



Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

Acromégalie

Texte du PNDS

Centre de Référence des Maladies rares de l'Hypophyse

(CRMR HYPO)

2021

Sommaire

| | |
|---|-----------|
| Liste des abréviations..... | 5 |
| Synthèse à destination du médecin traitant..... | 7 |
| 1 Introduction..... | 10 |
| 2 Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins..... | 11 |
| 3 Diagnostic et évaluation initiale..... | 11 |
| 3.1 Objectifs..... | 11 |
| 3.2 Professionnels impliqués et modalités de coordination..... | 12 |
| 3.3 Confirmation du diagnostic..... | 12 |
| 3.3.1 Diagnostic clinique..... | 12 |
| 3.3.2 Diagnostic biologique et Imagerie..... | 13 |
| 3.3.3 Diagnostic Génétique..... | 14 |
| 3.3.4 Diagnostic anatomopathologique..... | 15 |
| 4 Prise en charge thérapeutique..... | 15 |
| 4.1 Objectifs..... | 15 |
| 4.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)..... | 16 |
| 4.3 Prise en charge thérapeutique..... | 16 |
| 4.3.1 Traitements médicaux..... | 16 |
| 4.3.2 Traitements chirurgicaux..... | 19 |
| 4.3.3 Radiothérapie..... | 20 |
| 4.4 Éducation thérapeutique..... | 21 |
| 4.5 Recours aux associations de patients..... | 21 |
| 5 Suivi..... | 22 |
| 5.1 Objectifs..... | 22 |
| 5.2 Professionnels impliqués..... | 22 |
| 5.3 Rythme et contenu des consultations..... | 22 |
| 5.4 Prise en charge et suivi des complications..... | 24 |
| 5.4.1 Complications endocriniennes..... | 24 |
| 5.4.2 Complications respiratoires et sommeil..... | 24 |
| 5.4.3 Complications cardiovasculaire..... | 25 |
| 5.4.4 Complications Maxillo-faciales..... | 26 |
| 5.4.5 Complications rhumatologiques..... | 27 |
| 5.4.6 Complications ophtalmologiques..... | 28 |
| 5.4.7 Complications gastro-entérologiques..... | 28 |
| 5.4.8 Complications métaboliques..... | 29 |

| | | |
|------------------|--|------------|
| 5.4.9 | Complications néoplasiques..... | 30 |
| 5.4.10 | Complications psychologiques et sociales..... | 31 |
| 6 | Situations particulières..... | 31 |
| 6.1 | Formes génétiques..... | 31 |
| 6.2 | Tumeurs somatotropes agressives et carcinomes..... | 32 |
| 6.3 | Grossesse..... | 33 |
| 6.4 | Particularités pédiatriques dans l'acromégalie..... | 34 |
| 6.4.1 | Particularités diagnostiques..... | 34 |
| 6.4.2 | Particularités étiologiques..... | 34 |
| 6.4.3 | Particularités thérapeutiques..... | 35 |
| 6.5 | Transition Enfant/Adulte..... | 36 |
| Annexe 1. | Liste des participants..... | 38 |
| Annexe 2. | Coordonnées du (des) centre(s) de référence, de compétence et de(s) l'association(s) de patients..... | 42 |
| Annexe 3. | Arbre décisionnel pour l'analyse moléculaire dans l'acromégalie..... | 44 |
| Annexe 4. | Médicaments disponibles dans l'acromégalie | 445 |
| Annexe 5. | Indications chirurgicales dans les adénomes somatotropes en fonction de l'invasion du sinus caverneux (grade de Knosp)..... | 46 |
| | Références bibliographique..... | 47 |

PNDS Acromégalie

Liste des abréviations

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

PNDS Acromégalie

Synthèse à destination du médecin traitant

L'acromégalie regroupe l'ensemble des manifestations cliniques induites par une exposition chronique à un excès endogène d'hormone de croissance (GH). Le plus souvent, l'acromégalie est liée à une production de GH par une tumeur hypophysaire. Non ou insuffisamment traitée, l'acromégalie induit une surmortalité et une morbidité significatives. L'acromégalie est une maladie rare dont la prévalence est de 60 cas par million d'habitants avec une légère prédominance féminine et un pic de survenue chez l'adulte dans la quatrième décennie.

Le diagnostic clinique est souvent retardé de plusieurs années (environ 5 ans en moyenne encore aujourd'hui) en raison de l'installation progressive des symptômes. On observe un syndrome dysmorphique d'apparition insidieuse: infiltration avec augmentation de taille des extrémités (notamment les mains et les pieds), faciès caractéristique (prognathisme, nez épaissi, macroglossie...), gigantisme en cas de survenue de la maladie dans l'enfance ou l'adolescence. L'élargissement des mains est typiquement identifié par la nécessité de changer ou élargir les bagues ou l'alliance, celui des pieds par l'augmentation d'une ou plusieurs pointures. D'autres symptômes peuvent également être associés : signes liés à la tumeur hypophysaire (céphalées, troubles visuels), signes généraux (sueurs, paresthésies des mains avec syndrome du canal carpien, douleurs articulaires,...), complications de la maladie (ostéo-articulaires, cardiovasculaires comme une HTA ou une insuffisance cardiaque, pneumologiques avec un SAOS, dentaires avec des déchaussements, métaboliques (notamment intolérance au glucose ou diabète), nodules thyroïdiens, polypes coliques, ...) ou parfois des signes cliniques d'une hypersécrétion de prolactine associée (troubles de l'érection chez l'homme ou troubles du cycle chez la femme)

Le **diagnostic biologique** de l'acromégalie repose dans un premier temps sur le dosage de l'IGF-I (élevée) puis sur la GH lors d'une hyperglycémie provoquée orale (absence de freinage) ou un niveau élevé de GH moyenne lors d'un cycle.

En cas de suspicion clinique et/ ou d'anomalie biologique, ces patients doivent être pris en charge par des endocrinologues, idéalement dans un centre de compétence (CCMR) ou de référence

(CRMR) des maladies rares de l'hypophyse HYPO (chez les enfants, la maladie est très rare, et relève d'une prise en charge spécialisée en endocrinologie pédiatrique en centre de compétence ou de référence). Après confirmation biologique, une imagerie par IRM hypophysaire permettra de visualiser la tumeur, confirmant ainsi le diagnostic, permettra d'évaluer sa taille, son extension aux structures adjacentes et ainsi d'adapter la prise en charge ultérieure. L'exploration est complétée sur le plan hormonal par une évaluation de l'ensemble des fonctions antéhypophysaires et sur le plan ophtalmologique par la réalisation d'un champ visuel en cas de macroadénome.

L'acromégalie peut être liée, dans une minorité de cas, à une **prédisposition génétique**, notamment lorsqu'elle survient à un âge plus jeune ou dans un contexte familial.

La prise en charge : est pluridisciplinaire et doit être coordonnée par une équipe d'endocrinologie familiale de cette pathologie, de préférence dans le cadre des centres de compétence ou de référence des maladies rares hypophysaires. Lorsque c'est possible, le traitement de 1^{ère} intention est le plus souvent l'exérèse chirurgicale de la tumeur hypophysaire somatotrope d'emblée ou après un traitement médical transitoire. Les traitements médicaux sont proposés le plus souvent chez les patients non contrôlés par la chirurgie d'exérèse. Ils reposent sur l'administration d'analogues de la somatostatine de première ou deuxième* génération (en injections mensuelles d'octréotide, lanréotide ou pasiréotide*), d'agonistes dopaminergiques (cabergoline per os), d'antagonistes de la GH (pegvisomant en sous-cutané) ou de la combinaison de plusieurs médicaments. En cas de grossesse, il est recommandé d'arrêter le traitement médical si possible. Une radiothérapie conformationnelle ou stéréotaxique peut être discutée au cas par cas, en particulier en cas d'inefficacité médicamenteuse ou de mauvaise tolérance.

La prise en charge des complications doit être assurée par des équipes multidisciplinaires incluant des spécialistes d'organes tels que rhumatologues, cardiologues, stomatologues, pneumologues...

Le besoin d'un **accompagnement psychologique** doit être évalué et proposé au vu de l'impact de la maladie et des traitements sur l'image et la perception de soi, les relations sociales, la scolarité ou l'activité professionnelle, et donc sur la qualité de vie.

Sur le plan social, le patient peut être dirigé vers une assistante sociale et/ou les MDPH. Les patients ont la possibilité de participer aux **programmes d'éducation thérapeutique** ciblés sur les

pathologies hypophysaires au sein des centres de référence ou de compétence du CRMR HYPO. Les patients doivent être encouragés à se rapprocher des **associations de patients** (APS : Acromégales Pas Seulement notamment).

Le suivi : Quelles que soient les modalités thérapeutiques utilisées pour traiter l'acromégalie, un suivi à long terme (clinique, hormonal et tumoral) est nécessaire : contrôle de la maladie, surveillance des effets secondaires des traitements, prise en charge et surveillance des complications, évaluation de la qualité de vie, accompagnement psychosocial et professionnel... Il doit être régulier (au moins annuel) et réalisé par des endocrinologues familiers de la prise en charge de l'acromégalie, en lien avec les centres référence ou de compétence du CRMR HYPO.

Conclusion: La prise en charge de l'acromégalie doit être réalisée par une équipe pluridisciplinaire habituée à la prise en charge de cette pathologie. Un diagnostic précoce de la maladie est fondamental afin notamment de limiter l'évolution des complications. Le médecin traitant, joue un rôle fondamental dans le dépistage initial de la maladie et doit s'assurer de la prise en charge adaptée et optimale du patient (notamment demande d'ALD); en lien avec le réseau de soins des centres de référence ou de compétence maladies rares HYPO. Il pourra s'appuyer sur les différents éléments de ce PNDS Acromégalie.

1 Introduction

L'acromégalie regroupe l'ensemble des manifestations cliniques induites par une exposition chronique à un excès endogène d'hormone de croissance (GH). Le plus souvent, l'acromégalie est liée à une production de GH par une tumeur hypophysaire. Quelques cas exceptionnels sont rapportés à une production de GHRH (growth hormone releasing hormone) par une tumeur neuroendocrine. Non traitée, l'acromégalie induit une surmortalité et une morbidité significative, notamment cardiovasculaire et tumorale.

L'incidence présumée de la maladie est désormais estimée à 3,8 cas par million d'habitants et par an. Il n'y a pas de différence d'incidence, d'âge au diagnostic ou de taille de l'adénome entre les hommes et les femmes. La prévalence serait de 60 cas par million d'habitants avec une légère prédominance féminine. L'âge moyen de diagnostic est de 50 ans mais la prévalence augmente avec l'âge.

L'acromégalie représente 9% des adénomes hypophysaires, soit la 3^{ème} cause d'adénome hypophysaire, après les non fonctionnels et les prolactinomes, liée dans les $\frac{3}{4}$ des cas à un macro-adénome. Les comorbidités fréquentes sont le diabète (15%), l'hypertension (30%), puis l'hypothyroïdie, les arthropathies et le syndrome d'apnée du sommeil.

Au cours des dernières décennies, les critères biologiques diagnostiques de l'acromégalie ont évolué, avec un abaissement des seuils diagnostiques de GH et un affinement de l'interprétation des concentrations d'IGF-I en fonction de l'âge, du sexe et des techniques de dosage. L'incidence de la maladie est estimée entre 2 et 30 cas par million d'habitants et par an, à un âge moyen de 50 ans. Le concept nouveau de « micromégalie » est défini par un phénotype clinique d'acromégalie associé à des concentrations d'IGF-I élevées en regard de concentrations de GH normales.

L'acromégalie par sécrétion ectopique de GHRH, très rare, est liée à une tumeur endocrine pancréatique ou pulmonaire (70% des cas) ou parfois à une tumeur hypothalamique (gliome...).

L'acromégalo-gigantisme, génétiquement déterminée dans 50% des cas, est lié à une hypersécrétion de GH survenant avant la puberté, entraînant une grande taille. Les grossesses chez les patientes acromégales, peu fréquentes, relèvent de centres spécialisés.

2 Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins

L'objectif de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est d'explicitier aux professionnels concernés la prise en charge diagnostique et thérapeutique optimale actuelle et le parcours de soins d'un patient atteint d'acromégalie. Il a pour but d'optimiser et d'harmoniser la prise en charge et le suivi de la maladie sur l'ensemble du territoire.

Ce PNDS peut servir de référence au médecin traitant (médecin désigné par le patient auprès de la Caisse d'assurance maladie) en concertation avec le médecin spécialiste notamment au moment d'établir le protocole de soins conjointement avec le médecin conseil et le patient, dans le cas d'une demande d'exonération du ticket modérateur au titre d'une affection hors liste.

Le PNDS ne peut cependant pas envisager tous les cas spécifiques, toutes les comorbidités ou complications, toutes les particularités thérapeutiques, tous les protocoles de soins hospitaliers, etc. Il ne peut pas revendiquer l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles, ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient. Le protocole décrit la prise en charge de référence d'un patient atteint d'acromégalie. Il doit être mis à jour en fonction des données nouvelles validées.

Le présent PNDS a été élaboré selon la « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS : www.has-sante.fr).

Un document plus détaillé ayant servi de base à l'élaboration du PNDS et comportant notamment l'analyse des données bibliographiques identifiées (argumentaire scientifique) est disponible sur le [site internet du centre de référence HYPO](#).

3 Diagnostic et évaluation initiale

3.1 Objectifs

Permettre le diagnostic précoce de l'acromégalie
Guider la conduite à tenir pour le bilan diagnostique initial

- Aider à la mise en place de la prise en charge thérapeutique pour les différents aspects de la maladie et de ses complications
- Expliquer les résultats d'analyse moléculaire et organiser le dépistage familial lors du diagnostic et au cours du suivi.
- Donner les principales compétences éducatives à acquérir par le patient
- Présenter les modalités de suivi de la maladie
- Informer sur les outils de prise en charge du retentissement psychologique, socio-professionnel et familial de la maladie
- Informer sur l'existence d'association de patients
- Aider à compléter le formulaire de prise en charge à 100% (ALD31) dès le diagnostic

3.2 Professionnels impliqués et modalités de coordination

Le diagnostic de l'acromégalie peut être suspecté par le médecin généraliste, l'endocrinologue, le neurochirurgien, les internistes, les rhumatologues, les ophtalmologues, les pneumologues, les dentistes devant des symptômes évocateurs.

L'évaluation initiale et la prise en charge de la maladie et des complications, le suivi et l'accompagnement du patient et de sa famille nécessitent une coopération pluridisciplinaire qui fait intervenir différents médecins spécialistes (endocrinologue/diabétologue, cardiologue, pneumologue, rhumatologue, ORL, ophtalmologue, hépato-gastro-entérologue, pédiatre, généticien, neurochirurgien, radiologue, médecin du travail, autres) et d'autres professionnels du domaine paramédical et social (infirmier(ère), psychologue, diététicien(ne), kinésithérapeute, podologue, assistante sociale, autres) selon les besoins.

Ces professionnels travaillent en lien étroit avec le médecin généraliste pour une prise en charge globale du patient.

