectivement à 95 et 85 % (61,62). Ils ont une action anti-sécrétoire et anti-proliférative.

La première molécule développée a été l'octreotide de demi-vie courte (120 minutes), nécessitant plusieurs injections sous cutanées par jour. Plus tard ont été développées des formes à longue durée d'action : l'octreotide-LAR (Sandostatine® LAR) et le lanreotide commercialisé sous 2 formes galéniques : autogel (AG) (Somatuline® Depot) à administrer une fois par mois en sous cutané et l'autre tous les 15 jours en intra musculaire (LP) (63). Le Pasireotide® est un analogue de la somatostatine de 2ème génération, il se lie préférentiellement aux SSTR1, SSTR2, SSTR3 et SSTR5 avec une plus haute affinité que les SSA de première génération (64,65) (figure 3).

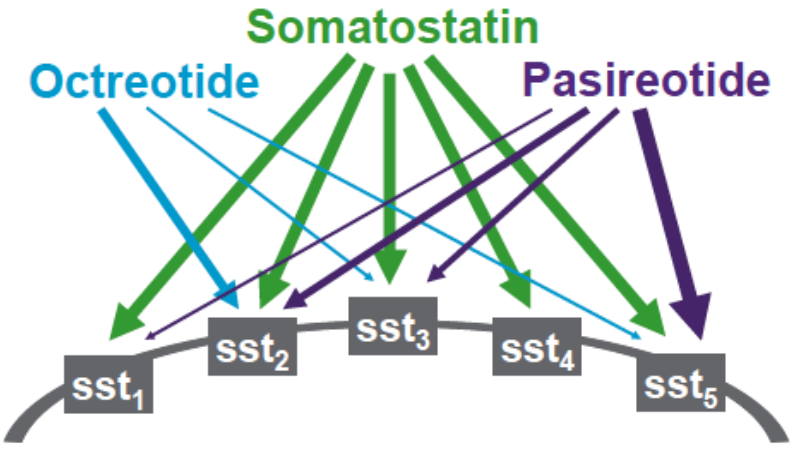

Figure 3. Affinité préférentielle des SSA pour les récepteurs de la somatostatine.

II. B. 2. Efficacité des SSA sur le contrôle hormonal et le volume tumoral

Les SSA sont le traitement médical de premier choix dans l'acromégalie en cas de:
- maladie non contrôlée après chirurgie et/ou radiothérapie,
- chirurgie refusée par le patient ou contre-indiquée,
- macro-adénome invasif difficilement accessible à une résection chirurgicale pour lequel on espère une diminution du volume tumoral (7,66,67).

II. B. 2. a. Efficacité des SSA sur le contrôle hormonal

Le traitement pré-opératoire par SSA rend plus efficace la chirurgie trans-sphénoïdale chez les patients porteurs d'un macro-adénome dans les centres hospitaliers avec une plus faible expérience chirurgicale (68). L'utilisation des SSA en pré-opératoire sur une courte durée (3 à 6 mois) renforce l'efficacité de la chirurgie chez les patients porteurs d'un macro-adénome (69–71). Mais l'évaluation précoce après la chirurgie ne permet pas de s'affranchir de l'effet rémanent des SSA surestimant leur efficacité globale. La chirurgie de « debulking » renforce le contrôle hormonal post-opératoire des patients traités par SSA (concentration de GH normalisée dans 31 % des cas avant la chirurgie versus 69 % en post-opératoire, concentration d'IGF-1 normalisée dans 42 % des cas avant la chirurgie versus 88% au décours sous lanreotide) (72–75). Plusieurs facteurs prédictifs de meilleure réponse aux SSA après la chirurgie ont été mis en évidence. L'expression de SST2-R sur la tumeur, une petite taille de la tumeur, un plus faible taux d'IGF-1 et de GH en pré-opératoire, l'hyposignal T2 de l'adénome à l'IRM et une faible teneur en granules de la tumeur sont corrélés à une meilleure réponse au traitement par SSA (76–80). L'efficacité des SSA de première génération en post-opératoire évaluée dans les études initiales est de l'ordre de 50 à 85 % (81–85) (figure 4).

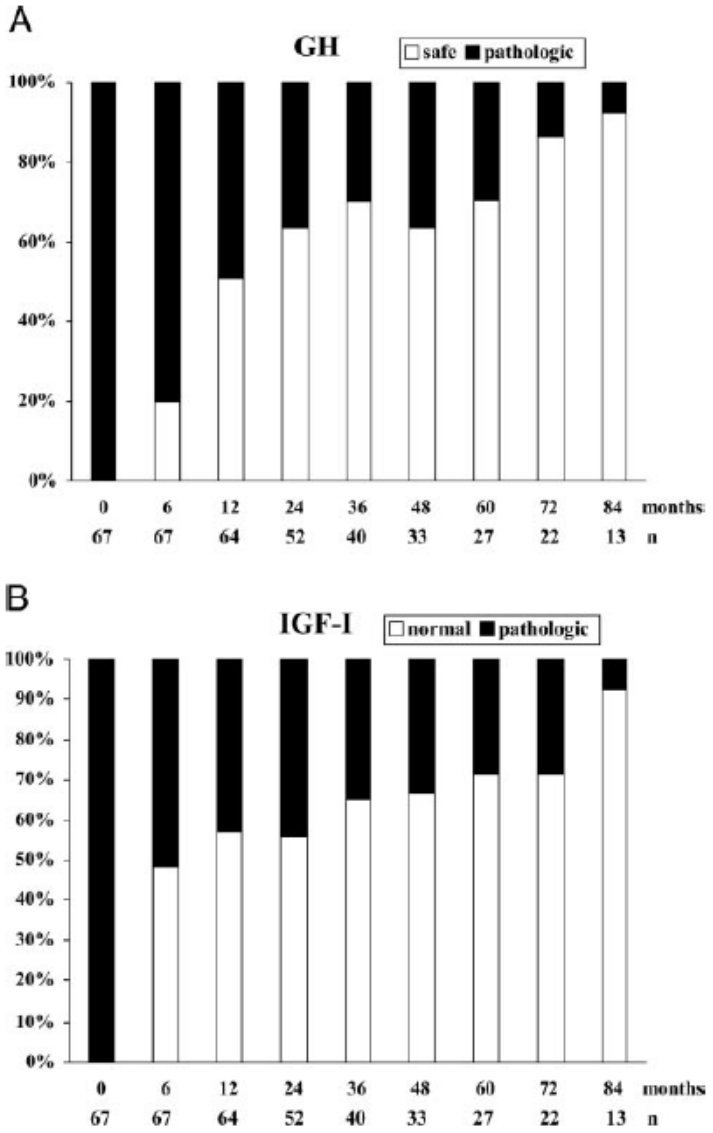

Figure 4. Normalisation des concentrations de GH et d'IGF-1 en fonction du temps chez des patients traités par SSA (*Cozzi 2006(81)*).

Ces études souffrent de biais importants surestimant l'efficacité des SSA, notamment de sélection : les patients inclus sont pré-sélectionnés comme répondeurs aux SSA ou porteurs d'une acromégalie peu sévère. *Freda et al* en 2005, mettent en évidence une corrélation entre la sélection des patients répondeurs à l'octreotide LAR et la normalisation de l'IGF-1 et la diminution du volume tumoral (86).

Un autre biais est l'absence de standardisation des critères de réponse hormonale aux SSA. En effet l'efficacité des SSA peut être surestimée si on exprime les résultats au meilleur suivi plutôt qu'à la dernière évaluation. Par ailleurs la variabilité des doses et de la durée du traitement, l'association des SSA à un autre traitement (médical, chirurgical ou radiothérapie) tendent aussi à surestimer leur efficacité (81). La méthodologie des

différentes études peut aussi être remise en cause : comme le caractère rétrospectif et ouvert, l'analyse en intention de traiter qui ne tient pas compte des patients arrêtant le traitement.

Lorsqu'on recrute tous les types de patients naïfs de tout traitement,, résistants ou non aux SSA, l'efficacité diminue à 30 % (86–89).

L'octreotide LAR montre une efficacité supérieure au lanreotide SR dans le traitement secondaire de l'acromégalie (86).

Deux études récentes montrent une supériorité du pasireotide aux SSA de première génération. *Colao et al* en 2014, montrent dans une étude randomisée une supériorité du pasireotide LAR 40 mg comparé à l'octreotide LAR (normalisation de l'IGF-1 dans respectivement 31 % versus 19 % des cas) (83) (figure 5). L'étude randomisée PAOLA chez des patients porteurs d'une acromégalie non contrôlée (GH moyenne sur 5 points > 2,5 ng/mL et IGF-1> 1,3 ULN) montre une meilleure efficacité du pasireotide LAR que l'octreotide ou le lanreotide (respectivement 20 % des patients contrôlés sous pasireotide 60mg versus aucun patient dans le groupe SSA de première génération). De plus on retrouvait une amélioration de la qualité de vie des patients sous pasireotide (65).

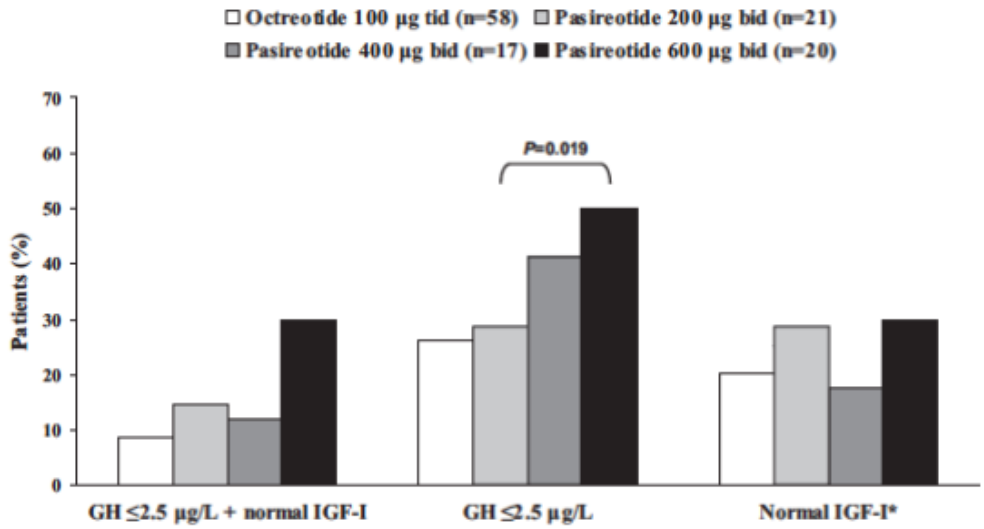

Figure 5. Efficacité du pasireotide versus octreotide sur la concentration d'IGF-1 et de GH, *Colao et al 2014 (83).*

II. B. 2. b. Efficacité des SSA sur le volume tumoral

Une diminution du volume tumoral > 20% est décrite dans 40 à 80 % des cas chez les patients porteurs d'un macroadénome (de 50 % du volume initial en moyenne) (77,86,87,89–92).

L'étude prospective multicentrique PRIMARYS a évalué la diminution du volume tumoral à l'IRM chez 89 patients naïfs de tout traitement porteurs d'un macro-adénome traités par 120mg de lanreotide AG tous les 28 jours. A 48 semaines de traitement, 63 % des patients ont présenté une diminution du volume tumoral ≥ 20 %. De plus, pour 54 % d'entre eux, cet effet était déjà visible à 3 mois (89).

Le traitement par SSA de première génération est plus efficace sur la diminution du volume tumoral chez des patients naïfs de tout traitement plutôt qu'en traitement adjuvant après chirurgie ou radiothérapie (diminution du volume tumoral dans 52 % de cas si SSA utilisés en pré-adjuvant versus 21 % en adjuvant) (77,86) (figure 6).

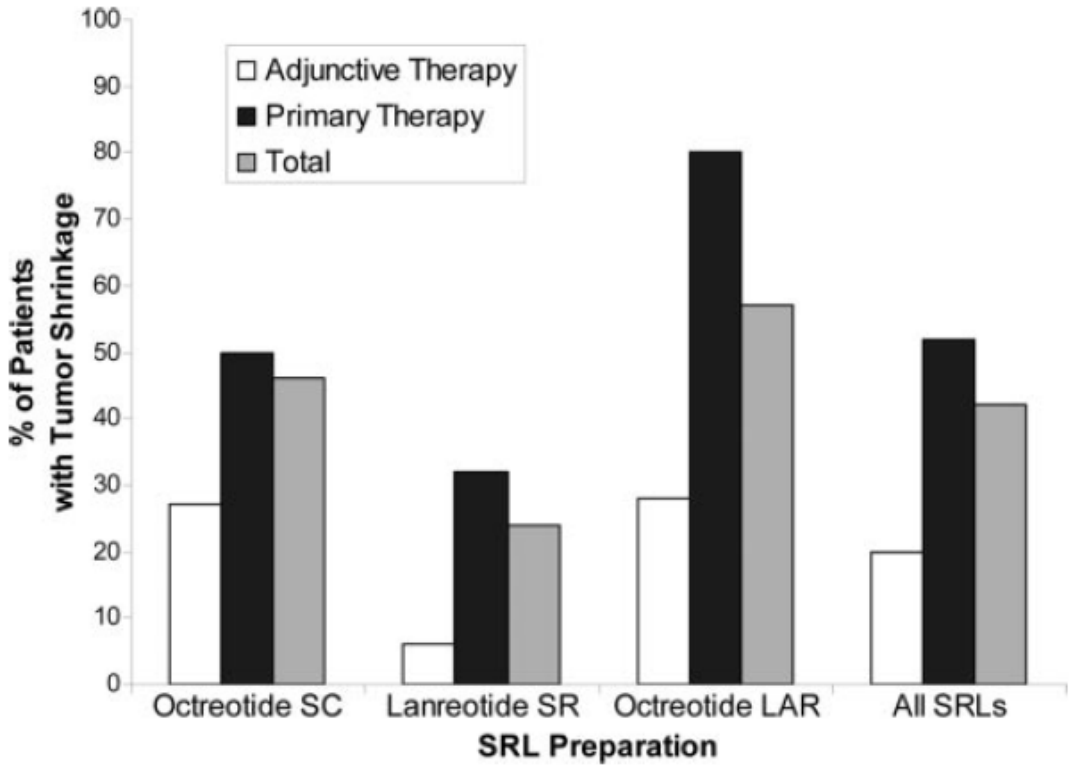

Figure 6. Action des SSA de première génération sur le volume tumoral chez des patients naïfs de tout traitement ou après chirurgie (*Bevan 2005(77)).*

L'étude PAOLA montre une diminution du volume tumoral (> 25 %) chez 18 % des patients traités par pasireotide LAR 40 mg (65).

II. B. 2. c. Efficacité des SSA à plus forte dose

Il existe peu d'études évaluant l'efficacité du traitement par SSA à forte dose. *Colao et al* en 2007, montre l'efficacité de l'octreotide LAR à 40 mg sur le contrôle hormonal dans 80 % des cas patients versus 55 % dans le groupe traité par octreotide LAR 30 mg (82). *Giustina et al* en 2009, montre le contrôle de la concentration d'IGF-1 avec octreotide LAR 60 mg chez 36 % des patients non contrôlés auparavant (93).

II. B. 3. Effets secondaires des SSA

Les effets secondaires des SSA sont dominés par les troubles digestifs : diarrhées, nausées, vomissements dans les jours suivants l'injection. Les lithiases et sludge biliaires apparaissent dans 25 % des cas et sont la plupart du temps asymptomatiques. L'incidence des cholécystites aiguës est d'environ 4 % (94).

Les traitement par SSA entraîne une diminution de la sécrétion pancréatique insulinique sans aggravation de l'équilibre glycémique du fait du contrôle de la sécrétion de GH et d'IGF-1 (38,50,81,95). Une méta-analyse concernant les effets de l'octreotide et du lanreotide sur le métabolisme glucidique montre un impact mineur de ces derniers sur l'équilibre glycémique des patients diabétiques (50).

A l'inverse, les études montrent une aggravation de l'homéostasie glucidique avec pasireotide. Dans une étude de phase III on retrouve une hyperglycémie dans 60% des cas avec le pasireotide LAR versus 25 % chez les patients traités par octreotide LAR. Dans l'étude PAOLA on comptait 30 % d'hyperglycémie versus 14 % avec l'octreotide et respectivement 25 % versus 9 % de diabète sucré secondaire (65). Le mécanisme de l'hyperglycémie secondaire au pasireotide est mal connu. Une étude a montré chez des patients sains traités par pasireotide une diminution des incrétines en plus de la diminution de l'insulino-sécretion (96).

II. C. Le pegvisomant (PEGV)

II. C. 1. Pharmacodynamie du pegvisomant

La GH est un polypeptide de 22 kDa composé de 191 acides aminés, deux ponts disulfures et quatre hélices alpha. Elle est synthétisée par l'ante-hypophyse. Elle permet la croissance et la différentiation cellulaire, et a d'autres actions notamment hyperglycémiante, anabolique et lipolytique via l'action de l'IGF-1. Physiologiquement, la GH se lie aux sites 1 et 2 de son récepteur, le GH-R situé sur la membrane plasmique, entraînant ainsi la dimérisation du domaine extra-cellulaire de ce dernier. S'en suit une transduction du signal intra-cellulaire et la synthèse des gènes du phénotype de la GH. L'affinité de la GH est élevée pour le site 1 du récepteur alors que faible pour le site 2 (97).

Le PEGV est un analogue humain de la GH qui présente une modification au niveau du 120ème acide aminé (lysine substituée en glycine) créant ainsi un antagoniste du récepteur de la GH. En effet, cette mutation empêche le changement conformationnel du 2ème site du récepteur nécessaire à la dimérisation de ce dernier et à la transduction du signal intra-cellulaire. Il bloque ainsi la sécrétion d'IGF-1 hépatique et empêche l'effet de la GH sur les tissus périphériques (figures 7A et 7B). De plus, sa pégylation (par ajout de polyéthylène glycol PEG-5000 (5kDa) entourant la protéine), augmente la taille de la molécule et donc sa demi-vie qui passe de 30 minutes à 100 heures. Cela permet aussi une diminution de la dégradation par protéolyse intra-cellulaire et de la formation d'anticorps anti GH contribuant à majorer l'efficacité du PEGV (98,99).

L'administration du PEGV se fait par voie sous-cutané, initialement à dose de 10, 15 ou 20 mg par jour et peut aller jusqu'à 30 mg par jour, mais en pratique les doses utilisées vont bien au-delà. ACROSTUDY révèle que 12 % des cliniciens n'utilisent pas le produit en injection quotidienne (16).

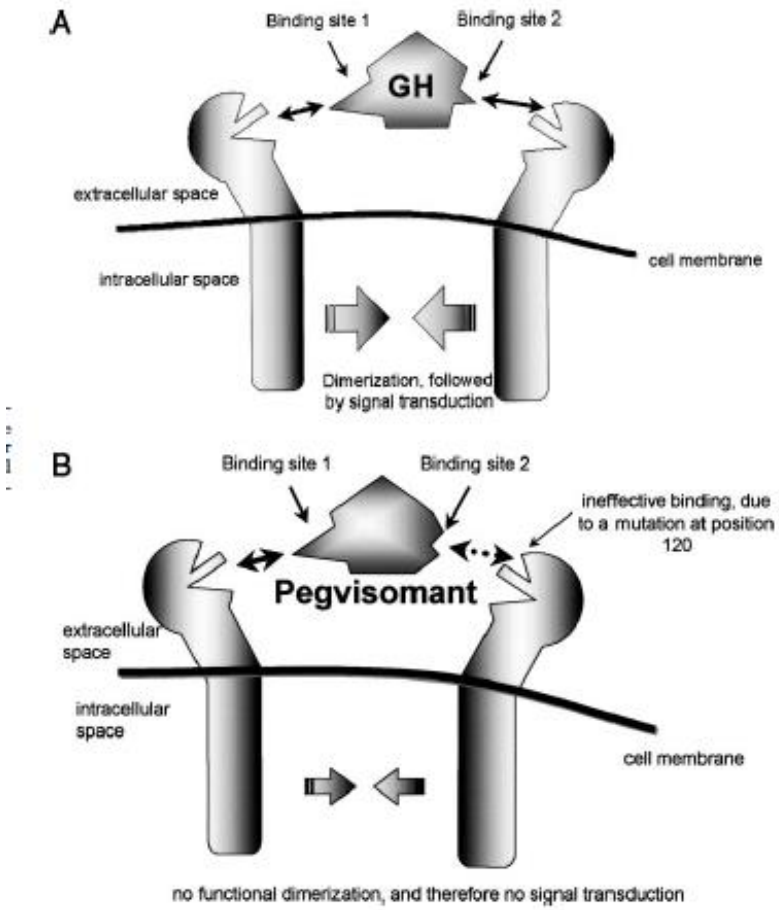

Figure 7A. Liaison de la GH aux sites 1 et 2 du GH-R : dimérisation et transduction du signal intra-cellulaire.
Figure 7B. Mécanisme d'action du PEGV : perte de la transduction du signal de la GH après antagonisation du GH-R par le PEGV empêchant sa dimérisation.

Veldhuis et al montrent en 2001 que la diminution du taux d'IGF-1 induite par le PEGV entraîne une amplification d'une part de la sécrétion pulsatile de la GH mais aussi de sa sécrétion basale par levée du feed back négatif exercé par l'IGF-1 (100). Le PEGV n'a pas d'action sur le volume tumoral et son efficacité ne se juge pas sur le taux de GH circulant mais sur celui de l'IGF-1 (97). L'IGF-1 diminue en 2 semaines après l'introduction du PEGV puis atteint un plateau après 4 semaines de traitement. Certaines études montrent que l'efficacité du PEGV est inversement corrélée au taux d'IGF-1 et que le traitement peut être débuté à plus forte dose et la titration faite plus rapidement chez les patients avec un profil acromégale plus sévère (14,101).

II. C. 2. Etudes d'efficacité du PEGV

Deux grandes études princeps montrent une efficacité du PEGV dans 90 à 97 % des cas avec en moyenne 20 mg par jour de PEGV chez des patients non contrôlés par SSA (14,15) (figures 8 et 9).

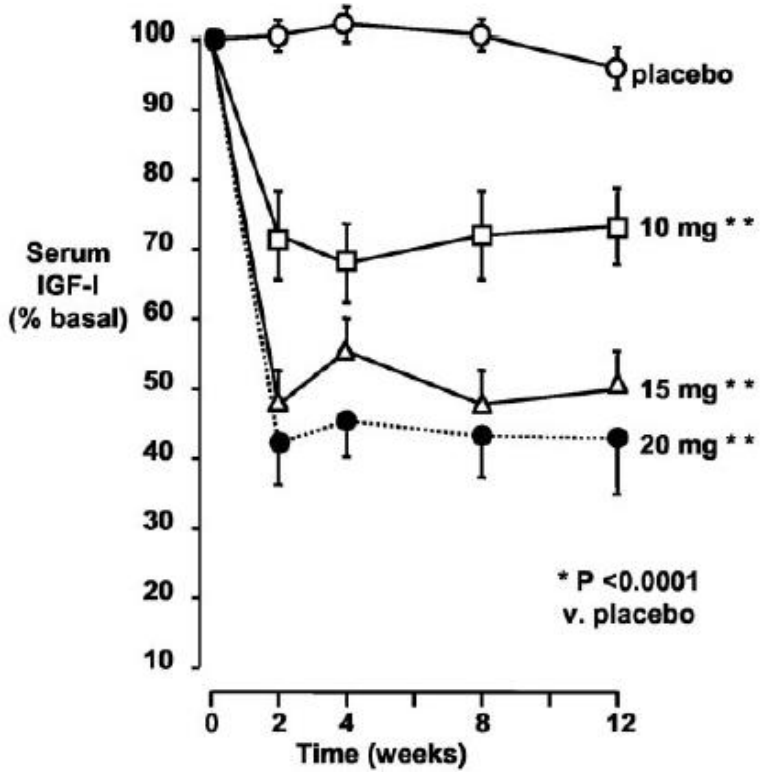

Figure 8. Efficacité du PEGV versus placebo sur le taux d'IGF-1 en fonction du temps (*Trainer 2000* (14)).

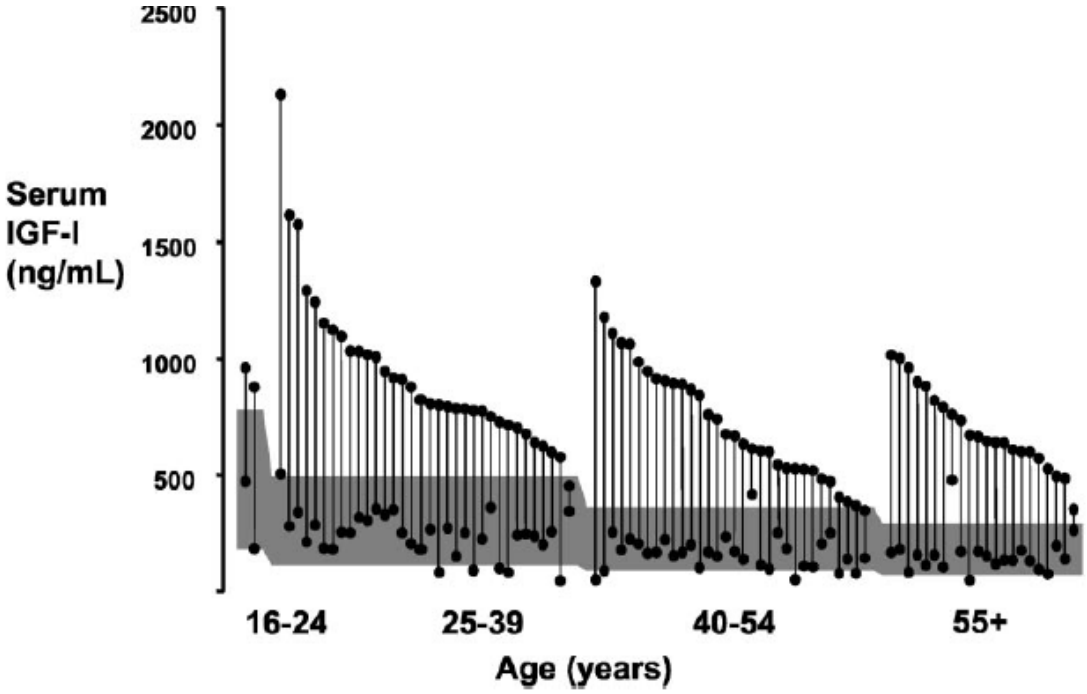

Figure 9. Efficacité du PEGV après 12 mois de traitement sur la concentration d'IGF-1 en fonction de la tranche normale pour l'âge (*Van Der Lely 2001* (15)).

