

Consensus Français sur la prise en charge de l'Acromégalie

Société Française d'Endocrinologie

DOCUMENT DE TRAVAIL+++

Ce texte est un résumé des propositions issues d'une réunion de préparation à laquelle participaient un certain nombre d'experts qui s'étaient proposés lors de la dernière réunion du Club de l'Hypophyse ou qui ont été contactés pour leur compétence particulière dans un domaine (Bertherat J, Beckers A, Bihan H, Caron P, Chanson P, Chabre O, Cogne M, Cortet-Rudelli C, Delemer B, Dufour H, Gaillard R, Gueydan M, Morange I, Souberbielle JC, Tabarin A, Brue T). Elles ont ensuite été discutées en séance plénière du Club Français de l'Hypophyse le 22 Juin 2007 et corrigées en fonction des remarques faites ce jour là. Une version de synthèse a ensuite été soumise aux différents membres du groupe de travail dont les corrections ont été prises en compte dans cette version définitive.

Les recommandations sont parfois très générales et ne peuvent pas nécessairement s'appliquer à tous les patients, pour lesquels une discussion multidisciplinaire du dossier est indispensable. Certains traitements n'ayant pas d'autorisation de mise sur le marché dans certaines indications, sont évoqués dans le contexte d'une logique physiopathologique ou de prise en charge pratique et cela afin de proposer un document correspondant à l'état de l'art. Leur prescription n'engage que la responsabilité du prescripteur et n'engage ni le Club de l'Hypophyse, ni la Société Française d'Endocrinologie.

Sommaire

GH- IGF-I Quels dosages ?	2
Critères diagnostiques de l'acromégalie	4
Bilan des complications.....	6
Imagerie	11
Critères de bon contrôle et de guérison.....	14
Traitement préchirurgical par les analogues de la somatostatine	18
Place de la chirurgie	19
Place des agonistes dopaminergiques	21
Place des analogues de la somatostatine	22
Place des antagonistes de la GH	25
Place de la radiothérapie.....	26
Le suivi	29
Algorithme diagnostique et thérapeutique	29

GH- IGF-I : quels dosages ?

A- Dosage de l'hormone de croissance (growth hormone, GH)

Trois standards internationaux étaient utilisés pour calibrer les techniques de mesure de la GH. C'est le standard 98/574 (GH recombinante) qui a été recommandé par la Société Française de Biologie Clinique, en 2004 {Bayle, 2004 #554} et par les experts européens en 2006 {Trainer, 2006 #620}. Les industriels commercialisant les kits de dosage de GH doivent maintenant utiliser ce standard. Un contrôle est fait par l'Afssaps. Les industriels sont également invités à utiliser, comme étalon de travail, la GH recombinante 22K et, du fait d'un effet « matrice » bien identifié, du sérum humain dépourvu de GH pour diluer le standard international lors de la recalibration. À la date de rédaction de ce texte, cette recommandation n'est, hélas, pas appliquée par tous. Les experts biologistes français ont demandé, avant que ces Recommandations soient appliquées par tous, que les résultats soient rendus en UI avec l'équivalence 1 ng = 3 µUI, si le standard 98/574 est utilisé (tout autre facteur d'équivalence est à bannir !). La GH doit être mesurée sur le sérum (prélèvement sur tube sec) et non sur le plasma..

Cependant, malgré ces recommandations, même si l'on constate une amélioration, le dosage de GH est loin de donner, selon la méthode utilisée, des résultats univoques. Selon les kits utilisés, quand des pools de sérum à concentration connue de GH sont dosés, les résultats peuvent varier de 1 à 1,5 {Pokrajac, 2007 #679}. Une étude de suivi des recommandations, menée par l'Afssaps en 2007, trouve également des divergences majeures quand est dosé un même prélèvement, non seulement d'un kit à l'autre, mais également, d'un laboratoire à l'autre... quand le même kit est utilisé {Souberbielle, 2007 #757;Cazabat, 2008 #758} ! Pour plus de détails sur cette enquête française, contacter <http://afssaps.sante.fr/htm/10/dm/inddm.htm> !

La plupart des trousseaux actuellement utilisés en France permettent des dosages très sensibles (IRMA, ICMA, IFMA...). Leur limite de détection est de 0.1-0.2 µg/l (0.3-0.6 mUI/L). Les valeurs de GH qui seront indiquées ultérieurement dans ce texte, en particulier pour les seuils diagnostiques ou thérapeutiques, le seront en se basant sur ces méthodes de dosages très sensibles. La liste des principaux kits de dosage de GH proposés en France avec leur limite de détection est donnée en **Annexe**.

B- Dosage de l'insulin like growth factor1 (IGF-I)

La mesure de l'IGF-I comporte encore plus de difficultés {Clemmons, 2007 #827}.

- a- La première difficulté tient à la séparation d'IGF-I des IGFBP
 - la filtration sur gel est la méthode de référence mais elle est longue et compliquée à appliquer en routine et doit être réservée à des cas (très) particuliers dans des laboratoires (très) spécialisés.
 - la technique d'extraction acide-éthanol est plus simple mais n'élimine pas toujours toutes les IGFBP
 - la technique de déplacement de l'IGF-I par un excès d'IGF2 est simple, rapide mais de qualité inégale. C'est la plus intéressante pour l'automatisation

b- Il faut exiger du laboratoire un rendu des résultats en fonction des normes de tranches d'âge de 10 ans. Souvent, les laboratoires n'établissent pas eux-mêmes leurs propres normes. Attention beaucoup de laboratoires utilisent les normes établies par Brabant {Brabant, 2003 #673} qui a utilisé un kit Nichols, malheureusement retiré du commerce. Il ne faut donc plus les utiliser.

c- Enfin, dans chaque tranche d'âge, la répartition des valeurs d'IGF-I n'est pas gaussienne, ce qui rend difficile l'expression des résultats sous forme d'un Z-score...même si des formules de correction sont proposées. Enfin, il ne faut pas perdre de vue que la variance intra-individuelle de l'IGF-I est beaucoup plus faible que la variance de la population normale du même âge. Chaque individu est « clampé » à une valeur individuelle normale, autour de laquelle il va très peu varier dans le temps. La définition de la norme d'un individu ne correspond donc pas toujours à celle de la population du même âge {Borofsky, 2002 #759; Mukherjee, 2003 #318}.

Une initiative du Club de l'Hypophyse, utile à tous, pourrait donc être

- 1- d'aider à la standardisation des dosages de GH en vérifiant auprès des laboratoires auxquels nous envoyons les prélèvements qu'ils utilisent des kits dont la qualité est reconnue.
- 2- d'établir au niveau national, des normes d'IGF-I en fonction de l'âge, établies sur des échantillons provenant de sujets normaux de tous âges dosés avec les différentes techniques.

Diagnostic de l'acromégalie

A- Deux situations cliniques différentes doivent être envisagées :

1 - Suspicion clinique modérée (par exemple, le patient vu pour une autre raison et dont l'aspect clinique fait évoquer le diagnostic au clinicien)

La démarche diagnostique vise surtout, dans ce cas, à éliminer l'acromégalie.

Un dosage d'IGF-I et une seule mesure de GH sont conseillés.

Devant une concentration sérique d'IGF-I normale et une concentration de GH < 0,3 µg/l (< 0,9 mUI/l), le diagnostic est éliminé {Giustina, 2000 #175}.

Si ce n'est pas le cas, un dosage de GH au cours d'une hyperglycémie provoquée orale (HGPO) est recommandé (voir plus loin).

2- Forte présomption clinique

L'objectif est différent et vise à affirmer l'acromégalie {Melmed, 2006 #663}.

Une concentration d'IGF-I très élevée pose à elle seule le diagnostic d'acromégalie. L'HGPO est inutile mais reste néanmoins intéressante pour indiquer, avant traitement, le niveau de GH et celui du nadir (sauf chez le diabétique).