3.3 Confirmation du diagnostic

3.3.1 Diagnostic clinique

Le diagnostic de la maladie se fait avec un délai de 5 à plus de 10 ans, le syndrome dysmorphique spécifique évoluant lentement. Un diagnostic précoce de la maladie est fondamental pour limiter les complications dont l'évolution peut être irréversible et pour limiter la

sévérité de la dysmorphie dont le retentissement est majeur sur la qualité de vie.

Atteinte spécifique : le syndrome dysmorphique

- Augmentation de taille des extrémités
- Facies caractéristique
- Gigantisme si survenue de la maladie dans l'enfance ou l'adolescence

Autres atteintes associées

- Signes généraux (sueurs, céphalées, asthénie, paresthésies des mains, syndrome du canal carpien, douleurs articulaires...)
- Signes de complication de la maladie (cf chapitres sur les complications)
- Signes cliniques d'une sécrétion de prolactine associée sur adénome mixte.

Avec parfois des symptômes identiques aux autres macroadénomes hypophysaires

- Signes tumoraux hypophysaire : céphalées, retentissement chiasmatique
- Signes d'insuffisance antéhypophysaire

Les éléments de la dysmorphie sont les premiers symptômes dont se plaignent les patients ; ce sont également ceux qui permettent d'évoquer le diagnostic. En moyenne 3 à 4 médecins ont été consultés avant que le diagnostic soit évoqué et fait. Les soignants ayant fait en premier le diagnostic sont endocrinologues, généralistes, neurochirurgien, neurologues, internistes, rhumatologue, ophtalmologue, dentiste ...

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

Lors de la ou les première(s) consultation(s) de diagnostic, nous conseillons de proposer une consultation avec un psychologue, d'informer de l'existence d'association de patients et de donner un support écrit sur l'acromégalie destiné aux patients.

3.3.2 Diagnostic biologique et Imagerie

➤ **Diagnostic biologique**

Le diagnostic biologique de l'acromégalie repose en première intention sur le dosage de l'IGF-I. Une concentration normale en IGF-I exclut le diagnostic d'acromégalie.

Une concentration en IGF-I élevée (en tenant compte de l'âge et du sexe) conduira à la réalisation d'un dosage de GH lors d'une

hyperglycémie provoquée orale (HPO). Généralement, une GH lors d'une HPO (75 g de glucose) inférieure à 0.4 µg/L (ou à 0.2 µg/L en cas d'IMC supérieur à 25 kg/m²) exclut une acromégalie. Chez la femme en période d'activité génitale, l'HPO doit être réalisée le dernier jour sans pilule ou après arrêt du traitement estrogénique depuis au moins 6 jours.

Les concentrations de GH et d'IGF-I sont corrélées positivement. Néanmoins, dans certains cas, ces concentrations peuvent être discordantes pour un même patient. Ces patients doivent être pris en charge par des endocrinologues experts qui connaissent les limites analytiques des dosages.

➤ **Imagerie**

Ses objectifs sont de confirmer le diagnostic d'adénome hypophysaire somatotrope, d'évaluer ses extensions et d'apprécier son opérabilité. L'IRM est la seule technique à mettre en œuvre. L'IRM (séquences T2) peut également avoir une certaine valeur à titre pronostique en donnant des éléments en faveur de sous-types ayant une réponse variable aux traitements.

L'éventuel retentissement de l'adénome hypophysaire sur le chiasma et les nerfs optiques sera analysé sur les coupes coronales, tout comme l'envahissement du sinus caverneux, de diagnostic facile dans la majorité des cas (envahissements francs). L'envahissement du sinus sphénoïdal est très fréquent, parfois prépondérant et bien apprécié sur les séquences sagittales et coronales.

Une hypophyse d'aspect normal sur les séquences T1, avant et après gadolinium, mais hypointense en T2, en présence d'un syndrome acromégalique typique doit faire évoquer une très rare hyperplasie hypophysaire liée à une sécrétion ectopique de GHRH.

3.3.3 Diagnostic Génétique

Parmi les gènes impliqués dans l'acromégalie héréditaire, on retrouve par ordre de fréquence le gène *AIP*, plus rarement le gène *MEN1* dans le cadre d'une NEM1. L'acromégalie survenant dans un contexte de Complexe de Carney (gène *PRKAR1A*) ou de MEN4 (gène *CDKN1B*) est plus rare et n'apparaît quasiment jamais de façon isolée. Enfin quelques cas sont associés à une microduplication de l'X toujours dans un contexte de gigantisme. L'acromégalie dans un contexte héréditaire apparaît plus précocement que l'acromégalie sporadique ce qui explique un taux de gigantisme plus important. Parmi les patients présentant un

acromégalogigantisme, 50% sont porteurs d'une acromégalie d'origine génétique. La présence d'une mutation sur un de ces gènes peut être utilisée comme test prédictif chez les apparentés. Ce diagnostic présymptomatique est conseillé à partir de 5 ans pour la NEM1 et le complexe de Carney, à partir de 10 ans pour les mutations du gène *AIP* et dès la naissance pour la microduplication Xq26.3. Les tumeurs somatotropes dans ce contexte de syndrome héréditaires sont souvent plus agressives et résistantes aux analogues de la somatostatine nécessitant une prise en charge par un centre expert.

L'acromégalo-gigantisme peut également survenir dans le cadre d'un syndrome de McCune Albright, syndrome en mosaïque non héréditaire et justifie d'un dosage d'IGF1 chez tous patients chez lesquels ce syndrome est suspecté.

3.3.4 Diagnostic anatomopathologique

Les adénomes hypophysaires responsables d'acromégalie comprennent : Les adénomes somatotropes « purs », les adénomes GH-prolactine, les adénomes plurihormonaux de la famille PIT1.

Le diagnostic anatomopathologique des adénomes hypophysaires repose sur l'examen par le pathologiste des prélèvements tumoraux adressés par le neurochirurgien. L'examen morphologique permet de porter le diagnostic positif d'adénome hypophysaire. Ce dernier est ensuite typé par immunohistochimie. Les hormones de la lignée PIT1 sont obligatoirement explorées (GH, prolactine, β -TSH). L'invasion, le compte mitotique, l'index de prolifération Ki67 et l'immunomarquage P53 sont les 4 paramètres de la classification clinico-pathologique proposée par J.Trouillas et collègues en 2013. Cette classification reconnaît 5 grades (1a, 1b, 2a, 2b, 3) et constitue un outil intéressant pour apprécier le pronostic des adénomes hypophysaires qui peut être implémentée dans l'évaluation de ces tumeurs.

4 Prise en charge thérapeutique

4.1 Objectifs

L'acromégalie est une maladie chronique, évolutive et systémique. Elle nécessite le plus souvent un traitement au long cours qui peut être particulièrement coûteux. De ce fait, une prise en charge à 100% en ALD31 est nécessaire.

Les objectifs de prise en charge sont de :

- Mettre en place et adapter le traitement au patient et à l'évolution de la maladie
- Organiser la prise en charge multi-disciplinaire des complications de la maladie Vérifier l'observance thérapeutique et dépister les effets secondaires
- Intégrer précocement l'éducation thérapeutique à la prise en charge du patient, de ses parents, de son entourage
- Évaluer et améliorer la qualité de vie, l'estime de soi, les relations sociales, le retentissement psychologique, les conséquences scolaires ou socioprofessionnelles.
- Proposer un suivi psychologique et/ou social s'il s'avère nécessaire. Orienter la famille et le patient vers des associations de patients.
- Organiser le suivi en lien avec le médecin traitant de ville.
- Assurer si nécessaire le lien avec le médecin scolaire/ le médecin du travail

4.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

La prise en charge est multidisciplinaire, impliquant le médecin traitant, médecins spécialistes (endocrinologue/diabétologue, cardiologue, pneumologue, rhumatologue, ORL, ophtalmologue, hépato-gastro-entérologue, pédiatre, généticien, neurochirurgien, radiologue, médecin du travail, autres) et professionnels du domaine paramédical et social (infirmier(ère), psychologue, diététicien(ne), kinésithérapeute, podologue, assistante sociale,...) comme présenté précédemment. Le médecin spécialiste référent est le plus souvent un endocrinologue. Le professionnel médical et paramédical impliqué dans l'éducation thérapeutique, et/ou le suivi de l'observance, a un rôle important pour la mise en place de la prise en charge et le suivi. La discussion de l'indication et le suivi des traitements doit se faire selon les recommandations de la HAS en coordination avec les centres de référence ou de compétence HYPO.

4.3 Prise en charge thérapeutique

4.3.1 Traitements médicaux

Les **analogues de la somatostatine** de première génération à libération prolongée administrés par injection mensuelle (Octreotide

LAR en intramusculaire à 10, 20 ou 30 mg ou Lanreotide Autogel en sous-cutanée profonde à 60, 90 et 120 mg) représentent le traitement médical de première intention dans l'acromégalie. L'efficacité anti-sécrétoire (40 à 75%) et anti-tumorale (environ 50%) des deux médicaments ainsi que leurs profils de tolérance (principalement douleurs abdominales transitoires, diarrhées, calculs vésiculaires, élévation glycémique) sont similaires.

Les **agonistes dopaminergiques**, peuvent également être utilisés, avec une efficacité moindre que dans les hyperprolactinémies et à des doses plus élevées, généralement en pratique de 2 mg à 4 mg/semaine de cabergoline en comprimés. La cabergoline en monothérapie permet de normaliser l'IGF-I chez 30 à 40% des patients, surtout en cas d'hypersécrétion modérée (IGF-I <2 fois la limite supérieure de la normale), avec parfois un effet anti-tumoral associé. Les effets secondaires les plus fréquents sont vertiges, hypotension, nausées, somnolence, justifiant la prise vespérale. La possibilité de favoriser une valvulopathie incite à réaliser une échographie cardiaque trans-thoracique en début de traitement et le patient doit être prévenu du risque de comportements d'addiction.

En cas d'échec des analogues de la somatostatine de première génération, le Pasireotide LAR, ligand multi-récepteur de la somatostatine (analogue de la somatostatine de deuxième génération), peut être prescrit chez les patients adultes pour lesquels la chirurgie n'est pas envisageable ou n'a pas été curative. Avec des doses de 40 ou 60 mg/mois, une normalisation de l'IGF-I a été observée chez environ 25% patients précédemment non contrôlés par octéotide ou lanréotide, ainsi qu'une réduction tumorale chez certains de ces patients. Le profil de tolérance est comparable à celui d'octéotide ou lanréotide, à l'exception d'une fréquence et d'un degré plus élevé d'hyperglycémie. Une hyperglycémie est observée plus fréquemment chez les patients diabétiques ou intolérants au glucose (environ 70%) que chez les patients ayant une glycémie normale initialement (environ 40%), justifiant une surveillance particulière de la glycémie et une éducation du patient lors de la mise en route du traitement.

L'analogue pegylé de l'hormone de croissance (GH) humaine, Pegvisomant, est un antagoniste du récepteur de GH qui entraîne une baisse d'IGF-I, sans effet anti-prolifératif direct. Le médicament (ampoules à 10, 15 ou 20 mg) est auto-administré en injection sous-cutanée quotidienne. Dans les études initiales, à 20 mg par jour en moyenne, une normalisation d'IGF-I était obtenue dans 90% des cas ou davantage, et dans les études observationnelles chez environ

70% à 10 ans. La dose maximale théorique de 30 mg/j doit parfois être dépassée pour obtenir la normalisation de l'IGF-I.

L'impact du pegvisomant est favorable ou neutre sur le métabolisme glucidique et les effets secondaires les plus fréquents sont des réactions cutanées au site d'injection ou une cytolyse hépatique le plus souvent spontanément réversible et asymptomatique.

Plusieurs **nouveaux traitements** de l'acromégalie ainsi que de nouvelles formulations d'AS sont actuellement testés dans des essais cliniques sur l'homme, en particulier une forme d'octréotide administrée par voie orale, des oligonucléotides antisens bloquant la transcription des récepteurs de l'hormone de croissance, un analogue de la somatostatine non-peptidique qui bloque l'internalisation des récepteurs.

➤ **Indications des traitements médicaux**

Les traitements médicaux sont proposés le plus souvent chez les patients dont l'hypersécrétion de GH et/ou le volume tumoral n'ont pu être contrôlés par la chirurgie d'exérèse.

Le traitement médical dit préopératoire consiste à administrer pendant quelques mois, généralement 3 à 6-12 mois avant la chirurgie, un traitement par analogues de la somatostatine visant à faciliter le geste chirurgical et réduire les complications périopératoires. Certaines études ont rapporté une amélioration des taux de rémission postopératoire en particulier dans certains cas de macroadénomes, d'autres n'ont démontré un bénéfice qu'en cas de chirurgie par un neurochirurgien non expert. L'intérêt d'une telle approche étant controversé, il doit être apprécié au cas par cas, idéalement en réunion de concertation pluridisciplinaire en centre expert.

Une association de deux médicaments de mécanismes d'action différents peut parfois être utilisée pour améliorer l'efficacité ou réduire les effets secondaires associés à chaque médicament, diminuer la dose ou la fréquence d'administration, améliorer l'observance. On peut ainsi associer analogues de la somatostatine et cabergoline mais aussi analogues de la somatostatine (ou cabergoline) et pegvisomant. Dans ce dernier cas, l'addition de pegvisomant (même avec un schéma à 2-3 injections par semaine) peut permettre une normalisation de l'IGF-I chez des patients précédemment non contrôlés sous analogues de la somatostatine.

En cas de grossesse, il est recommandé d'arrêter les traitements par analogues de la somatostatine ou le pegvisomant avant le début de la grossesse mais la cabergoline peut être poursuivie si nécessaire.

La reprise des traitements est exceptionnelle (céphalées intenses ou croissance tumorale).

Chez l'enfant, la cabergoline et les analogues de la somatostatine peuvent être utilisés, mais avec une efficacité moins fréquente que chez l'adulte, et en cas d'inefficacité, il est possible de proposer le pegvisomant seul ou en association.

4.3.2 Traitements chirurgicaux

Le traitement neurochirurgical des adénomes somatotropes par un neurochirurgien expert, généralement réalisé par voie transsphénoïdale endoscopique, est le seul traitement qui permette d'espérer une normalisation de la sécrétion d'hormone de croissance. Son efficacité dépend de l'extension de l'adénome et de l'expérience du neurochirurgien : entre des mains expérimentées, et d'après une méta analyse récente, le taux de rémission post opératoire passe de 78% dans les microadénomes à 53% dans les macroadénomes et 29% dans les adénomes invasifs. D'après une autre méta analyse, chez les patients « naïfs », l'efficacité de la neurochirurgie 65% serait supérieure à celle des traitement médicaux (45%). La chirurgie semble intéressante même lorsqu'elle laisse un reliquat car le traitement médical post opératoire du reliquat d'adénome somatotrope apparaît plus efficace que le traitement médical d'un adénome somatotrope non opéré.

Les complications sévères de la chirurgie (hémorragie per opératoire sévère, brèche méningée) sont très rares (0,6% et 1,2%) et les déficits hypophysaires induits par la chirurgie sont rares (diabète insipide permanent 1,2%, nouveau déficit anté hypophysaire 8,7%). Les taux de récurrence après rémission chirurgicale ont été évalués à 7% à 10 ans.