Secondairement les études réalisées telles que ACROSTUDY ou GPOS sont plus décevantes retrouvant une efficacité moindre du PEGV dans 60 à 70 % des cas (17,20). Ceci témoigne des difficultés de la pratique clinique de « la vraie vie » c'est à dire les difficultés d'observance et de titration adaptée du PEGV. En effet la dose de PEGV administrée est d'environ 140 mg par semaine dans les études princeps (14,15), contre 100 mg par semaine dans les études observationnelles (17,20).

Par ailleurs la méthodologie des études observationnelles ou rétrospectives n'est pas adaptée pour rechercher l'efficacité maximale du PEGV après titration chez les patients présentant une acromégalie plus sévère.

Les études plus récentes montrent une efficacité du PEGV comparable aux études princeps dans 90 à 95 % des cas avec des doses équivalentes (102,103).

II. C. 3. Etudes de sécurité

Les effets secondaires les plus communément décrits dans la littérature sont les perturbations du bilan hépatique et les réactions au point d'injection. L'augmentation de taille de la tumeur arbitrairement définie par une augmentation ≥ 20 ou 25 % de taille survient dans de rares cas.

II. C. 3. a. Effet du PEGV sur le volume tumoral

La première description de croissance de la tumeur chez un patient traité par PEGV date de 2001 (15). Les auteurs attribuaient cette augmentation de taille à l'histoire naturelle de la tumeur, mais devant le petit effectif de l'étude et sa durée limitée il était nécessaire de poursuivre les études de sécurité.

Les études suivantes ont visé à rassurer l'utilisateur sur ce traitement. *Colao et al* en 2006 montre qu'il n'y a pas d'association entre la croissance de la tumeur et le taux de GH circulant (104). L'augmentation du volume tumoral chez les patients traités par PEGV surviendrait dans environ 0,3 à 6,7 % des cas et cela de manière précoce après l'introduction du PEGV (16,17,105–108). Il semble que cela soit plus lié à un effet rebond après arrêt du traitement par SSA et que cela précède la mise en route du PEGV (104,109). L'absence de radiothérapie au préalable à la mise en place du PEGV considérée comme un facteur favorisant de croissance de la taille de la tumeur est plus discuté selon les études (17,108,110). Une autre hypothèse est proposée comme la levée du feed-back négatif de l'IGF-1 sur la GH-RH entraînant une hyperplasie réactionnelle des cellules somatotropes. Il pourrait même y avoir un effet direct du PEGV sur la tumeur ce qui est moins bien connu (111). L'hypothèse la plus vraisemblable est celle qu'il existe aussi des adénomes dits agressifs (1 à 3 % des cas) qui ont une histoire spontanée de croissance tumorale indépendamment du traitement (104,105,110). Néanmoins l'augmentation du volume tumoral reste exceptionnelle. Une surveillance radiologique après introduction du PEGV est toutefois recommandée (112).

II. C. 3. b. Complications hépatiques

Les différentes études de sécurité rapportent une élévation des transaminases au cours du traitement par PEGV. Le mécanisme peut être de deux types : premièrement une cytolyse associée à une cholestase dans le cadre d'une pathologie biliaire. Cela peut être favorisé après arrêt du traitement par SSA entraînant une reprise de la motilité biliaire. Deuxièmement, la cytolyse peut être secondaire à une hépatite d'origine médicamenteuse (110).

Une étude a montré l'augmentation de l'incidence des anomalies du bilan hépatique chez les patients traités par PEGV porteurs d'un polymorphisme UGT1A1*28 associé au Syndrome de Gilbert (113).

L'élévation des transaminases survient dans 5 à 8 % des cas, la plupart du temps la première année de traitement. Il semblerait qu'elle soit modérée et transitoire et non dose dépendante (16,17,99,102,114). Sa prévalence est 2 à 3 fois plus fréquente chez les patients traités par bithérapie PEGV + SSA (16,17,19,24,27,29,104,114–117).

Ces études suggèrent un monitoring du bilan hépatique chez les patients traités par PEGV: à savoir un bilan hépatique mensuel durant les 6 premiers mois de traitements, puis trimestriel durant 6 mois, puis semestriel à partir de la première année. Il est conseillé que face à une élévation des transaminases > 5 fois la normale ou > 3 fois la normale associée à une élévation de la bilirubine conjuguée, le PEGV doive être arrêté. Devant une cytolyse inférieure à 3 fois la normale, le traitement peut être poursuivi avec une surveillance rapprochée du bilan hépatique 1 fois par semaine (16,17,110,112).

II. C. 3. c. Lipodystrophies

C'est l'effet secondaire le plus fréquemment rapporté avec l'élévation des transaminases. Il survient dans 3 à 15 % des cas (17,20,105,118). Il est en rapport avec l'effet anti-lipolytique du PEGV. Un changement fréquent des sites d'injection permet de palier à cet effet.

II. C. 3. d. Equilibre glycémique

Il a été montré une amélioration de la GAJ, de l'insulino-secrétion après switch d'un traitement par SSA pour du PEGV (25,119). Cet effet est dû à la diminution de la production d'IGF-1 hépatique. Il est décrit une amélioration du contrôle de l'HbA1c chez les patients acromégales diabétiques ou non, après arrêt du traitement par SSA remplacé par du PEGV (52) (figures 10 et 11).

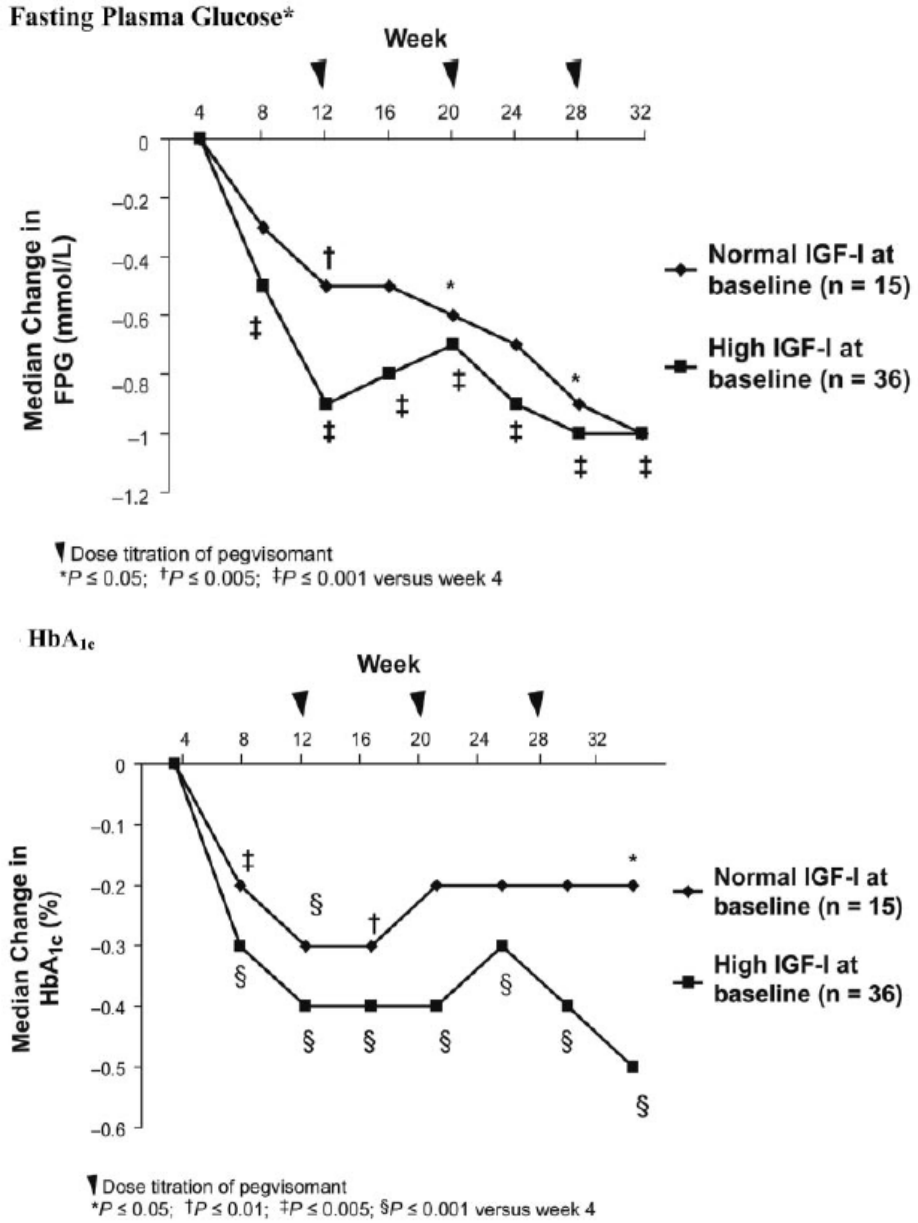

Figure 10. Evolution de la GAJ (mmol/L) et de l'HbA1c (%) en fonction de la concentration d'IGF-1 après introduction du PEGV (*Barkan 2005 (52)).*

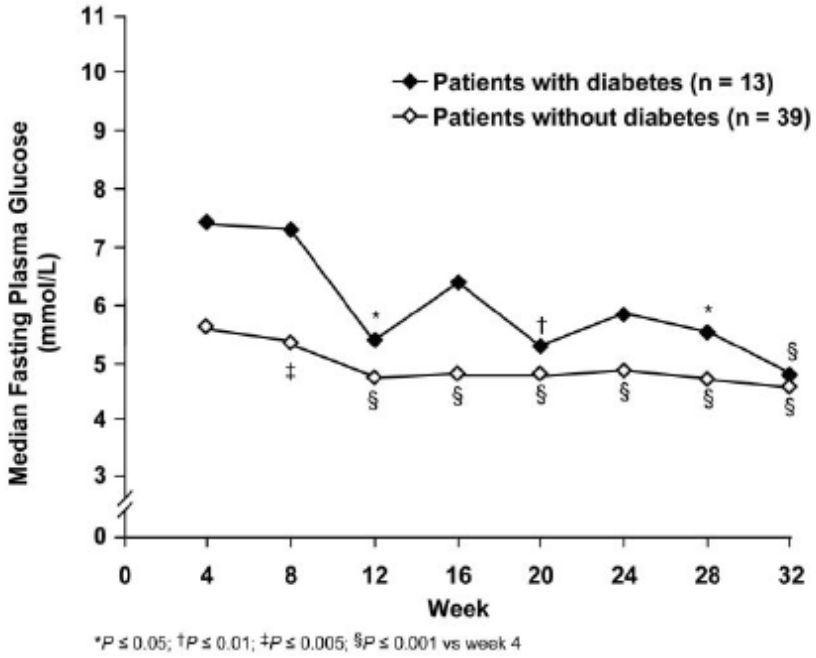

Figure 11. Evolution de la glycémie veineuse médiane (mmol/L) au cours du temps chez les patients traités par PEGV diabétiques ou non (*Barkan et al 2005 (52)).*

II. D. Etudes d'association entre analogues de la somatostatine et antagoniste des récepteurs de la GH.

Les recommandations actuelles conseillent l'ajout de PEGV chez les patients résistants partiellement au traitement par SSA (13). Les avantages à cette association sont d'une part la diminution des doses de PEGV et d'autre part une action sur le volume tumoral en maintenant le traitement par SSA (19,22,24,26,27,110).

Au niveau moléculaire, il existe un effet complémentaire de cette association de traitement. En effet, les SSA augmentent la concentration sérique de PEGV de 20 %, expliquant la diminution des doses de ce dernier (21). Le mécanisme exact est inconnu. Par ailleurs, la concentration sérique de GH diminue lorsque le PEGV est associé aux SSA témoignant de l'effet antagonisant des SSA sur l'élévation de la GH induite par le PEGV (21,22) (figure 12).

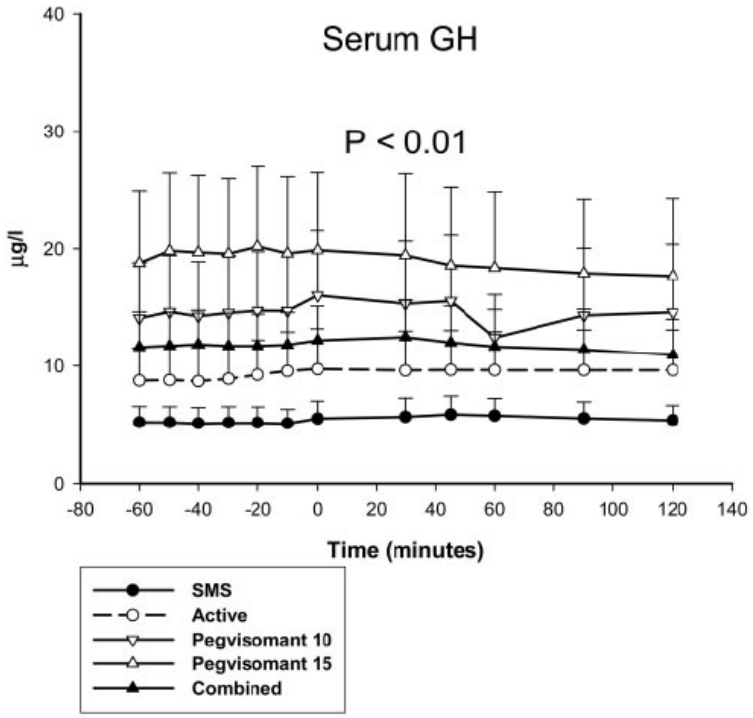

Figure 12. Evolution de la concentration sérique de GH (µg/L) sous SSA, PEGV et association PEGV + SSA (*Jorgensen 2005 (21)*)

La réduction des coûts de traitement est un autre bénéfice à l'heure où les dépenses de santé publique doivent être revues à la baisse. Ainsi la première étude d'association en 2005 a évalué une économie de 58 000 euros par an chez les patients traités par bithérapie PEGV + SSA en réduisant le nombre d'injection de PEGV (19).

Il n'y a pas de données actuelles sur l'efficacité de cette association de traitement avant la chirurgie, mais plusieurs études récentes prouvent leur efficacité comme traitement adjuvant (19,22,24,26,27,110).

Comme nous l'avons rappelé précédemment l'efficacité du PEGV en monothérapie est de l'ordre de 90 % lorsque ce dernier est correctement titré (14,15).

Peu d'études ont évalué l'efficacité et la tolérance de l'association PEGV + SSA chez des patients non contrôlés par SSA à dose maximale, les résultats sont comparables à ceux du PEGV en monothérapie avec des doses variables (19,22,24,26,27,110).

II. D. 1. Etudes d'efficacité de l'association analogues de la somatostatine et antagoniste du récepteur de la GH.

II. D. 1. a. Contrôle hormonal et diminution des doses de PEGV

La première étude prospective évaluant l'efficacité de l'association PEGV + SSA chez 19 patients acromégales non contrôlés par SSA à dose maximale montre une efficacité de 95 % après 42 semaines de traitement à dose médiane de 60 mg de PEGV en 1 injection hebdomadaire (40-80) (19). Cette étude montre d'une part une efficacité comparable à celle du PEGV en monothérapie (14,15), et d'autre part une diminution des doses de PEGV lorsqu'il est associé aux SSA. Pour mémoire, les études princeps ont montré l'efficacité du PEGV en monothérapie avec des doses moyenne de 20 mg par jour (14,15).

Les études suivantes viendront confirmer l'efficacité de l'association PEGV + SSA dans plus de 90 % des cas ainsi que la diminution des doses de PEGV (le plus souvent en une ou deux injections hebdomadaires (21,22,24,26,29).

Une équipe néerlandaise a montré dans une large étude prospective de 141 patients menée sur une médiane de 4,9 ans traités à dose maximale de SSA (lanreotide 120 mg ou sandostatine LAR 30 mg), un contrôle hormonal chez 97 % des patients (défini par l'IGF-1 la plus basse) après ajout de PEGV à dose médiane de 80 mg par semaine (60-120 mg) (29) (figure 13).

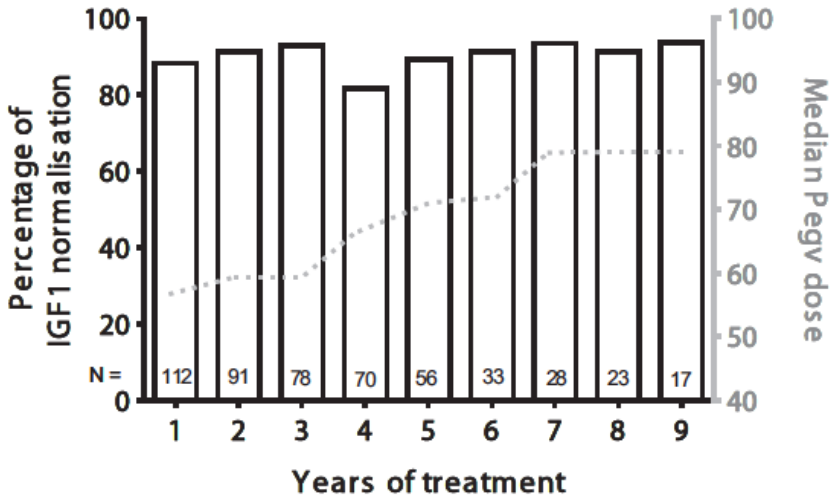

Figure 13. Efficacité de l'association PEGV + SSA sur la concentration d'IGF-1 en fonction du temps et de la dose médiane hebdomadaire de PEGV (*Neggers 2014(29)*)

Certaines études montrent une moins bonne efficacité de l'association PEGV + SSA en comparaison au PEGV en monothérapie (16,28,116). Ces études souffrent de certains biais méthodologiques notamment concernant la sélection des patients. Dans une étude rétrospective italienne, l'association PEGV + SSA a montré une efficacité sur le contrôle hormonal de l'ordre de 55 %. Mais les patients du groupe traité par PEGV + SSA présentaient une acromégalie plus sévère que ceux traités par PEGV en monothérapie (respectivement IGF-1 moyenne à 906 µg/L versus 723 µg/L). Les doses de PEGV étaient similaires entre les deux groupes témoignant d'un défaut de titration (28). Le registre observationnel ACROSTUDY n'a pas montré de meilleure efficacité chez les 23 % de patients traités par l'association PEGV + SSA par rapport au groupe traité par PEGV en monothérapie. La dose de PEGV dans chaque groupe n'était pas précisée (20) (figure 14).

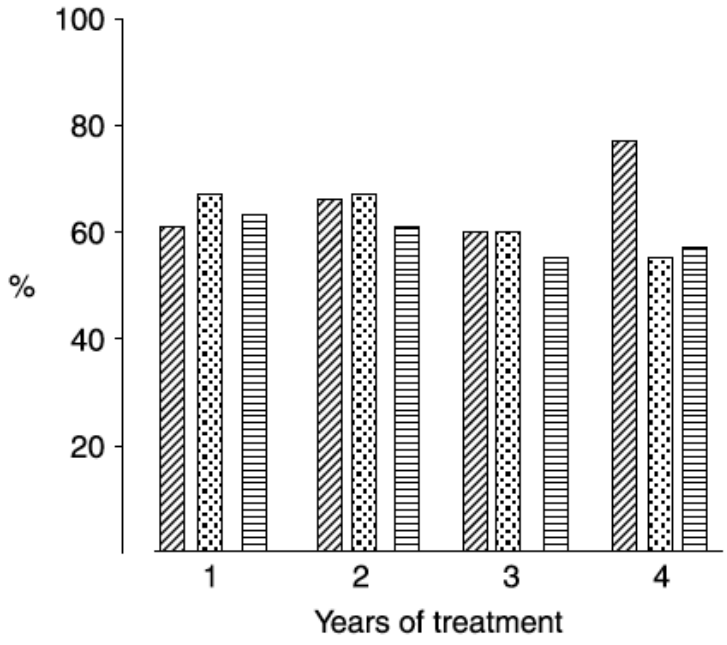

Figure 14. Pourcentage de patients ayant normalisé leur IGF-1 en fonction du temps dans chaque groupe de patients traité par PEGV en monothérapie ▨, PEGV + agoniste dopaminergique ⁙ et PEGV + SSA ≣ (*ACROSTUDY(20)).*

Une autre étude, comparant l'efficacité du PEGV + SSA au PEGV en monothérapie chez 56 patients acromégales non contrôlés (IGF-1 ≥ 1,3 fois la normale) pendant 40 semaines, n'a pas montré de meilleure efficacité de l'association de traitement. On observait 62 % d'efficacité dans le groupe PEGV + SSA versus 56 % dans le groupe traité par PEGV en

monothérapie. La dose médiane de PEGV était plus élevée dans le groupe traité par PEGV en monothérapie (20 mg par jour versus 15 mg). Ces résultats sont limités par le fait que la trousse de dosage de l'IGF-1 a changé au cours de l'étude (116).

II. D. 1. b. Amélioration de la qualité de vie

Une étude prospective néerlandaise a évalué la qualité de vie (questionnaire AcroQol) et les symptômes cliniques (questionnaire PASQ évaluant les symptômes suivants : sueurs, asthénie, infiltration des tissus mous, céphalées, arthralgies, élargissement des extrémités) dans une cohorte de patients acromégales. Cette étude a montré une amélioration significative de la qualité de vie et des symptômes de l'acromégalie chez les patients traités par PEGV + SSA malgré l'absence d'amélioration significative de l'IGF-1 (23). Ces résultats rapportent la notion d'effet « extra-hépatique » du PEGV. Ce dernier va agir directement au niveau des sites extra-hépatiques cibles de la GH. L'antagonisation du GH-R permet l'amélioration de la qualité de vie des patients. Cet effet est complémentaire de celui des SSA.

II. D. 1. c. Action sur le métabolisme glucidique

L'ajout de PEGV au traitement par SSA permet une amélioration de l'insulino-résistance mais pas de l'équilibre glycémique (21) (figure 15).

.

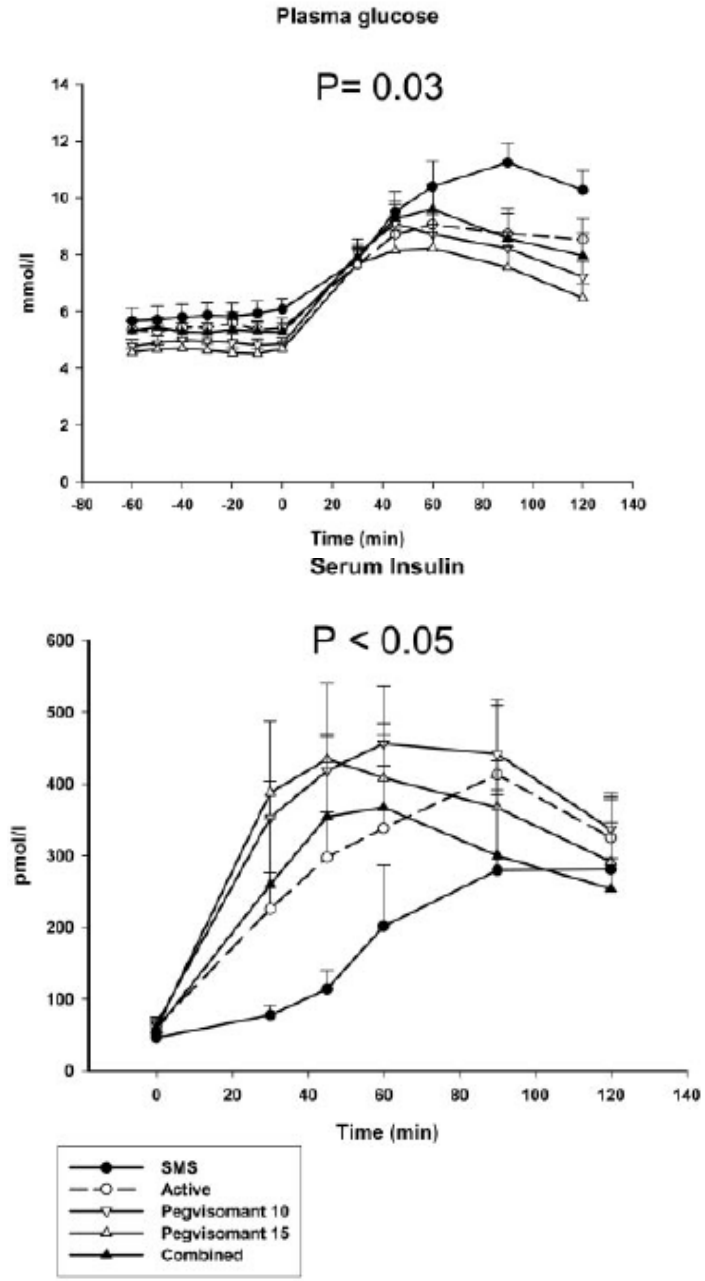

Figure 15. Evolution de la glycémie (mmol/L) et de l'insulinémie (pmol/L) au cours du temps sous SSA, PEGV et association PEGV + SSA (*Jorgensen 2005* (21)).

Une étude réalisée dans une population de patients diabétiques résistants aux SSA, traités par PEGV + SSA montrait une amélioration de la glycémie au test HGPO ainsi que de l'insulinémie au cours de cette association de traitement. Par contre, il n'y avait pas d'amélioration de la glycémie à jeun ni de l'HbA1c, du HOMA-IR ni du HOMA-β. Chez les patients intolérants au glucose, il n'a pas été démontré d'amélioration de la glycémie à jeun. Chez des patients partiellement résistants au traitement par SSA (défini par une diminution de la concentration d'IGF-1 restant au-delà de la normale pour l'âge et le sexe avec une dose maximale de SSA), il n'y a pas d'intérêt à associer un traitement par PEGV dans le but d'équilibrer un diabète ou une intolérance au glucose (120) (figure 16).