Dans ce cas :

- Concentrations d'IGF-I augmentée et de GH/HGPO non freinée : acromégalie certaine
- Concentrations d'IGF-I augmentée et de GH/HGPO freinée : acromégalie modérée probable (en fonction du contexte clinique, discuter d'une imagerie hypophysaire, ne pas traiter et refaire l'exploration quelques mois plus tard, au besoin en réalisant également un cycle de GH)
- Concentrations d'IGF-I normale et de GH/HGPO non freinée : acromégalie modérée probable (en fonction du contexte clinique, discuter d'une imagerie hypophysaire, ne pas traiter et refaire l'exploration quelques mois plus tard, au besoin en réalisant également un cycle de GH)
- Concentrations d'IGF-I normale et de GH/HGPO freinée : pas d'acromégalie (diagnostic éliminé)

B- EN PRATIQUE :

1- La réalisation d'un dosage de GH sous HGPO, si la concentration d'IGF-I est normale, est donc dépendante du niveau de présomption de la maladie.

Le seuil de GH au moment du nadir au cours de l'HGPO (75 g) est fixé à 0,3 µg/l (0,9 mUI/l) en cas de dosage de GH ultrasensible (les dosages ultrasensibles sont ceux utilisés en pratique en France actuellement : leur seuil de détection est autour de 0,05 µg/L soit 0,015 mUI/l). Ce seuil de 0,3 µg/l (0,9 mUI/l) correspondait autrefois, avec les dosages moins sensibles (RIA), à un seuil d'environ 1 µg/L {Freda, 2003 #691;Dimaraki, 2002 #299} : c'est ce qui explique que les seuils diagnostiques de l'acromégalie aient changé, passant de 1 à 0,3 µg/l (3 mUI/l à 0.9 mUI/l).

Gardons néanmoins présent à l'esprit que, dans l'immense majorité des cas, le seuil diagnostique de l'acromégalie n'est pas un problème : ainsi, dans toute la série rapportée dans le Registre Français de l'Acromégalie, seuls 2 patients sur 192 avaient un nadir de GH < 1 µg/l {Cazabat, 2008 #758}!

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

2- Examens non conseillés pour le diagnostic:

- GH sous TRH
- Profil de GH sur 24 h
- GH urinaire

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

3- Question non résolue:

- Faut-il que la glycémie augmente jusqu'à une certaine valeur pour que le dosage de GH/HGPO soit interprétable ? Il n'y a pas de réponse à cette question, car c'est non seulement la glycémie qui est mise en jeu mais aussi peut-être d'autres signaux (ghréline, peptides gastro-entéro-pancréatiques... ?) lors de l'HGPO. En pratique, aucun seuil glycémique à atteindre n'est donc exigé pour interpréter le test et c'est donc le nadir de GH, quel que soit le moment au cours du test, qui est pris en compte. Certains auteurs vont même plus loin en disant que le nadir de GH observé au cours d'une HGPO est le même que si c'était du serum salé qui était administré {Grottoli, 2003 #689}.. laissant penser que c'est plus la standardisation des prélèvements que la prise de glucose qui est importante pour le diagnostic...

4- L'interprétation de l'IGF-I est délicate dans diverses situations {Brooke, 2007 #880}

Insuffisance hépatique, rénale, diabète non contrôlé, malnutrition, anorexie, traitement par œstrogènes, grossesse, puberté... (Annexe 2)

5- Cas du sujet diabétique

La démarche diagnostique chez un patient diabétique, notamment déséquilibré, est peu documentée.

Il faut savoir que le diabète déséquilibré est associé à un état de relative résistance à la GH, tendant donc à surestimer la GH (qui est supérieure à ce qu'elle serait en l'absence de diabète) et à sous-estimer l'IGF-I (qui serait donc supérieure en absence de diabète). Ainsi, peut-on imaginer la situation d'un authentique acromégale diabétique déséquilibré avec dosages de GH élevés et dosage d'IGF-I normal, et qui après rééquilibration du diabète voit s'abaisser sa GH et s'élever son IGF-I {Lim, 2007 #697}. Il est donc toujours utile, dans un premier temps, en cas de déséquilibre du diabète, de commencer par le rééquilibrer avant d'essayer de faire le diagnostic d'acromégalie !

En dehors d'un déséquilibre patent, chez un diabétique faiblement hyperglycémique, on évitera l'HGPO et on se contentera donc souvent de prélèvements répétés (cycle de GH) sans test de freinage... même si une étude a montré que les seuils de normalité sous HGPO étaient les mêmes chez les sujets à tolérance au glucose normale, intolérants au glucose ou diabétiques {Hattori, 1990 #690}. Il faudra aussi vérifier l'absence d'hypoglycémie (susceptible de stimuler la sécrétion de GH) induite par le traitement hypoglycémiant lors de l'exploration. Quant au nombre, à la fréquence, ou encore à la durée des prélèvements nécessaires pour établir ce cycle de GH, on ne dispose d'aucune donnée actuellement. Un nombre minimal de prélèvements est souhaité : 6 prélèvements, réalisés toutes les 15 min à 20 min. En l'absence de valeurs indétectables ($<0,3 \mu\text{g/l}$), le diagnostic d'acromégalie est probable.

C- A PART

1- Dosage de GHRH.

Il doit être demandé, à la recherche d'une sécrétion ectopique de GHRH en cas d'acromégalie authentique mais dont l'IRM montre une hypophyse d'aspect normal ou hyperplasique, sans réelle lésion intrasellaire évocatrice d'un adénome hypophysaire .

2- Études génétiques

En cas d'antécédents familiaux d'acromégalie et/ou chez un sujet jeune porteur d'un acromégalogigantisme, on recherchera l'existence d'une mutation du gène AIP {Barlier, 2007 #751;Cazabat, 2007 #750} .

En cas d'hyperparathyroïdie ou de tumeur endocrine gastropancréatique, on recherchera une néoplasie endocrinienne multiple de type 1 {Chanson, 2007 #837} et on fera analyser le gène de la ménine.

L'acromégalie peut aussi entrer dans le cadre d'un syndrome de McCune-Albright {Chanson, 2007 #741} ou d'un complexe de Carney {Bertherat, 2006 #755}.

Bilan des complications au moment du diagnostic

Lors du diagnostic de l'acromégalie, afin de dépister les complications de l'acromégalie {Colao, 2004 #541;Chanson, 2006 #631}, les examens suivants sont conseillés {Giustina, 2003 #389} :

A- ÉVALUATION DU RETENTISSEMENT DE L'ACROMÉGALIE

1- Sur le plan métabolique :

- Recherche d'un diabète ou d'une intolérance au glucose : glycémie à jeun, HGPO et HbA1C
- Dyslipidémie : évaluation d'une anomalie lipidique (EAL)

2- Sur le plan cardio-pulmonaire :

- Mesures tensionnelles répétées (au moyen d'un Dynamap par exemple)
- ECG,
- Echographie cardiaque, en demandant une mesure précise de la fonction diastolique (rapport E/A), de la FEVG, des épaisseurs du septum interventriculaire et de la paroi postérieure et une évaluation de l'état des valves
- Holter ECG et Holter tensionnel sont prescrits en cas d'interrogatoire évocateur, de point d'appel clinique ou ECG (bien que recommandés par certains articles internationaux, ils ne sont pas systématiques en France).
- Dépistage systématique d'un syndrome d'apnées du sommeil. La polysomnographie est l'examen de référence. Un SAS sévère, c'est-à-dire nécessitant l'appareillage du patient, est trouvé chez 65 % des patients (Cortet-Rudelli C, données non publiées). La mise en place d'une ventilation à pression positive nocturne est recommandée en cas d'index apnées-hypopnées supérieur à 30 ou de multiples micro-éveils. Il faut se méfier de l'examen faussement rassurant chez un patient qui n'a pas dormi lors de l'enregistrement. A défaut, une polygraphie de ventilation sera prescrite. Ni l'oxymétrie ni l'évaluation du score d'Epworth ne sont suffisamment spécifiques.