Nous considérons donc que le traitement neurochirurgical est le traitement en première intention de la majorité des patients présentant une acromégalie liée à un adénome somatotrope. Dans les microadénomes et les macroadénomes sans invasion caverneuse, elle peut permettre la guérison. Dans les macroadénomes avec compression des voies optiques elle permet une récupération visuelle plus rapide que le traitement médical. Dans les macroadénomes avec invasion minime du sinus caverneux, où il est permis d'espérer une résection complète par un chirurgien expert, l'intérêt d'un traitement médical préopératoire reste controversé (comme détaillé dans le chapitre traitement médical). En effet, un effet bénéfique de ce traitement pré opératoire n'est retrouvé que dans des séries où les résultats de la chirurgie sans préparation sont

plus faibles que ceux des équipes entraînées. Dans les macroadénomes avec invasion franche des sinus caverneux la chirurgie permet une meilleure efficacité du traitement médical post opératoire et reste donc intéressante, même si il n'y a pas de compression des voies optiques. Cependant dans ce dernier cas il est certain que la chirurgie ne va pas permettre la rémission, et qu'elle devra être suivie d'un traitement médical. Il est donc licite de tester ce traitement médical avant la chirurgie : s'il permet un bon contrôle de la sécrétion de GH alors il est légitime de proposer la poursuite de ce traitement médical sans chirurgie.

Comme l'efficacité du traitement neurochirurgical dépend étroitement de l'expérience du neurochirurgien il est recommandé d'adresser les patients exclusivement à des neurochirurgiens expérimentés dans un centre expert.

4.3.3 Radiothérapie

Les techniques de radiothérapie et radiochirurgie ont évolué au cours des vingt dernières années, avec une meilleure précision de la cible, et une plus faible toxicité sur les structures adjacentes, améliorant l'efficacité, et diminuant la toxicité. Radiothérapie et radiochirurgie font appel à des techniques différentes, avec des profils de patients différents : par exemple, la radiochirurgie doit être préférentiellement utilisée pour des lésions de faible volume, à distance suffisante des voies optiques. Le choix de la modalité préférentielle doit être défini dans le cadre d'un Centre expert et en fonction des techniques disponibles localement. La principale indication est l'échec de chirurgie hypophysaire avec inefficacité ou intolérance aux traitements médicamenteux. Cependant, la radiothérapie peut également être proposée dans l'optique de permettre une guérison et d'arrêter un traitement médicamenteux au long cours, ou dans une optique de contrôle du volume tumoral. Les données d'efficacité retrouvent une guérison dans environ 50% des cas sur le plan sécrétoire, avec une efficacité maximale observée dans les 3 à 5 ans après le traitement (imposant un traitement médicamenteux pour contrôler l'hypersécrétion dans l'intervalle). En cas de radiochirurgie, il existe un risque de récurrence tardive dans 10 à 20% des cas. Le contrôle antitumoral est retrouvé dans 70 à 100% des cas quelle que soit la modalité. Le principal effet secondaire est la survenue d'un hypopituitarisme définitif dans 10 à 80% des cas, avec un risque majoré au cours du suivi. D'autres effets indésirables plus rares ont été rapportés à distance de la radiothérapie, tels que AVC, troubles cognitifs, tumeurs radio-induites. Une surveillance à très long terme

est donc nécessaire chez l'ensemble des patients que ce soit sur le plan hormonal ou sur le plan des effets secondaires à long terme.

4.4 Éducation thérapeutique

L'éducation thérapeutique du patient (ETP) fait partie intégrante de la prise en charge et du parcours de soin des patients porteurs d'une maladie endocrinienne rare comme l'acromégalie. Chez ces patients, l'ETP a pour but notamment de les aider à acquérir ou maintenir des compétences d'auto-soins et d'adaptation dont ils ont besoin pour gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique, améliorer leur qualité de vie et réaliser leur projet de vie. Ce programme peut être proposé à tout moment du parcours de soin du patient.

Il existe différents programmes d'ETP ciblés sur les pathologies hypophysaires au sein des centres de référence et de compétences nationaux. Sans être focalisés de façon spécifique sur l'acromégalie, ils incluent des patients porteurs de cette pathologie endocrinienne rare. Il existe également de multiples documents d'information destinés aux patients (Internet ou format papier).

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

4.5 Recours aux associations de patients

Dès le diagnostic de la maladie, les professionnels de santé doivent informer les patients de l'existence des associations de patients. En France, en 2015, l'association de patients *Acromégales, Pas Seulement...*(APS) a été créée dans l'objectif de contribuer à une meilleure prise en charge globale des patients acromégales

5 Suivi

5.1 Objectifs

- Adapter les traitements en fonction de leur efficacité et de la tolérance des patients
- Prévenir et suivre les complications de l'acromégalie à court, moyen et long terme
- Vérifier l'observance thérapeutique et dépister les effets secondaires
- Poursuivre la coordination multidisciplinaire des soins et l'adapter à l'évolution de la maladie et du patient
- Poursuivre, et adapter l'éducation thérapeutique
- Améliorer la qualité de vie
- Accompagner/informer le patient dans les démarches médico-sociales, scolaire et professionnelle

5.2 Professionnels impliqués

Le suivi est multidisciplinaire, assurée par le médecin traitant et l'endocrinologue, en lien avec les médecins spécialistes et professionnels du domaine paramédical et social de façon adaptée à l'évolution de la maladie. Les modalités et la fréquence du suivi conjoint sera personnalisée aux besoins du patient.

5.3 Rythme et contenu des consultations

Le suivi des patients atteints d'acromégalie doit être réalisé en coopération avec un centre de référence ou centre de compétence HYPO. Le rythme des consultations doit être adapté à la situation de chaque patient (au moins annuel) en lien avec le médecin généraliste.

Le suivi à long terme est indispensable quelles que soient les modalités thérapeutiques

Après chirurgie, une évaluation post-opératoire comprenant un dosage d'IGF-I, de GH sous HPO et une IRM hypophysaire doit être réalisée au minimum 12 semaines après l'intervention. Le champ visuel sera réévalué en post opératoire s'il était altéré en pré opératoire. Si à l'issue de cette exploration, l'adénome est considéré guéri la surveillance au long cours restera nécessaire par dosage d'IGF-I à 3 mois, 6 mois puis tous les ans. En cas d'adénome somatotrope pur, la réalisation d'une IRM n'est pas nécessaire tant

que l'IGF-I est normale. Si l'exploration hormonale post-opératoire est douteuse, une surveillance rapprochée et prolongée est nécessaire par dosages de GH, IGF-I tous les 6 mois les 3 premières années puis annuels. Si le patient n'est pas guéri on s'oriente en général vers un traitement complémentaire médical ou radiothérapique suivant le contexte.

Après radiothérapie Une imagerie IRM doit être réalisée à 6-12 mois puis annuellement à espacer tous les 2-3 ans lorsque le résidu est stabilisé sur deux IRM successives. Une surveillance espacée de l'imagerie est maintenue à très long terme compte tenu du faible risque de 2° tumeur. Les dosages de GH/IGF-I seront réalisés entre 6-12 mois après l'irradiation puis une fois par an. Chez les patients traités médicalement en attendant l'effet de l'irradiation on réalise à intervalles réguliers - 1 à 2 ans – et sur le long terme, des fenêtres thérapeutiques de 1 à 3 mois pour réévaluer l'effet de la radiothérapie *per se* sur la sécrétion de GH. L'exploration hormonale antéhypophysaire sera réalisée entre 6-12 mois après l'irradiation puis une fois par an pendant 10-15 ans. Un bilan ophtalmologique doit être réalisé annuellement si le résidu tumoral est au contact des voies optiques.

Sous traitement médical :

Analogues de somatostatine 1° et 2° génération : La surveillance biologique repose sur des dosages de GH multi temps et IGF-I à 3, 6, 12 mois en début de traitement puis tous les ans tant que le traitement est poursuivi. Une surveillance du reliquat tumoral est réalisée par IRM tous les 6 mois la première année puis à 12 et 24 mois. Par la suite, il n'y a pas de raison de refaire l'IRM tant que l'IGF-I est normalisée et en l'absence de syndrome tumoral. La surveillance au long cours comportera une évaluation annuelle clinique, métabolique. La surveillance glycémique sera particulièrement attentive avec les AS de 2° génération.

Agonistes dopaminergiques : dosage d'IGF-I tous les 6 mois. Le rythme de la surveillance IRM est le même que sous AS.

Antagoniste du récepteur de GH : Dosage d'IGF-I tous les 6 mois. Une surveillance des points d'injection (lipodystrophies) est indispensable. Une surveillance par imagerie de l'éventuel reliquat tumoral est nécessaire tous les deux ans

Conclusion : Le suivi à long terme comporte un contrôle de l'efficacité des traitements et de leurs effets indésirables ainsi qu'un suivi des complications de l'acromégalie elle-même qui doit se poursuivre tout au long de la vie car les comorbidités associées,

présent de manière importante sur l'état de santé et la qualité de vie des patients. Un réseau de spécialistes connaissant la maladie est très utile pour aider à cette prise en charge.

5.4 Prise en charge et suivi des complications

5.4.1 Complications endocriniennes

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

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

5.4.2 Complications respiratoires et sommeil

Le syndrome des apnées du sommeil, complication très fréquente de l'acromégalie, concerne 47% à 87% des patients. Dans plus de 85 % des cas il s'agit d'un syndrome des apnées du sommeil obstructif (SAOS) lié à une réduction de la taille des voies aériennes supérieures (macroglossie, rétroposition de la langue secondaire aux modifications de la mandibule, infiltration de la muqueuse des parois des voies aériennes supérieures, augmentation de l'épaisseur et de la longueur du voile du palais et à des anomalies fonctionnelles (altération de la contraction du génio-glosse et augmentation de la

collapsibilité de l'oropharynx. Plus rarement il s'agit d'un syndrome d'apnées centrales du sommeil en rapport avec une réponse ventilatoire au CO₂ augmentée (GH dépendante) ou l'apparition d'une insuffisance cardiaque. La symptomatologie du SAOS n'est pas différente de celle rencontrée dans la population générale avec des signes nocturnes (ronflements, pauses respiratoires, sueurs, polyurie) et diurnes (sommolence diurne, céphalées matinales, asthénie, troubles de l'attention, troubles de l'humeur, diminution de la libido), dont certains sont communs avec ceux de l'acromégalie. Compte tenu de la fréquence du SAOS, tout patient acromégale doit bénéficier d'un enregistrement polysomnographique, examen de référence permettant le diagnostic du SAOS et l'évaluation de sa sévérité. Le diagnostic est retenu si, en présence de signes cliniques évocateurs, l'index d'apnées-hypopnées (IAH) est supérieur à 5 événements par heure. Le SAOS est sévère si l'IAH est supérieur à 30, modéré si l'IAH est entre 15 et 30.

L'effet du traitement de l'hypersomatotropisme sur l'évolution du SAOS est variable avec description d'améliorations, d'absence de modification plus rarement d'aggravation des troubles respiratoires. Une méta-analyse récente montre néanmoins une réduction significative des troubles respiratoires nocturnes, essentiellement au cours de la première année de traitement, effet bénéfique corrélé à la réduction du volume de la langue. Le SAOS persiste néanmoins dans 20 à 40% des cas, ce d'autant plus qu'il est sévère initialement. Si le SAOS est sévère et/ou le retentissement clinique important, une ventilation en pression positive continue (PPC) est mise en place au diagnostic. L'intérêt de poursuivre la ventilation PPC devra être réévalué à distance du traitement de l'hypersomatotropisme avec une polysomnographie réalisée au minimum 72 h après arrêt de la ventilation en PPC. En cas de SAOS plus modéré, un enregistrement polysomnographique réalisé après plusieurs mois de contrôle hormonal permettra de juger de la persistance ou non du SAOS et de la nécessité d'une ventilation par PPC.

5.4.3 Complications cardiovasculaire

L'hypersécrétion chronique de GH et d'IGF-1 dans l'acromégalie s'accompagne de nombreuses conséquences fonctionnelles sur le plan cardiovasculaire. L'hypertension artérielle survient chez environ 20% à 30% des patients. Sa pathogenèse est principalement liée à l'augmentation du volume plasmatique secondaire à une rétention hydro-sodée par le rein, mais des anomalies dans l'architecture et la réactivité vasculaire jouent également un rôle. L'atteinte cardiaque

est habituellement modérée ou absente dans les formes débutantes d'acromégalie, et devient plus commune dans les acromégalies évoluées, mal contrôlées par le traitement. En plus de l'effet direct de la GH et de l'IGF-I sur le myocarde, elle témoigne du retentissement de l'hypertension artérielle, du syndrome d'apnée du sommeil, de la surcharge pondérale et du diabète sucré. L'hypertrophie ventriculaire gauche et la dysfonction diastolique ont été fréquemment rapportées dans les études basées sur l'échographie cardiaque et sont le plus souvent minimales et sans conséquences cliniques. Des études plus récentes évaluant la structure et la fonction cardiaque en IRM ont décrit une fréquence d'hypertrophie myocardique beaucoup plus faible que les analyses basées sur l'échocardiographie. La progression vers une dysfonction systolique avec insuffisance cardiaque congestive est aujourd'hui très rare. Le risque d'arythmies et de maladie coronarienne cliniquement significative - malgré une prévalence majorée des facteurs de risques cardiovasculaires classiques - ne semble pas être accru. Les anomalies valvulaires sont liées à des modifications fibrotiques des valves et semblent persister malgré le traitement efficace de l'acromégalie. Le traitement par cabergoline ne semble pas majorer l'incidence des valvulopathies. Les progrès du traitement de l'acromégalie au cours des dernières décennies ont considérablement réduit la morbidité cardiaque des patients, et les complications cardiovasculaires ne sont plus la principale cause de décès des acromégales.

5.4.4 Complications Maxillo-faciales

L'atteinte des tissus mous entraîne un épaississement des rides, des lèvres ainsi qu'un élargissement du nez. Une hypertrophie linguale peut s'associer à des difficultés d'intubation. L'atteinte osseuse se traduit par une croissance dysmorphique des os de la face : hypertrophie des bosses frontales, arcades orbitaires, sinus frontaux, saillies osseuses ; augmentation de la hauteur du visage et du diamètre bizygomatique. On constate également un prognathisme avec avancée du menton.

Il convient d'attendre un an de stabilisation biologique avant d'envisager, si le patient le souhaite, une prise en charge maxillo-faciale. Une prise en charge orthodontique préalable est souhaitable. Chirurgie bimaxillaire et glossoplastie peuvent être discutées pour rectifier l'esthétique sans restreindre l'espace lingual.

Au plan odontologique, sont rapportés hypertrophie gingivale, hypercémentose ou présence de tori, ainsi que l'apparition d'espaces interdentaires et de perturbations occlusales du fait de la croissance

mandibulaire. La prise en charge ne diffère pas d'une prise en charge classique. Une hypercémentose est néanmoins à rechercher systématiquement en cas d'avulsion dentaire.