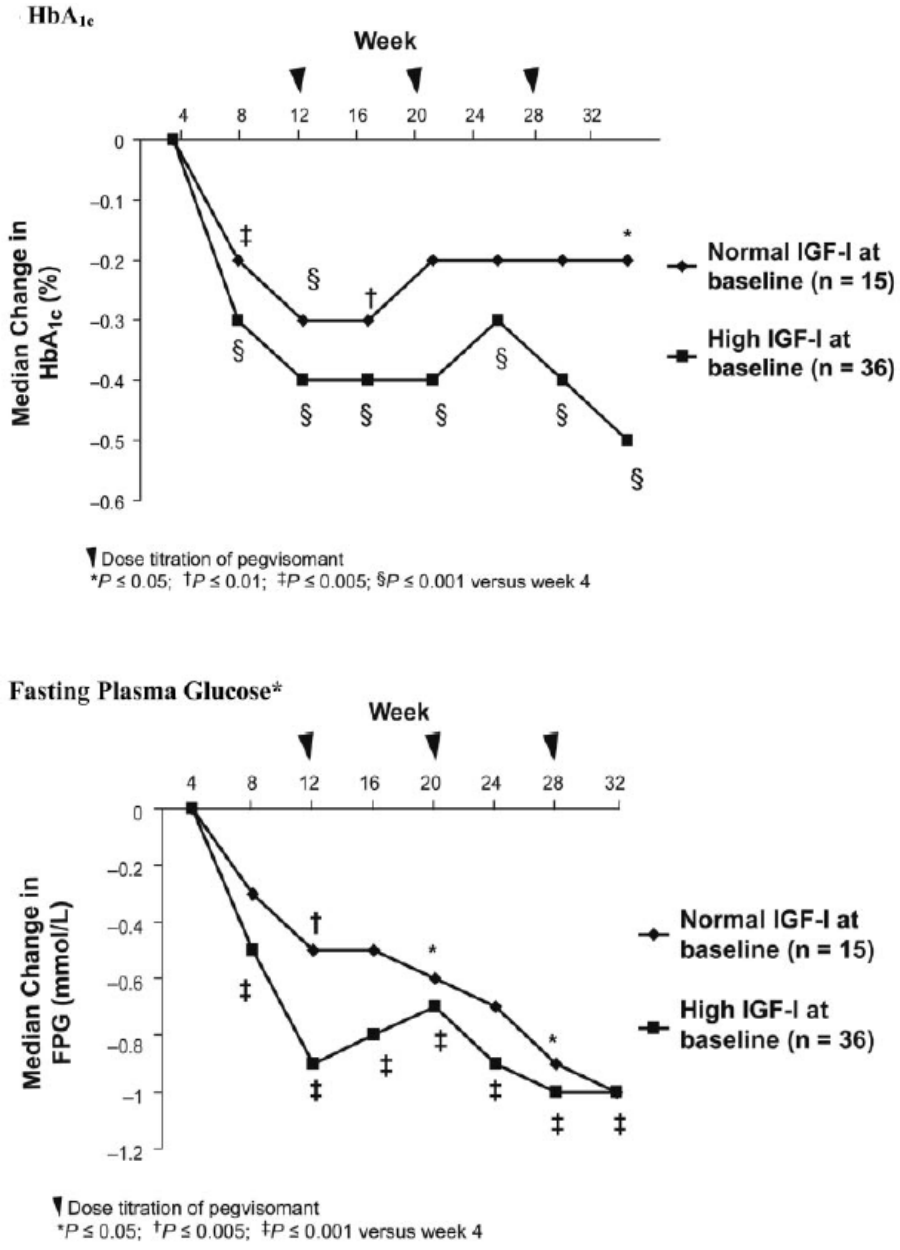

Figure 16. Evolution de l'insulinémie (pmol/L) et de la glycémie veineuse (mmol/L) médianes au cours du temps chez les patients traités par l'association PEGV + SSA en fonction de la concentration d'IGF-1 basale (ULN) (120)).

II. D. 2. Etudes de sécurité

II. D. 2. a. Action sur le volume tumoral

Les études d'association sont rassurantes sur la progression de la taille de l'adénome qui reste exceptionnelle au cours de l'association PEGV + SSA (19,21,22,24,26, 27,29,113,118). Deux études rapportent même une diminution de la taille de la tumeur (>20 %) dans 12 à 16 % des cas chez des patients traités ou non par radiothérapie au préalable (22,24). Une surveillance radiologique attentive est tout de même recommandée (7,13).

II. D. 2. b. Action sur les transaminases

Les perturbations du bilan hépatique sont plus fréquentes lors de l'association PEGV + SSA. Celles-ci surviennent dans 11 à 38 % des cas, et ce de manière précoce dans la première année après l'introduction du PEGV. La plupart du temps elles sont transitoires et ne nécessitent pas l'arrêt du traitement (19,21,24,26–29). *Neggers et al* en 2014 (29), ne retrouve pas d'augmentation de prévalence des anomalies du bilan hépatique en cas de polymorphisme UGT1A1*28 associé au syndrome de Gilbert chez les patients traités par PEGV augmentent (113).
Une corrélation entre la survenue d'une perturbation du bilan hépatique et la présence d'un diabète a été démontrée dans certaines études. Cette corrélation est expliquée par la plus forte prévalence de stéatopathie métabolique associée au diabète, suggérant de contrôler de près ces patients (22,29).

L'objectif principal de cette étude est d'évaluer l'efficacité et la sécurité de l'association de traitement PEGV + SSA à long terme dans la vraie vie, dans une population de patients acromégales non contrôlés par les SSA opérés ou non. Nous allons par ailleurs nous intéresser à l'impact de cette association de traitement sur les complications clinique et métabolique de l'acromégalie.

III. Etude de patients

A. Patients et méthodes

Nous avons réalisé une étude rétrospective, monocentrique, des données collectées au CHU de Bordeaux depuis la première étude d'association du PEGV et des SSA en 2005 (19). Les critères d'inclusions dans l'étude étaient : une acromégalie active (une moyenne de GH > 1ng/mL et une IGF-1 supérieure à la normale (en fonction des normes pour l'âge), un traitement par PEGV associé aux SSA de première ou de deuxième génération. Les patients étaient traités par SSA (sandostatine 30 mg tous les 28 jours, lanreotide 120 mg tous les 28 jours ou pasireotide LAR 40 mg tous les 28 jours).

B. Données analysées

Nous avons réalisé un recueil des données lors des étapes suivantes : au diagnostic de la maladie, éventuellement après traitement par SSA pré-opératoire, en moyenne 12 semaines après la chirurgie, après traitement par SSA post-opératoire et avant l'introduction du PEGV permettant d'apprécier les résultats conjugués des SSA et de la chirurgie, au meilleur suivi sous PEGV et SSA, et au dernier suivi sous PEGV + SSA (schéma 1).

Schéma 1. Séquences thérapeutiques évaluées au cours de l'étude.

L'évaluation clinique comporte la cotation des symptômes de l'acromégalie à savoir : céphalées, asthénie, sueurs, gonflement des parties molles, arthralgies. Chaque item est coté selon une échelle de 0 à 3, soit 0 = absence, 1 = occasionnel, 2 = modéré et 3 = intense. Si l'item n'était pas décrit on cotait 0. Sur le plan clinique la tension artérielle est évaluée en mmHg, la présence ou non d'un syndrome d'apnées du sommeil est notée. La présence d'une hypertension artérielle systolique ou diastolique traitée ou non, d'un syndrome d'apnée du sommeil. La puissance du traitement anti-hypertenseur est évaluée selon le daily drug dose (DDD). On relevait la taille de l'adénome sur son plus grand axe, à l'IRM hypophysaire réalisée à chaque étape : au diagnostic après traitement par SSA

pré-opératoire, après chirurgie, après traitement par SSA en post-opératoire, avant l'introduction du PEGV, autour du meilleur suivi et au dernier suivi sous PEGV + SSA. Biologiquement nous avons relevé : l'IGF-1 exprimée en fonction de la limite superieure de la normale (ULN) selon l'âge et le sexe du patient (dosage immunologique par chimiluminescence de type sandwich avec un automate de la gamme LAISON@) et la GH exprimée en ng/mL (dosage immunologique sandwich par immunoluminométrie, automate LAISON@) avant l'introduction du PEGV. Sur le plan métabolique nous avons relevé la glycémie à jeun et l'hémoglobine glycosylée (HbA1c), les résultats du bilan lipidique. Un diabète, une hypercholestérolémie et une hypertriglycéridémie sont définis respectivement par une glycémie > 1,26 g/L, un LDL cholestérol au-delà de l'objectif indexé aux facteurs de risque cardio-vasculaire, et des triglycérides > 1,5 g/L. Nous avons relevé aussi les valeur des transaminases à chaque temps de l'évaluation rétrospective: alanine-aminotransférase, (ALAT) et aspartate aminotransférase, (ASAT), gamma-glutamyltransférase (GGT), phosphatases alcalines (PAL). Après introduction du PEGV, l'efficacité du traitement est évaluée selon l'IGF-1 la plus basse, c'est à dire au meilleur suivi et selon la dernière IGF-1 relevée, c'est à dire au dernier suivi. La dose de PEGV est exprimée en milligrammes (mg) par semaine. Le delta de variation est exprimé en pourcentage. La tolérance du traitement est évaluée selon les troubles digestifs, les effets secondaires au niveau du site d'injection, l'augmentation du volume tumoral à l'IRM hypophysaire (selon le plus grand axe) et une perturbation du bilan hépatique biologique définie par ASAT et/ou des ALAT à au moins 3 fois la normale. On note le grade de sévérité des effets secondaire: 1 (léger) à 5 (décès).

C. Analyse statistique

Les données appariées étaient analysées selon le logiciel GraphPad Prism version 6 pour MacOS. Après une étude de normalité de la distribution des valeurs, les données numériques ont été analysées de manière appropriée par test de Student, Wilcoxon ou analyse de variance paramétrique et non paramétrique pour données répétées avec comparaisons *post hoc*. La recherche de corrélation était réalisée selon le test de Spearman si les données n'étaient pas paramétriques ou le test de Pearson lorsque les données étaient paramétriques. La significativité statistique était atteinte avec des valeurs de $p < 0,05$. Les données sont exprimées en moyenne ± SEM.

IV. Résultats

Un total de 29 patients (21 femmes, 8 hommes, moyenne d'âge 47 ± 14 ans (26-71)) présentant une acromégalie non contrôlée (IGF-1 > ULN) après traitement par SSA ont reçu l'association de traitement PEGV et SSA entre 2005 et 2016. Deux patients (7 %) étaient porteurs d'un microadénome de grade 1 et 27 patients (93 %) d'un macro-adénome de grade 2 (1), et de grade 4 (26). Dans cette population:

- 7 patients (24%) ont été traités par SSA au diagnostic de l'acromégalie et non opérés avant l'introduction de la bithérapie (groupe 1),
- 8 patients (28%) ont été opérés d'emblée au diagnostic de l'acromégalie, puis traités par SSA du fait d'un échec de la chirurgie (groupe 2),
- 14 patients (48%) ont été traités par SSA puis opérés par chirurgie trans-sphénoïdale (groupe 3) (schémas 2 et 3).

Par ailleurs, 10 patients (34%) ont été traités par radiothérapie, chez 4 patients 7 ± 3 mois (3-10) avant l'introduction du PEGV et chez 6 patients 10 ± 5 mois après (3-34).

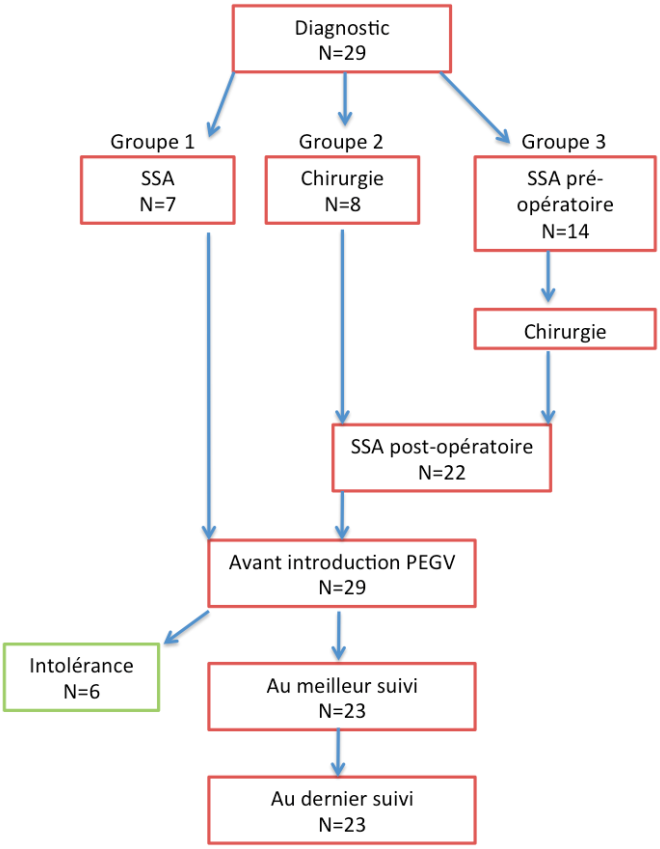

Schéma 2. Flow chart séquence thérapeutique au sein de la cohorte.

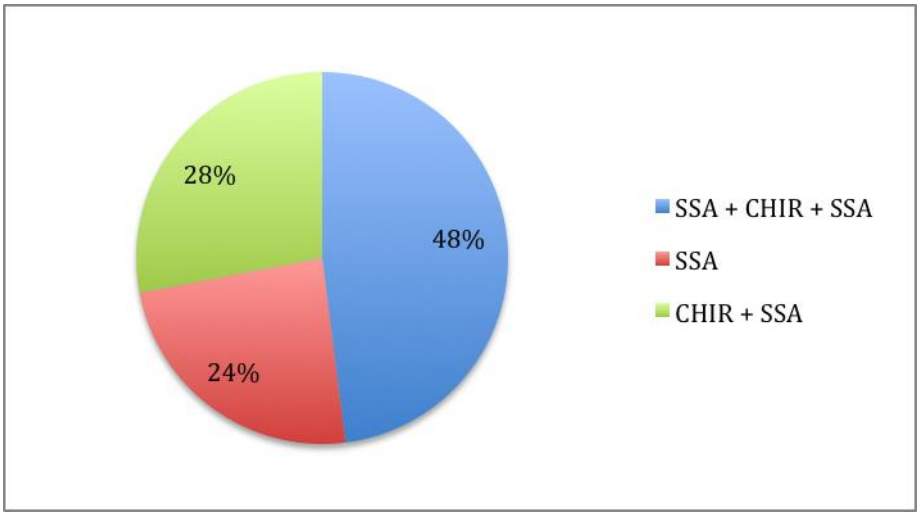

Schéma 3. Séquence thérapeutique au sein de la cohorte avant l'introduction du PEGV (n= 29).

Dans notre cohorte, l'élévation de l'IGF-1 au diagnostic de l'acromégalie est à 3,4 ± 0,2 ULN (1,1-6,3). Pour 2 patients (8%) l'IGF-1 est entre 1 et 2 ULN, pour 21 patients (73%) entre 2 et 4 ULN et pour 6 patients (19%) > 4 ULN (schéma 4). L'élévation de la GH au diagnostic est à 35 ± 36 ng/mL (3-115), pour 4 patients (14 %) la GH était entre 2,5 et 5 ng/mL et pour 7 patients (24 %) entre 2 et 5 ng/mL et pour 18 patients (62 %) > 10 ng/mL (schéma 4).

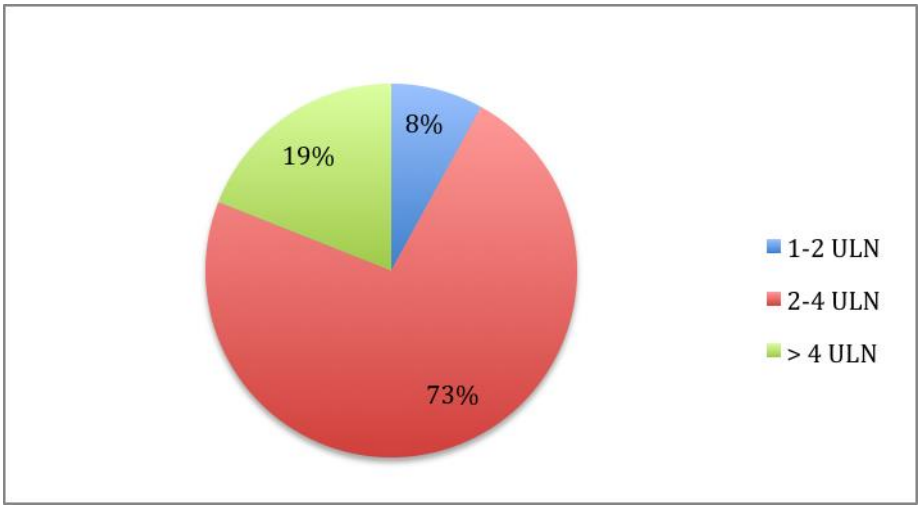

Schéma 4. Répartition de la concentration d'IGF-1 (ULN) de la cohorte au diagnostic de l'acromégalie.

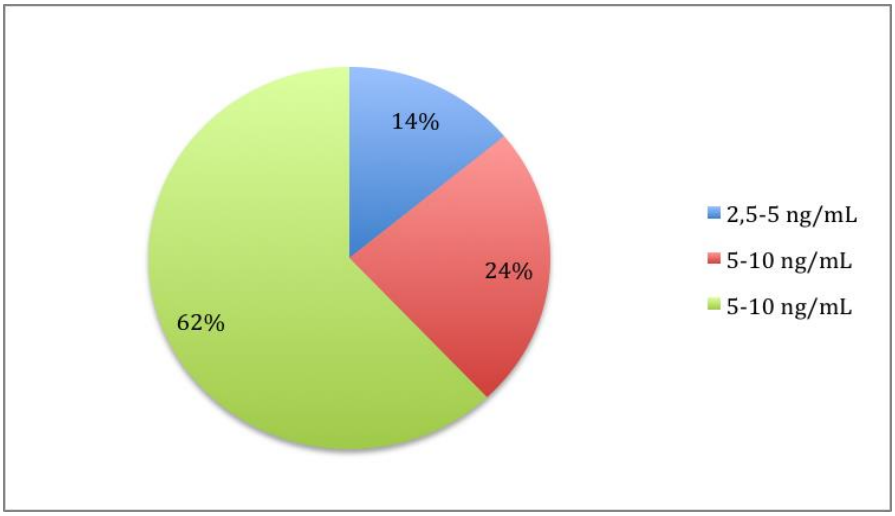

Schéma 5. Répartition de la concentration de la GH (ng/mL) de la cohorte au diagnostic de l'acromégalie.

Les caractéristiques des patients sont décrites dans le tableau 1 ci-dessous.

Caractéristiques des patients	N=29
Age (années, moyenne ± SEM)	47 ± 14
Sexe (% male)	28
IGF-1 (ULN, moyenne ± SEM**)**	
Au diagnostic	3,4 ± 0,2
1-2 ULN (%)	8
2-4 ULN (%)	73
> 4 ULN (%)	19
A l'introduction du PEGV	1,9 ± 0,2
1-2 ULN (%)	66
2-4 ULN (%)	31
> 4 ULN (%)	3
GH (ng/m, moyenne ± SEM**)**	
Au diagnostic de l'acromégalie	38,3 ± 7,9
< 2,5 ng/mL (%)	0
2,5-5 ng/mL (%)	14
5-10 ng/mL (%)	24
> 10 ng/mL (%)	62
A l'introduction PEGV	9,8 ± 4,9
< 2,5 ng/mL (%)	35
2,5-5 ng/mL (%)	24
5-10 ng/mL (%)	14
> 10 ng/mL (%)	17
Chirurgie (%)	76
Radiothérapie (%)	34
SSA %	
Lanreotide	42
Octreotide	55
Pasireotide	3
Diabétique %	43
HTA %	24
Dyslipidémie %	14

IV. A. Evaluation de l'efficacité des traitements sur le contrôle hormonal

IV. A. 1. Contrôle hormonal avant introduction du pegvisomant

IV. A. 1. a. Contrôle de l'IGF-1 avant introduction du pegvisomant

Dans la cohorte, l'IGF-1 au diagnostic de l'acromégalie est à 3,4 ± 0,2 ULN (1,1-6,3) et la GH à 35 ± 36 ng/mL (3-115).

Au diagnostic de l'acromégalie, 21 patients (76 %) naïfs de tout traitement reçoivent un traitement par SSA. Après 10 ± 6 mois de traitement, 14 d'entre eux sont opérés. Les 7 autres patients non opérés, sont traités par SSA durant 12 ± 2 mois (5-21) jusqu'à l'introduction du PEGV.

Dans cette population de patients naïfs de tout traitement (groupes 1 + 3, n= 21), après 11 ± 6 mois de traitement par SSA, l'IGF-1 diminue significativement de 3,7 ± 0,2 à 2,7 ± 0,3 ULN (p= 0,0001), soit une réduction de 28 ± 6% par rapport au diagnostic de l'acromégalie (Figure 1). Mais aucun patient ne normalise l'IGF-1 (cf infra).

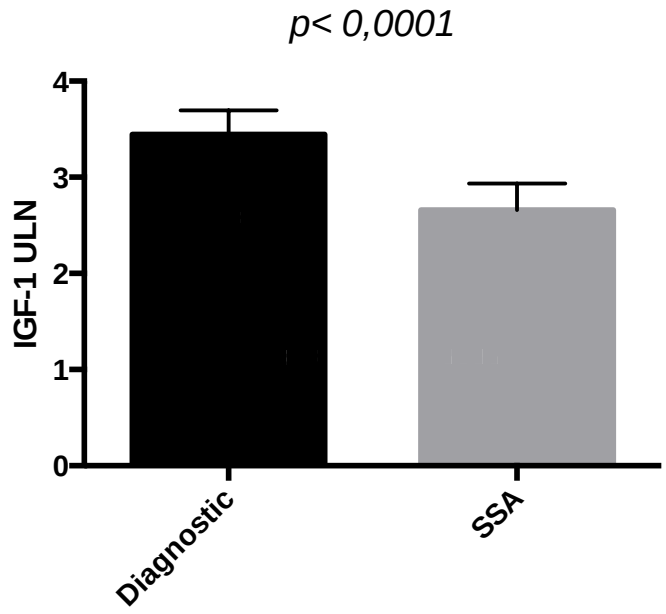

Figure 1. Efficacité du traitement par SSA seul chez les patients naïfs de tout traitement (n= 21).

L'efficacité de la chirurgie dans le groupe des patients pré-traités pendant 10 ± 6 mois par SSA (groupe 3, n= 14) est évaluée en post-opératoire avant la réintroduction des SSA.

Lors de cette réévaluation les patients ont été sevrés en SSA depuis 2,4 ± 0,2 mois La chirurgie réalisée améliore significativement l'IGF-1 de 3,7 ± 0,3 à 2,9 ± 0,3 ULN par rapport au diagnostic (p= 0,002), soit une réduction de 19 ± 8 %. Les concentrations d'IGF1 après chirurgie sont identiques à celles obtenues après pré-traitement par SSA (p= 0,47). Les résultats sont représentés sur la figure 2.

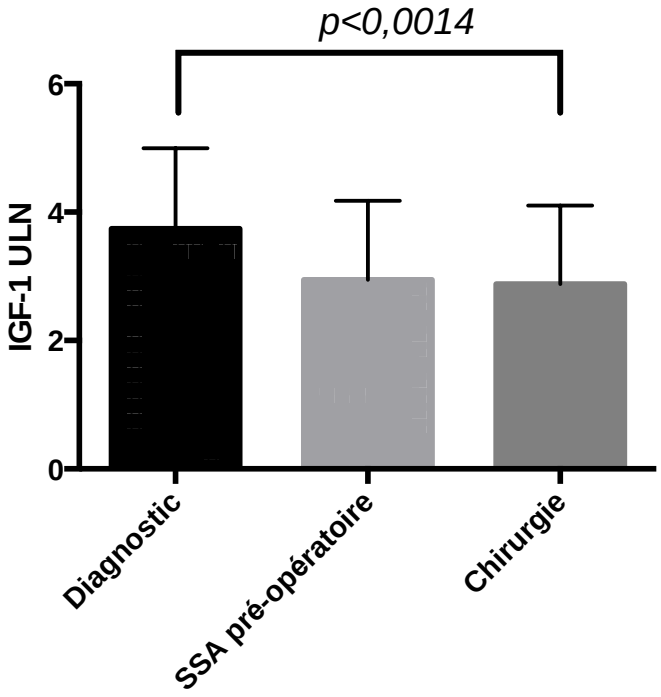

Figure 2. Concentration d'IGF-1 aux différentes séquences thérapeutiques: diagnostic, après traitement par SSA pré-opératoire et après chirurgie (n= 14).

Dans le groupe 3 (n= 14), nous avons étudié le gain de l'association de la chirurgie et des SSA par rapport aux SSA prescrits isolément. Le traitement par chirurgie complété par SSA permet une diminution de l'IGF-1 de 2,9 ± 0,3 à 2,1 ± 0,2 ULN, soit une réduction de 23 ± 7 % (p= 0,0028). Les résultats sont représentés dans la figure 3.

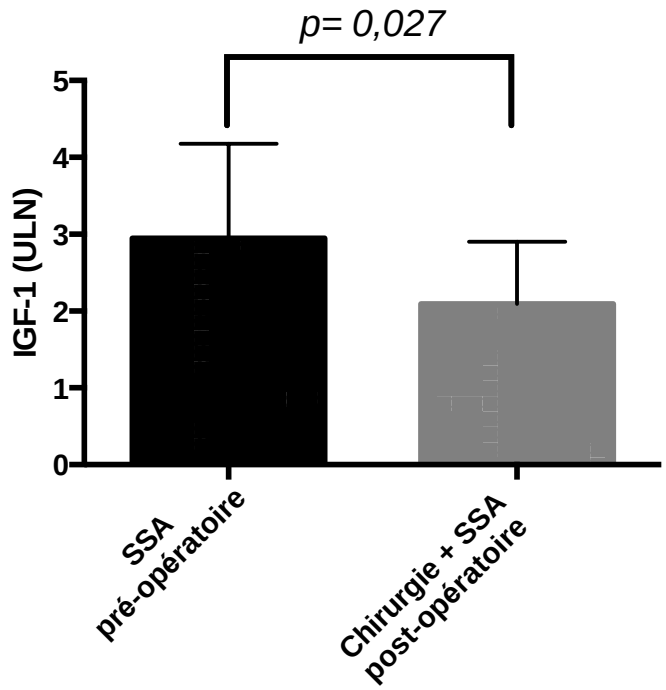

Figure 3. Concentration d'IGF-1 aux différentes séquences thérapeutiques: après traitement par SSA pré-opératoire, et après chirurgie couplée aux SSA en post-opératoire (n=14).

Nous avons étudié l'efficacité des SSA en post-opératoire chez l'ensemble des acromégales pré-traités ou non par SSA (groupes 2 + 3, n= 22). Pour ce faire, nous avons considéré les concentrations d'IGF-1 avant l'introduction du PEGV et après un traitement post-opératoire par SSA ayant duré 25 ± 8 mois (2-192). Le traitement par SSA en post-opératoire permet une diminution de l'IGF-1 de 2,6 ± 0,2 ULN à 2,0 ± 0,2 ULN (p=0,028), soit une réduction de 14 ± 7 % par rapport à la chirurgie (figure 4).