3- Sur le plan digestif

- Colonoscopie préconisée lors du diagnostic chez l'adulte, y compris chez le sujet jeune, dès l'âge de 20 à 30 ans, car des polypes peuvent être trouvés même avant 40 ans (20 % de polypes) {Jenkins, 1997 #863;Terzolo, 2005 #864}

4- Sur le plan thyroïdien

- TSH, T3L, T4L, à la recherche d'une hyperthyroïdie associée
- Echographie cervicale en cas de goitre. Cet examen doit être de prescription facile vu le risque augmenté de goitre, de nodule et de cancer thyroïdien {Tita, 2005 #866;Herrmann, 2004 #865}

5- Autres examens recommandés

- Echographie abdominale et rénale : recherche de lithiases vésiculaires en cas de traitement par analogues de la somatostatine ou de calculs rénaux
- Radiographies osseuses orientées en cas de problème rhumatologiques.
- Bilan phosphocalcique sanguin et urinaire (et dosage de la PTH en cas d'hypercalcémie)
- Ostéodensitométrie pour mesurer la densité minérale osseuse en cas d'hypogonadisme
- Recherche d'un syndrome du canal carpien (clinique, documenté par un EMG si présent cliniquement)
- Evaluation stomatologique

B- ÉVALUATION DU RETENTISSEMENT HYPOPHYSAIRE DE LA LÉSION HYPOPHYSAIRE ET RECHERCHE D'UNE HYPERSÉCRÉTION ASSOCIÉE

- Recherche d'un déficit hypophysaire : cortisolémie plasmatique et éventuel test de stimulation, T4L, T3L et TSH, Testostérone ou E2, FSH, LH
- Dosages de prolactine, sous-unité alpha libre des gonadotrophines .

C- ÉVALUATION DU RETENTISSEMENT PSYCHOLOGIQUE.

Un questionnaire de qualité de vie (AcroQol) existe et peut être proposé au patient. Le clinicien est laissé juge de son utilisation et des réponses à apporter aux problèmes alors soulevés (problèmes psychologiques, sexuels, nécessitant une écoute, ou une orientation spécifique : psychologue, psychiatre). Ce n'est pas un critère d'évolutivité de la maladie

Imagerie : bilan initial et suivi

1. Examens initiaux d'imagerie

A- IRM initiale

Méthode : IRM hypophysaire avec coupes de 2-3 mm, en écho de spin (supérieur à l'écho de gradient), avec des coupes coronales T1 et T2 (parfois l'adénome est hypointense en T2), avec injection de gadolinium.

Il s'agit dans 72 à 86 % des cas de macroadénomes {Melmed, 2006 #663;Colao, 2006 #613;Cozzi, 2006 #812}. Les dimensions de la lésion seront mesurées au niveau du plan sous-calleux et perpendiculairement au plan sous-calleux.

Certains adénomes peuvent apparaître nécrotiques (intérêt des séquences T2)

Intérêt pronostique de cette première IRM :

Elle permet le repérage de l'hypophyse saine et l'évaluation de l'envahissement tumoral, notamment au niveau du sinus caverneux {Scotti, 1988 #868}.

Certaines informations seront importantes et décisives pour le choix thérapeutique : chirurgie *versus* traitement médical : taille > 15 mm, invasion, expansion suprasellaire majeure, nécessité d'opérer en cas de compression chiasmatique {Bourdelot, 2004 #582}.

L'IRM 3T permettrait une meilleure approche anatomique du sinus caverneux.

B- Autres examens initiaux

- Le scanner cérébral n'a plus d'indication à l'heure actuelle.
- L'Octréoscan[®] hypophysaire, permettant théoriquement de prédire la réponse hormonale et tumorale à l'octréotide, a donné des résultats décevants (corrélation globale de l'intensité de fixation et de la réponse dans 2 des 3 études, mais valeur prédictive positive mauvaise) et n'a donc pas d'indication dans l'acromégalie {Colao, 1996 #722;Plockinger, 1997 #16;Borson-Chazot, 1997 #869}.
- En cas d'orientation vers une sécrétion ectopique de GHRH, un scanner thoracique et un Octréoscan[®] sont nécessaires {Melmed, 2006 #663}.

2. IRM dans le suivi

- L'IRM de contrôle postopératoire doit être réalisée entre 3 et 6 mois après l'opération (aucun intérêt avant 3 mois)
- Le suivi ultérieur dépend du statut du patient :
 - Pas d'indication de refaire l'IRM chez un patient guéri biologiquement,
 - IRM dans les 3 à 6 mois de la mise sous analogues de la somatostatine d'un patient non guéri par la chirurgie (la réduction de volume tumorale est précoce ; 80 % des patients répondent dès le 6ème mois {Bevan, 2002 #306;Bevan, 2005 #595})
 - IRM tous les ans chez des patients non contrôlés sous analogues de somatostatine,
 - Espacer à 2 ans (voire plus ? car le risque d'augmentation de volume tumoral sous SA est extrêmement faible) si le contrôle est bon. Chez des patients bien contrôlés avec une réduction du volume tumoral sur la première IRM, cet examen ne mérite pas d'être répété annuellement.
 - D'une façon générale, la surveillance de l'IRM n'est justifiée que si l'on craint une expansion tumorale qui justifierait une réintervention ou un autre traitement type radiothérapie.
- Cas particulier des patients sous pegvisomant. L'IRM est actuellement recommandée assez largement dans le suivi des patients conservant un reliquat tumoral et traités par pegvisomant. Une augmentation de taille du volume tumoral a été observée chez 3 à 5 % des patients {van der Lely, 2001 #285;Schreiber, 2007 #645}, mais il faut rappeler que les patients mis sous pegvisomant sont souvent des patients résistants aux analogues de somatostatine, c'est à dire souvent porteurs de tumeurs potentiellement plus agressives, qui auraient probablement évolué de la même manière spontanément {Besser, 2005 #667}. Dans certains cas, l'augmentation de volume de la tumeur est liée à l'arrêt de l'analogue de somatostatine contemporain de la mise au pegvisomant {van der Lely, 2001 #284}.

3. Calcul des volumes :

Diverses méthodes sont utilisées pour calculer le volume d'un adénome, la meilleure semblant être l'index volumique. Elle est surtout utilisée à des fins de recherche clinique pour juger de l'efficacité anti-tumorale des traitements.

Mais, en pratique, l'évaluation des volumes étant difficile, c'est plus la comparaison individuelle des mesures des différents diamètres qui est faite. Il est donc recommandé, afin que les protocoles d'imagerie et les machines utilisées soient les mêmes de faire pratiquer les examens, dans la mesure du possible, au même endroit et par le même neuroradiologue pour un patient donné.

En pratique, surtout si les examens ne sont pas faits dans le même plan, avec le même protocole, il est souvent plus pertinent de juger de l'évolution du volume tumoral en fonction des rapports avec les structures avoisinantes plutôt qu'en se fiant aux chiffres des mesures. C'est encore souligner le caractère indispensable des réunions de concertation pluridisciplinaires (neuroradiologues, neurochirurgiens, endocrinologues).

4. Imagerie per-opératoire (IRM en salle d'opération).

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

Critères de bon contrôle et de guérison

1- Données épidémiologiques

L'acromégalie reste associée à une surmortalité, qui cependant tend probablement à diminuer dans les études les plus récentes, traduisant le meilleur traitement des co-morbidités et des objectifs thérapeutiques vraisemblablement plus exigeants {Dekkers, 2008 #830}. Les études épidémiologiques récentes mettant en relation la mortalité des patients et le contrôle de l'acromégalie sont essentiellement basées sur les concentrations de GH {Ayuk, 2004 #471;Kauppinen-Makelin, 2005 #609;Holdaway, 2004 #508;Mestron, 2004 #584;Biermasz, 2004 #479;Holdaway, 2008 #884} et, moins souvent, d'IGF-I {Holdaway, 2004 #508}, probablement du fait de la fiabilité de la mesure, du caractère souvent très hétérogène des méthodes de dosages, et des effectifs réduits dans les études). Elles ont permis de donner une idée des concentrations souhaitables à obtenir pour permettre de réduire la surmortalité des acromégales.