5.4.5 Complications rhumatologiques

Les manifestations musculosquelettiques (MSQ) de l'acromégalie sont fréquentes. Elles peuvent être inaugurales ou survenir dans le suivi évolutif de la maladie endocrinienne, qu'elle soit active, contrôlée ou guérie par les traitements. Leur (re)connaissance par l'endocrinologue, voire le médecin traitant, est essentielle car ils sont amenés à les identifier, les suivre et à orienter le patient vers le rhumatologue. En pratique, on doit proposer de rajouter l'atteinte MSQ à la liste des comorbidités et manifestations de l'hypersécrétion en GH/IGF-1. Les atteintes MSQ sont dues aux effets de la GH et de l'IGF-1 sur les tissus osseux, cartilagineux et capsulo-tendineux. L'IGF-1 exerce un effet trophique sur les troncs nerveux périphériques conduisant à leur hypertrophie et facilitant le conflit contenu-contenant.

L'**arthropathie** est sans doute la cause la plus importante de morbidité et d'incapacité fonctionnelle de l'acromégalie. Elle concerne toutes les articulations. Diagnostiquées tard, les séquelles ostéo-articulaires ne peuvent être modifiées par les traitements. Leur prise en charge spécifique s'impose pour améliorer la qualité de vie qui est diminuée chez les acromégales de leur fait. Le syndrome du canal carpien est précoce et doit faire évoquer le diagnostic, mais il a déjà été souvent opéré. L'imagerie par des radiographies standard, doit être systématique et répétée pour suivre l'atteinte clinique ou radiologique initiale. Sont recommandées les clichés comparatifs des épaules (Face 3 rotations), des hanches (bassin debout de face et faux profils) et des genoux (face debout, schuss, profil et défilé fémoropatellaire 30°-60°).

Les **déformations rachidiennes** secondaires à l'acromégalie sont classiques. Elles contribuent à la cyphose dorsale et à l'hyperlordose lombaire. Rachialgies et compressions neurologiques périphériques sont fréquentes. La prise en charge thérapeutique est celle de toute rachialgie et névralgie commune.

Les **conséquences osseuses** sont rassurantes. L'excès de sécrétion d'IGF1 et de GH conduit à l'augmentation du remodelage osseux en faveur de la formation d'os. En cas de fracture ou d'ostéoporose densitométrique, les modalités thérapeutiques sont celles de l'ostéoporose post ménopausique auxquelles s'ajoute le contrôle de l'acromégalie.

5.4.6 Complications ophtalmologiques

Le retentissement visuel d'un macroadénome hypophysaire comporte classiquement une atteinte chiasmatique avec d'abord une atteinte des champs visuels supérieurs avec hémianopsie bitemporales avant une baisse de l'acuité visuelle. Les atteintes plus antérieures seront responsables d'un déficit des fibres centrales d'un côté, et nasales inférieures de l'autre et les atteintes plus postérieures responsables d'un déficit homonyme. Des atteintes oculomotrices peuvent s'observer en cas d'apoplexie, très rarement des atteintes plus graves, en cas de compression du 3eme ventricule avec cliniquement une HTIC et un œdème maculaire.

L'évaluation visuelle au diagnostic puis tous les 6 mois comprend un examen clinique ophtalmologique avec une mesure de l'acuité visuelle, la prise de pression intra-oculaire, la recherche d'un ptosis ou d'une paralysie oculo-motrice et la réalisation d'un fond d'œil à la recherche d'une pâleur papillaire. Un champ visuel automatisé ou cinétique de Goldmann est réalisé afin de détecter typiquement une hémianopsie ou quadranopsie bitemporale. La tomographie par cohérence optique (OCT) fréquemment réalisée, permet de quantifier une éventuelle perte axonale maculaire ou papillaire. En période post-opératoire une consultation ophtalmologique est conseillée à 3 mois, puis généralement tous les 6 mois en cas d'anomalie, aidée des examens complémentaires sus-cités. En cas de stabilité, la surveillance pourra ensuite habituellement être espacée à une consultation ophtalmologique annuelle. Les consultations ophtalmologiques régulières permettent d'éliminer les diagnostics différentiels ainsi que des pathologies associées (glaucome ou la myopie forte, cataracte).

La durée de la compression optique, l'âge, la taille tumorale, la présence d'une atrophie optique, l'intensité du déficit campimétrique préopératoire restent des facteurs de mauvais pronostic. L'OCT avec la mesure du RNFL (retinal nerve fiber layer) et de l'épaisseur des cellules ganglionnaires (GCL) est un outil intéressant mais qui reste encore à évaluer comme facteur prédictif de récupération de l'atteinte visuelle.

5.4.7 Complications gastro-entérologiques

L'incidence du cancer colorectal chez les patients acromégales est d'environ 2 fois celle de la population de référence. Il serait plus souvent situé dans les colons droit et transverse. Des polypes coliques sont présents chez 27 à 55% des patients acromégales et ils

sont plus nombreux avec l'âge. Il est recommandé de réaliser la première coloscopie pour tout patient acromégale au moment du diagnostic. Le rythme de surveillance dépendra des constatations de celle-ci. Le colon du patient acromégale est classiquement un « mégadolichocôlon » qui nécessite une préparation colique plus soignée pour la réalisation d'une coloscopie par un médecin entraîné avec un coloscope long. Les critères de qualité de réalisation de la coloscopie doivent être vérifiés. Par ailleurs un syndrome de pullulation microbienne pourrait contribuer à des symptômes digestifs plus fréquents chez des patients acromégales : météorisme, flatulences, nausées, douleurs abdominales.

Les principaux effets secondaires du traitement médical de l'acromégalie sont digestifs. La cytolyse hépatique survient souvent sous pegvisomant avec une augmentation transitoire des ASAT et ALAT, rarement supérieure à 3 fois la normale (devant alors faire discuter son arrêt). La surveillance régulière des transaminases est recommandée sous pegvisomant. Boue vésiculaire et/ou lithiase biliaire est une complication fréquente des AS, la plupart du temps asymptomatique et nécessitant rarement une chirurgie. De ce fait, le dépistage des complications vésiculaires par échographie n'est pas retenu en l'absence de symptomatologie. Les effets secondaires digestifs sous AS sont très fréquents (diarrhées, douleurs abdominales, nausées et distension abdominale) d'intensité le plus souvent modérée et semblent diminuer avec la durée du traitement. Ils sont possiblement secondaires à l'insuffisance pancréatique fonctionnelle induite par les AS et pourraient être diminués par les extraits pancréatiques.

5.4.8 Complications métaboliques

Les anomalies du métabolisme glucidique sont très fréquentes au cours de l'acromégalie, observées chez plus de 50% des patients, liées à une insulino-résistance secondaire à l'hypersécrétion chronique de GH. Le diabète est présent chez 20 à 35% des patients acromégales. Ainsi, le dépistage du diabète sera systématique au cours de l'acromégalie par mesure de la glycémie à jeun, de l'HbA1c voire la réalisation d'une HGPO, si nécessaire. Les anomalies du métabolisme glucidique régressent lors du contrôle de l'acromégalie. Cependant le diabète lié à l'acromégalie peut parfois nécessiter un traitement propre. Par ailleurs, le pasiréotide, agent somatostatinergique, parfois utilisé dans le traitement de l'acromégalie, peut entraîner un diabète. Ainsi, son utilisation nécessite une surveillance étroite des glycémies, en particulier au

cours des 3 premiers mois de traitement. L'acromégalie peut aussi être à l'origine d'anomalies lipidiques représentées principalement par une hypertriglycéridémie et une baisse du HDL-cholestérol. Enfin, citons la stéatose métabolique, fréquente puisque retrouvée chez plus de 60% des patients acromégales.

5.4.9 Complications néoplasiques

La prévalence des cancers chez les patients acromégales est significativement plus élevée que dans la population générale, proche de 11%.

La prévalence estimée du **cancer colique** dans la population acromégale est de 0.9 à 2.4%.

Un examen coloscopique initial est proposé, lors du diagnostic d'acromégalie, chez tous les patients âgés de plus de 40 ans. Chez les patients plus jeunes, les facteurs de susceptibilité individuelle au cancer du côlon seront à prendre en compte. Le suivi sera ensuite assuré par 1) Coloscopie à 3 ans : si IGF-I élevée et polypes diagnostiqués lors de première coloscopie 2) Coloscopie à 5 ans : si absence de polypes à l'examen initial mais avec une IGF-I non contrôlée ou si polypes multiples (≥ 2) à l'examen initial mais avec IGF-I normalisée. Le suivi sera comparable à celui de la population générale en cas d'IGF-I normalisée et d'absence de polypes au diagnostic initial.

Le **cancer thyroïdien** est l'un des plus fréquemment rencontrés dans l'acromégalie même si l'augmentation de la prévalence du cancer de la thyroïde par rapport à la population générale demeure controversée. Le suivi thyroïdien des patients acromégales repose sur : 1) Une palpation thyroïdienne et un dosage de TSH annuels. 2) En l'absence d'anomalies cliniques, une échographie cervicale sera proposée au diagnostic de l'acromégalie puis tous les 5 ans. 3) Une cytoponction à l'aiguille fine sera réalisée en fonction des critères habituels (taille du nodule et classification EU-TIRADS).

L'augmentation du risque de **cancer du sein** paraît modeste chez la patiente acromégale. Le dépistage du cancer du sein chez les patientes acromégales rejoint celui recommandé dans la population générale avec une palpation annuelle des seins dès le diagnostic de l'acromégalie, une mammographie systématique à partir de 50 ans ou plus précocement en cas de facteurs de risque associés au cancer du sein. Une mammographie tous les 2 ans est ensuite recommandée.

En ce qui concerne les **cancers des voies urinaires et de la prostate**, le dépistage et le suivi est le même que celui proposé dans

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

5.4.10 Complications psychologiques et sociales

L'impact de la maladie et des traitements sur l'image et l'estime de soi, sur les relations sociales, la scolarité ou l'activité professionnelle, et plus largement sur la qualité de vie doivent être évalués.

Une prise en charge psychologique peut s'avérer nécessaire à différentes étapes du parcours de soins : lors de l'annonce, au moment de la mise en place des traitements et au fil du suivi, ou encore dans les cas de déficits hypophysaires multiples consécutifs à la chirurgie. A la période adolescente, un soutien psychologique précoce est important pour le jeune patient et pour sa famille.

L'acromégalie, même en rémission, peut avoir des répercussions sur la scolarité et/ou la vie professionnelle. En fonction des besoins (aide éducative, réaménagement du parcours scolaire et/ou soutien financier, reclassement professionnel ou une mise en invalidité), le patient pourra être dirigé vers une assistante sociale ou les Maisons Départementales pour les Personnes Handicapées (MDPH).

6 Situations particulières

6.1 Formes génétiques

L'acromégalie liée à un syndrome de prédisposition génétique, survient à un âge plus jeune que l'acromégalie sporadique et est généralement diagnostiquée après d'autres manifestations de la maladie génétique.

La chirurgie hypophysaire reste le premier traitement à discuter dans l'acromégalie de cause génétique mais doit être intégrée dans l'histoire du patient et les co-morbidités déjà présentes en rapport avec son syndrome de prédisposition et son histoire médicale antérieure.

Le fréquent caractère invasif chez les patients NEM1 et ceux avec mutations d'*AIP* peut en fonction du volume tumoral et du risque visuel faire discuter un traitement médical en première intention. Dans le complexe de Carney, l'interprétation délicate de l'hyperplasie somatotrope ou des adénomes multiples à l'IRM doit être prise en compte comme un facteur pouvant limiter le succès chirurgical.

En première intention ou après échec de la chirurgie, le traitement médical par AS est discuté, sachant que la résistance aux AS semble plus fréquente chez les patients avec mutation d'*AIP*, et qu'une meilleure réponse au Pasiréotide a pu être observée dans des cas isolés. Les antagonistes de la GH (Pegvisomant) se discutent sur la même base que dans l'acromégalie sporadique même si, là aussi, une moins bonne réponse que dans les adénomes sporadiques a été observée chez certains patients mutés *AIP*. Le temozolomide (Témodal®) peut être proposé dans certains cas d'adénomes agressifs. La radiothérapie se discute après chirurgie et échec des traitements médicaux, ce d'autant plus que la tumeur hypophysaire est agressive.

Chez les patients porteurs du syndrome de McCune-Albright, l'acromégalie est généralement associée à une dysplasie fibreuse de la base du crâne qui complique l'abord chirurgical laissant privilégier un traitement médical, même si ces patients répondent moins bien aux AS, nécessitant alors le recours au pegvisomant.

Le suivi à long terme de l'acromégalie génétique est important du fait du moins bon résultat thérapeutique et de la possibilité de survenue d'une autre tumeur hypophysaire sur ce terrain.

6.2 Tumeurs somatotropes agressives et carcinomes

Les tumeurs hypophysaires agressives sont des lésions invasives, évolutives, avec récurrences multiples et croissance tumorale cliniquement significative malgré l'utilisation optimale des outils thérapeutiques habituels (chirurgie, traitements médicaux bien conduits et radiothérapie) et pour la plupart présentent des marqueurs de prolifération anormaux ($Ki67 \geq 3\%$ et/ou plus de 2 mitoses pour 10 champs et/ou plus de 10 noyaux P53 positifs pour 10 champs). La prévalence des tumeurs somatotropes agressives est faible, représentant moins de 10% des tumeurs hypophysaires agressives.

Le diagnostic de carcinome hypophysaire repose sur l'existence de métastases cérébro-spinales ou systémiques. Les carcinomes hypophysaires sont rares, représentent 0,2 % des tumeurs hypophysaires, et les carcinomes somatotropes sont exceptionnels (5 à 10 % des carcinomes hypophysaires). Les métastases doivent être recherchées en cas de symptômes évocateurs ou discordances entre l'évolution biologique et l'absence de progression tumorale. La recherche de métastases repose sur l'imagerie fonctionnelle (TEP au ^{18}F FDG ou ^{68}Ga DOTATATE) et

conventionnelle (IRM cérébrale et médullaire +/- scanners dédiés). Le diagnostic doit être prouvé histologiquement.

Le traitement de première ligne des carcinomes hypophysaires est le temozolomide, agent alkylant qui peut être utilisé soit en monothérapie, 150-200 mg/m² tous les jours pendant 5 jours, à répéter tous les 28 jours, soit en association avec la radiothérapie (protocole Stupp) uniquement si le patient n'a pas déjà été traité par une dose cumulée de radiothérapie considérée toxique, 6 semaines de radiothérapie fractionnée en parallèle de la prise quotidienne de temozolomide 75 mg/m², précédant le schéma classique de prise de temozolomide décrite précédemment.

En cas d'inefficacité du temozolomide, les perspectives thérapeutiques sont limitées et reposent sur la description de cas cliniques isolés. Les plus prometteurs sont les anti-VEGF (bevacizumab), l'immunothérapie (anti-PD1 +/- anti CTLA4) ou la radiothérapie interne vectorisée basée sur des ligands marqués de récepteurs à la somatostatine.

La prise en charge de ces patients doit être discutés en RCP nationale dédiée (HypoCARE) et réalisée au sein des centres experts du CRMR HYPO.

6.3 Grossesse

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

Les atteintes gonadotropes ont schématiquement 4 origines : 1) l'hyperprolactinémie en lien avec la présence d'un adénome mixte GH/PRL 2) l'hyperprolactinémie de déconnexion liée à la taille de l'adénome 3) l'insuffisance gonadotrope liée à une destruction des cellules gonadotropes par effet de masse et/ou un effet antigonadotrope de l'hypersécrétion de GH 4) plus rarement, un impact direct de la GH/IGF-I sur les ovaires induisant un syndrome des ovaires polykystiques. Les anovulations sont essentiellement liées à l'hyperprolactinémie.