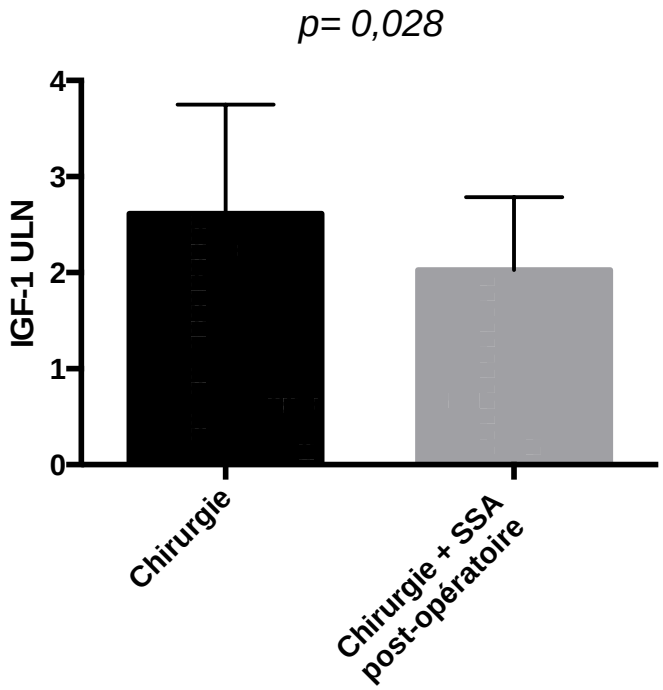

Figure 4. Concentration d'IGF-1 après chirurgie seule comparée à la chirurgie couplée aux SSA post-opératoire (n= 22).

Avant l'introduction du PEGV, 19 patients (66 %) gardent une IGF-1 entre 1 et 2 ULN, 9 patients (31 %) entre 2 et 4 ULN et 1 patient (3 %) > 4 ULN.

IV. A. 1. b. Contrôle de la GH avant introduction du pegvisomant

A l'issue du traitement par SSA chez des patients naïfs de tout traitement (groupes 1 + 3, n= 21), la concentration de GH diminue de 38 ± 8 à 16 ± 5 ng/mL (1-80), soit une réduction de 48 ± 10 % (p< 0,0001) par rapport au diagnostic de la maladie.
Lorsqu'on s'intéresse uniquement aux patients traités par SSA en post-opératoire (groupes 2 + 3, n= 22), la concentration de GH diminue de 17 ± 8 à 6 ± 2 ng/mL (p< 0,01), soit une réduction de 43 ± 9 % par rapport au post-opératoire.
Sur l'ensemble de la cohorte (n= 29), à l'issue du traitement par SSA éventuellement couplé à la chirurgie et avant l'introduction du PEGV, la concentration de la GH diminue de 34,4 ± 9 à 6,8 ± 2 ng/mL, soit une réduction de 48 ± 28 % par rapport au diagnostic de l'acromégalie (p= 0,003). Les résultats sont représentés dans la figure 5.

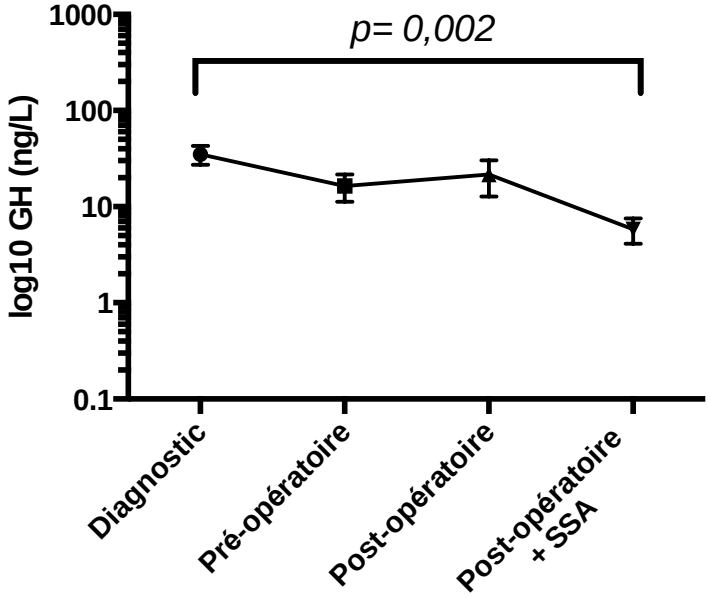

Figure 5. Concentration de GH (log^{10}) aux séquences thérapeutiques suivantes : diagnostic de l'acromégalie, après traitement par SSA pré-opératoire, en post opératoire et en post-opératoire + SSA.

Avant l'introduction du PEGV, le recueil de GH réalisé sur une moyenne de 3 à 9 points montre que 10 patients (35 %) ont une GH < 2,5 ng/mL, 7 patients (24 %) entre 2,5 et 5 ng/mL, 4 patients (14 %) entre 5 et 10 ng/mL et 5 patients (17%) > 10 ng/mL.

IV. A. 2. Efficacité de la bithérapie

IV. A. 2. a. Efficacité de la bithérapie sur le contrôle hormonal

L'IGF-1 au moment de l'introduction du PEGV est à 1,9 ± 0,2 ULN (1,1-6,3) (figure 6), la GH en moyenne à 8,6 ± 18 ng/mL (0,3-79,0).

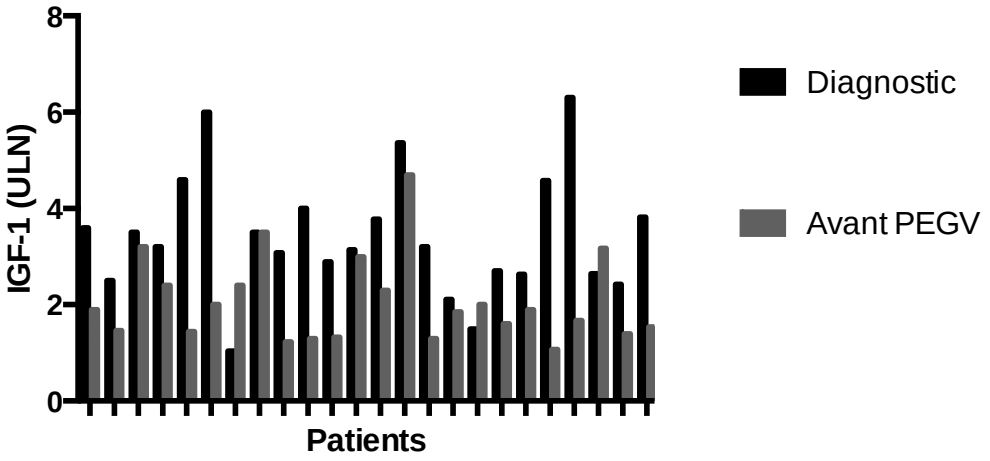

Figure 6. Répartition concentration d'IGF-1 (ULN) au diagnostic et à l'introduction du PEGV.

Les 29 patients ont été traités par l'association PEGV + SSA pendant une durée moyenne de 41 ± 8 mois (0,3-142,0). Six patients (20 %) n'ont pas toléré le PEGV et l'ont arrêté dans les 3 mois suivant l'introduction.

Au meilleur suivi, chez les patients ayant toléré le traitement (n= 23), 21 (91 %) sont contrôlés par l'association PEGV + SSA. L'introduction du PEGV a permis une diminution de l'IGF-1 de 57 ± 4 % (de 1,9 ± 0,2 à 0,7 ± 0,1 ULN, p< 0,0001).

Au dernier suivi, 17 patients (72 %) sont contrôlés par PEGV + SSA. L'introduction du PEGV a permis une diminution de l'IGF-1 de 43 ± 4 % (de 1,9 ± 0,2 à 1,0 ± 0,1 ULN, p= 0,002) (figures 7 et 8).

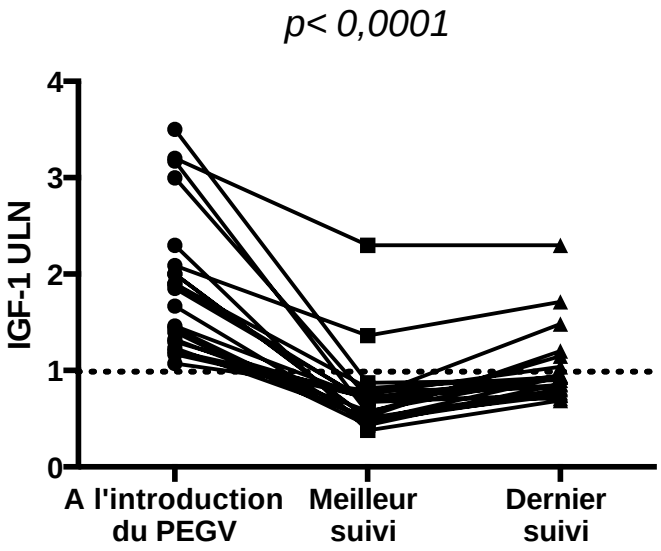

Figure 7. Concentrations individuelles d'IGF-1 à l'introduction du PEGV, au meilleur suivi et au dernier suivi sous PEGV + SSA (n= 23).

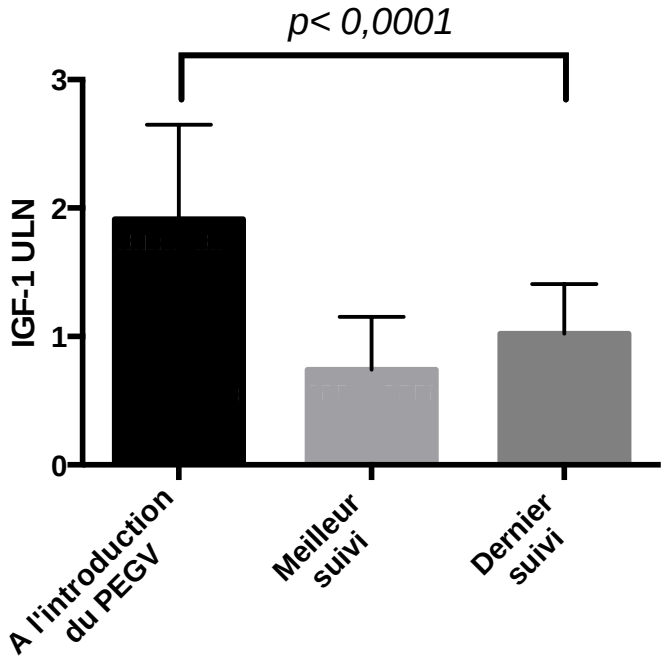

Figure 8. Evolution de l'IGF-1 moyenne à l'introduction du PEGV, au meilleur suivi et au dernier suivi sous PEGV + SSA (n= 23).

IV. A. 2. b. Variabilité de l'IGF-1 sous bithérapie

Le coefficient de variation de l'IGF-1 lié à la mesure de l'IGF1 est de 14,6 % (122,123). Afin de juger de la rémanence du contrôle de l'IGF1 au cours du traitement, nous avons étudié la variabilité de l'IGF-1 dans le groupe de patients ayant normalisé l'IGF-1 après introduction du PEGV (n= 21).

Dix neuf patients ont plusieurs valeurs d'IGF-1 permettant une étude de variabilité. Le coefficient de variation de l'IGF-1 est de 26 ± 4 %.

Dix patients (53 %) ont ponctuellement des valeurs d'IGF-1 supérieures à 1 ULN. Parmi celles-ci, 66 % sont au-delà de la variabilité technique (>1,146 ULN) et concernent 7/10 patients soit 37 % de la cohorte ayant normalisé l'IGF1. Chez ces 7 patients ayant ponctuellement des concentrations d'IGF1 au-delà de la normale, 3 patients ont 36 % des concentrations d'IGF1 qui dépassent ponctuellement 1.5 N (figure 9).

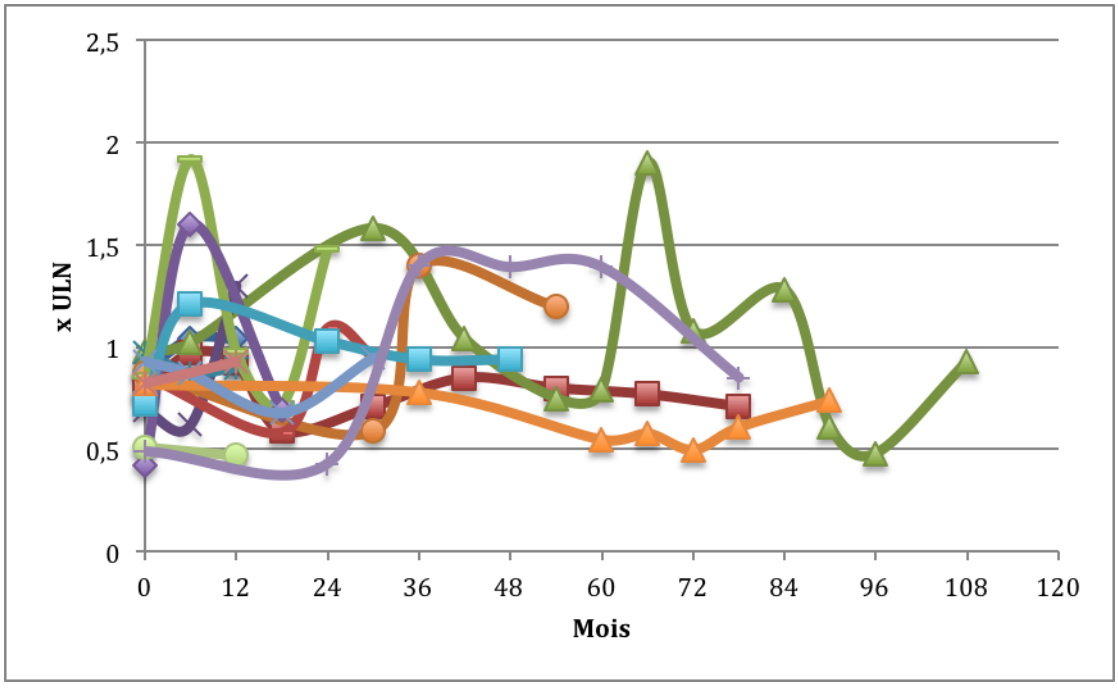

Figure 9. Variabilité de l'IGF-1 au cours du temps chez les patients contrôlés par la bithérapie (n= 19).

IV. A. 2. c. Evolution des doses de pegvisomant au cours de la bithérapie

Le PEGV a été introduit à dose initiale moyenne de 60 ± 7 mg par semaine (20-210). Pour 8 patients (27 %), le PEGV était introduit en une injection hebdomadaire, pour 10 patients (35 %) en deux injections hebdomadaires, pour 4 patients (14 %) en trois injections hebdomadaires et pour 7 patients (24 %) en une injection quotidienne.

A l'introduction du PEGV, quatre patients recevaient une dose hebdomadaire de 20mg de PEGV, 1 patient de 30 mg et 3 patients de 70 mg. Cinq patients recevaient deux injections hebdomadaires de 20 mg de PEGV, 1 patient de 30 mg, 4 patients de 40 mg. Trois patients recevaient trois injections hebdomadaires de 20mg de PEGV et un patient de 40 mg. Quatre patients recevaient une injection quotidienne de 10 mg de PEGV, 1 patient de 20 mg, 2 patients de 30 mg (schéma 6). Les patients pour qui le PEGV est introduit en plus de 2 injections hebdomadaires ont une IGF-1 plus élevée que dans le groupe traité par ≤ 2 injections par semaine (respectivement à 2,5 ± 0,4 ULN versus 1,8 ± 0,1 ULN p= 0,03).

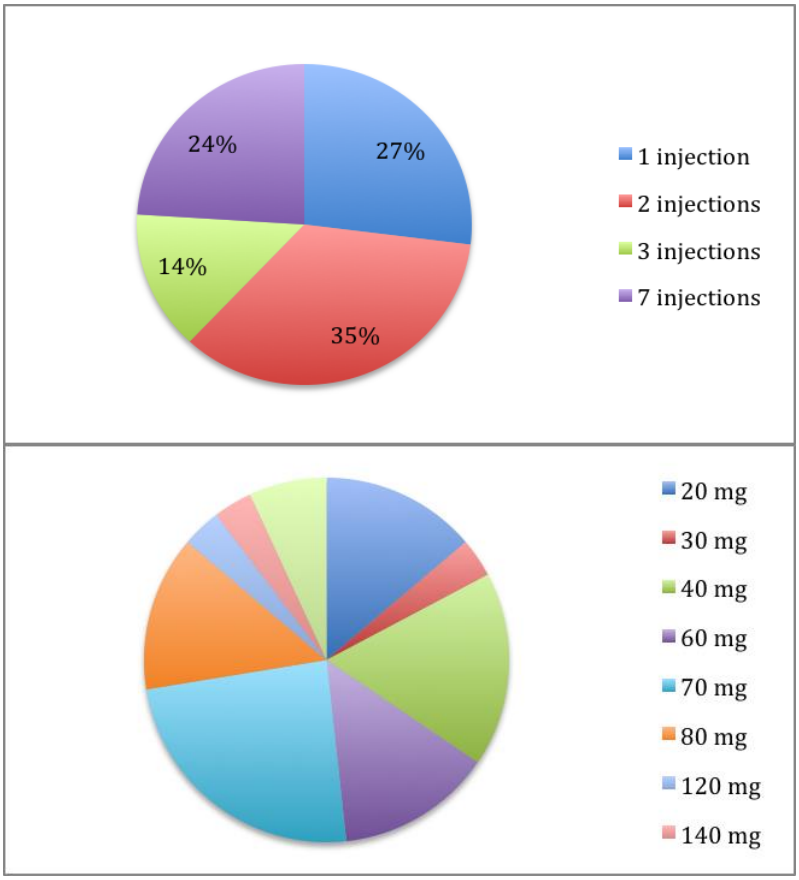

Schéma 6. Dose et nombre d'injections hebdomadaires de PEGV à son introduction.

Chez les patients ayant toléré le PEGV (n=23), la dose moyenne de PEGV au meilleur suivi a été majorée de 60 ± 7 mg à 138 ± 23 mg par semaine (20-420) soit une augmentation de 234 ± 53 % (p=0,0002). La dose médiane de PEGV au meilleur suivi est de 80 mg par semaine (20-420). A ce moment-là, la dose de PEGV est répartie pour 2 patients (9 %) en une injection par semaine, pour 8 patients (35 %) en deux injections par semaine, pour 4 patients (17 %) en 3 injections et pour 9 patients (39 %) en une injection quotidienne (schéma 7).

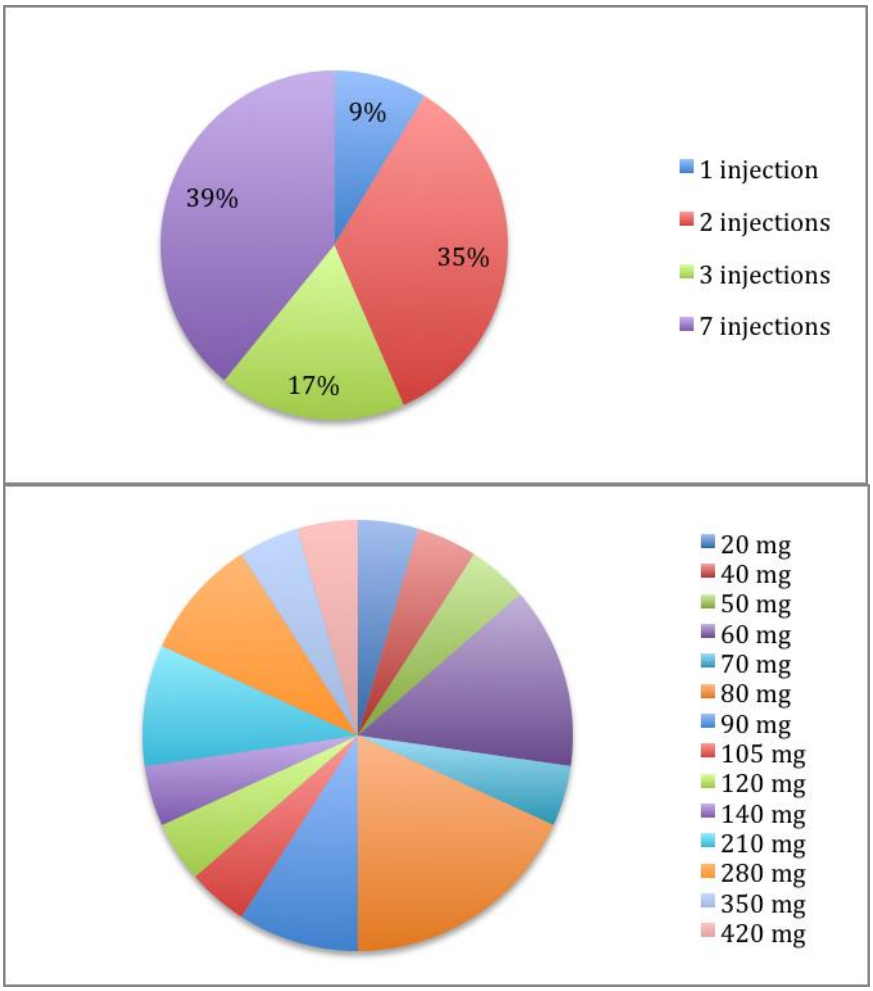

Schéma 7. Nombre d'injections et dose hebdomadaires de PEGV au meilleur suivi.

La dose moyenne de PEGV au dernier suivi a été majorée de 60 ± 7 mg à 119 ± 20 mg par semaine (20-350), de soit une augmentation de 202 ± 46 % (p= 0,02). La dose médiane de PEGV au dernier suivi est de 80 mg par semaine (20-350). A ce moment-là, la dose de PEGV est répartie pour 2 patients (9 %) en une injection par semaine, pour 10

patients (43 %) en deux injections, pour 2 patients (9 %) en 3 injections, pour 1 patient (4 %) en quatre injections et pour 8 patients (35 %) en une injection quotidienne (Schéma 8).

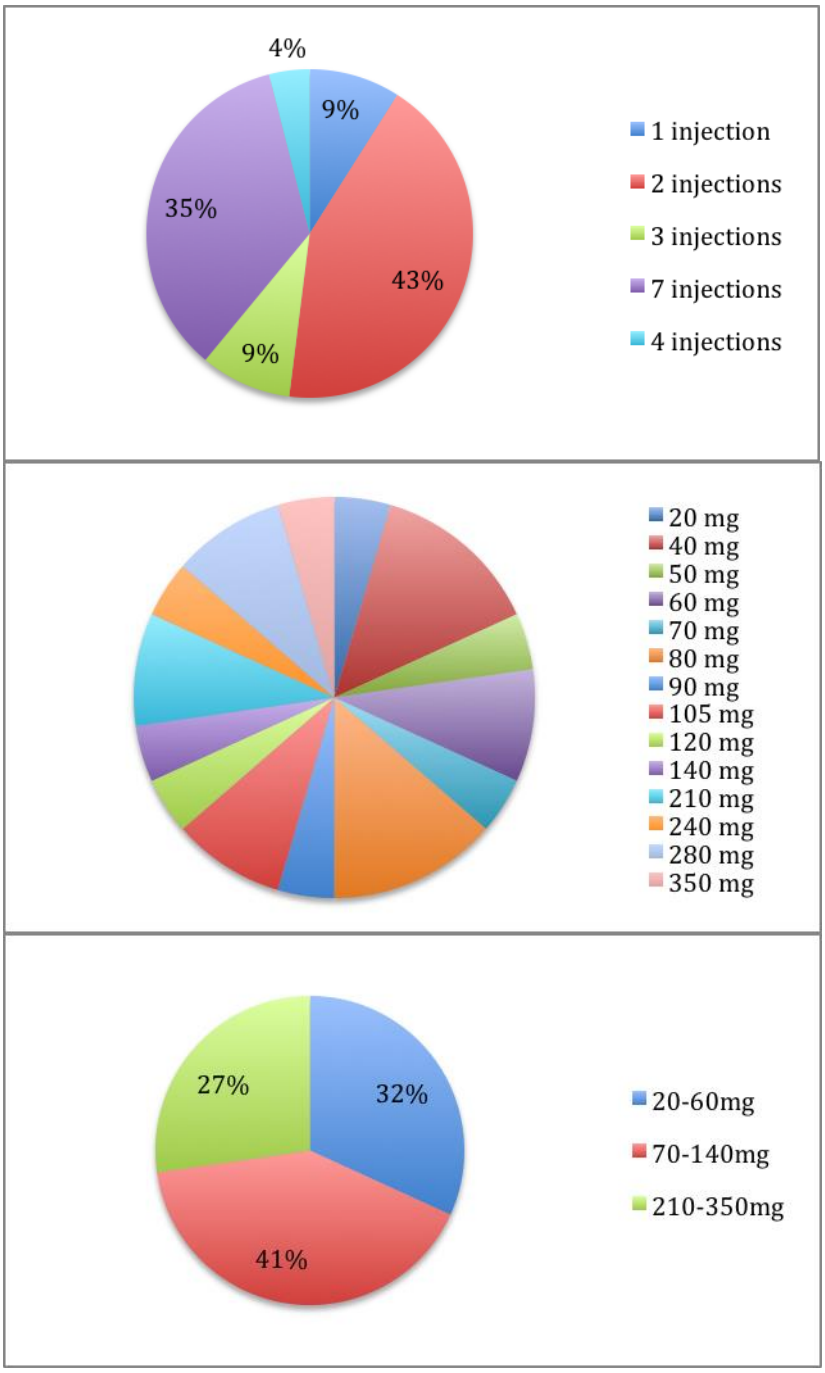

Schéma 8. Nombre d'injections et dose hebdomadaires de PEGV au dernier suivi.

Les doses de PEGV au meilleur et au dernier suivi sont comparables (p= 0,6) (figure 10).

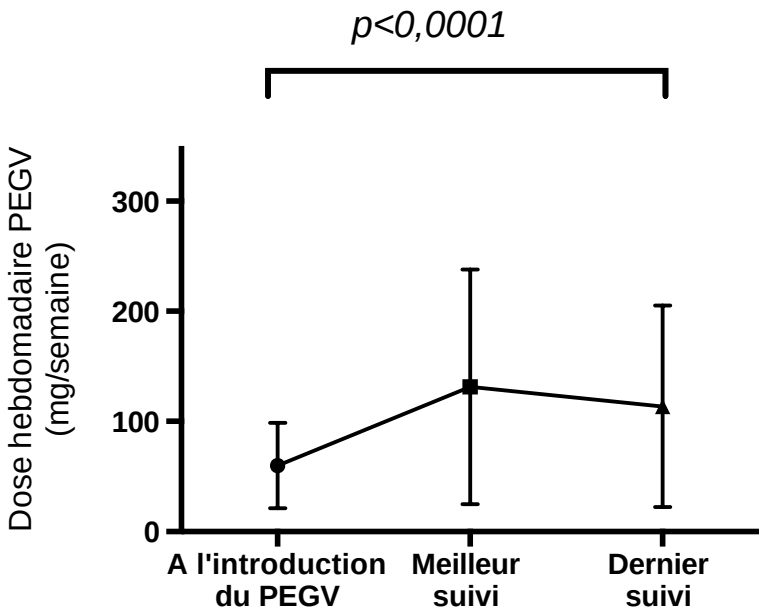

Figure 10. Evolution de la dose de PEGV hebdomadaire à l'introduction, au meilleur et au dernier suivi.