2- L'objectif du traitement de l'acromégalie

L'objectif idéal du traitement (permettant de parler de « guérison ») est de restaurer une dynamique normale de l'axe somatotrope, définie par une normalisation de la réponse de la concentration sérique de GH/HGPO et une normalisation de celle d'IGF-I. Aucun traitement actuel, en dehors de la chirurgie, ne le permet.

D'autre part, il faut rappeler que le simple fait de baisser les concentrations de GH améliore nettement les patients.

3- Des critères de guérison ou de contrôle variables en fonction du type de traitement.

Plusieurs situations peuvent se rencontrer, pour lesquelles les critères de guérison (ou de bon contrôle) seront différents:

1- Après chirurgie :

Le prélèvement pour dosage de l'IGF-I doit être réalisé 3 mois au moins après la chirurgie

Les critères de « guérison » (si l'on considère qu'un sujet n'est guéri que s'il retrouve les mêmes caractéristiques de sécrétion qu'un sujet normal) sont :

- une concentration GH moyenne inférieure à 2,5 µg/l (7,5 mUI/l) **et**
- un nadir de la concentration de GH sous HGPO inférieur à 0,4 µg/L (1,2 mUI/l) (nouveaux dosages ultrasensibles)
- une concentration d'IGF-I normale pour l'âge.

Lorsque ces objectifs ne sont pas atteints, le patient n'est pas considéré comme guéri. Pour autant, si la concentration d'IGF-I reste normale et si celle de GH sous HGPO reste inférieure à 1 µg/l (3 mUI/l), il est vraisemblable que sa maladie ne sera pas évolutive. En effet, d'après une étude récente, les patients dont le nadir de GH était entre 0,4 et 1 µg/L (entre 1,2 et 3 mUI/l) n'ont pas développé de complications majeures de leur maladie, ni de récurrence évidente à plus long terme (6,5 ans) {Ronchi, 2007 #685}. Une surveillance est néanmoins nécessaire.

Si la concentration d'IGF-I est élevée, si celle de GH ne s'abaisse pas au-dessous de 1 µg/l (3 mUI/l), le patient est considéré comme non contrôlé et un traitement complémentaire est nécessaire.

2- Sous analogues de somatostatine (SA) injectés de manière mensuelle :

- Il faut réaliser la première mesure de la concentration de GH et d'IGF-I après que l'état d'équilibre de la concentration de l'analogue ait été obtenu, c'est à dire au plus tôt après 4 injections, et faire le bilan en fin d'action de l'analogue de somatostatine (c'est à dire juste avant l'injection)

- Faut-il ou non mesurer la GH sous HGPO pour évaluer la qualité du contrôle des patients sous SA ? En fait, on observe généralement très peu de différences entre la concentration de GH moyenne et celle obtenue sous HGPO et il n'y a pas de consensus sur l'intérêt d'utiliser l'HGPO.

- o L'HGPO a l'avantage, pour certains, d'être une épreuve standardisée, utilisée dans la plupart des études publiées pour établir les critères de bon contrôle {Freda, 2004 #712}, mais, pour d'autres, elle n'apporte pas grand chose puisque sous analogue la freination est déjà maximale... !
- o Si l'on fait une HGPO, quel nadir choisir ? Jusqu'en 2004, le nadir, pour parler de bon contrôle, était fixé à 1 µg/l (3 mUI/l) {Giustina, 2000 #175}. En 2005, à l'occasion de la publication des recommandations d'un groupe d'experts, c'est la valeur-seuil de 0,4 µg/L (1,2 mUI/l) qui a été proposée, tenant compte de la généralisation des dosages très sensibles de GH {Melmed, 2005 #603}. Actuellement, selon les études, le nadir-cible varie

(0,14 à 0,4 µg/L soit 0,42 à 1,2 mUI/l). Mais l'on peut s'interroger sur l'intérêt réel de descendre ainsi le seuil de définition du bon contrôle... En effet, d'après une étude récente, les patients dont le nadir de GH était entre 0,4 et 1µg/L (entre 1,2 et 3 mUI/l) n'ont pas de complications majeures de leur maladie, ni de récurrence évidente à plus long terme (6,5 ans) {Ronchi, 2007 #685}. Le seuil de 1 µg/l (3 mUI/l) reste donc peut-être pertinent...

- Si le choix se porte sur le simple dosage de GH sans HGPO, des mesures répétées sont conseillées pour juger le contrôle sous analogues de somatostatine.

- Attitude pratique recommandée sous analogues de somatostatine :

- Si la concentration d'IGF-I est élevée, avec une concentration moyenne de GH anormale (supérieure à 2,5 µg/L -7,5 mUI/l-) ou non freinable par HGPO, le patient est non contrôlé.
- Si la concentration d'IGF-I est normale et la concentration moyenne de GH inférieure à 2,5 µg/L (7,5 mUI/l), le patient est considéré comme bien contrôlé.
- Ailleurs, et de façon non exceptionnelle {Alexopoulou, 2008 #874}:
 - Concentrations d'IGF-I normale mais de GH élevée ou non freinée (soit par exemple entre 0,4 et 1 µg/L -entre 1,2 à 3 mUI/l- avec un dosage ultrasensible): il peut s'agir d'un effet de fin de dose, le patient sera alors considéré comme bien contrôlé.
 - Concentrations d'IGF-I modérément élevée (entre +2 et +3DS) et de GH moyenne inférieure à 2,5 µg/l (7,5 mUI/l) et freinable : aucun changement de thérapeutique n'est jugé nécessaire si l'état du patient n'évoque pas d'évolutivité de la maladie, mais ceci est discuté.

3- Contrôle de l'acromégalie traitée par pegvisomant :

La concentration de GH s'élève et n'est donc plus le reflet du contrôle de l'acromégalie, de même la GH sous HGPO. L'adaptation du traitement se fera donc uniquement sur l'IGF-I.

Attention lorsqu'on passe du traitement par analogue de somatostatine au pegvisomant, la concentration d'IGF-I peut être normalisée de manière transitoire du fait de l'action du pegvisomant combinée à l'effet rémanent de l'analogue de somatostatine. Après l'élimination progressive de l'analogue, il arrive que la concentration d'IGF-I s'élève alors, obligeant à augmenter secondairement la dose de pegvisomant.

4- Guérison de l'acromégalie

D'une façon générale, le terme guérison de l'acromégalie est employé avec précaution car il signifie que le patient a récupéré un axe somatotrope

strictement normal et de façon prolongée dans le temps. Cette situation n'est rencontrée qu'après chirurgie permettant l'exérèse totale et sélective du microadénome ou après traitement étiologique d'une sécrétion ectopique de GHRH. Tout patient considéré comme guéri devra être suivi à vie.

Traitement pré-chirurgical par les analogues de la somatostatine

1- Buts de ce prétraitement.

Le but de ce traitement pré-chirurgical est multiple :

- améliorer les conditions anesthésiques, c'est à dire faciliter l'intubation et diminuer le risque de complications *via* l'amélioration des co-morbidités (hypertension artérielle, diabète) {Colao, 1997 #141}.
- rendre les tissus tumoraux plus « souples », ce qui rendrait l'excérèse de l'adénome hypophysaire plus simple, en particulier en cas d'adénome enclos, non invasif {Stevenaert, 1992 #96}... mais ceci reste controversé {Biermasz, 1999 #194}.
- améliorer l'efficacité de la chirurgie, en terme de rémission de la maladie, mais, là aussi, les avis sont contradictoires (voir plus bas).

2- Les résultats

1- Effet sur les résultats de la chirurgie.