Il est souhaitable de programmer la grossesse chez une patiente acromégale car il est recommandé d'arrêter les traitements par AS ou pegvisomant, si possible deux mois avant le début de la grossesse. Le traitement par agoniste dopaminergique peut être poursuivi si nécessaire.

Durant la grossesse, peu de cas d'augmentation de volume d'adénome somatotrope ont été rapportés. Dans le suivi de la gestation, il n'est pas recommandé de mesurer le taux de GH et/ou

d'IGF-I. L'IRM n'est pas nécessaire, sauf en cas de céphalées violentes et/ou d'aggravation du champ visuel. En présence d'un macroadénome, le champ visuel doit être réalisé tous les trimestres. Un dépistage systématique du diabète gestationnel est recommandé dès le 1^{er} trimestre de grossesse.

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

6.4 Particularités pédiatriques dans l'acromégalie

6.4.1 Particularités diagnostiques

L'excès d'hormone de croissance chez un enfant en croissance est rare. Il induit un gigantisme avec une accélération linéaire de la vitesse de croissance staturale, de l'IMC et une macrocéphalie. Les autres signes cliniques sont moins marqués que pour les adultes. L'âge osseux est normal ou avancé par rapport à l'âge chronologique. Les critères diagnostiques biologiques sont identiques aux critères utilisés pour les adultes. La mesure d'IGF1 est constamment supérieure à +2 SDS mais l'interprétation de l'IGF1 doit s'appuyer sur des valeurs normalisées en fonction du sexe, de l'âge et du stade pubertaire. Le test de freinage par HGPO peut être pris en défaut chez les adolescents de grande taille. Une hyperprolactinémie est souvent associée.

L'aspect à l'IRM est souvent un macro adénome hypophysaire invasif mais une origine hypothalamique par hypersécrétion de GHRH est possible dans un contexte de NF1 avec gliome des voies optiques ou de gangliocytome .

6.4.2 Particularités étiologiques

Le gigantisme acromégalique s'intègre plus souvent que chez l'adulte dans une forme familiale ou syndromique avec identification d'une anomalie génétique: néoplasie endocrinienne multiple (NEM 1 ou 4), syndrome d'adénomes hypophysaires familiaux isolés (FIPA), complexe de Carney, syndrome de MacCune Albright, acrogigantisme lié à l'X (X-LAG). Ces formes s'expriment à un âge plus jeune, avec des taux d'hormone de croissance plus élevés , des tumeurs plus grosses et plus envahissantes), une moins bonne réponse au traitement médical et plus d'échec du traitement chirurgical .

Un analyse génétique en panel voire en exome ou génome doit être proposée systématiquement.

6.4.3 Particularités thérapeutiques

Le choix thérapeutique sera fait au cas par cas, dans le cadre d'une prise en charge au sein d'une RCP nationale des centres de référence.

En absence d'études spécifiques en âge pédiatriques, les objectifs thérapeutiques biologiques seront identiques aux adultes : IGF1 normalisée pour le sexe, l'âge et le stade pubertaire et GH <1 mcg/l voire <0,4 mcg/l.

Les objectifs thérapeutiques complémentaires des patients adultes seront de limiter la taille adulte et de surveiller le développement pubertaire.

a. Le traitement chirurgical sera le traitement de 1^{ere} intention par voie transphénoïdale a priori. Cette stratégie sera discutée en présence d'extension suprasellaire (abord transcranien) ou de macro adénome invasif ou d'une hyperplasie globale hypophysaire (traitement médicamenteux de 1^{ere} intention). La neurochirurgie ne pourra être réalisée que par une équipe neurochirurgicale expérimentée.

b. Le traitement médicamenteux

Le traitement médicamenteux est envisagé en 2^e intention si exérèse incomplète ou en 1^{ere} intention si macro adénome invasif ou hyperplasie hypophysaire. Les essais cliniques sont rares

La cabergoline n'a pas d'efficacité sur la sécrétion de GH, uniquement sur la sécrétion de prolactine.

Les analogues de la somatostatine (AS) ont une efficacité restreinte chez l'enfant avec une résistance dans 70% des cas.

Le pegvisomant est indiqué seul ou en association avec les AS en cas d'échec de traitement par AS. Les cas rapportés sont rares mais l'efficacité constante.

Il existe un risque d'augmentation de taille sous traitement imposant une surveillance radiologique de la taille tumorale régulière en centre spécialisé.

c. La radiothérapie n'a pas sa place dans la prise en charge pédiatrique en dehors d'impasse thérapeutiques alors discutée en RCP nationale des CRMR

d. Traitement complémentaire: un traitement par stéroïdes sexuels peut être discuté pour accélérer la fusion des cartilages de croissance et limiter la taille finale

6.5 Transition Enfant/Adulte

Les acromégalies prises en charge au moment de la transition sont le plus souvent secondaires à des macroadénomes. Le suivi est fondamental, pour une prise en charge encore active de l'acromégalie, le traitement des déficits hypophysaires et la gestion des comorbidités.

Les circonstances et les critères de diagnostic biologique à l'adolescence sont les mêmes que ceux de l'enfance avec cependant des seuils physiologiques d'IGF-I plus élevés.

Les choix de prise en charge thérapeutique (médicamenteuse ou chirurgicale) doivent être faits au cas par cas selon l'évolution hormonale et tumorale de l'acromégalie en prenant en considération les risques d'atteintes des autres fonctions hypophysaires notamment gonadotrope. Les objectifs thérapeutiques d'un patient traité lors de la période de transition ne doivent pas être différents des objectifs recommandés à savoir une normalisation de l'IGF-I et de la GH. Le suivi de la croissance reste cependant un paramètre essentiel dans ce contexte, notamment pour évaluer l'effet des traitements. De plus, la prise en charge de l'acromégalie lors de la transition soulève une problématique commune de la gestion des déficits hypophysaires associés. Il est important de poursuivre les traitements substitutifs avec une réévaluation et une adaptation aux besoins spécifiques de cette période. La période de la transition doit être l'occasion de faire le point sur une étiologie syndromique de l'acromégalie, et la surveillance de celle-ci par des équipes pluridisciplinaires des centres experts.

La prise en charge globale et personnalisée des jeunes patients doit être basée sur la discussion, la prise en compte de leurs émotions, l'adaptation à leurs priorités et à leur mode de vie avec la mise en place de lieux spécialisés associant l'adolescent et les endocrinologues pédiatre et adulte. Au moment de la transition, le jeune doit être en mesure de comprendre et d'expliquer sa maladie, son traitement, l'importance du suivi au long cours, la possibilité d'une atteinte syndromique : ces éléments sont importants pour garantir une observance du suivi et du traitement à l'âge adulte, et éviter les ruptures de suivi et les conséquences médicales qu'elles pourraient engendrer.

Annexe 1. Liste des participants

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

Groupe de rédacteurs multidisciplinaire

- Dr Albarel Frédérique, Endocrinologie, Marseille
- Pr Ambrosi Pierre Jacques, Cardiologie, Marseille
- Pr Archambeaud Françoise, endocrinologie, Limoges
- Pr Arndt Carl, Ophtalmologie, Reims
- Pr Assié Guillaume, Endocrinologie, Paris
- Pr Barlier Anne, Biologie Moléculaire, Marseille
- Pr Bertherat Jérôme, Endocrinologie, Paris
- Pr Bonneville Jean-François, Imagerie médicale et endocrinologie, Belgique.
- Pr Borson-Chazot Françoise, Endocrinologie, Lyon
- Dr Boulestreau Romain, Cardiologie, Bordeaux
- Dr Bouligand Jérôme, Génétique moléculaire, Paris
- Dr Brac Aude, Endocrinologie, Lyon
- Pr Brue Thierry, Endocrinologie, Marseille
- Dr Calugaru Valentin, Radiothérapie, Paris
- Dr Castets Sarah, Endocrinologie pédiatrique, Marseille
- Pr Castinetti Frédéric, Endocrinologie, Marseille
- Dr Cazabat Laure, Endocrinologie, Paris
- Pr Chabbert-Buffet Nathalie, Endocrinologie, Paris
- Pr Chabre Olivier, Endocrinologie, Grenoble
- Pr Chanson Philippe, Endocrinologie, Paris
- Pr Chevalier Nicolas, Endocrinologie, Nice
- Pr Chossegros Cyrill, Stomatologie, Marseille
- Pr Christin-maitre Sophie, Endocrinologie, Paris
- Dr Cogne Muriel, Endocrinologie, La Réunion
- Pr Coron Emmanuel, Gastro-entérologie, Nantes
- Dr Cortet Christine, Endocrinologie, Lille
- Pr Coutant Régis, Endocrinologie pédiatrique, Angers
- Dr Cuny Thomas, Endocrinologie, Marseille
- Pr Devoize Laurent, Odontologie, Clermont-Ferrand
- Dr Druil Delphine, Endocrinologie, Nantes
- Pr Dufour Henry, Neurochirurgie, Marseille
- Dr Gaillard Stephan, Neurochirurgie, Paris
- Pr Goichot Bernard, Endocrinologie, Strasbourg

PNDS Acromégalie

- Dr Graillon Thomas, Neurochirurgie, Marseille
- Dr Grunewald Solange, Endocrinologie, Toulouse
- Dr Guignat Laurence, Endocrinologie, Paris
- Dr Guillot Pascale, Rhumatologie, Nantes
- Dr Illouz Frédéric, Endocrinologie, Angers
- Pr Jeandidier Nathalie, Endocrinologie, Strasbourg
- Pr Jouanneau Emmanuel, Neurochirurgie, Lyon
- Pr Kamenicky Peter, Endocrinologie, Paris
- Dr Kuhn Emmanuelle, Endocrinologie, Paris
- Mme Lançon Catherine, Association Acromégales, Pas
Seulement, Dijon
- Dr Lascar Gilles, Gastro-entérologie, Paris
- Pr Laure Boris, Chirurgie Maxillo-faciale, Tours
- Pr Lioté Frédéric, Rhumatologie, Paris
- Mme Malivoir Sabine, Psychologie, Paris
- Pr Meurice Jean Claude, Pneumologie, Poitiers
- Mme Mitermite Elodie, Assistante sociale, Marseille
- Dr Moreau Lucile, Endocrinologie, Rouen
- Dr Nunes Marie-Laure, Endocrinologie, Bordeaux
- Mme Pellegrini Isabelle, Psychologie, Marseille
- Pr Pépin Jean-Louis, Pneumologie, Grenoble
- Pr Raffin-Sanson Marie-Laure, Endocrinologie, Paris
- Dr Rahabi Haïfa, Marseille
- Dr Raingard Isabelle, Endocrinologie, Montpellier
- Pr Raverot Gérald, Endocrinologie, Lyon
- Dr Raverot Véronique, Biologie, Lyon
- Pr Régis Jean, Neurochirurgie, Marseille
- Pr Reynaud Rachel, Endocrinologie pédiatrique, Marseille
- Pr Reznik Yves, Endocrinologie, Caen
- Dr Righini Maude, Ophtalmologie, Marseille
- Dr Salenave Sylvie, Endocrinologie, Paris
- Pr Scavarda Didier, Neurochirurgie infantile, Marseille
- Dr Sonnet Emmanuel, Endocrinologue, Brest
- Pr Tabarin Antoine, Endocrinologie, Bordeaux
- Pr Tauveron Igor, Endocrinologie, Clermont-Ferrand
- Dr Teinturier Cécile, Endocrinologie pédiatrique, Paris
- Dr Thuillier Philippe, Endocrinologie, Brest
- Pr Touraine Philippe, Endocrinologie, Paris
- Dr Trijau Sophie, Rhumatologie, Marseille
- Pr Vantghem Marie-Christine, Endocrinologie, Lille
- Dr Vasiljevic Alexandre, Anatomopathologie, Lyon
- Pr Verges Bruno, Endocrinologie, Dijon
- Dr Verrechia Sarah, Ophtalmologie, Lyon

- Dr Vezzosi Delphine, Endocrinologie, Toulouse
- Dr Villa Chiara, Anatomopathologie, Suresnes
- Dr Villanueva Carine, Endocrinologie pédiatrique, Lyon

Groupe de relecture multidisciplinaire

- Dr Albarel Frédérique, Endocrinologie, Marseille
- Pr Barlier Anne, Biologie Moléculaire, Marseille
- Pr Bertherat Jérôme, Endocrinologie, Paris
- Pr Borson-Chazot Françoise, Endocrinologie, Lyon
- Pr Brue Thierry, Endocrinologie, Marseille
- Pr Castinetti Frédéric, Endocrinologie, Marseille
- Dr Cazabat Laure, Endocrinologie, Paris
- Pr Chevalier Nicolas, Endocrinologie, Nice
- Pr Chabre Olivier, Endocrinologie, Grenoble
- Pr Chanson Philippe, Endocrinologie, Paris
- Pr Christin-maitre Sophie, Endocrinologie, Paris
- Dr Cortet Christine, Endocrinologie, Lille
- Pr Coutant Régis, Endocrinologie pédiatrique, Angers
- Dr Drui Delphine, Endocrinologie, Nantes
- Pr Kamenicky Peter, Endocrinologie, Paris
- Mme Lançon Catherine, Association APS, Dijon
- Pr Lioté Frédéric, Rhumatologie, Paris
- Pr Raverot Gérard, Endocrinologie, Lyon
- Dr Salenave Sylvie, Endocrinologie, Paris
- Pr Tauveron Igor, Endocrinologie, Clermont-Ferrand
- Pr Verges Bruno, Endocrinologie, Dijon
- Dr Vezzosi Delphine, Endocrinologie, Toulouse
- Dr Villa Chiara, Anatomopathologie, Suresnes
- Pr Vantuyghem Marie-Christine, Endocrinologie, Lille
- Mme Pellegrini Isabelle, Psychologie, Marseille
- Pr Reynaud Rachel, Endocrinologie pédiatrique, Marseille
- **Relecture finale par des experts internationaux :**
 - Pr Beckers Albert et Dr Rostomyan Liliya (Endocrinologie, Liège, Belgique).
 - Pr Maiter Dominique (Endocrinologie, UCL Bruxelles, Belgique).

Gestion des intérêts déclarés

Tous les participants à l'élaboration du PNDS ont rempli la déclaration d'intérêt disponible sur le [site internet du centre de référence HYPO](#). Les déclarations d'intérêt ont été analysées et prises en compte, en vue d'éviter les conflits d'intérêts, conformément au guide HAS « Guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts » (HAS, 2010).