L'IGF-1 au dernier suivi sous bithérapie est comparable dans le groupe de patient traités par > 2 injections hebdomadaires de PEGV et dans celui traité par ≤ 2 injections par semaine (respectivement à 1,1 ± 0,2 versus 0,9 ± 0,1 ULN (p= 0,3)).

Il n'y a pas de corrélation entre le delta de variation de l'IGF-1 entre l'introduction du PEGV et le meilleur suivi, et la dose hebdomadaire de PEGV administrée au meilleur suivi (r= -0,35, p= 0,1). Il n'y a pas non plus de corrélation entre le delta de variation de l'IGF-1 au dernier suivi et la dose de PEGV (r= -0,13, p= 0,6) (figures 11 et 12).

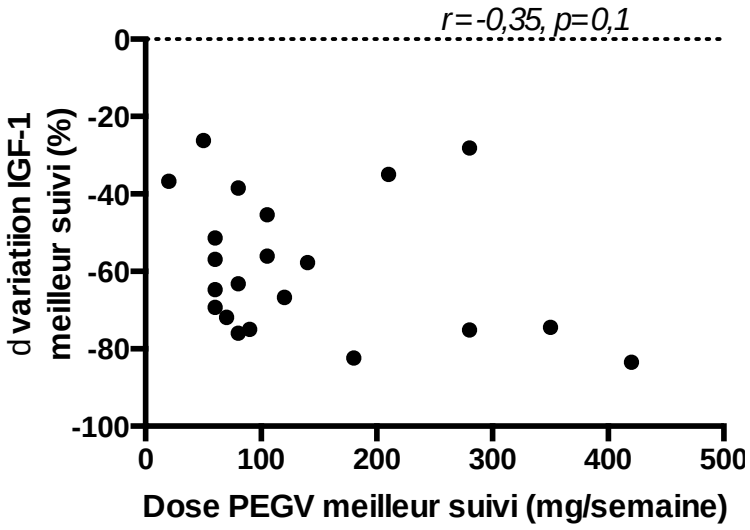

Figure 11. Corrélation entre la variation de l'IGF-1 au meilleur suivi et la dose de PEGV.

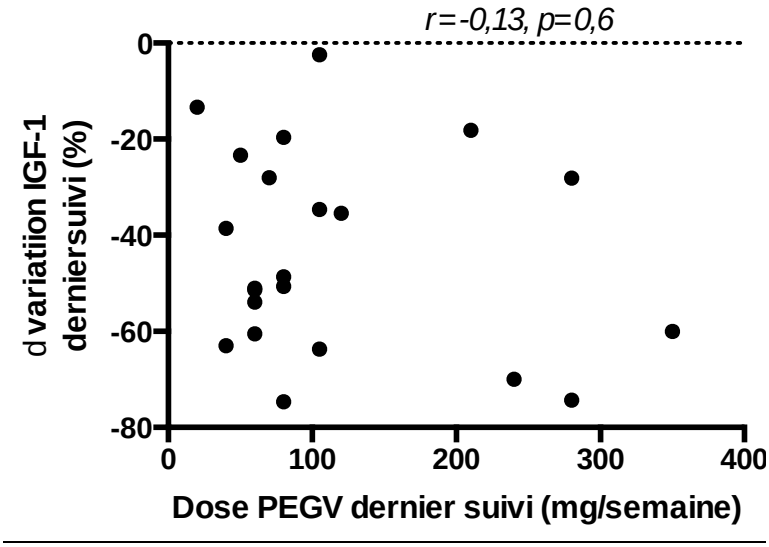

Figure 12. Corrélation entre la variation de l'IGF-1 au dernier suivi et la dose de PEGV.

IV. A. 2. d. Impact de la radiothérapie sur le contrôle hormonal et les doses du pegvisomant

Nous avons étudié l'influence de la radiothérapie hypophysaire sur le contrôle de l'acromégalie et sur les doses de PEGV.

Dans notre étude 10 patients (34 %) ont été irradiés avant ou pendant la bithérapie par PEGV + SSA. Celle-ci a été réalisée chez 4 patients, (7 ± 3 mois) avant l'introduction du PEGV et pour 6 patients après (10 ± 5 mois). Parmi ces 10 patients, tous avaient un macro-adénome de grade 4 au diagnostic avec une IGF-1 à 2,6 ± 0,5 ULN. Deux des patients avaient déjà été opérés à deux reprises avant la radiothérapie. Tous présentaient un résidu > 10 mm après chirurgie d'exérèse incomplète. Ce dernier envahissait le sinus caverneux, une reprise chirurgicale n'était pas envisageable. Ces patients n'étaient pas contrôlés par un traitement médical en monothérapie (dostinex (2), SSA forte dose (3)) ou bithérapie (dostinex + SSA (1) et bithérapie PEGV + SSA (5)). Une radiothérapie était donc envisagée après réunion de concertation pluridisciplinaire.

Huit des 10 patients irradiés sont contrôlés sous bithérapie au meilleur suivi et 6 patients (60 %) le sont au dernier suivi.

Chez les patients traités par radiothérapie (n= 10), la dose hebdomadaire de PEGV à l'introduction est de 65 ± 17 mg (20-210), au meilleur suivi à 166 ± 35 mg (20-350) et au dernier suivi à 156 ± 36 mg (20-350) ($p< 0,0001$). Les doses augmentent de 161 ± 70 % au meilleur suivi et de 155 ± 40 % au dernier suivi par rapport à l'introduction du traitement.

Douze patients (41 %) n'ont pas été traités par radiothérapie, 11 d'entre eux (92%) sont contrôlés après ajout du PEGV au meilleur suivi et tous le sont au dernier suivi. Dans ce groupe de patients (n= 12), la dose hebdomadaire de PEGV à l'introduction est à 49 ± 6 mg par semaine (20-80), au meilleur suivi à 105 ± 30 mg (40-420) par semaine et au dernier suivi 84 ± 15 mg par semaine (40-240) ($p= 0,02$). Les doses augmentent de 116 ± 40 % au meilleur suivi et de 107 ± 45 % au dernier suivi par rapport à l'introduction du traitement.

Lorsqu'on compare ces deux groupes de patients, la concentration d'IGF-1 à l'introduction du PEGV est plus élevée dans le groupe de patients irradiés que dans celui de patients non irradiés, respectivement 2,6 ± 0,5 ULN versus 1,6 ± 0,1 ULN ($p= 0,003$).

Au meilleur suivi, la concentration d'IGF-1 est comparable entre les deux groupes, respectivement à 0,7 ± 0,1 ULN dans le groupe de patients irradiés versus 0,6 ± 0,1 ULN dans celui de patients non irradiés (p= 0,47). Néanmoins, pour obtenir la même efficacité, les patients irradiés ont tendance à avoir besoin de doses de PEGV plus importantes (155 ± 35 contre 105 ± 30 mg par semaine dans le groupe de patients non irradiés) (p= 0,14). L'intensité de variation des doses de PEGV tend à être plus élevée dans le groupe de patients irradiés à 161 ± 70 % contre 116 ± 40% dans le groupe de patients non irradiés (p= 0,83).

Au dernier suivi, la concentration d'IGF-1 chez les patients irradiés est plus élevée que celle chez les patients non irradiés, respectivement à 1,02 ± 0,08 et 0,76 ± 0,05 ULN (p= 0,007). Les doses hebdomadaires de PEGV dans le groupe de patients irradiés tendent à être plus élevées à 156 ± 36 versus 84 ± 15 mg dans le groupe de patients non irradiés (p=0,11). L'intensité de variation des doses de PEGV chez les patients irradiés à 145 ± 40 % tend à être plus élevée que dans le groupe de patients non irradiés à 107 ± 45 (p= 0,24).

	Radiothérapie (n=10)	Non irradiés (n=12)	*p*
IGF-1 (ULN)			
A l'introduction du PEGV	2,6 ± 0,5	1,6 ± 0,1	*0,003*
Meilleur suivi	0,7 ± 0,1	0,6 ± 0,1	0,47
Dernier suivi	1,02 ± 0,08	0,76 ± 0,05	*0,007*
Dose PEGV (mg/semaine)			
A l'introduction du PEGV	65 ± 17	49 ± 6	0,26
Meilleur suivi	166 ± 35	105 ± 30	0,14
Dernier suivi	156 ± 36	84 ± 15	0,11

Tableau 2. Concentration de l'IGF-1 et doses hebdomadaires de PEGV chez les patients traités ou non par radiothérapie.

IV. A. 2. e. Impact du diabète sur le contrôle de l'acromégalie et les doses de pegvisomant

Nous avons étudié l'influence du diabète sur les doses de PEGV et le contrôle de l'acromégalie au cours du traitement.

Dans la cohorte de patients ayant toléré le PEGV (n= 23), 10 patients (43%) sont diabétiques à l'introduction du PEGV, dont 8 patients (80%) traités par ADO, 1 patient (10 %) par ADO et insuline bed time, et 1 patient (10%) par insulinothérapie basal bolus. La GAJ avant l'introduction du PEGV chez ces patients est à 1,29 ± 0,1 g/L (0,8-1,80) et l'HbA1c à 6,4 ± 0,2 % (5,1-7,7).

Les concentrations d'IGF-1 chez les patients diabétiques (n= 10) et celle des patients non diabétiques (n= 12) à l'introduction du PEGV, au meilleur et au dernier suivi sont similaires (tableau 3).

	Diabétiques (n=10)	Non diabétiques (n=12)	*p*
A l'introduction du PEGV	1,96 ± 0,24	1,88 ± 0,19	0,78
Meilleur suivi	0,60 ± 0,04	0,77 ± 0,09	0,13
Dernier suivi	0,90 ± 0,04	0,87± 0,09	0,43

Tableau 3. Concentration d'IGF-1 (ULN) chez les patients diabétiques et non diabétiques à l'introduction du PEGV, au meilleur et au dernier suivi.

Les doses de PEGV à son introduction sont similaires entre le groupe de patients diabétiques et non diabétiques (respectivement à 70 ± 17 versus 50 ± 7 mg/semaine, p= 0,49). Au meilleur suivi, celles-ci tendent à être plus élevées dans le groupe de patients diabétiques (149 ± 30 versus 112 ± 34 mg chez les patients non diabétiques, p= 0,09). Au dernier suivi, celles-ci tendent à être plus élevées dans le groupe de patients diabétiques (144 ± 32 versus 96 ± 23 mg chez les patients non diabétiques, p= 0,09) (tableau 4).

	Diabétiques (n=10)	Non diabétiques (n=12)	*p*
Meilleur suivi	149 ± 30	112 ± 34	0,09
Dernier suivi	144 ± 32	96 ± 23	0,09

Tableau 4. Dose hebdomadaire de PEGV (mg/semaine) chez les patients diabétiques et non diabétiques à l'introduction du PEGV, au meilleur et au dernier suivi.

IV. B. Evaluation de l'efficacité des traitements sur la taille de l'adénome.

Une augmentation significative de la taille de la tumeur est arbitrairement définie par une augmentation > 25 % du plus grand axe de l'adénome. Au diagnostic la taille de l'adénome dans la cohorte est de 26 ± 2 mm (10-60).

Chez les patients naïfs de tout traitement (groupes 2 + 3, n=21), un traitement par SSA prescrit durant 11 ± 6 mois diminue la taille de l'adénome de 28 ± 3 à 25 ± 3 mm, soit une réduction de 8 ± 6 % par rapport au diagnostic de l'acromégalie (p= 0,08) (figure 13). Six des 21 patients ont une réduction de taille de l'adénome > 25% (figure 13).

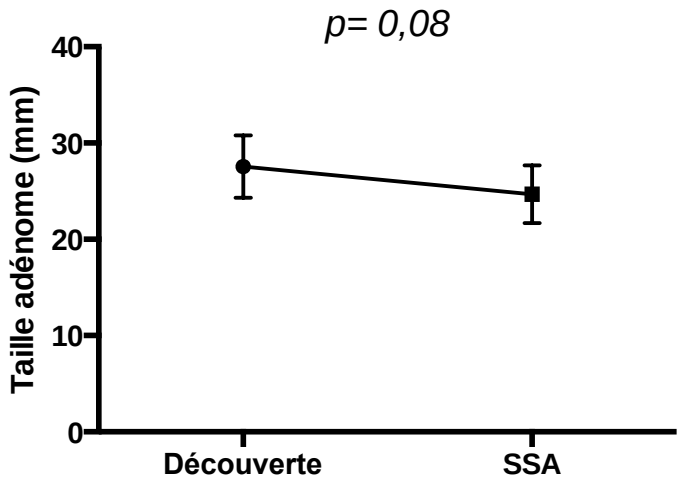

Figure 13. Efficacité du traitement par SSA chez les patients naïfs de tout traitement sur la taille de l'adénome (n= 21).

Dans le sous-groupe des patients traités par SSA administrés en pré-opératoire pendant 10 ± 6 mois (groupe 3, n= 14), la taille de l'adénome est comparable entre le diagnostic et après traitement par SSA (respectivement 24 ± 4 mm et 21 ± 3 mm, p= 0,3).

Dans ce groupe 3, la taille de l'adénome tend à diminuer après traitement combiné SSA pré-opératoire et chirurgie de 24 ± 4 à 20 ± 4 mm par rapport au diagnostic, p= 0,05, soit une réduction de 25 ± 11 %.

Dans le même groupe de patients (groupe 3), nous avons étudié l'effet de la chirurgie couplée à un traitement par SSA en post-opératoire sur la taille de l'adénome. Le traitement complémentaire par chirurgie et SSA en post-opératoire ne diminue pas la taille de l'adénome chez les patients traités par SSA pré-opératoire (respectivement 20 ± 3 versus 21 ± 3 mm après SSA pré-opératoire, p= 0,2). Nous avons recherché si les SSA en

post-opératoire prescrits pendant 25 ± 8 mois (2-192) permettaient une réduction supplémentaire de taille. Le traitement par SSA post-opératoire ne diminue pas la taille de l'adénome après chirurgie qui passe de 20 ± 4 à 20 ± 3 mm (p= 0,9).

Nous avons recherché si la prescription du PEGV associée aux SSA avait une influence sur la taille de l'adénome chez les patients ayant toléré le PEGV (n= 23). Il n'y a pas d'augmentation de la taille de l'adénome après introduction du PEGV (21 ± 3 mm à l'introduction versus 19 ± 3 mm au dernier suivi (p > 0,99) (figure 14).

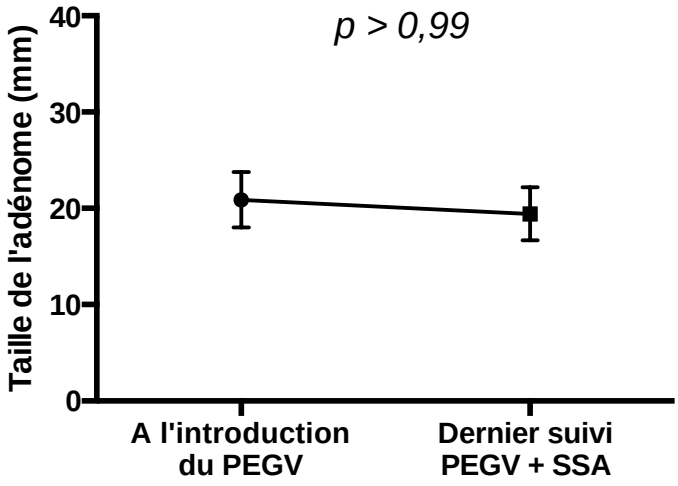

Figure 14. Evolution de la taille de l'adénome après introduction du PEGV.

Au niveau individuel il n'y a pas d'augmentation significative (> 25 %) de taille de l'adénome au cours de l'association de traitement PEGV + SSA. Sept des 23 patients ont une réduction de taille de l'adénome > 25 %.

IV. C. Evaluation de l'efficacité des traitements sur le score d'activité clinique de l'acromégalie

Nous nous sommes intéressé à la variation du score global d'activité clinique de l'acromégalie (selon 5 items : céphalées, asthénie, sueurs, arthralgies, gonflement) au cours des différentes séquences de traitement. Cette analyse a été réalisée chez les patients ayant toléré le PEGV (n= 23).

Le score d'activité clinique au diagnostic de l'acromégalie est à 5,4 ± 0,7 (2-11).

Un traitement complémentaire par chirurgie et/ou SSA sur l'ensemble de la cohorte (groupes 1+ 2 + 3), avant introduction du PEGV, n'améliore pas le score d'activité clinique par rapport au diagnostic de l'acromégalie (4,4 ± 0,8 versus 5,4 ± 0,7, p > 0,99).

Le score d'activité clinique s'améliore significativement entre le diagnostic initial de l'acromégalie et le meilleur suivi sous bithérapie, de 5,4 ± 0,7 à 1,9 ± 0,6 (p= 0,002) soit une réduction de 81 ± 2 %. Les résultats sont similaires au dernier suivi de 5,4 ± 0,7 à 2,1 ± 0,6 (p= 0,01) soit une réduction de 59 ± 16 % (figures 15 et 16).

Afin d'étudier l'effet propre du PEGV sur le score d'activité clinique, nous avons regardé l'évolution de ce score au cours de la bithérapie. Ce dernier diminue de 4,2 ± 0,8 à 1,9 ± 0,6 (p= 0,04), soit une diminution de 53 ± 18 % entre l'introduction du PEGV et le meilleur suivi. Les résultats sont similaires au dernier suivi : le score d'activité clinique diminue de 4,2 ± 0,8 à 1,7 ± 0,6 (p= 0,02), soit une réduction de 63 ± 17 % par rapport à l'introduction du PEGV. La variation du score d'activité clinique est comparable au meilleur et au dernier suivi sous bithérapie (p= 0,37).

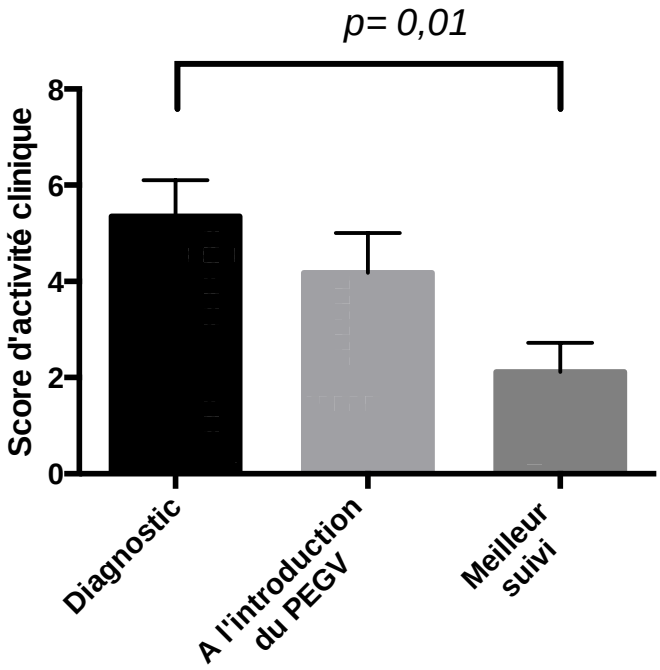

Figure 15. Score d'activité clinique au diagnostic, à l'introduction du PEGV et au meilleur suivi.

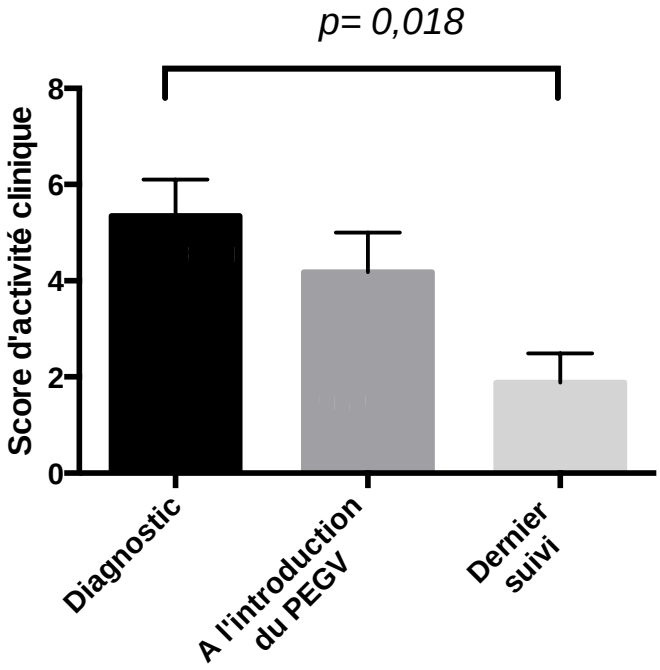

Figure 16. Score d'activité clinique au diagnostic de l'acromégalie, à l'introduction du PEGV et au dernier suivi.

Nous avons également recherché s'il existait une corrélation sur l'ensemble des séquences thérapeutiques entre l'amélioration du score d'activité clinique et celle de l'IGF-1. Il n'existe pas de corrélation entre la variation de la concentration de l'IGF-1 et celle du score d'activité entre le diagnostic et le meilleur suivi sous bithérapie (r= -0,12, p= 0,66). Les résultats sont similaires au dernier suivi (r= -0,17, p= 0,52).

Nous avons également recherché s'il existait une corrélation entre l'amélioration du score d'activité clinique et celle de l'IGF-1 durant le traitement combiné. Il n'existe pas de corrélation entre la variation de la concentration de l'IGF-1 et celle du score d'activité entre l'introduction du PEGV et le meilleur suivi sous bithérapie (r= -0,28, p= 0,4). Les résultats sont similaires au dernier suivi (r= -0,38, p= 0,19) (figures 17 et 18).

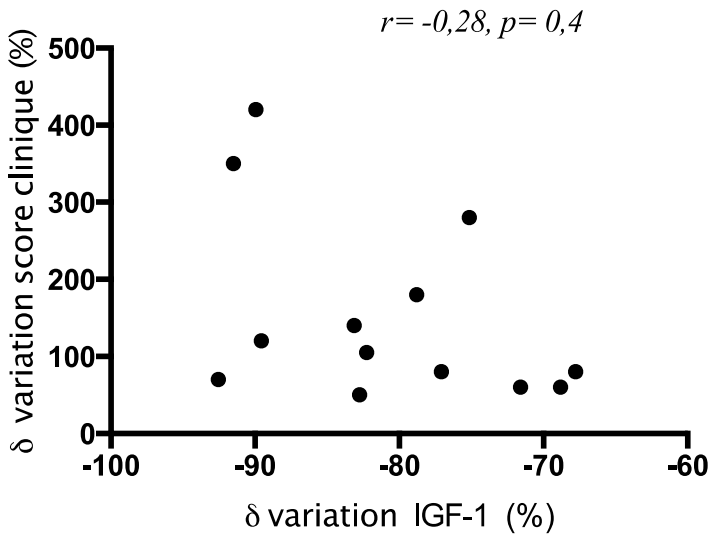

Figure 17. Corrélation entre la variation de la concentration d'IGF-1 et celle du score d'activité clinique au cours de la bithérapie : variation entre l'introduction du PEGV et le meilleur suivi.

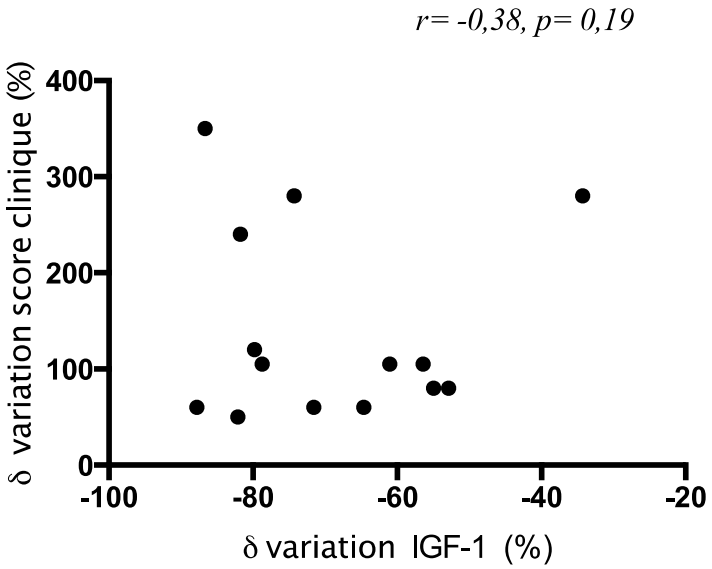

Figure 18. Corrélation entre la variation de la concentration d'IGF-1 et celle du score d'activité clinique au cours de la bithérapie : variation entre l'introduction du PEGV et le dernier suivi.

IV. D. Evaluation de l'efficacité de la bithérapie sur le plan tensionnel

Dans la cohorte, 7 patients (24 %) sont hypertendus traités au diagnostic de l'acromégalie, dont 3 patients par monothérapie et 4 patients par bithérapie anti-hypertensive. A ce moment-là, la PAS est à 130 ± 4 mmHg (100-158), la PAD à 74 ± 5 mmHg (10-114).
A l'introduction du PEGV, 3 patients de plus (10 %) sont traités pour de l'hypertension dont 2 par monothérapie et 1 par bithérapie. Pour 3 patients le traitement anti-hypertenseur s'intensifie. La PAS est à 125 ± 3 mmHg (76-150), la PAD à 80 ± 2 mmHg (64-100) avant introduction du PEGV. Au meilleur suivi sous bithérapie, la PAS est à 128 ± 3 mmHg (110-160), la PAD à 70 ± 3 mmHg (60-105). Au dernier suivi sous bithérapie, la PAS est à 127 ± 3 mmHg (76-150), la PAD à 70 ± 3 mmHg (58-98). Au cours de la bithérapie, un traitement anti-hypertenseur est introduit pour 3 patients et pour 5 patients il est intensifié.

Lorsqu'on s'intéresse uniquement aux patients hypertendus (n= 13). La PAS est à 133 ± 6 mmHg (110-158) au diagnostic de l'acromégalie, et s'améliore après chirurgie et/ou SSA avant l'introduction du PEGV à 120 ± 6 mmHg (76-142), (p= 0,02). La PAD elle est comparable, à 82 ± 6 mmHg (60-114) au diagnostic et 82 ± 3 mmHg (69-100) après chirurgie et/ou SSA avant l'introduction du PEGV (p= 0,8). La puissance des traitements anti-hypertenseurs en regard est comparable (p= 0,1).
Après introduction du PEGV, la PAS reste comparable au meilleur suivi (respectivement à 133 ± 6 versus 133 ± 5 mmHg (111-160), p= 0,3). Les résultats sont similaires au dernier suivi (respectivement à 133 ± 6 versus 129 ± 3 mmHg (110-140), p= 0,9) (figure 19). Il n'y a pas de différence non plus pour la PAD au meilleur suivi à 82 ± 4 mmHg (70-105) versus à 82 ± 6 mmHg avant introduction du PEGV (p= 0,9) (figure 20). Les résultats sont similaires au dernier suivi à 77 ± 3 mmHg (70-92) versus 82 ± 6 mmHg avant introduction du PEGV (p= 0,1). Cependant, le maintien d'une tension artérielle normale se fait au prix d'une augmentation de la puissance des traitements anti-hypertenseurs avec un DDD qui augmente de 1,8 ± 0,4 à 2,3 ± 0,5 (p= 0,04).