- Certaines études concluent à l'intérêt de ce traitement préchirurgical, en montrant des taux de guérison qui s'améliorent chez les patients prétraités, sauf pour les macroadénome invasifs. Parmi ces études, Stevenaert et al. rapportent des taux de guérison augmentant de 74 % à 94 % en cas de traitement pré-chirurgical pour un microadénome, et de 61 à 89 % pour un macroadénome enclos {Stevenaert, 1992 #96}. De tels résultats sont trouvés aussi par Barkan et al. {Barkan, 1988 #472}, Abe et al. {Abe, 2001 #274}(sans que cela soit significatif dans cette étude) et Colao et al. {Colao, 1997 #141}, avec même, dans cette étude, une amélioration de la guérison des macroadénomes invasifs (29 % à 54 %).
- A l'inverse, 2 études contredisent cet effet du traitement pré-chirurgical sur les taux de guérison {Biermasz, 1999 #194; Kristof, 1999 #196}.
- Ainsi, le prétraitement n'ayant pas fait la preuve d'une amélioration du taux de guérison par la chirurgie et, vu son coût, il ne semble pas devoir être recommandé de manière systématique dans l'espoir d'améliorer l'efficacité du traitement chirurgical.

2- Le prétraitement peut être indiqué dans les circonstances suivantes :

- patients fragiles, présentant des co-morbidités (apnées du sommeil, HTA sévère, insuffisance cardiaque...), afin d'améliorer le confort pré- et péri-opératoire (ceci peut être discuté avec l'anesthésiste, en sachant que certains anesthésistes habitués aux conditions d'intubation des acromégales jugent inutile une préparation spécifique).
- en cas de complications évolutives de l'acromégalie (syndrome d'apnées du sommeil, problèmes cardiaques, diabète); il paraît judicieux de contrôler l'hypersécrétion au moins 3 mois avant l'opération par un traitement médical.
- en cas d'adénome non invasif, dans l'espoir d'une régression du volume tumoral, afin de faciliter l'exérèse, tout en rappelant qu'il n'y a pas de preuve formelle d'une amélioration de l'efficacité de la chirurgie.

Place de la chirurgie

L'exérèse, par voie trans-sphénoïdale le plus souvent, constitue le moyen le plus rapide de réduire les concentrations de GH et d'IGF-I chez les acromégales. La voie d'abord nasale plutôt que sus-labiale s'est maintenant généralisée. Néanmoins, une normalisation n'est obtenue que dans 40 à 70 % des cas environ {Fahlbusch, 1992 #52;Swearingen, 1998 #133;Biermasz, 2000 #288;Nomikos, 2005 #752}, les résultats dépendant de la taille de la tumeur (les microadénomes ont beaucoup plus de chances d'être guéris), des concentrations de GH préopératoires (le taux de succès est d'autant meilleur que les concentrations de GH sont basses, < 10 µg/l -30 mUI/l-) et de l'expérience du chirurgien. Les techniques endoscopiques sont maintenant utilisées dans la plupart des centres experts {Cappabianca, 2004 #754;Cappabianca, 1999 #753}. Elles semblent permettre d'obtenir les mêmes résultats avec, probablement, moins d'effets secondaires.

L'importance de centres experts au sein desquels un ou deux neurochirurgiens expérimentés dans cette chirurgie hypophysaire opèrent un volume important de ce type de tumeurs est soulignée par tous {Clayton, 1999 #279;Barker, 2003 #474}. Le taux de complications de la chirurgie (diabète insipide, rhinorrhée par fuite de LCR, insuffisance ante-hypophysaire...), même s'il est le plus souvent bas, est lié de manière claire à l'expérience des chirurgiens et à leur volume opératoire.

Le résultat chirurgical est évalué au troisième mois postopératoire. En l'absence de guérison après chirurgie ou si la chirurgie est impossible ou contre-indiquée, on a recours à un traitement complémentaire par radiothérapie et/ou traitement médical.

Place des agonistes dopaminergiques

Traitement historique utilisé depuis plus de 30 ans, les agonistes dopaminergiques sont actuellement peu prescrits en France. Les études publiées permettraient d'obtenir une normalisation de l'IGF-I chez 20% des patients {Jaffe, 1992 #147;Abs, 1998 #115;Colao, 1997 #370;Jackson, 1997 #870}. Parfois, la concentration de GH est significativement diminuée, mais sans obtenir de normalisation de celle d'IGF-I. Aucun critère prédictif d'efficacité ne ressort de la littérature.

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

On ne sait pas si, dans l'avenir, les cas de valvulopathie rapportés chez des patients parkinsoniens traités par agonistes dopaminergiques à fortes doses {Zanettini, 2007 #816} amèneront à limiter l'utilisation de ces médicaments dans cette indication, au moins à forte dose ?

Vu le faible coût et la facilité de traitement (prise orale), ce traitement peut être essayé dans 2 circonstances :

- adénome mixte à GH et PRL et adénome peu sécrétant
- persistance d'une élévation modérée des concentrations d'IGF-I (<1,3 fois la limite supérieure de la normale pour l'âge) sous analogues de la somatostatine (c'est à dire en traitement de deuxième intention chez des patients insuffisamment sensibles aux SA, en les associant alors aux SA)

Place des analogues de la somatostatine

Les analogues de somatostatine (SA) de première génération (octréotide et lanréotide) lient plus particulièrement les sous-types sst2 et (mais à un moindre degré) sst5 des récepteurs de la somatostatine {Melmed, 2006 #663;Bruns, 2002 #277}. Les nouveaux analogues en développement, dont le SOM230, ont une affinité identique pour le sst2 et le sst5.

Les SA ont de multiples intérêts : efficacité, rapide, bonne tolérance, respect des fonctions antéhypophysaires, pas de tachyphylaxie...mais un inconvénient majeur : leur coût.

Résultats des traitements par SA

- L'efficacité des SA sur le contrôle hormonal est de 64 à 74 % au cours des premiers mois {Freda, 2005 #600}. Un effet temps est suggéré par plusieurs études récentes {Cozzi, 2006 #812;Maiza, 2007 #871}, ainsi, lors du suivi (qui a duré 84 mois au total dans l'étude de Cozzi et al. et 18 ans dans l'étude de Maiza et al.) la concentration d'IGF-I continuerait à baisser alors que la même dose de SA est poursuivie.
- L'effet antitumoral des SA est observé chez 50 % à 70 % des patients {Bevan, 2005 #595;Melmed, 2005 #604}. En moyenne, lorsque les patients sont traités « *de novo* », la réduction du volume tumoral atteindrait 40%.
- Soulignons que l'efficacité est variable selon les études, probablement du fait de différences dans la durée de traitement, dans la sélection des patients, l'existence ou non d'antécédents chirurgicaux ou de radiothérapie. Enfin, l'expression des sous-types de récepteurs par la tumeur joue probablement aussi un rôle.

Effets secondaires

Les SA peuvent entraîner des troubles digestifs (le plus souvent transitoires), des anomalies vésiculaires (lithiase, boue..) qui se compliquent exceptionnellement, une élévation de la glycémie (mais compensée par la baisse de l'insulinorésistance liée elle-même à l'hypersécrétion de GH), une alopécie, rarement une hypothyroïdie et bradycardie.

Les effets secondaires digestifs sont parfois importants pendant les 3- 6 premiers mois, exceptionnels après 3 ans de traitement {Caron, 2006 #814}. Certaines complications biliaires symptomatiques (cholécystite, migration d'une lithiase, en particulier) peuvent être observées après l'interruption du traitement et seraient même plus fréquentes après l'arrêt que sous traitement {Paisley, 2007 #647}.

Indications

Les SA peuvent être donnés :

- en première intention chez un patient acromégale non opéré car présentant un macroadénome invasif, sans atteinte chiasmatique, en cas de refus de la chirurgie ou de contre-indication
- en seconde intention, chez un patient non guéri par la chirurgie (cf diagramme de traitement).

L'indication comme traitement pré-opératoire est discutée dans un sous-chapitre spécifique.