Modalités de concertation du groupe de travail multidisciplinaire

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

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

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

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

Annexe 2. Coordonnées du (des) centre(s) de référence, de compétence et de(s) l'association(s) de patients

- Centres de référence des maladies rares de l'hypophyse (HYPO)
 - ❖ Centre coordonnateur
Pr Thierry Brue
Assistance Publique Hôpitaux de Marseille (APHM)
Hôpital de la Conception, Service d'Endocrinologie, Pôle ENDO
147 Boulevard Baille, 13385 Marseille cedex 5
Tél : 04.91.38.36.49
hypo@ap-hm.fr

 - ❖ Sites constitutifs
Pr Philippe Chanson
Hôpitaux universitaires Paris Sud (APHP),
Hôpital Kremlin Bicêtre, Service d'Endocrinologie
78 rue du Général Leclerc, 94270 Le Kremlin Bicêtre
Tél : 01.45.21.33.98

 - Pr Gérald Raverot
Groupement Hospitalier Est- Hospices Civils de Lyon59
Fédération d'Endocrinologie
Boulevard Pinel, 69677 BRON CEDEX
Tél : 04 27 85 66 66

 - Pr Régis Coutant
CHU d'ANGERS
Service d'endocrinologie pédiatrique
4, rue Larrey, 49933 ANGERS Cedex
Tél : 02.41.35.79.30

- Centres de compétences des maladies rares de l'hypophyse (HYPO) publiés au [Journal officiel du 15 décembre 2017](#) mis à jour
 - ❖ AP-HP, site Robert Debré, Julianne Leger
 - ❖ AP-HP, site Saint Antoine, Sophie Christin-Maitre
 - ❖ AP-HP, site Ambroise Paré, Marie-Laure Raffin-Sanson
 - ❖ AP-HP, site Cochin, Jérôme Bertherat

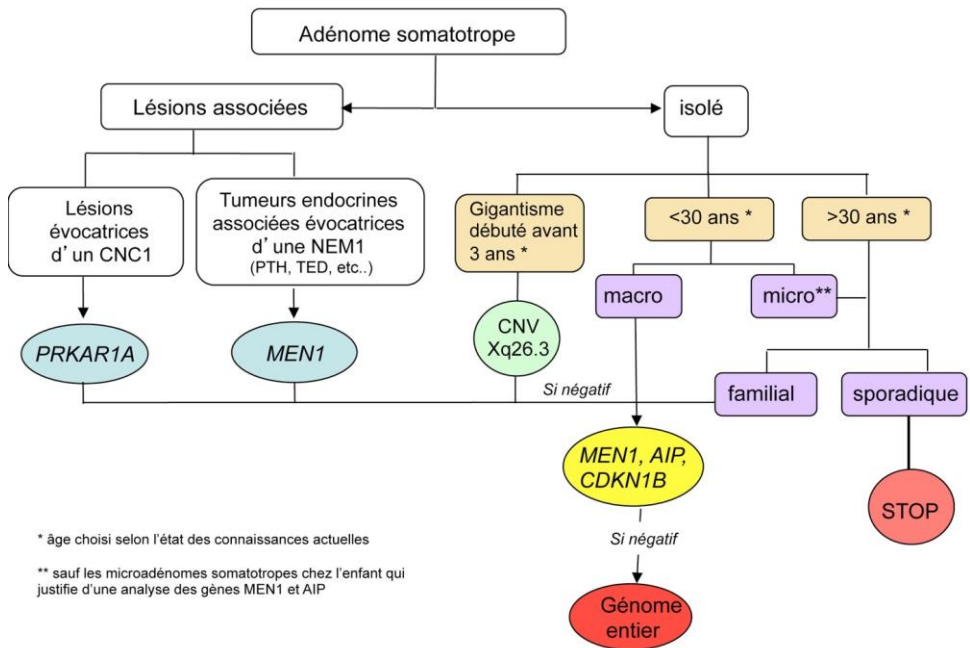
PNDS Acromégalie

- ❖ AP-HP, site Necker, Dinane Samara-Boustani
- ❖ AP-HP, site Pitié Salpêtrière, Philippe Touraine
- ❖ AP-HP, site Pitié Salpêtrière, Stephan Gaillard
- ❖ CHU Amiens, Rachel Dessailoud
- ❖ CHU Besançon, Franck Schillo
- ❖ CHU Bordeaux, Antoine Tabarin
- ❖ CHU Brest, Véronique Kerlan
- ❖ CHU Caen, Yves Reznik
- ❖ CHU Clermont-Ferrand, Igor Tauveron
- ❖ CHU Dijon, Bruno Verges
- ❖ CHU Grenoble, Olivier Chabre
- ❖ CHU Lille, Christine Cortet
- ❖ CHU Limoges, Marie-Pierre Teissier
- ❖ CHU Montpellier, Isabelle Raingard
- ❖ CHU Nancy, Eva Feigerlova
- ❖ CHU Nantes, Sabine Baron
- ❖ CHU Nice, Nicolas Chevalier
- ❖ CHU Reims, Brigitte Delemer
- ❖ CHU Rennes, Sylvie Nivot-Adamiak
- ❖ CHU Réunion (Saint Pierre), Muriel Cogne
- ❖ CHU Rouen, Hervé Lefebvre
- ❖ CHU Saint-Etienne, Natacha Germain
- ❖ CHU Strasbourg, Nathalie Jeandidier
- ❖ CHU Toulouse, Céline Mouly
- ❖ CHU Tours, Peggy Renoult-Pierre

➤ Association de patients

- ❖ Association Acromégales, pas seulement ...
2 Hameau de Saint Léonard Germignonville
28140 Eole en Beauce
acro.asso@gmail.com
www.acromegalie-asso.org

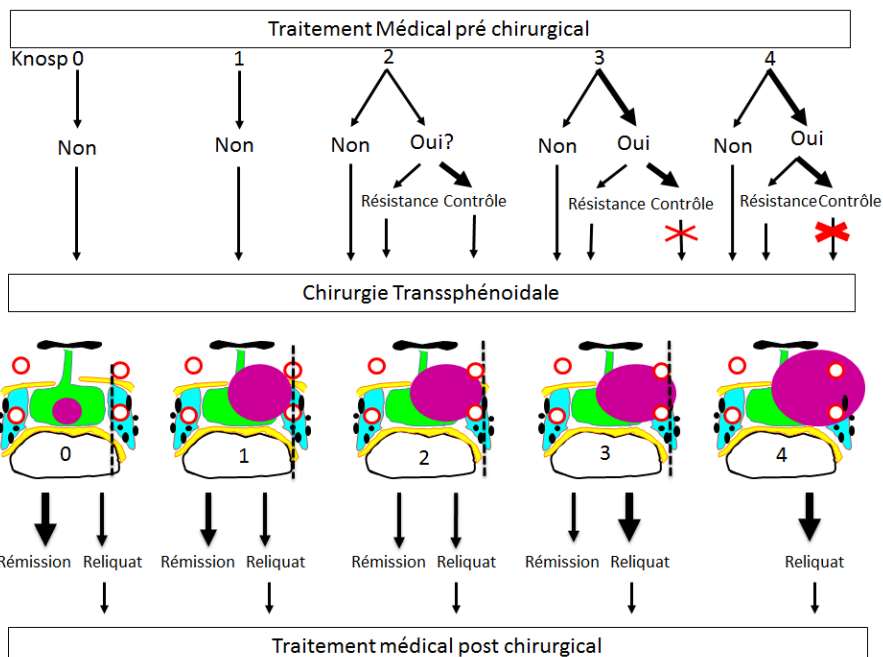
Annexe 3. Arbre décisionnel pour l'analyse moléculaire dans l'acromégalie



Annexe 4. Médicaments disponibles dans l'acromégalie

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

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



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

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

Références bibliographique

Les références bibliographiques listées ci-dessous ont été sélectionnées pour l'élaboration de l'argumentaire scientifique (disponible sur le site de la HAS et du CRMR HYPO) ayant servi de base à la synthèse du PNDS Acromégalie.

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

15. Daly AF, Rixhon M, Adam C, Dempegioti A, Tichomirowa MA, Beckers A. High Prevalence of Pituitary Adenomas: A Cross-Sectional Study in the Province of Liège, Belgium. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 déc 2006;91(12):4769-75.
16. Maione L, Chanson P. National acromegaly registries. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* avr 2019;33(2):101264.
17. Mestron A, Webb S, Astorga R, Benito P, Catala M, Gaztambide S, et al. Epidemiology, clinical characteristics, outcome, morbidity and mortality in acromegaly based on the Spanish Acromegaly Registry (Registro Espanol de Acromegalia, REA). *Eur J Endocrinol.* 1 oct 2004;439-46.
18. Dimaraki EV, Jaffe CA, DeMott-Friberg R, Chandler WF, Barkan AL. Acromegaly with Apparently Normal GH Secretion: Implications for Diagnosis and Follow-Up. *J Clin Endocrinol Metab.* août 2002;87(8):3537-42.
19. Espinosa de los Monteros AL, Sosa-Eroza E, Gonzalez B, Mendoza V, Mercado M. Prevalence, Clinical and Biochemical Spectrum, and Treatment Outcome of Acromegaly With Normal Basal GH at Diagnosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 oct 2018;103(10):3919-24.
20. Butz LB, Sullivan SE, Chandler WF, Barkan AL. "Micromegaly": an update on the prevalence of acromegaly with apparently normal GH secretion in the modern era. *Pituitary.* déc 2016;19(6):547-51.
21. Ribeiro-Oliveira A, Faje AT, Barkan AL. Limited utility of oral glucose tolerance test in biochemically active acromegaly. *Eur J Endocrinol.* janv 2011;164(1):17-22.
22. Garby L, Caron P, Claustrat F, Chanson P, Tabarin A, Rohmer V, et al. Clinical Characteristics and Outcome of Acromegaly Induced by Ectopic Secretion of Growth Hormone-Releasing Hormone (GHRH): A French Nationwide Series of 21 Cases. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 juin 2012;97(6):2093-104.
23. Beckers A, Petrossians P, Hanson J, Daly AF. The causes and consequences of pituitary gigantism. *Nat Rev Endocrinol.* déc 2018;14(12):705-20.
24. Hannon AM, O'Shea T, Thompson CA, Hannon MJ, Dineen R, Khattak A, et al. Pregnancy in acromegaly is safe and is associated with improvements in IGF-1 concentrations. *Eur J Endocrinol.* avr 2019;180(4):K21-9.
25. Jallad RS, Shimon I, Fraenkel M, Medvedovsky V, Akirov A, Duarte FH, et al. Outcome of pregnancies in a large cohort of women with acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf).* juin 2018;88(6):896-907.
26. Dias M, Boguszewski C, Gadelha M, Kasuki L, Musolino N, Vieira JGH, et al. Acromegaly and pregnancy: a prospective study. *Eur J Endocrinol.* févr 2014;170(2):301-10.
27. Colao A, Grasso LFS, Giustina A, Melmed S, Chanson P, Pereira AM, et al. Acromegaly. *Nat Rev Dis Primer [Internet].* déc 2019 [cité 12 févr 2021];5(1). Disponible sur: <http://www.nature.com/articles/s41572-019-0071-6>
28. Kreitschmann-Andermahr I, Siegel S, Kleist B, Kohlmann J, Starz D, Buslei R, et al. Diagnosis and management of acromegaly: the patient's perspective. *Pituitary.* juin 2016;19(3):268-76.
29. Vilar L, Vilar CF, Lyra R, Lyra R, Naves LA. Acromegaly: clinical features at diagnosis. *Pituitary.* févr 2017;20(1):22-32.
30. Ketha H, Singh RJ. Clinical assays for quantitation of insulin-like-growth-factor-1 (IGF1). *Methods San Diego Calif.* 15 juin 2015;81:93-8.
31. Kos S, Cobbaert CM, Kuijper TM, Oostdijk W, Hannema SE, Wit JM, et al. IGF-1 and IGF-1 SDS - fit for purpose? *Eur J Endocrinol.* nov 2019;181(5):L1-4.

PNDS Acromégalie

32. Chanson P, Arnoux A, Mavromati M, Brailly-Tabard S, Massart C, Young J, et al. Reference Values for IGF-I Serum Concentrations: Comparison of Six Immunoassays. *J Clin Endocrinol Metab.* sept 2016;101(9):3450-8.
33. Katznelson L, Laws ER, Melmed S, Molitch ME, Murad MH, Utz A, et al. Acromegaly: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* nov 2014;99(11):3933-51.
34. Clemmons DR. Consensus statement on the standardization and evaluation of growth hormone and insulin-like growth factor assays. *Clin Chem.* avr 2011;57(4):555-9.
35. Bidlingmaier M, Friedrich N, Emeny RT, Spranger J, Wolthers OD, Roswall J, et al. Reference intervals for insulin-like growth factor-1 (igf-i) from birth to senescence: results from a multicenter study using a new automated chemiluminescence IGF-I immunoassay conforming to recent international recommendations. *J Clin Endocrinol Metab.* mai 2014;99(5):1712-21.
36. Varewijck AJ, van der Lely AJ, Neggers SJCM, Hofland LJ, Janssen J a. MJL. Disagreement in normative IGF-I levels may lead to different clinical interpretations and GH dose adjustments in GH deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf).* mars 2018;88(3):409-14.
37. Mavromati M, Kuhn E, Agostini H, Brailly-Tabard S, Massart C, Piketty M-L, et al. Classification of Patients With GH Disorders May Vary According to the IGF-I Assay. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 août 2017;102(8):2844-52.
38. Chanson P, Reynaud R, Coutant R, Linglart A, Nicolino M, Rodien P, et al. Serum GH concentration must now be expressed in mass units in France like in the rest of the world. *Ann Biol Clin (Paris).* 1 avr 2018;76(2):133-4.
39. Melmed S, Bronstein MD, Chanson P, Klibanski A, Casanueva FF, Wass JAH, et al. A Consensus Statement on acromegaly therapeutic outcomes. *Nat Rev Endocrinol.* sept 2018;14(9):552-61.
40. Schilbach K, Gar C, Lechner A, Nicolay SS, Schwerdt L, Haenelt M, et al. Determinants of the growth hormone nadir during oral glucose tolerance test in adults. *Eur J Endocrinol.* juill 2019;181(1):55-67.
41. Borson-Chazot F, Garby L, Raverot G, Claustrat F, Raverot V, Sassolas G, et al. Acromegaly induced by ectopic secretion of GHRH: a review 30 years after GHRH discovery. *Ann Endocrinol.* déc 2012;73(6):497-502.
42. Potorac I, Beckers A, Bonneville J-F. T2-weighted MRI signal intensity as a predictor of hormonal and tumoral responses to somatostatin receptor ligands in acromegaly: a perspective. *Pituitary.* févr 2017;20(1):116-20.
43. Puig-Domingo M, Resmini E, Gomez-Anson B, Nicolau J, Mora M, Palomera E, et al. Magnetic resonance imaging as a predictor of response to somatostatin analogs in acromegaly after surgical failure. *J Clin Endocrinol Metab.* nov 2010;95(11):4973-8.
44. Heck A, Ringstad G, Fougner SL, Casar-Borota O, Nome T, Ramm-Petersen J, et al. Intensity of pituitary adenoma on T2-weighted magnetic resonance imaging predicts the response to octreotide treatment in newly diagnosed acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf).* juill 2012;77(1):72-8.
45. Bonneville F, Rivière L-D, Petersenn S, Bevan J, Houchard A, Sert C, et al. MRI T2 signal intensity and tumor response in patients with GH-secreting pituitary macroadenoma: PRIMARYS post-hoc analysis. *Eur J Endocrinol.* 1 déc 2018;
46. Potorac I, Petrossians P, Daly AF, Schillo F, Ben Slama C, Nagi S, et al. Pituitary MRI characteristics in 297 acromegaly patients based on T2-weighted sequences. *Endocr Relat Cancer.* avr 2015;22(2):169-77.