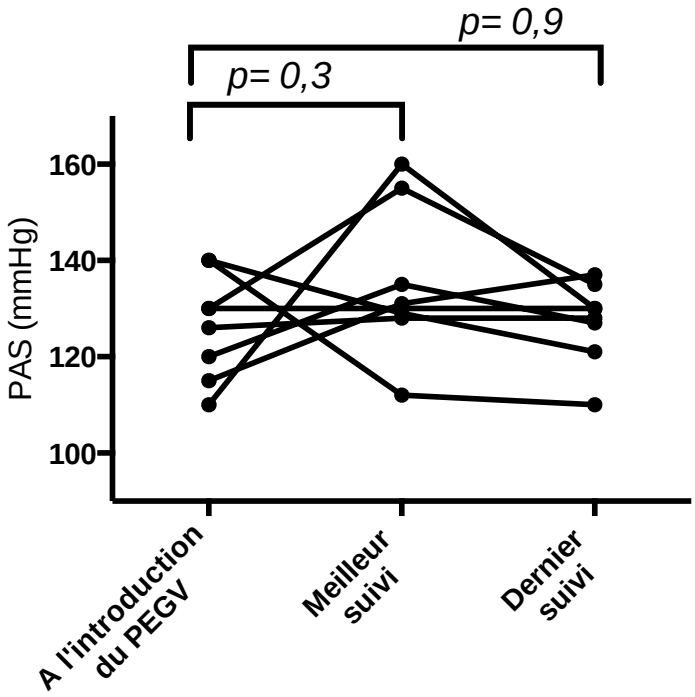

Figure 19. Evolution de la PAS (mmHg) au cours de la bithérapie PEGV + SSA chez les patients hypertendus.

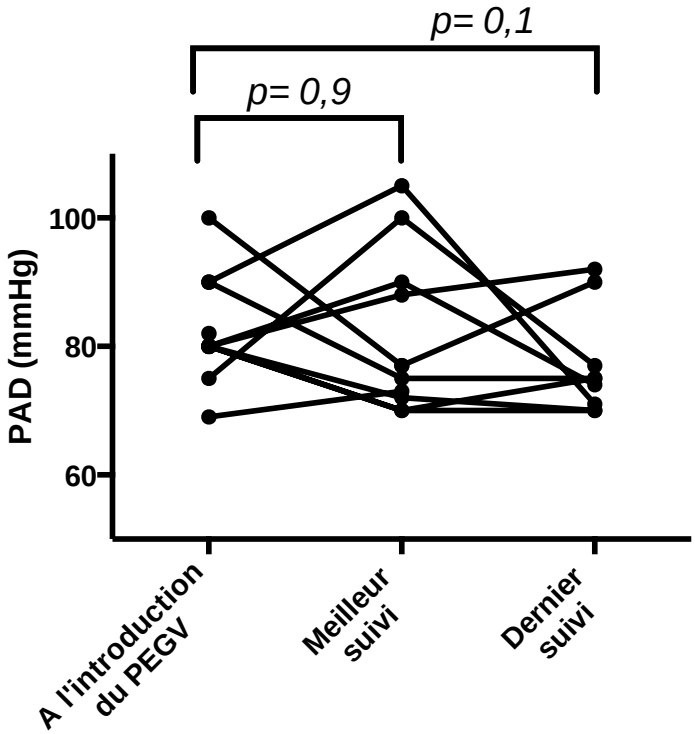

Figure 20. Evolution de la PAD (mmHg) au cours de la bithérapie PEGV + SSA chez les patients hypertendus.

IV. E. Evaluation de l'effet des traitements sur le plan métabolique

IV. E. 1. Effet des traitements sur le métabolisme glucidique

Dans un premier temps nous avons étudié l'effet des SSA en pré-opératoire sur le métabolisme glucidique (n= 14). Au diagnostic la GAJ est à 1,14 ± 0,1 g/L (0,77-2,6), l'HbA1c en regard à 5,4 ± 0,2 % (5-5,7). Après traitement par SSA il n'y a pas de détérioration de l'équilibre glycémique, la GAJ est comparable à 1,14 ± 0,05 g/L (p= 0,2) et l'HbA1c à 5,7 ± 0,1 % est comparable (p= 0,6).

Lorsqu'on s'intéresse plus particulièrement aux patients diabétiques (n= 12), le traitement par SSA pré-opératoire ne détériore pas l'équilibre glycémique. La GAJ est respectivement à 1,3 ± 0,1 versus 1,46 ± 0,2g/L (p= 0,6) et l'HbA1c à 6,8 ± 0,2 versus 8 ± 0,3%, (p= 0,6). En parallèle, le traitement anti-diabétique n'est intensifié que chez un patient traité par ADO pour lequel il est nécessaire d'introduire une insulinothérapie par schéma basal bolus.

Dans la population de patients non diabétiques (n= 17), le traitement par SSA en pré-opératoire entraîne une augmentation significative de la GAJ de 0,89 ± 0,04 g/L à 1,03 ± 0,05 (p= 0,01) par rapport au diagnostic, soit une augmentation de 15 ± 6 %. L'analyse de la glycémie post prandiale et de l'HbA1c en regard n'est pas réalisable par manque de données (figure 21).

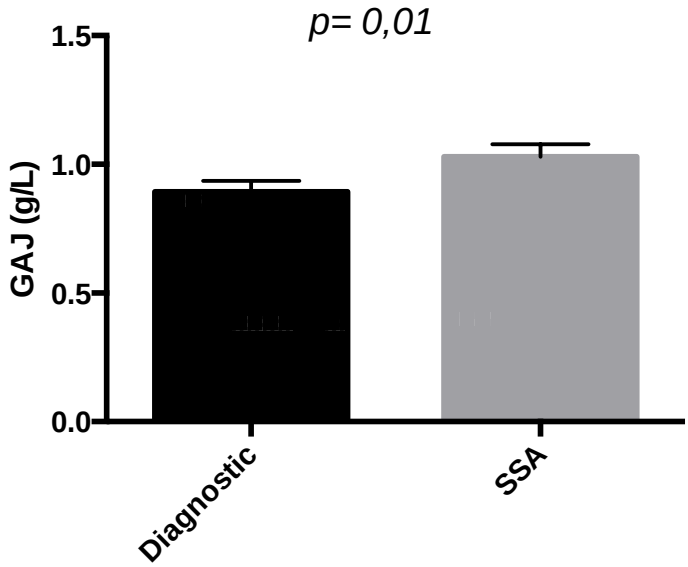

Figure 21. GAJ chez les patients non diabétiques traités par SSA pré-opératoire (n=17).

Nous avons étudié les paramètres reflétant l'équilibre glycémique sur l'ensemble des patients traités par bithérapie PEGV + SSA et ayant toléré le traitement (n= 23).

Avant l'introduction du PEGV, la GAJ est à 1,10 ± 0,01 g/L (0,8-1,8). La GAJ reste comparable au long du traitement. Au meilleur suivi, la GAJ est à 1,03 ± 0,05 g/L (p= 0,6) et au dernier suivi à 1,09 ± 0,05 g/L, (p> 0,99). L'HbA1c ne peut être analysée du fait du manque de données.

Dans le groupe de patients diabétiques (n= 12), la bithérapie n'améliore pas l'équilibre glycémique, la GAJ reste comparable au meilleur suivi à 1,15 ± 0,08 g/L versus 1,3 ± 0,09 g/L (0,81-1,80) par rapport à l'introduction du PEGV (p= 0,12). Les résultats sont similaires au dernier suivi, la GAJ est à 1,25 ± 0,13 (p= 0,33). La bithérapie n'a pas non plus d'influence sur l'HbA1c. Celle-ci reste comparable au meilleur suivi à 6,6 ± 0,2 versus 6,5 ± 0,3 % avant l'introduction du PEGV (p= 0,96). Les résultats sont semblables au dernier suivi, l'HbA1c est à 6,9 ± 0,3 (p= 0,31). Parallèlement, on observe une intensification des traitements anti-diabétiques pour 4 patients après introduction de la bithérapie, dont 1 patiente pour laquelle est introduite une insulinothérapie. Pour un patient, un traitement anti-diabétique oral est introduit alors qu'il n'était pas traité au préalable.

Chez les patients non diabétiques (n= 17), la GAJ reste comparable au cours de la bithérapie. Elle est à 0,98 ± 0,03 g/L (0,79-1,13) avant l'introduction du PEGV, comparable au meilleur suivi à 0,96 ± 0,02 g/L (p= 0,6) et au dernier suivi à 1,02 ± 0,03 g/L (p= 0,55). Les résultats sont similaires pour l'HbA1C. Avant introduction du PEGV, l'HbA1c est à 5,7 ± 0,9 % (5,3-6,9), comparable au meilleur suivi à 5,6 ± 0,2 % (p= 0,87) et au dernier suivi à 5,6 ± 0,15 % (p> 0,99).

IV. E. 2. Evaluation de l'effet des traitements sur le métabolisme lipidique

Dans la cohorte, 4 patients (14 %) sont porteurs d'une dyslipidémie traitée au moment du diagnostic de l'acromégalie.

Nous nous sommes intéressés à l'effet des SSA sur le métabolisme lipidique. Au diagnostic de l'acromégalie, le LDLc est à 1,37 ± 0,08 g/L (0,78-1,99). Après traitement pré-opératoire par SSA, il est comparable à 1,30 ± 0,08 g/L (p >0,99). Le HDLc au diagnostic de l'acromégalie est à 0,52 ± 0,04 g/L (0,33-0,58). Après traitement par SSA il est comparable à 0,48 ± 0,03 g/L (p> 0,99). Les TG au diagnostic de la maladie sont à 1,53 ± 0,16 g/L (0,39-3,4). Ces derniers sont significativement améliorés après traitement par SSA à 1,21 ± 0,11 g/L (p= 0,04).

Dans un second temps nous avons regardé l'effet de la bithérapie sur le bilan lipidique. A l'introduction du PEGV, le LDLc est à 1,40 ± 0,07 g/L (0,81-2,02). Au meilleur suivi il est comparable à 1,32 ± 0,07 g/L (p= 0,26). Au dernier suivi, ce dernier est amélioré à 1,22 ± 0,06 g/L (p= 0,02) au prix d'une intensification de traitement pour un patient et de l'introduction d'un traitement hypolipémiant pour 3 autres nouveaux patients.

Le HDLc à l'introduction du PEGV est à 0,53 ± 0,04 g/L (0,36-0,60). Ce dernier n'est pas amélioré par la bithérapie, il reste comparable au meilleur suivi à 0,53 ± 0,03 g/L (p= 0,9) et au dernier suivi à 0,52 ± 0,02 g/L (p= 0,9).

Il n'y a pas d'amélioration des TG au cours de la bithérapie. A l'introduction du PEGV, ils sont à 1,53 ± 0,16 g/L, au meilleur suivi ils restent comparable à 1,27 ± 0,15 g/L (p= 0,94) et au dernier suivi à 1,30 ± 0,17 g/L (p= 0,43).

IV. F. Tolérance de la bithérapie

La tolérance de la bithérapie est évaluée sur l'augmentation de taille de la tumeur (> 25 %), les perturbations du bilan hépatique (cytolyse > 3 fois la normale) et la survenue de lipodystrophies secondaires aux injections de PEGV.

Nous ne recensons pas de cas d'augmentation de la taille de l'adénome chez les patients traités par traités par la bithérapie.

Nous recensons chez 5 patients (17 %) une cytolyse hépatique significative >3 fois la normale (grade 3). Chez un, elle est en rapport avec une cholécystite aiguë compliquée de pancréatite aiguë, non imputable au PEGV. Les SSA ont été arrêtés et le PEGV poursuivi, le bilan hépatique s'est normalisé.

Chez les 4 autres patients le traitement par PEGV a été arrêté. Chez un patient ayant présenté une cytolyse entre 3 et 5 fois la normale, cette dernière a persisté au moins 4 mois après arrêt du PEGV sous SSA, innocentant le PEGV. Aucun patient n'était diabétique.

Le tableau 5 ci-dessous rapporte les caractéristiques de ces patients.

Sexe	Âge	**Durée PEGV**	**Dose PEGV**	**x ULN**			Suivi
				ALAT	**ASAT**	**GGT**	
M	45	24	80	50	45	55	**Cholécystite aiguë compliquée de pancréatite aiguë opérée, traitement endoscopique, arrêt SSA et résolution spontanée.**
F	32	5	140	17	12	2	**Arrêt PEGV et résolution spontanée < 3 mois.**
F	48	0,5	40	6	3	14	**Arrêt PEGV et résolution spontanée < 5mois, sauf GGT persistent à 3N.**
F	51	1	120	5	3	6	**Arrêt PEGV, poursuite Somatuline LP 120mg, et majoration cytolyse.**
H	77	3	70	3	3	N	**Arrêt PEGV, résolution spontanée en < 6 mois.**

Tableau 5. Caractéristiques des patients ayant présenté une cytolyse au cours de la bithérapie. *Durée PEGV (mois), dose PEGV (mg/semaine), xULN : fois la limite supérieure de la normale.*

Parmi les autres effets secondaires rapportés, 6 patients (21 %) ont présenté des lipodystrophies au site d'injection résolutif après changement des sites d'injection (grade 2). Une patiente (3 %) a arrêté d'elle-même le PEGV pour douleur au point d'injection (grade 1). Une patiente (3 %) s'est plainte d'une poussée hypertensive, et a arrêté définitivement le PEGV d'elle même au décours. Dix patients (34 %) se sont plaints de troubles digestifs (constipation, diarrhées, éructations, gaz) secondaires aux SSA (grade 2) (figure 22).

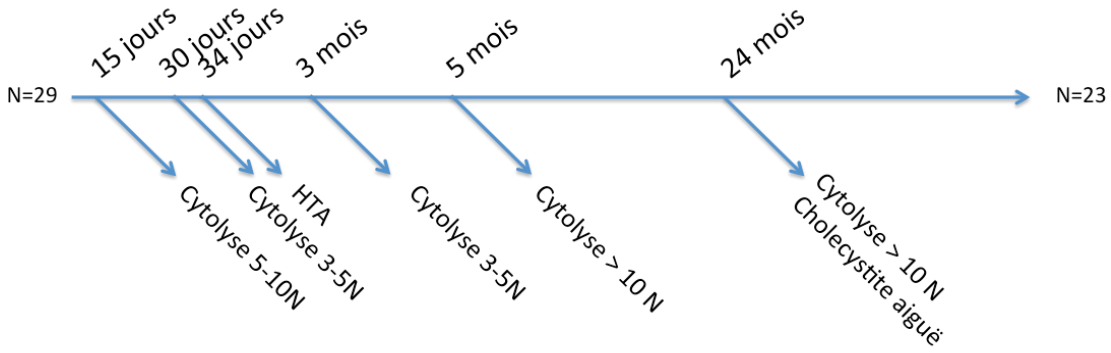

Figure 22. Flow chart des effets secondaires de grade 3 au cours de la bithérapie (n= 6).

V. Discussion

Dans notre étude rétrospective concernant 29 patients acromégales majoritairement porteurs d'un macro-adénome, partiellement répondeurs au traitement par SSA, l'ajout de PEGV a montré une normalisation de l'IGF-1 dans 91 % des cas au meilleur suivi avec une dose médiane de 80 mg par semaine (20-420). Au dernier suivi, l'IGF-1 est normalisée dans 74 % des cas après 41 ± 8 mois de traitement avec une dose médiane hebdomadaire de 80 mg de PEGV (20-350). La dose de PEGV était administrée en une ou deux injections hebdomadaires pour 44 % des patients au meilleur suivi et pour 52 % des patients au dernier suivi. Sur le plan clinique nous avons retrouvé une amélioration du score d'activité clinique de l'acromégalie après introduction du PEGV. L'équilibre tensionnel restait stable au cours de la bithérapie au prix d'une augmentation de la puissance des traitements anti-hypertenseurs. Sur le plan métabolique, nous n'avons pas retrouvé d'amélioration de l'équilibre glycémique, à l'inverse nous avons observé une amélioration du LDLc au cours de la bithérapie. Concernant la tolérance nous n'avons pas retrouvé d'augmentation significative de la taille de l'adénome sous bithérapie. Nous avons recensé 17 % de perturbations du bilan hépatique et 21 % de lipodystrophies après introduction du PEGV.

Dans notre cohorte, nous avons retrouvé une diminution de l'IGF-1 de 28 ± 6 % après traitement par SSA chez des patients naïfs de tout traitement. Malgré tout l'IGF-1 n'était pas contrôlée. Après 11 ± 6 mois de traitement par SSA, pour 6 patients (29 %) on observait une diminution de la taille de l'adénome > 25%. L'étude PRIMARYS avait montré une diminution de taille de l'adénome dans 68% des cas chez des patients naïfs de tout traitement traités par SSA (89). Ces résultats sont décevants par rapport aux études précédentes (77,86,87,90–92) mais notre cohorte est constituée de patients peu répondeurs au traitement par SSA. *Colao et al* en 2011 ont rapporté que l'effet volumétrique et biochimique du traitement par SSA pourrait survenir au bout de plusieurs années de traitement, hors nos patients ont été traités pendant une courte durée par SSA (124).
Un traitement complémentaire par chirurgie ne montrait pas plus d'efficacité sur le contrôle de l'IGF-1 qu'après traitement par SSA dans notre étude. Ces résultats sont en accord avec *Colao et al* qui montraient une efficacité comparable de l'octreotide LAR 20 mg et de la chirurgie (88).

Nous retrouvons que la chirurgie couplée à un traitement par SSA en post-opératoire permet d'améliorer le contrôle de la maladie par rapport à un traitement par SSA seul. Ces résultats vont dans le sens d'études précédentes ayant montré une meilleure efficacité du traitement par SSA en post-opératoire (72–75). Même si en général, l'association chirurgie et SSA post-opératoire permet un contrôle de la maladie dans 17 à 35 % des cas (1,83,87,89,125), notre étude porte sur une population de patients sélectionnés comme peu répondeurs à la chirurgie et au traitement par SSA.

Chez les patients traités par SSA couplés ou non à la chirurgie, on constate une diminution significative de la concentration de GH relevée sur une moyenne de 3 à 9 points de 48 ± 18 %. Ces résultats sont en faveur du caractère peu répondeur au traitement par SSA de notre cohorte. Au moment de l'introduction du PEGV, la concentration de GH moyenne est < 2,5 ng/mL pour 11 patients (35 %) et pour 4 patients (14 %) la GH est < 1ng/mL, pour autant l'IGF-1 n'est pas normalisée. C'est une discordance classique entre l'IGF-1 et la concentration de GH moyenne chez les patients traités par SSA qui peut survenir dans 33 % des cas (126).

Dans notre étude, ni le traitement par SSA n'améliorait le score clinique d'activité de l'acromégalie, alors qu'en général, beaucoup de patients rapportent une amélioration des signes cliniques après chirurgie même si l'IGF-1 n'est pas normalisée. Nous n'avons pas mis en évidence de détérioration de l'équilibre glycémique chez les patients diabétiques traités par SSA que ce soit sur la GAJ ou l'HbA1c. Par contre, dans le groupe de patients non diabétiques, nous retrouvons une augmentation de la GAJ après traitement par SSA sans pour autant que ces derniers déclarent un diabète. Ces résultats vont dans le sens de précédentes études réalisées (38,50,81,95). *Colao et al*, montraient une corrélation entre la détérioration de l'équilibre glycémique et l'absence de contrôle de l'acromégalie durant le traitement par SSA (95). *De Marinis et al* n'ont pas montré d'amélioration de la GAJ après introduction du PEGV chez des patients partiellement résistants au traitement par SSA (120). Les résultats sont similaires dans notre cohorte. Nous avons retrouvé une diminution des triglycérides après traitement par SSA, en accord avec des études précédentes (127).

L'efficacité de l'association PEGV + SSA a été évaluée dans un petit nombre d'études, dont la plupart sont réalisées par une équipe néerlandaise. Nous comparons donc nos résultats à ceux de la littérature (tableau 6).

	Type d'étude	Nbr	Durée (semaines)	Âge Moyen (ans)	SSA	IGF-1 avant PEGV	Dose médiane PEGV	IGF-1 finale	% IGF norma dernie
Feenstra et al, 2005	Prospective	19	42	51	81% Lanreotide AG / 4 semaines 19% Octreotide LAR 30mg / 4 semaines	510 (ng/mL)	60 mg/semaine (40-80), 1 injection	187 (ng/mL)	95
Jorgensen et al, 2005	Prospective	11	12	46	Octreotide LAR 30mg / 2 ou 4 semaines	458 (ng/mL)	15 mg / jour	195 (ng/mL)	91
Trainer et al, 2009	Prospective, randomisé ITT	29	36	40	Octreotide 30mg / 4 semaines	629 (ng/mL)	15 mg / jour	280 (ng/mL)	79
Van Der Lely et al, 2011	Prospective	57	28	51,6	Lanreotide AG 120mg / 4 semaines	NR	60 mg / semaine (40-120), 1 ou 2 injections	NR	57,9
Bianchi et al, 2013	Rétrospective	27	30	31	63% Lanreotide AG 120mg / 4 semaines 37% Octreotide LAR 30mg / 4 semaines	661 (ng/mL)	20 mg / jour (10-40)	372 (ng/mL)	55,5
Neggers et al, 2014	Prospective	141	59	48	Lanreotide AG 120mg / 4 semaines ; Octreotide LAR 30mg / 4 semaines	1,89 ULN (1,48-2,56)	80 mg / semaine (60 – 120) 1 injection	0,85 (0,67-1,09) ULN	97

Tableau 6. Etudes évaluant l'efficacité et la tolérance de l'ajout de PEGV chez des patients non contrôlés par SSA. *Nbr : nombre de patients, NR : non renseigné, BH : % perturbation du bilan hépatique, VT : % d'augmentation du volume tumoral,*

Neggers et al en 2014, ont retrouvé une efficacité supérieure de l'association de traitement par rapport à notre étude chez 141 patients acromégales. L'IGF-1 était normalisée dans 97 % des cas au meilleur suivi après 4,9 ans de traitement. La dose médiane de PEGV était comparable à la notre, soit 80 mg (60-120) en une injection hebdomadaire (29). Dans notre cohorte au meilleur suivi, seulement 39 % des patients étaient traités en une injection hebdomadaire de PEGV. Les cohortes de patients étaient comparables en terme d'IGF-1 avant l'introduction du PEGV (respectivement IGF-1 médiane à 1,89 ULN (1,48-2,56) dans l'étude néerlandaise versus 1,87 ULN (1,1-4,7) dans notre cohorte). Le nombre de patients de notre cohorte est bien inférieur, ceci pouvant rendre compte d'un manque de puissance de notre étude. Une étude a montré que les patients diabétiques nécessitaient des doses de PEGV plus élevées (128) mais la population de patients diabétiques était similaire dans notre étude et dans celle *de Neggers et al*. Nous pouvons aussi supposer que les patients de notre cohorte sont plus résistants aux SSA pouvant expliquer nos moins bons résultats.

Feenstra et al ont montré au dernier suivi une normalisation de l'IGF-1 dans 95 % des cas après 42 semaines de traitement avec une dose médiane hebdomadaire de 60 mg de PEGV (40-80) en une injection (19). Là aussi on observe une efficacité supérieure à notre étude avec des doses plus faibles de PEGV. Pourtant lorsqu'on compare l'IGF-1 avant l'introduction du PEGV, celle-ci est moins élevée dans notre cohorte (54 % d'IGF-1 > 2 ULN versus 37 % dans notre étude) ne justifiant pas des doses plus élevées. La population de patients diabétiques n'était pas comparable.

Jorgensen et al en 2005 ont montré une meilleure efficacité du PEGV que dans notre étude avec un contrôle de l'IGF-1 au dernier suivi dans 91 % des cas au bout de 12 semaines de bithérapie avec une dose médiane supérieure à la notre de 15 mg de PEGV quotidiennement (21). Aucun patient n'était diabétique. La durée de l'étude est courte justifiant les fortes doses de PEGV pour une telle efficacité.

Dans leur étude rétrospective *Bianchi et al* ont montré une efficacité du PEGV bien inférieure à 55,5 % au dernier suivi avec une dose bien plus élevée de PEGV à 20 mg quotidiennement (28). Le groupe de patients traités par bithérapie avait une IGF-1 plus sévère avant l'introduction du PEGV justifiant des fortes doses de PEGV.

Il existe plusieurs explications au plus faible taux d'efficacité de la bithérapie dans notre étude. Nous avons réalisé une étude rétrospective de « vraie vie » donc donnant des résultats forcément moins bons que dans les études prospectives (20). A l'inverse de ces

études, au dernier suivi, nous ne recherchons pas la dose maximale de PEGV pour obtenir le meilleur taux d'efficacité mais plutôt la dose minimale nécessaire pour maintenir la normalisation de l'IGF-1, d'où la diminution des doses entre le meilleur et le dernier suivi dans notre étude (19,21,22,24,27,29). L'inobservance des patients pour qui les multi-injections ou la recomposition du produit sont contraignantes peut aussi expliquer les moins bons résultats. Pour la première fois, nous avons étudié la variabilité de l'IGF-1 chez les patients contrôlés par la bithérapie. La concentration d'IGF-1 variait de 26 ± 4 % chez 19 patients contrôlés sous bithérapie pouvant rendre compte par un phénomène de hasard d'échantillonnage d'un résultat d'IGF-1 moins bon. Cela n'a pas été recherché dans les études précédentes. Dans 1/3 des cas (7 patients) les valeurs ponctuelles d'IGF-1 dépassaient le seuil de variabilité de dosage de 1,146 ULN (122,123). Parmi ces valeurs d'IGF-1, 57 % des dosages ont été réalisés au CHU contre 43 % hors centre avec des trousses de dosage différentes. A ce titre, on peut citer l'étude récente de *Chanson et al* qui montrait la variabilité des normes d'IGF-1 établies par les fabricants en fonction des différents kits de dosage, surestimant ainsi le nombre de patients non contrôlés. Toutefois, on peut noter que dans presque 2/3 des cas (63 %), une fois normalisée l'IGF-1 restait stable < 1,146 ULN.