Adaptation du traitement

Le premier contrôle de GH/IGF-I doit être fait au 4^{ème} mois, en fin de dose, soit juste avant (≤ 3 jours) ou plutôt, si possible, le jour de la 4^{ème} injection et bien sûr avant celle-ci. Les contrôles ultérieurs seront effectués dans les mêmes conditions en cas d'augmentation des doses de SA.

Si le contrôle est bon, il est possible d'espacer les injections et/ou de diminuer les doses {Caron, 2000 #273; Jenkins, 2000 #259; Lorcy, 2000 #268}.

Si le contrôle est insuffisant malgré le traitement maximal, une des questions soulevée est de savoir jusqu'à quand le traitement doit être poursuivi dans l'espoir d'une efficacité « temps-dépendante ». On peut aussi raccourcir l'intervalle entre 2 injections. Parfois, en particulier lorsque la concentration d'IGF-I s'est bien abaissée mais reste encore juste au-dessus de la limite supérieure de la normale, il peut être intéressant d'associer au SA un agoniste dopaminergique (plutôt de la cabergoline) (voir plus haut). Dans certaines conditions (risque tumoral par exemple), on peut aussi associer les SA à un antagoniste du récepteur de GH {Jehle, 2005 #602; Feenstra, 2005 #619; Herman-Bonert, 2000 #281; Jorgensen, 2005 #649; Neggers, 2007 #832} (voir plus loin). Enfin, en cas d'efficacité insuffisante, il peut être intéressant de proposer une réduction chirurgicale de la tumeur ou du reliquat (si cela est possible) afin de récupérer une sensibilité satisfaisante aux SA, du fait de niveaux plus bas de GH/IGF-I obtenus en postopératoire {Petrossians, 2005 #612; Colao, 2006 #613}.

Il n'y a pas de tachyphylaxie.

Prolonger le traitement au-delà de 3 mois quand un patient présente une résistance aux SA (c'est à dire une absence de réponse définie par une diminution inférieure à 15-20%) est inutile.

Intérêt du test aigu.

Il consiste à suivre l'évolution de la GH toutes les 20 min-1h après une injection de 100 µg d'octréotide sous cutané.

Certains utilisent le test aigu pour vérifier si certains patients ne sont pas totalement résistants. Ce test aurait plutôt sa place en préopératoire, notamment dans le choix entre l'institution d'un traitement par SA pour 3 mois afin de faciliter la chirurgie (en cas de réponse) ou proposer d'emblée une chirurgie (en l'absence de chute de 50 % de la GH après le test){Cazabat, 2008 #758} .

Pour d'autres, la seule indication du test aigu est de vérifier la tolérance, en particulier digestive.

Cependant, en post-opératoire, chez un patient non guéri, même s'il est non répondeur à l'octréotide en aigu, le traitement par SA sera toujours essayé quelques mois avant de passer à un traitement de troisième intention type radiothérapie.

Place de l'antagoniste de la GH

L'efficacité de l'antagoniste de GH est démontrée.

C'est le traitement médical dont les effets sur les symptômes sont les plus rapides et les plus constants. Dans les essais cliniques, à 12 semaines de traitement, le pourcentage de patients normalisés atteint 90 % {Trainer, 2000 #190;van der Lely, 2001 #285}. Ce pourcentage est cependant inférieur (plus proche de 70%) dans la pratique clinique quotidienne {Colao, 2006 #616;Schreiber, 2007 #645}.

A long terme, l'efficacité biologique persiste mais la présence d'anticorps anti-pegvisomant est notée chez quelques patients, sans que cela semble atténuer l'effet du traitement.

Concernant l'homéostasie glucidique, le pegvisomant n'a pas l'effet freinateur des SA sur l'insulinosécrétion, ce qui peut être un avantage chez les patients diabétiques. La glycémie peut s'améliorer avec même un risque d'hypoglycémie chez le diabétique traité obligeant à vérifier si les antidiabétiques restent indiqués {Drake, 2003 #314;Parkinson, 2002 #320;Barkan, 2005 #618}.

Effets secondaires.

- Des cas d'augmentation du volume tumoral ont été observés alors que les patients étaient traités par pegvisomant {van der Lely, 2001 #285}. Les patients n'avaient pas eu de radiothérapie. Il n'y a pas de démonstration d'un lien de causalité entre le traitement par pegvisomant et l'augmentation du volume de la tumeur. Il faut tenir compte de l'évolution naturelle de ces tumeurs {Besser, 2005 #667;Schreiber, 2007 #645}, dont certaines lorsqu'elles nécessitent un traitement par pegvisomant, sont déjà connues comme résistantes aux SA et donc plus susceptibles d'être agressives... Il ne faut pas oublier aussi que, lorsque les SA ont été efficaces sur le volume tumoral, leur interruption (pour les remplacer par le pegvisomant) peut être à l'origine d'un effet rebond avec ré-expansion tumorale (cf paragraphe IRM) mise alors, à tort, sur le compte du pegvisomant.

- Quelques cas d'hépatites médicamenteuses ont été rapportés, parfois régressives sans nécessiter l'arrêt du traitement {Biering, 2006 #615}. Un bilan hépatique est donc nécessaire avant la mise sous traitement puis précocement, 15 jours à un mois après le début du traitement, puis tous les 6 mois..

Indications

Traitement de 3^{ème} ou 4^{ème} intention, il est indiqué :

- En cas de réponse insuffisante à la chirurgie et ou à la radiothérapie
- En cas de résistance (absence de normalisation de l'IGF-I) et/ou d'intolérance aux analogues de la somatostatine {Melmed, 2002 #305;Clemmons, 2003 #317}
 - Il est alors utilisé seul, en remplacement des analogues de somatostatine.
 - L'association à un traitement somatostatinergique est réalisée en cas de syndrome tumoral (céphalées ou ré-augmentation du reliquat adénomateux à l'arrêt de l'analogue de somatostatine), selon des modalités variables. Des études pilotes ont suggéré la possibilité d'administrer alors le pegvisomant de manière hebdomadaire (sans qu'aient été obtenues, pour l'instant, d'autorisation de mise sur le marché pour ces nouvelles modalités) {Feenstra, 2005 #619;Neggers, 2007 #832}.

Modalités pratiques et adaptation des doses

Le traitement est administré à une dose initiale de 10 mg par jour (certains recommandent une dose de charge de 80mg le premier jour). L'efficacité du traitement est jugée dès le premier mois par la mesure de l'IGF-I. Les doses sont ensuite augmentées de 5 mg en 5 mg jusqu'à normalisation de l'IGF-I.

Surveillance du traitement.

- Il n'y a pas lieu de surveiller la concentration de GH, ce d'autant que certains dosages de GH reconnaissent le pegvisomant {Paisley, 2007 #648}. La surveillance se fait par la mesure de l'IGF-I toutes les 4 à 6 semaines, dans le but d'obtenir une concentration normale d'IGF-I, en évitant que l'IGF-I baisse de manière trop importante.
- La surveillance comporte un bilan hépatique régulier et une IRM hypophysaire au 6^{ème} mois puis tous les 6 mois ou annuelle.
- La surveillance glycémique doit être renforcée chez les patients diabétiques traités par hypoglycémiant oraux ou insuline (risque d'hypoglycémies)

Place de la radiothérapie

La radiothérapie hypophysaire doit comporter une irradiation de 45 Gy pour être efficace.

Des effets secondaires graves ont été rapportés avec la radiothérapie « conventionnelle » fractionnée : excès d'accidents vasculaires cérébraux (AVC) {Brada, 1999 #235}, apparition de secondes tumeurs (méningiomes, tumeurs cérébrales){Minniti, 2005 #597}. Le risque relatif de mortalité en rapport avec des AVC est augmenté (RR de 1,67, p= 0,02){Ayuk, 2004 #471}.

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

L'efficacité sur le contrôle de la GH augmente avec le délai écoulé après le traitement.