47. Potorac I, Petrossians P, Daly AF, Alexopoulou O, Borot S, Sahnoun-Fathallah M, et al. T2-weighted MRI signal predicts hormone and tumor responses to somatostatin analogs in acromegaly. *Endocr Relat Cancer*. nov 2016;23(11):871-81.
48. Hagiwara A, Inoue Y, Wakasa K, Haba T, Tashiro T, Miyamoto T. Comparison of growth hormone-producing and non-growth hormone-producing pituitary adenomas: imaging characteristics and pathologic correlation. *Radiology*. août 2003;228(2):533-8.
49. Knosp E, Steiner E, Kitz K, Matula C. Pituitary adenomas with invasion of the cavernous sinus space: a magnetic resonance imaging classification compared with surgical findings. *Neurosurgery*. oct 1993;33(4):610-7; discussion 617-618.
50. Bakhtiar Y, Hanaya R, Tokimura H, Hirano H, Oyoshi T, Fujio S, et al. Geometric survey on magnetic resonance imaging of growth hormone producing pituitary adenoma. *Pituitary*. avr 2014;17(2):142-9.
51. Grandgeorge N, Barchetti G, Grunenwald S, Bonneville F, Caron P. Is MRI follow-up relevant in patients with GH-secreting pituitary adenomas primarily treated and responsive to long-acting somatostatin analogues (SMSa)? *Eur J Endocrinol*. janv 2020;182(1):123-30.
52. Guerrero-Pérez F, Fajardo C, Torres Vela E, Giménez-Palop O, Lisbona Gil A, Martín T, et al. 3P association (3PAs): Pituitary adenoma and pheochromocytoma/paraganglioma. A heterogeneous clinical syndrome associated with different gene mutations. *Eur J Intern Med*. nov 2019;69:14-9.
53. Rostomyan L, Daly AF, Petrossians P, Nachev E, Lila AR, Lecoq A-L, et al. Clinical and genetic characterization of pituitary gigantism: an international collaborative study in 208 patients. *Endocr Relat Cancer*. oct 2015;22(5):745-57.
54. Beckers A, Aaltonen LA, Daly AF, Karhu A. Familial isolated pituitary adenomas (FIPA) and the pituitary adenoma predisposition due to mutations in the aryl hydrocarbon receptor interacting protein (AIP) gene. *Endocr Rev*. avr 2013;34(2):239-77.
55. Cazabat L, Bouligand J, Chanson P. AIP mutation in pituitary adenomas. *N Engl J Med*. 19 mai 2011;364(20):1973- 4; author reply 1974-1975.
56. Williams F, Hunter S, Bradley L, Chahal HS, Storr HL, Akker SA, et al. Clinical experience in the screening and management of a large kindred with familial isolated pituitary adenoma due to an aryl hydrocarbon receptor interacting protein (AIP) mutation. *J Clin Endocrinol Metab*. avr 2014;99(4):1122- 31.
57. Hernández-Ramírez LC, Gabrovska P, Dénes J, Stals K, Trivellin G, Tilley D, et al. Landscape of Familial Isolated and Young-Onset Pituitary Adenomas: Prospective Diagnosis in AIP Mutation Carriers. *J Clin Endocrinol Metab*. sept 2015;100(9):E1242- 54.
58. Bilbao Garay I, Daly AF, Egaña Zunzunegi N, Beckers A. Pituitary Disease in AIP Mutation-Positive Familial Isolated Pituitary Adenoma (FIPA): A Kindred-Based Overview. *J Clin Med*. 26 juin 2020;9(6):2003.
59. Thakker RV, Newey PJ, Walls GV, Bilezikian J, Dralle H, Ebeling PR, et al. Clinical practice guidelines for multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). *J Clin Endocrinol Metab*. sept 2012;97(9):2990- 3011.
60. Vergès B, Boureille F, Goudet P, Murat A, Beckers A, Sassolas G, et al. Pituitary disease in MEN type 1 (MEN1): data from the France-Belgium MEN1 multicenter study. *J Clin Endocrinol Metab*. févr 2002;87(2):457- 65.
61. Goudet P, Dalac A, Le Bras M, Cardot-Bauters C, Niccoli P, Lévy-Bohbot N, et al. MEN1 disease occurring before 21 years old: a 160-patient cohort study from

- the Groupe d'étude des Tumeurs Endocrines. *J Clin Endocrinol Metab.* avr 2015;100(4):1568- 77.
62. Cuny T, Pertuit M, Sahnoun-Fathallah M, Daly A, Occhi G, Odou MF, et al. Genetic analysis in young patients with sporadic pituitary macroadenomas: besides AIP don't forget MEN1 genetic analysis. *Eur J Endocrinol.* avr 2013;168(4):533- 41.
63. Lee M, Pellegata NS. Multiple endocrine neoplasia type 4. *Front Horm Res.* 2013;41:63- 78.
64. Chevalier B, Odou M-F, Demonchy J, Cardot-Bauters C, Vantghem M-C. Multiple Endocrine Neoplasia Type 4: Novel CDKN1B variant and immune anomalies. *Ann Endocrinol.* juin 2020;81(2- 3):124- 5.
65. Kirschner LS, Carney JA, Pack SD, Taymans SE, Giatzakis C, Cho YS, et al. Mutations of the gene encoding the protein kinase A type I-alpha regulatory subunit in patients with the Carney complex. *Nat Genet.* sept 2000;26(1):89- 92.
66. Cuny T, Mac TT, Romanet P, Dufour H, Morange I, Albarel F, et al. Acromegaly in Carney complex. *Pituitary.* oct 2019;22(5):456- 66.
67. Trivellin G, Daly AF, Faucz FR, Yuan B, Rostomyan L, Larco DO, et al. Gigantism and acromegaly due to Xq26 microduplications and GPR101 mutation. *N Engl J Med.* 18 déc 2014;371(25):2363- 74.
68. Beckers A, Lodish MB, Trivellin G, Rostomyan L, Lee M, Faucz FR, et al. X-linked acrogigantism syndrome: clinical profile and therapeutic responses. *Endocr Relat Cancer.* juin 2015;22(3):353- 67.
69. Osamura R.Y., Grossman A., Korbonits M., Kovacs K., Lopes M.B.S., Matsuno A., Trouillas J. WHO classification of tumours of endocrine organs. 4th edition. Lyon; 2017. Pituitary adenoma; p. 14–18. Chapter 1: Tumors of the Pituitary Gland.
70. Asa SL, Casar-Borota O, Chanson P, Delgrange E, Earls P, Ezzat S, et al. From pituitary adenoma to pituitary neuroendocrine tumor (PitNET): an International Pituitary Pathology Club proposal. *Endocr Relat Cancer.* avr 2017;24(4):C5- 8.
71. The members of HYPOPRONOS, Trouillas J, Roy P, Sturm N, Dantony E, Cortet-Rudelli C, et al. A new prognostic clinicopathological classification of pituitary adenomas: a multicentric case–control study of 410 patients with 8 years post-operative follow-up. *Acta Neuropathol (Berl).* juill 2013;126(1):123- 35.
72. Villa C, Vasiljevic A, Jaffrain-Rea ML, Ansorge O, Asioli S, Barresi V, et al. A standardised diagnostic approach to pituitary neuroendocrine tumours (PitNETs): a European Pituitary Pathology Group (EPPG) proposal. *Virchows Arch.* déc 2019;475(6):687- 92.
73. Colao A, Auriemma RS, Galdiero M, Lombardi G, Pivonello R. Effects of Initial Therapy for Five Years with Somatostatin Analogs for Acromegaly on Growth Hormone and Insulin-Like Growth Factor-I Levels, Tumor Shrinkage, and Cardiovascular Disease: A Prospective Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 oct 2009;94(10):3746- 56.
74. Caron P, Beckers A, Cullen DR, Goth MI, Gutt B, Laurberg P, et al. Efficacy of the New Long-Acting Formulation of Lanreotide (Lanreotide Autogel) in the Management of Acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 janv 2002;87(1):99- 104.
75. Auriemma RS, Pivonello R, Galdiero M, De Martino MC, De Leo M, Vitale G, et al. Octreotide-LAR vs lanreotide-SR as first-line therapy for acromegaly: A retrospective, comparative, head- to- head study. *J Endocrinol Invest.* nov 2008;31(11):956- 65.

76. Alexopoulou O, Abrams P, Verhelst J, Poppe K, Velkeniers B, Abs R, et al. Efficacy and tolerability of lanreotide Autogel therapy in acromegalic patients previously treated with octreotide LAR. *Eur J Endocrinol.* 1 sept 2004;317- 24.
77. Cozzi R, Montini M, Attanasio R, Albizzi M, Lasio G, Lodrini S, et al. Primary Treatment of Acromegaly with Octreotide LAR: A Long-Term (Up to Nine Years) Prospective Study of Its Efficacy in the Control of Disease Activity and Tumor Shrinkage. *J Clin Endocrinol Metab.* avr 2006;91(4):1397- 403.
78. Mercado M, Borges F, Bouterfa H, Chang T-C, Chervin A, Farrall AJ, et al. A prospective, multicentre study to investigate the efficacy, safety and tolerability of octreotide LAR (long-acting repeatable octreotide) in the primary therapy of patients with acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf).* juin 2007;66(6):859- 68.
79. Lombardi G, Minuto F, Tamburrano G, Ambrosio MR, Arnaldi G, Arosio M, et al. Efficacy of the new long-acting formulation of lanreotide (Lanreotide Autogel) in somatostatin analogue-naïve patients with acromegaly. *J Endocrinol Invest.* mars 2009;32(3):202- 9.
80. Maiza JC, Vezzosi D, Matta M, Donadille F, Loubes-Lacroix F, Cournot M, et al. Long-term (up to 18 years) effects on GH/IGF-1 hypersecretion and tumour size of primary somatostatin analogue (SSTa) therapy in patients with GH-secreting pituitary adenoma responsive to SSTa: Primary SSTa therapy in acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf).* août 2007;67(2):282- 9.
81. Abu Dabrh AM, Mohammed K, Asi N, Farah WH, Wang Z, Farah MH, et al. Surgical interventions and medical treatments in treatment-naïve patients with acromegaly: systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* nov 2014;99(11):4003- 14.
82. Mazziotti G, Giustina A. Effects of lanreotide SR and Autogel on tumor mass in patients with acromegaly: a systematic review. *Pituitary.* 2010;13(1):60- 7.
83. Colao A, Auriemma RS, Pivonello R. The effects of somatostatin analogue therapy on pituitary tumor volume in patients with acromegaly. *Pituitary.* avr 2016;19(2):210- 21.
84. Giustina A, Mazziotti G, Torri V, Spinello M, Floriani I, Melmed S. Meta-Analysis on the Effects of Octreotide on Tumor Mass in Acromegaly. *Luque RM, éditeur. PLoS ONE.* 4 mai 2012;7(5):e36411.
85. Bevan JS. The Antitumoral Effects of Somatostatin Analog Therapy in Acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* mars 2005;90(3):1856- 63.
86. Melmed S, Sternberg R, Cook D, Klibanski A, Chanson P, Bonert V, et al. A Critical Analysis of Pituitary Tumor Shrinkage during Primary Medical Therapy in Acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 juill 2005;90(7):4405- 10.
87. Caron PJ, Bevan JS, Petersenn S, Flanagan D, Tabarin A, Prévost G, et al. Tumor Shrinkage With Lanreotide Autogel 120 mg as Primary Therapy in Acromegaly: Results of a Prospective Multicenter Clinical Trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 avr 2014;99(4):1282- 90.
88. Levy MJ, Matharu MS, Meeran K, Powell M, Goadsby PJ. The clinical characteristics of headache in patients with pituitary tumours. *Brain.* 1 août 2005;128(8):1921- 30.
89. May A, Lederbogen S, Diener H. Octreotide Dependency and Headache: A Case Report. *Cephalalgia.* août 1994;14(4):303- 4.
90. Popovic V, Paunovic V, Micic D, Nesovic M, Kendereski A, Djordjevic P, et al. The Analgesic Effect and Development of Dependency to Somatostatin Analogue (Octreotide) in Headache Associated with Acromegaly. *Horm Metab Res.* avr 1988;20(04):250- 1.

PNDS Acromégalie

91. Herrmann BL, Wessendorf TE, Ajaj W, Kahlke S, Teschler H, Mann K. Effects of octreotide on sleep apnoea and tongue volume (magnetic resonance imaging) in patients with acromegaly. *Eur J Endocrinol.* sept 2004;151(3):309- 15.
92. Annamalai AK, Webb A, Kandasamy N, Elkhawad M, Moir S, Khan F, et al. A comprehensive study of clinical, biochemical, radiological, vascular, cardiac, and sleep parameters in an unselected cohort of patients with acromegaly undergoing presurgical somatostatin receptor ligand therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* mars 2013;98(3):1040- 50.
93. Wolters TLC, Roerink SHPP, Drenthen LCA, van Haren-Willems JHGM, Wagenmakers MAEM, Smit JWA, et al. The Course of Obstructive Sleep Apnea Syndrome in Patients With Acromegaly During Treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 janv 2020;105(1).
94. Ip MS, Tan KC, Peh WC, Lam KS. Effect of Sandostatin LAR on sleep apnoea in acromegaly: correlation with computerized tomographic cephalometry and hormonal activity. *Clin Endocrinol (Oxf).* oct 2001;55(4):477- 83.
95. Colao A, Marzullo P, Vallone G, Marinò V, Anecchino M, Ferone D, et al. Reversibility of joint thickening in acromegalic patients: an ultrasonography study. *J Clin Endocrinol Metab.* juin 1998;83(6):2121- 5.
96. Grunstein RR. Sleep Apnea in Acromegaly. *Ann Intern Med.* 1 oct 1991;115(7):527.
97. Heidarpour M, Shafie D, Aminorroaya A, Sarrafzadegan N, Farajzadegan Z, Nouri R, et al. Effects of somatostatin analog treatment on cardiovascular parameters in patients with acromegaly: A systematic review. *J Res Med Sci.* 2019;24(1):29.
98. Colao A, Cannavo S, Marzullo P, Pivonello R, Squadrito S, Vallone G, et al. Twelve months of treatment with octreotide-LAR reduces joint thickness in acromegaly. *Eur J Endocrinol.* 1 janv 2003;31-8.
99. Bogazzi F, Lombardi M, Strata E, Aquaro G, Lombardi M, Urbani C, et al. Effects of somatostatin analogues on acromegalic cardiomyopathy: Results from a prospective study using cardiac magnetic resonance. *J Endocrinol Invest.* févr 2010;33(2):103-8.
100. Bolfi F, Neves AF, Boguszewski CL, Nunes-Nogueira VS. Mortality in acromegaly decreased in the last decade: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol.* juill 2018;179(1):59- 71.
101. Esposito D, Ragnarsson O, Granfeldt D, Marlow T, Johannsson G, Olsson DS. Decreasing mortality and changes in treatment patterns in patients with acromegaly from a nationwide study. *Eur J Endocrinol.* mai 2018;178(5):459- 69.
102. Postma MR, Wolters TLC, van den Berg G, van Herwaarden AE, Muller Kobold AC, Sluiter WJ, et al. Postoperative use of somatostatin analogs and mortality in patients with acromegaly. *Eur J Endocrinol.* janv 2019;180(1):1- 9.
103. Maione L, Brue T, Beckers A, Delemer B, Petrossians P, Borson-Chazot F, et al. Changes in the management and comorbidities of acromegaly over three decades: the French Acromegaly Registry. *Eur J Endocrinol.* mai 2017;176(5):645-55.
104. 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.* août 2008;31(8):704-10.
105. Grasso LF, Auriemma RS, Pivonello R, Colao A. Adverse events associated with somatostatin analogs in acromegaly. *Expert Opin Drug Saf.* 3 août 2015;14(8):1213- 26.