L'absence de contrôle hormonal sous bithérapie ne concerne que peu de patients. Au meilleur suivi, 2 patients (9 %) ne sont pas contrôlés par l'association de traitement PEGV + SSA. Au dernier suivi, pour ces 2 mêmes patients l'IGF-1 n'était pas contrôlée. Le premier patient est un homme âgé de 33 ans au diagnostic de l'acromégalie, porteur d'un macro-adénome de grade 4 de 25 x 30 x 20 mm. Après un échec d'un traitement par agoniste dopaminergique, il est opéré. L'anatomopathologie retrouvait un adénome mixte à GH et PRL. En post-opératoire, l'association de traitement par agoniste dopaminergique et sandostatine LP 30 mg ne permettait pas de contrôle de la maladie. Il est opéré une deuxième fois devant la croissance du résidu tumoral (30 mm de plus grand axe). Après 6 mois de traitement post-opératoire par sandostatine LP à 20 mg tous les 28 jours associé au dostinex pris quotidiennement l'IGF-1 reste à 2,1 ULN. Le PEGV est alors introduit. Après 3 ans de traitement par PEGV + SSA, la dose hebdomadaire de PEGV au dernier suivi est de 40 mg associée à sandostatine LP 30 mg et 4 comprimés de dostinex par semaine, l'IGF-1 n'était toujours pas contrôlée à 1,7 ULN. Le résidu tumoral diminuait de moins de 20 % au cours de la bithérapie. Ce patient n'a pas été traité par radiothérapie, il n'est ni diabétique ni hypertendu. Devant l'échec de l'association de traitement, la sandostatine et le dostinex ont été arrêtés. Le PEGV est alors poursuivi en monothérapie

et majoré à une injection quotidienne de 10 mg permettant le contrôle de la maladie. Ainsi, l'absence de normalisation de l'IGF-1 due à un défaut de titration du PEGV est mise en cause. L'autre patient, une femme âgée de 21 ans non diabétique et non hypertendue, porteuse d'un macro-adénome de 27 x 22 x 36 mm de grade 4 au diagnostic de l'acromégalie. Après 4 mois de traitement par sandostatine LP 30 mg, l'IGF-1 n'était pas contrôlée et on observait un effet volumétrique modeste (26 x 18 x 34 mm). La patiente est alors opérée. En post-opératoire, un traitement par sandostatine LP 30 mg tous les 28 jours associé à du dostinex quotidien ont été introduits sans efficacité sur l'IGF-1. La patiente est reprise chirurgicalement, puis traitée par radiothérapie. Au décours, un traitement par pasireotide LAR 40 mg est montrant une réponse partielle. Puis le PEGV est introduit à dose de 10 mg par jour. Après 6 mois de traitement par bithérapie, le PEGV est majoré à 280 mg par semaine et le pasireotide est poursuivi à la même dose. La taille de l'adénome est restée stable au cours de la bithérapie. L'IGF-1 au dernier suivi est proche de la normalité à 1,1 ULN et compte tenu de la variation de la technique de dosage (14,6 %) on peut considérer que celle-ci est normale (122,123).

Au dernier suivi, en plus des 2 patients précédemment décrits, 4 autres ne sont pas contrôlés (26 %). Chez ces 4 patients nous avons étudié la variabilité de l'IGF-1 au cours du suivi. Pour chacun d'entre eux, après avoir été normalisée l'IGF-1 dépasse le seuil de 1 ULN au dernier suivi. Pour un des ces 4 patients l'IGF-1 ne dépasse pas le seuil de variabilité de dosage (soit < 1,146 ULN), nous pouvons donc considérer le résultat comme dans la normalité. Pour les 3 autres patients, l'IGF-1 au dernier suivi est entre 1,146 et 1,5 ULN. Pour 2 d'entre eux cette augmentation de l'IGF-1 est secondaire à une diminution de la dose de PEGV et pour le troisième patient en reprenant le dossier cette augmentation est due à un défaut d'observance.

Dans notre étude nous n'avons pas retrouvé de corrélation entre l'amélioration de l'IGF-1 et la dose de PEGV au meilleur suivi, ni au dernier suivi à l'inverse d'études précédentes (22,27). Ces résultats peuvent être expliqués par un manque de puissance du fait du petit effectif de notre étude.

Parkinson et al ont montré un meilleur contrôle de l'IGF-1 chez les patients traités par radiothérapie (129). A l'inverse, dans notre étude, les patients traités par radiothérapie ont une IGF-1 plus élevée que les patients non irradiés avant l'introduction du PEGV. Au cours de la bithérapie, les patients irradiés ont besoin de plus de PEGV pour obtenir la même concentration d'IGF-1 finale que les patients non irradiés. Ainsi, nous pouvons en conclure que les patients traités par radiothérapie présentent une acromégalie plus sévère.

Cependant, dans notre étude, la radiothérapie n'a été réalisée que 7 à 10 mois avant l'introduction du PEGV ou pendant la bithérapie ce qui est un laps de temps faible pour qu'elle soit efficace (11).

Droste et al ont montré que les patients diabétiques nécessitaient plus de PEGV pour contrôler la maladie (128). Cette hypothèse est confirmée dans notre étude, la dose de PEGV nécessaire au contrôle de l'acromégalie tend à être plus élevée dans le groupe de patients diabétiques (27,128). L'hyperinsulinisme secondaire à l'insulino-résistance chez les patients diabétiques entraîne une augmentation du nombre de récepteurs de la GH hépatocytaires expliquant la nécessité de plus fortes doses de PEGV (130)

Neggers et al en 2008, ont montré une amélioration de la qualité de vie (scores AcroQol et PASQ) après ajout de PEGV chez des patients traités par SSA, et cela même en l'absence d'amélioration de l'IGF-1 (23). Cette étude a montré que la persistance de signes d'activité de la maladie pourrait être liée à l'effet extra-hépatique direct de la GH. L'ajout de PEGV permet de contrôler ces signes du fait de son action sur les récepteurs périphériques de la GH et ce même en absence de normalisation de l'IGF-1 (131). Nous avons retrouvé une amélioration du score d'activité clinique de l'acromégalie après introduction du PEGV. Par contre, à l'inverse de précédentes études d'association (23,116,117), nous n'avons pas retrouvé de corrélation entre la variation du score clinique et celle de l'IGF-1 au meilleur suivi, ni au dernier suivi, probablement du fait d'un manque de puissance de notre étude. Dans notre étude l'IGF-1 est significativement améliorée après chirurgie et traitement par SSA, pourtant il n'est pas montré d'amélioration du score clinique. Il existe plusieurs limites à ces résultats, notamment dans le recueil de données : l'appréciation du score clinique est imprécise. L'absence de symptôme retrouvé dans le dossier à chaque évaluation était côtée 0 pouvant sous-estimer le score. Nous ne disposions pas d'une évaluation précise telle que le questionnaire AcroQol qui n'était pas réalisé à l'époque dans notre centre. Par ailleurs il existe probablement un effet seuil en dessous duquel les signes d'activité clinique de la maladie s'améliorent.

Dans notre étude, nous n'avons pas retrouvé d'amélioration de l'équilibre tensionnel de la PAS ou de la PAD sous bithérapie PEGV + SSA sur l'ensemble de la cohorte. Dans le groupe de patients hypertendus traités, le maintien de l'équilibre tensionnel se fait au prix d'une intensification du traitement anti-hypertenseur pour 38 % d'entre eux. Parmi eux, un patient est porteur d'une myocardiopathie hypertrophique justifiant d'un contrôle optimal de la pression artérielle. Pour un autre patient la tension artérielle est

déséquilibrée avant l'ajout du PEGV. Pour trois autres patients la mesure ponctuelle de la tension artérielle est à l'objectif à chaque évaluation clinique. Pour 3/23 des patients (13 %) traités par PEGV + SSA un traitement anti-hypertenseur est introduit, dont un patient pour lequel la tension artérielle était déjà déséquilibrée avant l'ajout du PEGV. Pour les deux autres patients la mesure ponctuelle de la tension artérielle est à l'objectif à chaque évaluation clinique. Il existe plusieurs limites à l'interprétation de ces données, tout d'abord la mesure de la tension artérielle est ponctuelle et ne reflète pas le profil réel que pourrait apporter une MAPA. Par ailleurs, les patients acromégales suivis dans le secteur hospitalier ont une prise en charge globale et notamment en cardiologie. L'intensification du traitement anti-hypertenseur est probablement plus offensive dans ce cas-là, notamment en cas d'HVG. On comptait 77 % de diabétiques chez les patients hypertendus. L'objectif tensionnel est revu à la baisse en cas de diabète justifiant l'intensification du traitement. De même, il existe une auto-aggravation spontanée de l'HTA avec le temps justifiant le réajustement du traitement anti-hypertenseur.

Drake et al (119) ont montré une amélioration de l'équilibre glycémique chez les patients traités par PEGV en comparaison des SSA indépendamment de l'amélioration de la GH et de l'IGF-1. *Jorgensen et al* ont montré une amélioration de la GAJ chez les patients traités par bithérapie en comparaison de ceux traités par SSA (21). Le PEGV permet l'amélioration de l'insulino-sensibilité en diminuant la stimulation chronique des cellules β pancréatiques et en améliorant l'insulinosensibilité des tissus périphériques en diminuant l'IGF-1 (15,132). Dans notre étude comme dans d'autres études d'association nous n'avons pas retrouvé d'amélioration de l'équilibre glycémique chez les patients traités par bithérapie (22,114,118). De plus, le maintien de l'équilibre glycémique se faisait au prix d'une intensification du traitement anti-diabétique pour 4 des 12 patients diabétiques. L'intensification de ce traitement se fait dans le cadre d'une prise pondérale, d'un allègement du traitement anti-diabétique. Par ailleurs on note pour 1 patient l'introduction d'un traitement ADO, alors que ce dernier présentait un diabète préalable à l'introduction du PEGV. Une fois de plus on peut mettre en cause un meilleur suivi de ces patients dans le secteur hospitalier justifiant l'intensification du traitement anti-diabétique. Deux précédentes études ont montré une augmentation du LDLc au cours du traitement par PEGV (44,133) alors qu'une autre ne montrait aucun effet (42). Sur le plan physiopathologique, la GH entraîne une augmentation de la synthèse du VLDL dont une partie est convertie en LDLc diminuant sa synthèse. Au niveau hépatique la GH entraîne un catabolisme du LDLc en régulant son récepteur (134). Pour la première fois nous

avons retrouvé une diminution du LDLc après introduction du PEGV. Nous pouvons émettre l'hypothèse que l'augmentation des taux circulants de GH endogène et exogène a un effet sur les récepteurs hépatiques de la GH entraînant une augmentation du catabolisme du LDLc expliquant sa diminution. Par ailleurs, nous n'avons pas montré d'amélioration du HDLc ni des triglycérides dans notre cohorte.

Chez les 79 % de patients ayant toléré le PEGV, nous n'avons pas retrouvé d'augmentation de la taille de l'adénome après 3 ans et demi d'association de traitement par PEGV + SSA, ce qui est en accord avec les précédentes études (19,21,24,27,29,116). Chez 7 patients (30 %), on retrouvait même une diminution significative > 25 % de la taille de l'adénome sous bithérapie. Une étude d'association précédente avait montré des résultats similaires (19). Parmi ces 7 patients, 4 ont été traités par radiothérapie avant ou pendant la bithérapie. Une précédente étude attribuait cet effet volumétrique au traitement par SSA (24). A l'inverse dans notre cohorte seulement 2 des 7 patients présentaient une diminution de la taille de l'adénome préalable à l'introduction du PEGV.

Dans notre cohorte, 17 % des patients ont présenté une perturbation significative du bilan hépatique (cytolyse > 3 fois la normale) ce qui est équivalent aux études précédentes qui recensaient 11 à 38 % de cytolyse hépatique au cours de la bithérapie (19,21,22,24,26,27,29,116). Ces résultats sont en accord avec les études montrant une plus grande incidence des anomalies du bilan hépatique lorsque le PEGV est associé à un traitement par SSA (16,17,19,20,24,26,27,29,102,104,114,116,117). Pour 3/5 patients la cytolyse hépatique était imputable au PEGV. Deux patients ont présenté une cytolyse entre 3 et 5 fois la normale, il aurait pu être discuté de maintenir le PEGV et de surveiller de près le bilan hépatique. Deux patients ont présenté une cytolyse entre 5 et 10 fois la normale, il était justifié d'arrêter le PEGV. Un patient a présenté une cholécystite aiguë compliquée de pancréatite aiguë, le PEGV a été arrêté mais selon les recommandations après traitement de la cause il n'y avait pas d'indication à arrêter le PEGV (112). Les cas de cytolyses survenaient majoritairement dans la première année du traitement par bithérapie comme décrit précédemment. Ces dernières étaient résolutives en moins de 6 mois après arrêt du PEGV (16,17,20,102,114). Dans notre cohorte, aucun des patients ayant présenté une perturbation du bilan hépatique n'était diabétique ce qui va à l'encontre d'une précédente étude (29).

Nous avons recensé 21 % de lipodystrophies au cours de la bithérapie ce qui est supérieur aux précédentes études d'association (17,105,118). Chez aucun patient le traitement n'a

été arrêté, ces dernières disparaissaient après changement des sites d'injection comme dans une étude précédente (24).

L'association de traitement PEGV + SSA a une efficacité comparable au PEGV en monothérapie (14,15). Malgré l'absence d'AMM, cette association de traitement a sa place parmi les traitements de l'acromégalie de part sa tolérance et son efficacité. Elle paraît être un bon compromis pour le contrôle de l'acromégalie chez des patients partiellement contrôlés par SSA opérés ou non. Outre son efficacité dans le contrôle hormonal, nous avons montré son efficacité clinique par la diminution des signes d'activité de la maladie. Nous avons aussi montré son efficacité sur le plan métabolique et cardiovasculaire avec une diminution du LDLc.

Pour confirmer nos résultats il faudrait réaliser une étude randomisée comparant l'efficacité de cette association de traitement au PEGV en monothérapie et au traitement par SSA. L'arrivée sur le marché d'un nouvel SSA de deuxième génération : le pasireotide plus puissant que ses prédécesseurs, offre une nouvelle perspective d'étude comparative avec le PEGV.

VI. Conclusion

L'association PEGV + SSA, devenue classique, a montré son efficacité dans le contrôle de l'acromégalie. Nos données corroborent les données publiées et élargissent l'expérience au long cours publiée par seulement 5 groupes. Chez des patients porteurs d'un macro-adénome opéré ou non, et contrôlés partiellement par un traitement par SSA, après 41 ± 8 mois de traitement, nous avons montré une normalisation de l'IGF-1 dans 91% des cas au meilleur suivi à dose médiane de 80 mg par semaine (20-420) et dans 74% des cas au dernier suivi avec une dose médiane de 80 mg par semaine (20-350). Nous avons étudié la variabilité de l'IGF-1 chez les patients contrôlés par la bithérapie, peu publiée à ce jour. Celle-ci est de l'ordre de 26 ± 4 %. Dans 2/3 des cas une fois l'IGF-1 normalisée elle reste stable sous bithérapie. Cette efficacité est comparable à celle du PEGV en monothérapie (14,15). Le maintien des SSA associé au PEGV permet le contrôle de la taille tumorale et surtout une réduction du coût (19) et de la fréquence des injections de PEGV. Sur le plan clinique l'ajout de PEGV chez les patients traités par SSA permet une amélioration du score d'activité clinique de l'acromégalie. Cette association de traitement peut être utilisée en toute sécurité. Nous n'avons dû arrêter le traitement que chez 17 % des patients. Nous n'avons pas retrouvé de cas d'augmentation de la taille de la tumeur, une diminution a même été montrée dans 30 % des cas.

L'association de traitement par PEGV et SSA est donc dans notre expérience une stratégie efficace et peut être proposée en toute sécurité aux patients porteurs d'une acromégalie sévère partiellement contrôlés par SSA.

Notre prise en charge chez les patients traités par l'association de traitement pourrait être améliorée par une évaluation standardisée de la qualité de vie et des signes d'activité clinique comme le questionnaire AcroQoL. Par ailleurs, l'étude de la mortalité et des complications de l'acromégalie pourrait être évaluée dans une étude randomisée à long terme sous l'association de traitement PEGV + SSA.

VII. Références bibliographiques

1. Melmed S, Colao A, Barkan A, Molitch M, Grossman AB, Kleinberg D, et al. Guidelines for Acromegaly Management: An Update. J Clin Endocrinol Metab. 2009 May 1;94(5):1509–17.

2. Rajasoorya C, Holdaway IM, Wrightson P, Scott DJ, Ibbertson HK. Determinants of clinical outcome and survival in acromegaly. Clin Endocrinol (Oxf). 1994 Jul;41(1):95–102.

3. Orme SM, McNally RJ, Cartwright RA, Belchetz PE. Mortality and cancer incidence in acromegaly: a retrospective cohort study. United Kingdom Acromegaly Study Group. J Clin Endocrinol Metab. 1998 Aug;83(8):2730–4.

4. Dekkers OM, Biermasz NR, Pereira AM, Romijn JA, Vandenbroucke JP. Mortality in acromegaly: a metaanalysis. J Clin Endocrinol Metab. 2008 Jan;93(1):61–7.

5. Abu Dabrh AM, Mohammed K, Asi N, Farah WH, Wang Z, Farah MH, et al. Surgical interventions and medical treatments in treatment-naïve patients with acromegaly: systematic review and meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab. 2014 Nov;99(11):4003–14.

6. Freda PU, Wardlaw SL, Post KD. Long-term endocrinological follow-up evaluation in 115 patients who underwent transsphenoidal surgery for acromegaly. J Neurosurg. 1998 Sep;89(3):353–8.

7. Katznelson L, Laws ER, Melmed S, Molitch ME, Murad MH, Utz A, et al. Acromegaly: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2014 Oct 30;99(11):3933–51.

8. Castinetti F, Nagai M, Morange I, Dufour H, Caron P, Chanson P, et al. Long-term results of stereotactic radiosurgery in secretory pituitary adenomas. J Clin Endocrinol Metab. 2009 Sep;94(9):3400–7.

9. Castinetti F, Morange I, Dufour H, Regis J, Brue T. Radiotherapy and radiosurgery in acromegaly. Pituitary. 2009;12(1):3–10.

10. Minniti G, Traish D, Ashley S, Gonsalves A, Brada M. Risk of second brain tumor after conservative surgery and radiotherapy for pituitary adenoma: update after an additional 10 years. J Clin Endocrinol Metab. 2005 Feb;90(2):800–4.

11. Jenkins PJ, Bates P, Carson MN, Stewart PM, Wass J a. H. Conventional pituitary irradiation is effective in lowering serum growth hormone and insulin-like growth factor-I in patients with acromegaly. J Clin Endocrinol Metab. 2006 Apr;91(4):1239–45.

12. Sandret L, Maison P, Chanson P. Place of cabergoline in acromegaly: a meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab. 2011 May;96(5):1327–35.

13. Giustina A, Chanson P, Kleinberg D, Bronstein MD, Clemmons DR, Klibanski A, et al. Expert consensus document: A consensus on the medical treatment of acromegaly. Nat Rev Endocrinol. 2014 Apr;10(4):243–8.

14. Trainer PJ, Drake WM, Katznelson L, Freda PU, Herman-Bonert V, van der Lely AJ, et al. Treatment of acromegaly with the growth hormone-receptor antagonist pegvisomant. N Engl J Med. 2000 Apr 20;342(16):1171–7.

15. van der Lely AJ, Hutson RK, Trainer PJ, Besser GM, Barkan AL, Katznelson L, et al. Long-term treatment of acromegaly with pegvisomant, a growth hormone receptor antagonist. Lancet Lond Engl. 2001 Nov 24;358(9295):1754–9.

16. van der Lely AJ, Biller BMK, Brue T, Buchfelder M, Ghigo E, Gomez R, et al. Long-term safety of pegvisomant in patients with acromegaly: comprehensive review of 1288 subjects in ACROSTUDY. J Clin Endocrinol Metab. 2012 May;97(5):1589–97.

17. Schreiber I, Buchfelder M, Droste M, Forssmann K, Mann K, Saller B, et al. Treatment of acromegaly with the GH receptor antagonist pegvisomant in clinical practice: safety and efficacy evaluation from the German Pegvisomant Observational Study. Eur J Endocrinol Eur Fed Endocr Soc. 2007 Jan;156(1):75–82.

18. Melmed S, Colao A, Barkan A, Molitch M, Grossman AB, Kleinberg D, et al. Guidelines for acromegaly management: an update. J Clin Endocrinol Metab. 2009 May;94(5):1509–17.

19. Feenstra J, de Herder WW, ten Have SMTH, van den Beld AW, Feelders RA, Janssen J a. MJL, et al. Combined therapy with somatostatin analogues and weekly pegvisomant in active acromegaly. Lancet Lond Engl. 2005 May 7;365(9471):1644–6.

20. Trainer PJ. ACROSTUDY: the first 5 years. Eur J Endocrinol Eur Fed Endocr Soc. 2009 Nov;161 Suppl 1:S19–24.

21. Jørgensen JOL, Feldt-Rasmussen U, Frystyk J, Chen J-W, Kristensen LØ, Hagen C, et al. Cotreatment of acromegaly with a somatostatin analog and a growth hormone receptor antagonist. J Clin Endocrinol Metab. 2005 Oct;90(10):5627–31.

22. Neggers SJCMM, van Aken MO, Janssen JAMJL, Feelders RA, de Herder WW, van der Lely A-J. Long-term efficacy and safety of combined treatment of somatostatin analogs and pegvisomant in acromegaly. J Clin Endocrinol Metab. 2007 Dec;92(12):4598–601.

23. Neggers SJCMM, van Aken MO, de Herder WW, Feelders RA, Janssen J a. MJL, Badia X, et al. Quality of life in acromegalic patients during long-term somatostatin analog treatment with and without pegvisomant. J Clin Endocrinol Metab. 2008 Oct;93(10):3853–9.

24. Neggers SJCMM, de Herder WW, Janssen J a. MJL, Feelders RA, van der Lely AJ. Combined treatment for acromegaly with long-acting somatostatin analogs and pegvisomant: long-term safety for up to 4.5 years (median 2.2 years) of follow-up in 86 patients. Eur J Endocrinol Eur Fed Endocr Soc. 2009 Apr;160(4):529–33.

25. Trainer PJ, Ezzat S, D'Souza GA, Layton G, Strasburger CJ. A randomized, controlled, multicentre trial comparing pegvisomant alone with combination therapy of pegvisomant and long-acting octreotide in patients with acromegaly. Clin Endocrinol (Oxf). 2009 Oct;71(4):549–57.

26. Neggers SJCMM, de Herder WW, Feelders RA, van der Lely AJ. Conversion of daily pegvisomant to weekly pegvisomant combined with long-acting somatostatin analogs, in controlled acromegaly patients. Pituitary. 2011 Sep;14(3):253–8.

27. van der Lely A-J, Bernabeu I, Cap J, Caron P, Colao A, Marek J, et al. Coadministration of lanreotide Autogel and pegvisomant normalizes IGF1 levels and is well tolerated in patients with acromegaly partially controlled by somatostatin analogs alone. Eur J Endocrinol Eur Fed Endocr Soc. 2011 Mar;164(3):325–33.

28. Bianchi A, Valentini F, Iuorio R, Poggi M, Baldelli R, Passeri M, et al. Long-term treatment of somatostatin analog-refractory growth hormone-secreting pituitary tumors with pegvisomant alone or combined with long-acting somatostatin analogs: a retrospective analysis of clinical practice and outcomes. J Exp Clin Cancer Res CR. 2013;32:40.

29. Neggers SJCMM, Franck SE, de Rooij FWM, Dallenga AHG, Poublon RML, Feelders RA, et al. Long-term efficacy and safety of pegvisomant in combination with long-acting somatostatin analogs in acromegaly. J Clin Endocrinol Metab. 2014 Oct;99(10):3644–52.

30. Bex M, Abs R, T'Sjoen G, Mockel J, Velkeniers B, Muermans K, et al. AcroBel--the Belgian registry on acromegaly: a survey of the "real-life" outcome in 418 acromegalic subjects. Eur J Endocrinol Eur Fed Endocr Soc. 2007 Oct;157(4):399–409.

31. Ayuk J, Clayton RN, Holder G, Sheppard MC, Stewart PM, Bates AS. Growth hormone and pituitary radiotherapy, but not serum insulin-like growth factor-I concentrations, predict excess mortality in patients with acromegaly. J Clin Endocrinol Metab. 2004 Apr;89(4):1613–7.

32. Holdaway IM, Bolland MJ, Gamble GD. A meta-analysis of the effect of lowering serum levels of GH and IGF-I on mortality in acromegaly. Eur J Endocrinol Eur Fed Endocr Soc. 2008 Aug;159(2):89–95.

33. Mestron A, Webb SM, Astorga R, Benito P, Catala M, Gaztambide S, et al. Epidemiology, clinical characteristics, outcome, morbidity and mortality in acromegaly based on the Spanish Acromegaly Registry (Registro Espanol de Acromegalia, REA). Eur J Endocrinol Eur Fed Endocr Soc. 2004 Oct;151(4):439–46.

34. Sherlock M, Reulen RC, Aragon-Alonso A, Ayuk J, Clayton RN, Sheppard MC, et al. A paradigm shift in the monitoring of patients with acromegaly: last available growth hormone may overestimate risk. J Clin Endocrinol Metab. 2014 Feb;99(2):478–85.

35. Holdaway IM. Treatment of acromegaly. Horm Res. 2004;62 Suppl 3:79–92.

36. Holdaway IM, Rajasoorya RC, Gamble GD. Factors influencing mortality in acromegaly. J Clin Endocrinol Metab. 2004 Feb;89(2):667–74.

37. Kauppinen-Mäkelin R, Sane T, Reunanen A, Välimäki MJ, Niskanen L, Markkanen H, et al. A nationwide survey of mortality in acromegaly. J Clin Endocrinol Metab. 2005 Jul;90(7):4081–6.

38. Colao A, Ferone D, Marzullo P, Lombardi G. Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management. Endocr Rev. 2004 Feb;25(1):102–52.

39. Colao A. Improvement of cardiac parameters in patients with acromegaly treated with medical therapies. Pituitary. 2012 Mar;15(1):50–8.

40. Colao A, Baldelli R, Marzullo P, Ferretti E, Ferone D, Gargiulo P, et al. Systemic Hypertension and Impaired Glucose Tolerance Are Independently Correlated to the Severity of the Acromegalic Cardiomyopathy. J Clin Endocrinol Metab. 2000 Jan 1;85(1):193–9.

41. Bogazzi F, Battolla L, Spinelli C, Rossi G, Gavioli S, Di Bello V, et al. Risk factors for development of coronary heart disease in patients with acromegaly: a five-year prospective study. J Clin Endocrinol Metab. 2007 Nov;92(11):4271–7.