- Sur 884 patients traités par radiothérapie fractionnée conventionnelle, la concentration de GH est inférieure à 2,5 µg/l et celle d'IGF-I est normalisée chez 22% des patients à 2 ans, 36 % à 5 ans, 53 % à 10 ans {Jenkins, 2006 #873}. Les résultats de Barrande et al. (128 patients) sont assez proches {Barrande, 2000 #245} et vont à l'encontre des affirmations de Barkan et al. {Barkan, 1997 #30} .
- Pour le gamma-knife, les résultats de bon contrôle sont de 21 % à 2 ans, 28 % à 5 ans {Castinetti, 2005 #606}.
- Pour la radiothérapie stéréotaxique fractionnée, le contrôle est obtenu chez 24 % des patients à 5 ans {Colin, 2005 #862}.

Quelle que soit la technique utilisée, la concentration initiale de GH est prédictive des résultats (et surtout du temps mis à les obtenir) : ainsi, aucun patient ne parvient à être normalisé en cas de concentration de GH > 30 ng/ml (90 mUI/l) alors que 100 % le sont quand elle est < 10 ng/ml.

Finalement, les résultats, en termes d'efficacité sur le contrôle de l'hypermécrétion de GH, sont assez similaires d'une étude et d'une technique à

l'autre, et apparaissent un peu décevants. On s'attendait à de meilleurs résultats des thérapies plus ciblées sur l'hypophyse. En théorie, la radiothérapie conventionnelle qui englobe toute la tumeur devait avoir de meilleurs résultats que le gamma knife, car les adénomes somatotropes peuvent envahir la dure-mère, mais aucune étude ne confirme cette hypothèse. A l'inverse, les résultats du gamma-knife pourraient être meilleurs compte tenu du fait que ce sont généralement des plus petites tumeurs, sécrétant moins de GH qui sont irradiées par cette technique ...

Les déficits hypophysaires secondaires à la radiothérapie stéréotaxique ou au gamma-knife sont aussi assez fréquents (jusqu'à 30 % à 10 ans), comme dans la radiothérapie conventionnelle. De plus, Castinetti rapporte 2 épisodes neurologiques transitoires (gamma-knife) {Castinetti, 2005 #606}. Aucun effet secondaire à type d'AVC, ni seconde tumeur, n'a été (pour l'instant ?) rapporté après gamma-knife.

Au total, une radiothérapie par gamma-knife est préconisée en cas de reliquat tumoral situé à distance du chiasma (plus de 5 mm) avec une résistance aux SA. Un petit reliquat adénomateux localisé dans le sinus caverneux est considéré par tous comme l'indication idéale de la radiothérapie stéréotaxique.

Le traitement médical (analogues de somatostatine ou agoniste dopaminergique) est poursuivi dans un premier temps au décours de la radiothérapie, avec des arrêts itératifs pour la réévaluation. Les avis sont partagés sur l'intérêt d'arrêter de manière transitoire les SA au moment de la radiothérapie (pour améliorer les résultats de la radiothérapie).

Dans la pratique, de nombreux médecins inquiets par les effets secondaires de la radiothérapie conventionnelle restent peu enclins à proposer une radiothérapie en seconde intention, et discutent plus facilement le pegvisomant maintenant qu'un médicament utilisable en cas d'échec ou d'intolérance aux SA est disponible.

Le suivi

Le suivi est guidé par la surveillance de trois paramètres :

- Atteinte des structures cérébrales : l'évaluation par IRM sera annuelle en cas de reliquat (plutôt tous les 6 mois en tout cas au moins au début sous pegvisomant). Comme vu plus haut, elle sera moins fréquente (tous les 2 ans voire plus) en cas de bon contrôle par les SA.
- Atteinte des fonctions hypophysaires qui peut persister ou apparaître en post-opératoire, qui doit être réévaluée annuellement chez les patients traités par radiothérapie.
- Complications de la maladie. Le rythme de la réévaluation régulière dépend bien sûr du contrôle de l'hypersécrétion de GH.
 - En cas de maladie non contrôlée, un bilan des complications identique à celui fait au moment du diagnostic (voir plus haut) est renouvelé chaque année.
 - Si la maladie est contrôlée, les examens de dépistage (colonoscopie, PSA, mammographie..) sont préconisés au même rythme que dans la population générale. Sinon, les examens sont renouvelés annuellement.
 - Pour un patient guéri, une consultation paraît nécessaire tous les ans pendant 5 ans, puis tous les 2 ans toute la vie durant avec un dosage d'IGF-I à chaque consultation.
 - Que l'acromégalie soit ou non contrôlée, il ne faut pas oublier le suivi psychologique (modification du visage), les problèmes dentaires et les problèmes de fertilité.
- Cas particulier du suivi digestif (polypes coliques). Sachant que 14 à 20 % des patients feront une récurrence de polypes, la colonoscopie sera réalisée dans le suivi avec quelques nuances {Renehan, 2003 #578}:
 - à 3 ans, en cas de polype et de concentration d'IGF-I restant élevée
 - à 5 ans, en l'absence de polype lors de l'examen initial mais si la concentration d'IGF-I reste mal contrôlée.
 - En revanche, en cas de première colonoscopie normale et de concentration d'IGF-I normalisée dès le début du traitement, un dépistage identique à celui de la population générale paraît suffisant (c'est à dire, soit reconstrôler après 50 ans, l'examen chez un patient diagnostiqué jeune, soit surveillance par Hémocult[®])

Algorithme thérapeutique

Tout algorithme, en se voulant schématique porte à discussion {Chanson, 2006 #631;Chanson, 2008 #881}. Dans les cas difficiles, il apparaît indispensable que la décision thérapeutique soit le fruit d'une réunion multidisciplinaire (endocrinologue, neurochirurgien, neuroradiologue, voire radiothérapeute).

Une suggestion d'algorithme décisionnel thérapeutique est proposé sur la Figure 1.

Le traitement de première intention des microadénome est la chirurgie (Figure 1A).

Une des questions importantes est celle de la place de la chirurgie dans le traitement des macroadénomes. Celle-ci sera proposée en première intention si les chances de guérison sont suffisantes (50% ?...70 % ?...). Certains éléments permettent, en effet, de penser que la chirurgie sera curatrice (taille de moins de 10-15 mm, adénome situé à distance du sinus caverneux, adénome peu sécrétant... sans oublier l'expérience du chirurgien). Cette discussion peut d'ailleurs être menée avec le patient.

Les macroadénomes non opérés sont traités médicalement (Figure 1B). Un traitement chirurgical peut être secondairement proposé (chirurgie de réduction tumorale) si le traitement médical est inefficace.

Lorsque les SA sont efficaces, deux attitudes se discutent :

- soit la poursuite du traitement médical au long cours (Figure 1A et 1B),
- soit la radiothérapie afin d'essayer de sevrer secondairement le patient de son traitement médical.

Lorsque le contrôle par les SA est partiel (IGF-I modérément élevée et/ou discordance des chiffres de GH), on discutera diverses options (Figure 1A et 1B):

- Rapprocher les injections,
- Associer SA et agoniste dopaminergique
- Proposer une chirurgie non curative de réduction du volume afin de réduire les concentrations de GH/IGF-I et d'espérer lors d'un nouvel essai de SA, une meilleure efficacité.

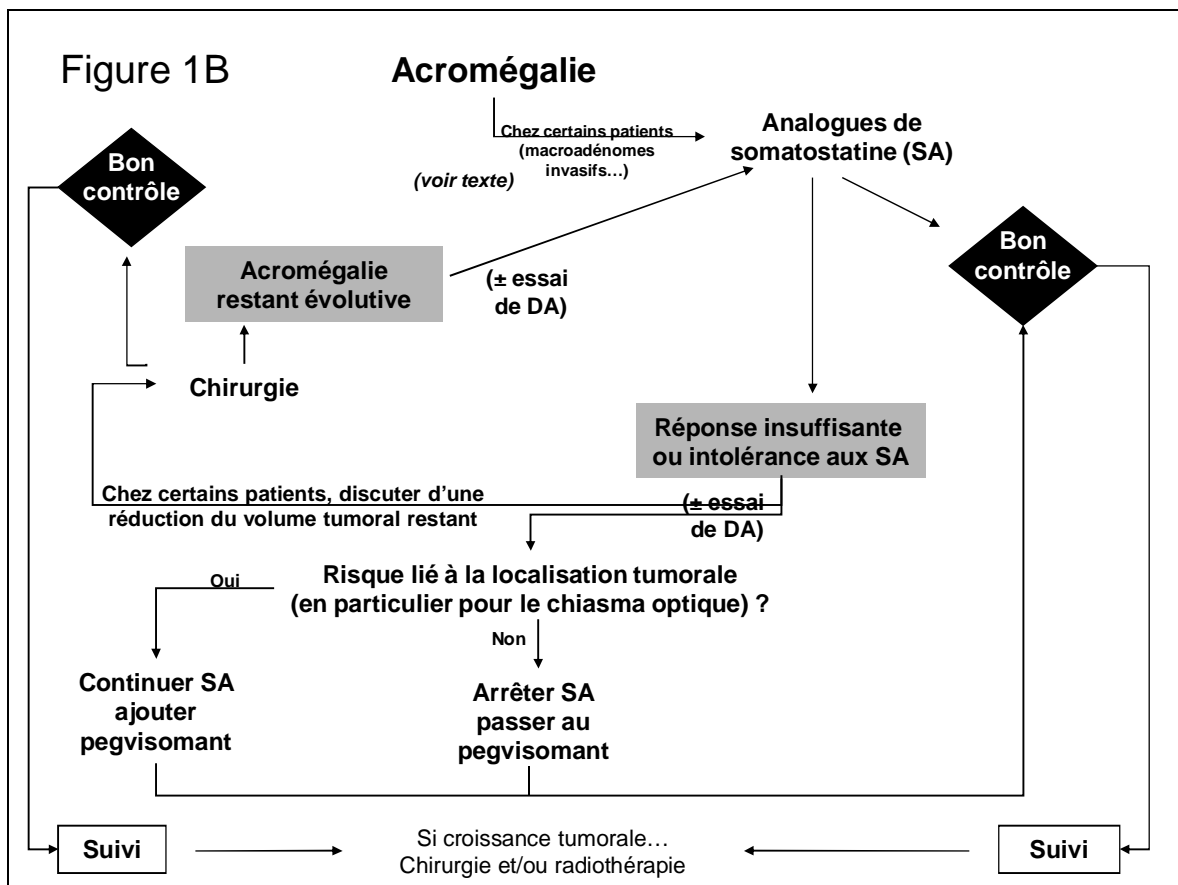
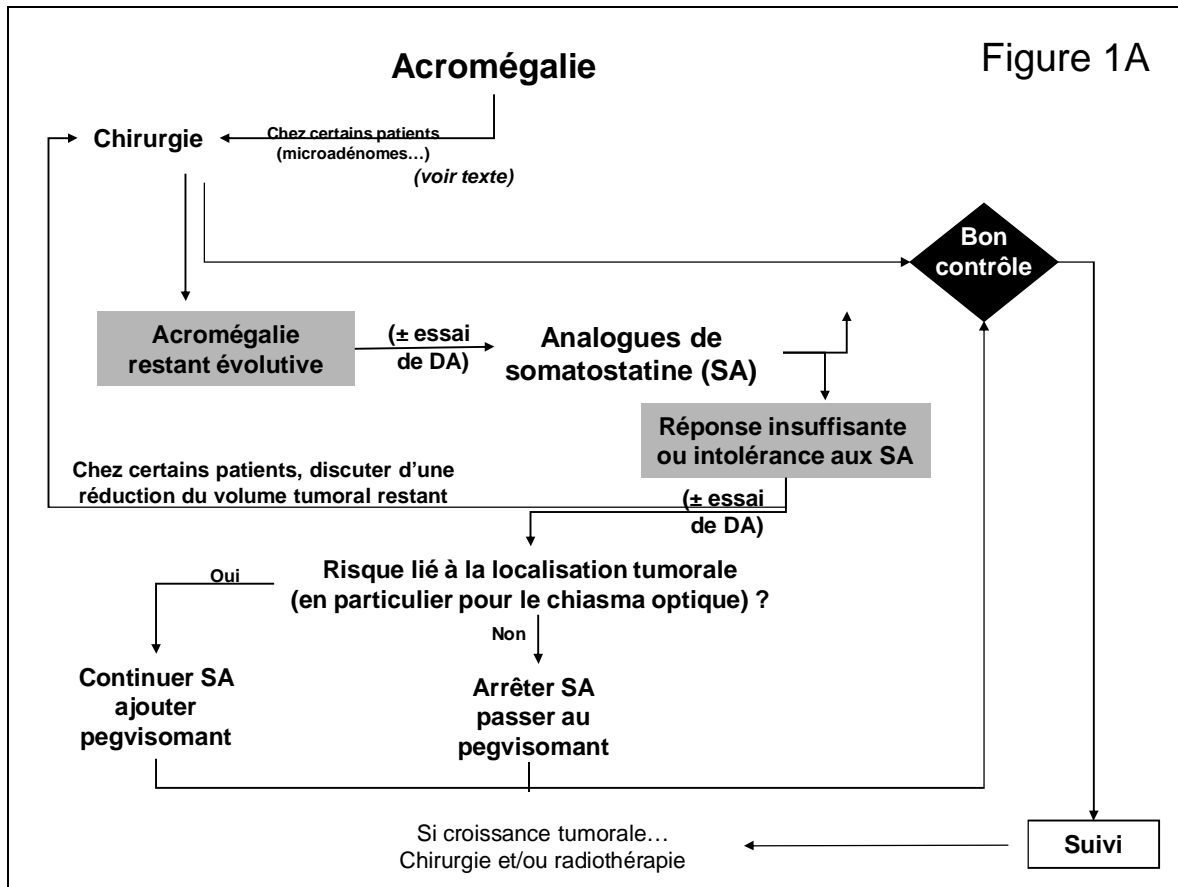
En cas de résistance ou d'intolérance aux SA...le choix entre la radiothérapie et le pegvisomant est controversé (Figure 1A et 1B). Mais pour beaucoup la radiothérapie est plutôt recommandée en dernier recours. En revanche, en cas d'adénome très agressif, continuant à évoluer malgré la chirurgie et l'administration des SA, on aura recours plus rapidement à la radiothérapie.

Annexe 1

Les différents kits de dosage de GH disponibles en France en 2008

La limite de détection en mU/l est donnée pour chaque trousse

BECKMAN COULTER	Access Ultrasensitive hGH	QE	0,009 mU/L
BECKMAN COULTER	IRMA GH (IMMUNOTECH)	BO	0,1 mU/L
BRAHMS France	hGH-IRMA (Biosource)	AM	0,2 mUI/L
DIASORIN S.A.	HGH-CTK / IRMA	B9	0,12 mUI/L
DIASORIN S.A.	LIAISON hGH	S8	0,15mU/L
DPC France	Immulite & Immulite 2000 & Immulite 2500 hGH	SA	0,03 mU/L
PERKIN ELMER Instruments	DELFLIA / AutoDELFLIA hGH	KC	0,03 mU/L
CIS bio international	RIA gnost (CT)	BN	0,03 mU/L
TOSOH BIOSCIENCE	AIA Pack / STAT AIA Pack HGH	DL	0,21 mU/L



Annexe 2

Situations physiologiques et pathologiques rendant difficile l'interprétation de l'IGF-I

Situations physiologiques et pathologiques	Sens de variation de l'IGF-I
Grossesse	Augmente
Puberté	Augmente
Insuffisance hépatique	Diminue
Jeûne et dénutrition	Diminue
Maladies intercurrentes sévères	Diminue
Insuffisance rénale	Diminue
Hypothyroïdie	Diminue
Diabète déséquilibré	Diminue
Traitement par les œstrogènes <i>per os</i>	Diminue