42. Berg C, Petersenn S, Lahner H, Herrmann BL, Buchfelder M, Droste M, et al. Cardiovascular risk factors in patients with uncontrolled and long-term acromegaly: comparison with matched data from the general population and the effect of disease control. J Clin Endocrinol Metab. 2010 Aug;95(8):3648–56.

43. Herrmann BL, Bruch C, Saller B, Bartel T, Ferdin S, Erbel R, et al. Acromegaly: evidence for a direct relation between disease activity and cardiac dysfunction in patients without ventricular hypertrophy. Clin Endocrinol (Oxf). 2002 May;56(5):595–602.

44. Kuhn E, Maione L, Bouchachi A, Rozière M, Salenave S, Brailly-Tabard S, et al. Long-term effects of pegvisomant on comorbidities in patients with acromegaly: a retrospective single-center study. Eur J Endocrinol Eur Fed Endocr Soc. 2015 Nov;173(5):693–702.

45. Rosén T, Bengtsson BA. Premature mortality due to cardiovascular disease in hypopituitarism. Lancet Lond Engl. 1990 Aug 4;336(8710):285–8.

46. Sherlock M, Aragon Alonso A, Reulen RC, Ayuk J, Clayton RN, Holder G, et al. Monitoring disease activity using GH and IGF-I in the follow-up of 501 patients with acromegaly. Clin Endocrinol (Oxf). 2009 Jul;71(1):74–81.

47. Møller N, Jørgensen JO, Abildgård N, Orskov L, Schmitz O, Christiansen JS. Effects of growth hormone on glucose metabolism. Horm Res. 1991;36 Suppl 1:32–5.

48. Biering H, Knappe G, Gerl H, Lochs H. [Prevalence of diabetes in acromegaly and Cushing syndrome]. Acta Med Austriaca. 2000;27(1):27–31.

49. Dreval AV, Trigolosova IV, Misnikova IV, Kovalyova YA, Tishenina RS, Barsukov IA, et al. Prevalence of diabetes mellitus in patients with acromegaly. Endocr Connect. 2014;3(2):93–8.

50. Mazziotti G, Floriani I, Bonadonna S, Torri V, Chanson P, Giustina A. Effects of somatostatin analogs on glucose homeostasis: a metaanalysis of acromegaly studies. J Clin Endocrinol Metab. 2009 May;94(5):1500–8.

51. Colao A, Auriemma RS, Savastano S, Galdiero M, Grasso LFS, Lombardi G, et al. Glucose Tolerance and Somatostatin Analog Treatment in Acromegaly: A 12-Month Study. J Clin Endocrinol Metab. 2009 Aug 1;94(8):2907–14.

52. Barkan AL, Burman P, Clemmons DR, Drake WM, Gagel RF, Harris PE, et al. Glucose homeostasis and safety in patients with acromegaly converted from long-acting octreotide to pegvisomant. J Clin Endocrinol Metab. 2005 Oct;90(10):5684–91.

53. Drake WM, Parkinson C, Akker SA, Monson JP, Besser GM, Trainer PJ. Successful treatment of resistant acromegaly with a growth hormone receptor antagonist. Eur J Endocrinol Eur Fed Endocr Soc. 2001 Oct;145(4):451–6.

54. Mestron A, Webb SM, Astorga R, Benito P, Catala M, Gaztambide S, et al. Epidemiology, clinical characteristics, outcome, morbidity and mortality in acromegaly based on the Spanish Acromegaly Registry (Registro Espanol de Acromegalia, REA). Eur J Endocrinol Eur Fed Endocr Soc. 2004 Oct;151(4):439–46.

55. Kuhn E, Maione L, Bouchachi A, Rozière M, Salenave S, Brailly-Tabard S, et al. Long-term effects of pegvisomant on comorbidities in patients with acromegaly: a retrospective single-center study. Eur J Endocrinol Eur Fed Endocr Soc. 2015 Nov;173(5):693–702.

56. Roemmler J, Gutt B, Fischer R, Vay S, Wiesmeth A, Bidlingmaier M, et al. Elevated incidence of sleep apnoea in acromegaly-correlation to disease activity. Sleep Breath Schlaf Atm. 2012 Dec;16(4):1247–53.

57. Barkan AL. Acromegalic arthropathy. Pituitary. 2001 Sep;4(4):263–4.

58. Mazziotti G, Biagioli E, Maffezzoni F, Spinello M, Serra V, Maroldi R, et al. Bone turnover, bone mineral density, and fracture risk in acromegaly: a meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab. 2015 Feb;100(2):384–94.

59. Fairfield WP, Sesmilo G, Katznelson L, Pulaski K, Freda PU, Stavrou S, et al. Effects of a growth hormone receptor antagonist on bone markers in acromegaly. Clin Endocrinol (Oxf). 2002 Sep;57(3):385–90.

60. Terzolo M, Reimondo G, Gasperi M, Cozzi R, Pivonello R, Vitale G, et al. Colonoscopic screening and follow-up in patients with acromegaly: a multicenter study in Italy. J Clin Endocrinol Metab. 2005 Jan;90(1):84–90.

61. Hofland LJ, Lamberts SWJ. The pathophysiological consequences of somatostatin receptor internalization and resistance. Endocr Rev. 2003 Feb;24(1):28–47.

62. Taboada GF, Luque RM, Bastos W, Guimarães RFC, Marcondes JB, Chimelli LMC, et al. Quantitative analysis of somatostatin receptor subtype (SSTR1-5) gene expression levels in somatotropinomas and non-functioning pituitary adenomas. Eur J Endocrinol Eur Fed Endocr Soc. 2007 Jan;156(1):65–74.

63. Ben-Shlomo A, Melmed S. Somatostatin agonists for treatment of acromegaly. Mol Cell Endocrinol. 2008 May 14;286(1-2):192–8.

64. Colao A, Bronstein MD, Freda P, Gu F, Shen C-C, Gadelha M, et al. Pasireotide Versus Octreotide in Acromegaly: A Head-to-Head Superiority Study. J Clin Endocrinol Metab. 2014 Mar;99(3):791–9.

65. Gadelha MR, Bronstein MD, Brue T, Coculescu M, Fleseriu M, Guitelman M, et al. Pasireotide versus continued treatment with octreotide or lanreotide in patients with inadequately controlled acromegaly (PAOLA): a randomised, phase 3 trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2014 Nov;2(11):875–84.

66. Melmed S. Medical progress: Acromegaly. N Engl J Med. 2006 Dec 14;355(24):2558–73.

67. Melmed S, Kleinberg DL, Bonert V, Fleseriu M. Acromegaly: assessing the disorder and navigating therapeutic options for treatment. Endocr Pract Off J Am Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol. 2014 Oct;20 Suppl 1:7–17; quiz 18–20.

68. Pita-Gutierrez F, Pertega-Diaz S, Pita-Fernandez S, Pena L, Lugo G, Sangiao-Alvarellos S, et al. Place of preoperative treatment of acromegaly with somatostatin analog on surgical outcome: a systematic review and meta-analysis. PloS One. 2013;8(4):e61523.

69. Shen M, Shou X, Wang Y, Zhang Z, Wu J, Mao Y, et al. Effect of presurgical long-acting octreotide treatment in acromegaly patients with invasive pituitary macroadenomas: a prospective randomized study. Endocr J. 2010;57(12):1035–44.

70. Carlsen SM, Lund-Johansen M, Schreiner T, Aanderud S, Johannesen Ø, Svartberg J, et al. Preoperative Octreotide Treatment in Newly Diagnosed Acromegalic Patients with Macroadenomas Increases Cure Short-Term Postoperative Rates: A Prospective, Randomized Trial. J Clin Endocrinol Metab. 2008 Aug 1;93(8):2984–90.

71. Mao Z, Zhu Y, Tang H, Wang D, Zhou J, He D, et al. Preoperative lanreotide treatment in acromegalic patients with macroadenomas increases short-term postoperative cure rates: a prospective, randomised trial. Eur J Endocrinol Eur Fed Endocr Soc. 2010 Apr;162(4):661–6.

72. Karavitaki N, Turner HE, Adams CBT, Cudlip S, Byrne JV, Fazal-Sanderson V, et al. Surgical debulking of pituitary macroadenomas causing acromegaly improves control by lanreotide. Clin Endocrinol (Oxf). 2008 Jun 1;68(6):970–5.

73. Colao A, Attanasio R, Pivonello R, Cappabianca P, Cavallo LM, Lasio G, et al. Partial surgical removal of growth hormone-secreting pituitary tumors enhances the response to somatostatin analogs in acromegaly. J Clin Endocrinol Metab. 2006 Jan;91(1):85–92.

74. Jallad RS, Musolino NR, Kodaira S, Cescato VA, Bronstein MD. Does partial surgical tumour removal influence the response to octreotide-LAR in acromegalic patients previously resistant to the somatostatin analogue? Clin Endocrinol (Oxf). 2007 Aug;67(2):310–5.

75. Petrossians P, Borges-Martins L, Espinoza C, Daly A, Betea D, Valdes-Socin H, et al. Gross total resection or debulking of pituitary adenomas improves hormonal control of acromegaly by somatostatin analogs. Eur J Endocrinol Eur Fed Endocr Soc. 2005 Jan;152(1):61–6.

76. Newman CB, Melmed S, Snyder PJ, Young WF, Boyajy LD, Levy R, 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. 1995 Sep;80(9):2768–75.

77. Bevan JS. The Antitumoral Effects of Somatostatin Analog Therapy in Acromegaly. J Clin Endocrinol Metab. 2005 Mar 1;90(3):1856–63.

78. Howlett TA, Willis D, Walker G, Wass JAH, Trainer PJ, UK Acromegaly Register Study Group (UKAR-3). Control of growth hormone and IGF1 in patients with acromegaly in the UK: responses to medical treatment with somatostatin analogues and dopamine agonists. Clin Endocrinol (Oxf). 2013 Nov;79(5):689–99.

79. Heck A, Ringstad G, Fougner SL, Casar-Borota O, Nome T, Ramm-Pettersen J, et al. Intensity of pituitary adenoma on T2-weighted magnetic resonance imaging predicts the response to octreotide treatment in newly diagnosed acromegaly. Clin Endocrinol (Oxf). 2012 Jul;77(1):72–8.

80. Heck A, Emblem KE, Casar-Borota O, Bollerslev J, Ringstad G. Quantitative analyses of T2-weighted MRI as a potential marker for response to somatostatin analogs in newly diagnosed acromegaly. Endocrine. 2016 May;52(2):333–43.

81. Cozzi R, Montini M, Attanasio R, Albizzi M, Lasio G, Lodrini S, et al. Primary treatment of acromegaly with octreotide LAR: a long-term (up to nine years) prospective study of its efficacy in the control of disease activity and tumor shrinkage. J Clin Endocrinol Metab. 2006 Apr;91(4):1397–403.

82. Colao A, Pivonello R, Auriemma RS, Galdiero M, Savastano S, Lombardi G. Beneficial effect of dose escalation of octreotide-LAR as first-line therapy in patients with acromegaly. Eur J Endocrinol Eur Fed Endocr Soc. 2007 Nov;157(5):579–87.

83. Colao A, Bronstein MD, Freda P, Gu F, Shen C-C, Gadelha M, et al. Pasireotide versus octreotide in acromegaly: a head-to-head superiority study. J Clin Endocrinol Metab. 2014 Mar;99(3):791–9.

84. Mercado M, Borges F, Bouterfa H, Chang T-C, Chervin A, Farrall AJ, et al. A prospective, multicentre study to investigate the efficacy, safety and tolerability of octreotide LAR® (long-acting repeatable octreotide) in the primary therapy of patients with acromegaly. Clin Endocrinol (Oxf). 2007 Jun 1;66(6):859–68.

85. Melmed S, Cook D, Schopohl J, Goth MI, Lam KSL, Marek J. Rapid and sustained reduction of serum growth hormone and insulin-like growth factor-1 in patients with acromegaly receiving lanreotide Autogel therapy: a randomized, placebo-controlled, multicenter study with a 52 week open extension. Pituitary. 2010;13(1):18–28.

86. Freda PU, Katznelson L, van der Lely AJ, Reyes CM, Zhao S, Rabinowitz D. Long-acting somatostatin analog therapy of acromegaly: a meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab. 2005 Aug;90(8):4465–73.

87. Mercado M, Borges F, Bouterfa H, Chang T-C, Chervin A, Farrall AJ, et al. A prospective, multicentre study to investigate the efficacy, safety and tolerability of octreotide LAR (long-acting repeatable octreotide) in the primary therapy of patients with acromegaly. Clin Endocrinol (Oxf). 2007 Jun;66(6):859–68.

88. Colao A, Cappabianca P, Caron P, De Menis E, Farrall AJ, Gadelha MR, et al. Octreotide LAR vs. surgery in newly diagnosed patients with acromegaly: a randomized, open-label, multicentre study. Clin Endocrinol (Oxf). 2009 May 1;70(5):757–68.

89. Caron PJ, Bevan JS, Petersenn S, Flanagan D, Tabarin A, Prévost G, et al. Tumor shrinkage with lanreotide Autogel 120 mg as primary therapy in acromegaly: results of a prospective multicenter clinical trial. J Clin Endocrinol Metab. 2014 Apr;99(4):1282–90.

90. Giustina A, Mazziotti G, Torri V, Spinello M, Floriani I, Melmed S. Meta-analysis on the effects of octreotide on tumor mass in acromegaly. PloS One. 2012;7(5):e36411.

91. Colao A, Auriemma RS, Rebora A, Galdiero M, Resmini E, Minuto F, et al. Significant tumour shrinkage after 12 months of lanreotide Autogel-120 mg treatment given first-line in acromegaly. Clin Endocrinol (Oxf). 2009 Aug;71(2):237–45.

92. Colao A, Auriemma RS, Galdiero M, Lombardi G, Pivonello R. Effects of initial therapy for five years with somatostatin analogs for acromegaly on growth hormone and insulin-like growth factor-I levels, tumor shrinkage, and cardiovascular disease: a prospective study. J Clin Endocrinol Metab. 2009 Oct;94(10):3746–56.

93. Giustina A, Bonadonna S, Bugari G, Colao A, Cozzi R, Cannavo S, et al. High-dose intramuscular octreotide in patients with acromegaly inadequately controlled on conventional somatostatin analogue therapy: a randomised controlled trial. Eur J Endocrinol. 2009 Aug 1;161(2):331–8.

94. Attanasio R, Mainolfi A, Grimaldi F, Cozzi R, Montini M, Carzaniga C, et al. Somatostatin analogs and gallstones: a retrospective survey on a large series of acromegalic patients. J Endocrinol Invest. 2008 Aug;31(8):704–10.

95. Colao A, Auriemma RS, Savastano S, Galdiero M, Grasso LFS, Lombardi G, et al. Glucose Tolerance and Somatostatin Analog Treatment in Acromegaly: A 12-Month Study. J Clin Endocrinol Metab. 2009 Aug 1;94(8):2907–14.

96. Henry RR, Ciaraldi TP, Armstrong D, Burke P, Ligueros-Saylan M, Mudaliar S. Hyperglycemia associated with pasireotide: results from a mechanistic study in healthy volunteers. J Clin Endocrinol Metab. 2013 Aug;98(8):3446–53.

97. Clemmons DR, Chihara K, Freda PU, Ho KKY, Klibanski A, Melmed S, et al. Optimizing control of acromegaly: integrating a growth hormone receptor antagonist into the treatment algorithm. J Clin Endocrinol Metab. 2003 Oct;88(10):4759–67.

98. Muller AF, Kopchick JJ, Flyvbjerg A, van der Lely AJ. Clinical review 166: Growth hormone receptor antagonists. J Clin Endocrinol Metab. 2004 Apr;89(4):1503–11.

99. Trainer PJ. Lessons from 6 years of GH receptor antagonist therapy for acromegaly. J Endocrinol Invest. 2003;26(10 Suppl):44–52.

100. Veldhuis JD, Bidlingmaier M, Anderson SM, Wu Z, Strasburger CJ. Lowering total plasma insulin-like growth factor I concentrations by way of a novel, potent, and selective growth hormone (GH) receptor antagonist, pegvisomant (B2036-peg), augments the amplitude of GH secretory bursts and elevates basal/nonpulsatile GH release in healthy women and men. J Clin Endocrinol Metab. 2001 Jul;86(7):3304–10.

101. Kopchick JJ, Parkinson C, Stevens EC, Trainer PJ. Growth hormone receptor antagonists: discovery, development, and use in patients with acromegaly. Endocr Rev. 2002 Oct;23(5):623–46.

102. Higham CE, Chung TT, Lawrance J, Drake WM, Trainer PJ. Long-term experience of pegvisomant therapy as a treatment for acromegaly. Clin Endocrinol (Oxf). 2009 Jul;71(1):86–91.

103. Ramos-Leví AM, Bernabeu I, Álvarez-Escolá C, Aller J, Lucas T, de Miguel P, et al. Long-term treatment with pegvisomant for acromegaly: a 10-year experience. Clin Endocrinol (Oxf). 2016 Apr;84(4):540–50.

104. Colao A, Pivonello R, Auriemma RS, De Martino MC, Bidlingmaier M, Briganti F, et al. Efficacy of 12-month treatment with the GH receptor antagonist pegvisomant in patients with acromegaly resistant to long-term, high-dose somatostatin analog treatment: effect on IGF-I levels, tumor mass, hypertension and glucose tolerance. Eur J Endocrinol Eur Fed Endocr Soc. 2006 Mar;154(3):467–77.

105. Buchfelder M, Weigel D, Droste M, Mann K, Saller B, Brübach K, et al. Pituitary tumor size in acromegaly during pegvisomant treatment: experience from MR re-evaluations of the German Pegvisomant Observational Study. Eur J Endocrinol Eur Fed Endocr Soc. 2009 Jul;161(1):27–35.

106. Buhk J-H, Jung S, Psychogios MN, Göricke S, Hartz S, Schulz-Heise S, et al. Tumor volume of growth hormone-secreting pituitary adenomas during treatment with pegvisomant: a prospective multicenter study. J Clin Endocrinol Metab. 2010 Feb;95(2):552–8.

107. Jimenez C, Burman P, Abs R, Clemmons DR, Drake WM, Hutson KR, et al. Follow-up of pituitary tumor volume in patients with acromegaly treated with pegvisomant in clinical trials. Eur J Endocrinol Eur Fed Endocr Soc. 2008 Nov;159(5):517–23.

108. Marazuela M, Paniagua AE, Gahete MD, Lucas T, Alvarez-Escolá C, Manzanares R, et al. Somatotroph tumor progression during pegvisomant therapy: a clinical and molecular study. J Clin Endocrinol Metab. 2011 Feb;96(2):E251–9.

109. Frohman LA, Bonert V. Pituitary tumor enlargement in two patients with acromegaly during pegvisomant therapy. Pituitary. 2007;10(3):283–9.

110. Hodish I, Barkan A. Long-term effects of pegvisomant in patients with acromegaly. Nat Clin Pract Endocrinol Metab. 2008 Jun;4(6):324–32.

111. Kopchick JJ, List EO, Kelder B, Gosney ES, Berryman DE. Evaluation of growth hormone (GH) action in mice: discovery of GH receptor antagonists and clinical indications. Mol Cell Endocrinol. 2014 Apr 5;386(1-2):34–45.

112. Giustina A, Ambrosio MR, Beck Peccoz P, Bogazzi F, Cannavo' S, De Marinis L, et al. Use of Pegvisomant in acromegaly. An Italian Society of Endocrinology guideline. J Endocrinol Invest. 2014 Oct;37(10):1017–30.

113. Bernabeu I, Marazuela M, Lucas T, Loidi L, Alvarez-Escolá C, Luque-Ramírez M, et al. Pegvisomant-induced liver injury is related to the UGT1A1*28 polymorphism of Gilbert's syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2010 May;95(5):2147–54.

114. Biering H, Saller B, Bauditz J, Pirlich M, Rudolph B, Johne A, et al. Elevated transaminases during medical treatment of acromegaly: a review of the German pegvisomant surveillance experience and a report of a patient with histologically proven chronic mild active hepatitis. Eur J Endocrinol Eur Fed Endocr Soc. 2006 Feb;154(2):213–20.

115. Neggers SJCMM, van der Lely AJ. Combination treatment with somatostatin analogues and pegvisomant in acromegaly. Growth Horm IGF Res Off J Growth Horm Res Soc Int IGF Res Soc. 2011 Jun;21(3):129–33.

116. Trainer PJ, Ezzat S, D'Souza GA, Layton G, Strasburger CJ. A randomized, controlled, multicentre trial comparing pegvisomant alone with combination therapy of pegvisomant and long-acting octreotide in patients with acromegaly. Clin Endocrinol (Oxf). 2009 Oct;71(4):549–57.

117. Madsen M, Fisker S, Feldt-Rasmussen U, Andreassen M, Kristensen LØ, Ørskov H, et al. Circulating levels of pegvisomant and endogenous growth hormone during prolonged pegvisomant therapy in patients with acromegaly. Clin Endocrinol (Oxf). 2014 Jan;80(1):92–100.

118. Sesmilo G, Resmini E, Bernabeu I, Aller J, Soto A, Mora M, et al. Escape and lipodystrophy in acromegaly during pegvisomant therapy, a retrospective multicentre Spanish study. Clin Endocrinol (Oxf). 2014 Dec;81(6):883–90.

119. Drake WM, Rowles SV, Roberts ME, Fode FK, Besser GM, Monson JP, et al. Insulin sensitivity and glucose tolerance improve in patients with acromegaly converted from depot octreotide to pegvisomant. Eur J Endocrinol Eur Fed Endocr Soc. 2003 Dec;149(6):521–7.

120. De Marinis L, Bianchi A, Fusco A, Cimino V, Mormando M, Tilaro L, et al. Long-term effects of the combination of pegvisomant with somatostatin analogs (SSA) on glucose homeostasis in non-diabetic patients with active acromegaly partially resistant to SSA. Pituitary. 2007;10(3):227–32.

121. Bianchi A, Mazziotti G, Tilaro L, Cimino V, Veltri F, Gaetani E, et al. Growth hormone receptor polymorphism and the effects of pegvisomant in acromegaly. Pituitary. 2009;12(3):196–9.

122. Ankrah-Tetteh T, Wijeratne S, Swaminathan R. Intraindividual variation in serum thyroid hormones, parathyroid hormone and insulin-like growth factor-1. Ann Clin Biochem. 2008 Mar;45(Pt 2):167–9.

123. Nguyen TV, Nelson AE, Howe CJ, Seibel MJ, Baxter RC, Handelsman DJ, et al. Within-subject variability and analytic imprecision of insulinlike growth factor axis and collagen markers: implications for clinical diagnosis and doping tests. Clin Chem. 2008 Aug;54(8):1268–76.

124. Colao A, Auriemma RS, Lombardi G, Pivonello R. Resistance to somatostatin analogs in acromegaly. Endocr Rev. 2011 Apr;32(2):247–71.

125. Caron P, Bex M, Cullen DR, Feldt-Rasmussen U, Pico Alfonso AM, Pynka S, et al. One-year follow-up of patients with acromegaly treated with fixed or titrated doses of lanreotide Autogel. Clin Endocrinol (Oxf). 2004 Jun;60(6):734–40.

126. Machado EO, Taboada GF, Neto LV, Haute FR van, Corrêa LL, Balarini GA, et al. Prevalence of discordant GH and IGF-I levels in acromegalics at diagnosis, after surgical treatment and during treatment with octreotide LAR®. Growth Horm IGF Res. 2008 Oct 1;18(5):389–93.

127. Cohen R, Chanson P, Bruckert E, Timsit J, Legrand A, Harris AG, et al. Effects of octreotide on lipid metabolism in acromegaly. Horm Metab Res Horm Stoffwechselforschung Horm Métabolisme. 1992 Aug;24(8):397–400.

128. Droste M, Domberg J, Buchfelder M, Mann K, Schwanke A, Stalla G, et al. Therapy of acromegalic patients exacerbated by concomitant type 2 diabetes requires higher pegvisomant doses to normalise IGF1 levels. Eur J Endocrinol Eur Fed Endocr Soc. 2014 Jul;171(1):59–68.

129. Parkinson C, Burman P, Messig M, Trainer PJ. Gender, body weight, disease activity, and previous radiotherapy influence the response to pegvisomant. J Clin Endocrinol Metab. 2007 Jan;92(1):190–5.

130. Kratzsch J, Keliner K, Zilkens T, Schmidt-Gayk H, Selisko T, Scholz GH. Growth hormone-binding protein related immunoreactivity is regulated by the degree of insulinopenia in diabetes mellitus. Clin Endocrinol (Oxf). 1996 Jun;44(6):673–8.

131. Neggers SJCMM, de Herder WW, Feelders RA, van der Lely AJ. Conversion of daily pegvisomant to weekly pegvisomant combined with long-acting somatostatin analogs, in controlled acromegaly patients. Pituitary. 2011 Sep;14(3):253–8.

132. Rose DR, Clemmons DR. Growth hormone receptor antagonist improves insulin resistance in acromegaly. Growth Horm IGF Res Off J Growth Horm Res Soc Int IGF Res Soc. 2002 Dec;12(6):418–24.

133. Parkinson C, Drake WM, Wieringa G, Yates AP, Besser GM, Trainer PJ. Serum lipoprotein changes following IGF-I normalization using a growth hormone receptor antagonist in acromegaly. Clin Endocrinol (Oxf). 2002 Mar;56(3):303–11.

134. Angelin B, Rudling M. Growth hormone and hepatic lipoprotein metabolism. Curr Opin Lipidol. 1994 Jun;5(3):160–5.

Résumé en anglais

Introduction: The association of a growth hormon receptor antagonist (PEGV) with somatostatin analogs (SSA) in patients with acromegaly not controlled by surgery and SSA is classic. The evaluation of benefits was reported by a limited number of groups. The objective of our study was to evaluate the efficacy and safety of this long-term association of treatment.

Material and Methods: Retrospective study single center about 29 acromegaly patients operated or not, not controlled after treatment with SSA first or second generation (IGF-1> 1 ULN) to which the associated PEGV.

Results: Patients were treated with PEGV and SSA for 41 ± 8 months. The effectiveness defined by the IGF-1 lowest during follow-up was 91% with a median dose of 80 mg per week of PEGV (20-420). In controlled patients after introduction of PEGV we found a variability of IGF-1 about 26 ± 4%. The disease clinical activity score (p= 0.02) and LDLc (p= 0.02) were significantly improved after introduction of PEGV. There was no increase in the size of the adenoma. Moderate liver enzyme elevations (> 3 ULN) occurred in 17% of cases.

Conclusion: The association PEGV and SSA is well tolerated and allows good control of the long-term uncontrolled acromegaly in patients traited by SSA, operated or not.