106. Giustina A, Chanson P, Kleinberg D, Bronstein MD, Clemmons DR, Klibanski A, et al. Expert consensus document: A consensus on the medical treatment of acromegaly. *Nat Rev Endocrinol.* avr 2014;10(4):243- 8.
107. Chanson P, Bertherat J, Beckers A, Bihan H, Brue T, Caron P, et al. French consensus on the management of acromegaly. *Ann Endocrinol.* avr 2009;70(2):92- 106.
108. Colao A, Bronstein MD, Freda P, Gu F, Shen C-C, Gadelha M, et al. Pasireotide versus octreotide in acromegaly: a head-to-head superiority study. *J Clin Endocrinol Metab.* mars 2014;99(3):791- 9.
109. Michael Besser G, Pfeiffer RF, Thorner MO. ANNIVERSARY REVIEW: 50 years since the discovery of bromocriptine. *Eur J Endocrinol.* août 2018;179(2):R69-75.
110. Colao A, Ferone D, Marzullo P, Di Sarno A, Cerbone G, Sarnacchiaro F, et al. Effect of different dopaminergic agents in the treatment of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* févr 1997;82(2):518-23.
111. Kuhn E, Chanson P. Cabergoline in acromegaly. *Pituitary.* févr 2017;20(1):121- 8.
112. Sandret L, Maison P, Chanson P. Place of cabergoline in acromegaly: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* mai 2011;96(5):1327- 35.
113. Jackson SN, Fowler J, Howlett TA. Cabergoline treatment of acromegaly: a preliminary dose finding study. *Clin Endocrinol (Oxf).* juin 1997;46(6):745- 9.
114. Auriemma RS, Pivonello R, Ferreri L, Priscitelli P, Colao A. Cabergoline use for pituitary tumors and valvular disorders. *Endocrinol Metab Clin North Am.* mars 2015;44(1):89- 97.
115. Maione L, Garcia C, Bouchachi A, Kallel N, Maison P, Salenave S, et al. No evidence of a detrimental effect of cabergoline therapy on cardiac valves in patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* sept 2012;97(9):E1714-1719.
116. Kasuki L, Vieira Neto L, Gadelha MR. Cabergoline treatment in acromegaly: cons. *Endocrine.* juin 2014;46(2):220- 5.
117. Marazuela M, Ramos-Leví A, Sampedro-Núñez M, Bernabeu I. Cabergoline treatment in acromegaly: pros. *Endocrine.* juin 2014;46(2):215- 9.
118. Gheorghiu ML, Negreanu F, Fleseriu M. Updates in the Medical Treatment of Pituitary Adenomas. *Horm Metab Res Horm Stoffwechselforschung Horm Metab.* janv 2020;52(1):8- 24.
119. Cooper O, Greenman Y. Dopamine Agonists for Pituitary Adenomas. *Front Endocrinol.* 2018;9:469.
120. Kasuki L, Dalmolin MD, Wildemberg LE, Gadelha MR. Treatment escape reduces the effectiveness of cabergoline during long-term treatment of acromegaly in monotherapy or in association with first-generation somatostatin receptor ligands. *Clin Endocrinol (Oxf).* juin 2018;88(6):889- 95.
121. Kasuki L, Wildemberg LE, Gadelha MR. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Personalized medicine in the treatment of acromegaly. *Eur J Endocrinol.* mars 2018;178(3):R89- 100.
122. Schmid HA. Pasireotide (SOM230): development, mechanism of action and potential applications. *Mol Cell Endocrinol.* 14 mai 2008;286(1- 2):69- 74.
123. Petersenn S, Bollerslev J, Arafat AM, Schopohl J, Serri O, Katznelson L, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of pasireotide LAR in patients with acromegaly: a randomized, multicenter, open-label, phase I study. *J Clin Pharmacol.* nov 2014;54(11):1308- 17.

124. Petersenn S, Farrall AJ, De Block C, Block C, Melmed S, Schopohl J, et al. Long-term efficacy and safety of subcutaneous pasireotide in acromegaly: results from an open-ended, multicenter, Phase II extension study. *Pituitary*. avr 2014;17(2):132- 40.
125. Petersenn S, Schopohl J, Barkan A, Mohideen P, Colao A, Abs R, et al. Pasireotide (SOM230) demonstrates efficacy and safety in patients with acromegaly: a randomized, multicenter, phase II trial. *J Clin Endocrinol Metab*. juin 2010;95(6):2781-9.
126. Gadelha MR, Bronstein MD, Brue T, Coculescu M, Flaseriu M, Guitelman M, et al. Pasireotide versus continued treatment with octreotide or lanreotide in patients with inadequately controlled acromegaly (PAOLA): a randomised, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. nov 2014;2(11):875-84.
127. Bronstein MD, Flaseriu M, Neggers S, Colao A, Sheppard M, Gu F, et al. Switching patients with acromegaly from octreotide to pasireotide improves biochemical control: crossover extension to a randomized, double-blind, Phase III study. *BMC Endocr Disord*. 2 avr 2016;16:16.
128. Sheppard M, Bronstein MD, Freda P, Serri O, De Marinis L, Naves L, et al. Pasireotide LAR maintains inhibition of GH and IGF-1 in patients with acromegaly for up to 25 months: results from the blinded extension phase of a randomized, double-blind, multicenter, Phase III study. *Pituitary*. juin 2015;18(3):385-94.
129. Muhammad A, Coopmans EC, Delhanty PJD, Dallenga AHG, Haitsma IK, Janssen JAMJL, et al. Efficacy and Safety of switching to Pasireotide in Acromegaly Patients controlled with Pegvisomant and Somatostatin Analogues: PAPE extension study. *Eur J Endocrinol*. 12 oct 2018;179(5):269- 77.
130. Muhammad A, van der Lely AJ, Delhanty PJD, Dallenga AHG, Haitsma IK, Janssen JAMJL, et al. Efficacy and Safety of Switching to Pasireotide in Patients With Acromegaly Controlled With Pegvisomant and First-Generation Somatostatin Analogues (PAPE Study). *J Clin Endocrinol Metab*. 1 févr 2018;103(2):586- 95.
131. Lasolle H, Ferriere A, Vasiljevic A, Eimer S, Nunes M-L, Tabarin A. Pasireotide-LAR in acromegaly patients treated with a combination therapy: a real-life study. *Endocr Connect*. oct 2019;8(10):1383- 94.
132. Henry RR, Ciaraldi TP, Armstrong D, Burke P, Ligueros-Saylan M, Mudaliar S. Hyperglycemia associated with pasireotide: results from a mechanistic study in healthy volunteers. *J Clin Endocrinol Metab*. août 2013;98(8):3446- 53.
133. Flaseriu M, Rusch E, Geer EB, ACCESS Study Investigators. Safety and tolerability of pasireotide long-acting release in acromegaly-results from the acromegaly, open-label, multicenter, safety monitoring program for treating patients who have a need to receive medical therapy (ACCESS) study. *Endocrine*. janv 2017;55(1):247- 55.
134. Luger A. Hyperglycemia in pasireotide-treated patients with acromegaly and its treatment. *Endocrine*. oct 2016;54(1):1- 2.
135. Fuh G, Cunningham BC, Fukunaga R, Nagata S, Goeddel DV, Wells JA. Rational design of potent antagonists to the human growth hormone receptor. *Science*. 19 juin 1992;256(5064):1677-80.
136. Trainer PJ, Drake WM, Katznelson L, Freda PU, Herman-Bonert V, van der Lely AJ, et al. Treatment of acromegaly with the growth hormone-receptor antagonist pegvisomant. *N Engl J Med*. 20 avr 2000;342(16):1171-7.
137. Veldhuis JD, Bidlingmaier M, Anderson SM, Wu Z, Strasburger CJ. Lowering total plasma insulin-like growth factor I concentrations by way of a novel, potent, and selective growth hormone (GH) receptor antagonist, pegvisomant

(B2036-peg), augments the amplitude of GH secretory bursts and elevates basal/nonpulsatile GH release in healthy women and men. *J Clin Endocrinol Metab.* juill 2001;86(7):3304- 10.

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

139. Jehle S, Reyes CM, Sundeen RE, Freda PU. Alternate-day administration of pegvisomant maintains normal serum insulin-like growth factor-I levels in patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* mars 2005;90(3):1588-93.

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

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

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

143. Cannavo S, Bogazzi F, Colao A, De Marinis L, Maffei P, Gomez R, et al. Does pegvisomant treatment expertise improve control of resistant acromegaly? The Italian ACROSTUDY experience. *J Endocrinol Invest.* oct 2015;38(10):1099-109.

144. Chanson P, Brue T, Delemer B, Caron P, Borson-Chazot F, Zouater H, et al. Pegvisomant treatment in patients with acromegaly in clinical practice: The French ACROSTUDY. *Ann Endocrinol.* déc 2015;76(6):664-70.

145. Grottoli S, Maffei P, Bogazzi F, Cannavò S, Colao A, Ghigo E, et al. ACROSTUDY: the Italian experience. *Endocrine.* févr 2015;48(1):334- 41.

146. Bernabeu I, Pico A, Venegas E, Aller J, Alvarez-Escolá C, García-Arnés JA, et al. Safety of long-term treatment with Pegvisomant: analysis of Spanish patients included in global ACROSTUDY. *Pituitary.* avr 2016;19(2):127- 37.

147. Buchfelder M, van der Lely A-J, Biller BMK, Webb SM, Brue T, Strasburger CJ, et al. Long-term treatment with pegvisomant: observations from 2090 acromegaly patients in ACROSTUDY. *Eur J Endocrinol.* 1 déc 2018;179(6):419- 27.

148. Giustina A, Arnaldi G, Bogazzi F, Cannavò S, Colao A, De Marinis L, et al. Pegvisomant in acromegaly: an update. *J Endocrinol Invest.* juin 2017;40(6):577- 89.

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

150. Sievers C, Baur DM, Schwanke A, Buchfelder M, Droste M, Mann K, et al. Prediction of therapy response in acromegalic patients under pegvisomant therapy within the German ACROSTUDY cohort. *Pituitary.* déc 2015;18(6):916- 23.

151. van der Lely AJ, Jönsson P, Wilton P, Åkerblad A-C, Cara J, Ghigo E. Treatment with high doses of pegvisomant in 56 patients with acromegaly: experience from ACROSTUDY. *Eur J Endocrinol.* oct 2016;175(4):239- 45.

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

153. Strasburger CJ, Mattsson A, Wilton P, Aydin F, Hey-Hadavi J, Biller BMK. Increasing frequency of combination medical therapy in the treatment of acromegaly with the GH receptor antagonist pegvisomant. *Eur J Endocrinol.* avr 2018;178(4):321- 9.
154. Higham CE, Thomas JDJ, Bidlingmaier M, Drake WM, Trainer PJ. Successful use of weekly pegvisomant administration in patients with acromegaly. *Eur J Endocrinol.* juill 2009;161(1):21- 5.
155. Muhammad A, van der Lely AJ, O'Connor RD, Delhanty PJ, Dal J, Dallenga AH, et al. What is the efficacy of switching to weekly pegvisomant in acromegaly patients well controlled on combination therapy? *Eur J Endocrinol.* mai 2016;174(5):663- 7.
156. Drake WM, Rowles SV, Roberts ME, Fode FK, Besser GM, Monson JP, et al. Insulin sensitivity and glucose tolerance improve in patients with acromegaly converted from depot octreotide to pegvisomant. *Eur J Endocrinol.* déc 2003;149(6):521- 7.
157. Barkan AL, Burman P, Clemmons DR, Drake WM, Gagel RF, Harris PE, et al. Glucose homeostasis and safety in patients with acromegaly converted from long-acting octreotide to pegvisomant. *J Clin Endocrinol Metab.* oct 2005;90(10):5684- 91.
158. Feenstra J, de Herder WW, ten Have SMTH, van den Beld AW, Feelders RA, Janssen J a. MJL, et al. Combined therapy with somatostatin analogues and weekly pegvisomant in active acromegaly. *Lancet Lond Engl.* 7 mai 2005;365(9471):1644- 6.
159. Jørgensen JOL, Feldt-Rasmussen U, Frystyk J, Chen J-W, Kristensen LØ, Hagen C, et al. Cotreatment of acromegaly with a somatostatin analog and a growth hormone receptor antagonist. *J Clin Endocrinol Metab.* oct 2005;90(10):5627- 31.
160. Neggers 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.* déc 2007;92(12):4598- 601.
161. Madsen M, Poulsen PL, Orskov H, Møller N, Jørgensen JOL. Cotreatment with pegvisomant and a somatostatin analog (SA) in SA-responsive acromegalic patients. *J Clin Endocrinol Metab.* août 2011;96(8):2405- 13.
162. van der Lely A-J, Bernabeu I, Cap J, Caron P, Colao A, Marek J, et al. Coadministration of lanreotide Autogel and pegvisomant normalizes IGF1 levels and is well tolerated in patients with acromegaly partially controlled by somatostatin analogs alone. *Eur J Endocrinol.* mars 2011;164(3):325- 33.
163. Brue T, Lindberg A, Jan van der Lely A, Akerblad AC, Koltowska-Häggström M, Gomez R, et al. Diabetes in patients with acromegaly treated with pegvisomant: observations from arostudy. *Endocrine.* mars 2019;63(3):563- 72.
164. Feola T, Cozzolino A, Simonelli I, Sbardella E, Pozza C, Giannetta E, et al. Pegvisomant Improves Glucose Metabolism in Acromegaly: A Meta-Analysis of Prospective Interventional Studies. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 juill 2019;104(7):2892- 902.
165. Berg C, Wessendorf TE, Mortsch F, Forsting M, Teschler H, Weischer T, et al. Influence of disease control with pegvisomant on sleep apnoea and tongue volume in patients with active acromegaly. *Eur J Endocrinol.* déc 2009;161(6):829- 35.

166. Kuhn E, Maione L, Bouchachi A, Rozière M, Salenave S, Brailly-Tabard S, et al. Long-term effects of pegvisomant on comorbidities in patients with acromegaly: a retrospective single-center study. *Eur J Endocrinol.* nov 2015;173(5):693- 702.
167. Parkinson C, Kassem M, Heickendorff L, Flyvbjerg A, Trainer PJ. Pegvisomant-induced serum insulin-like growth factor-I normalization in patients with acromegaly returns elevated markers of bone turnover to normal. *J Clin Endocrinol Metab.* déc 2003;88(12):5650- 5.
168. Jimenez C, Ayala-Ramirez M, Liu J, Nunez R, Gagel RF. Inhibition of growth hormone receptor activation by pegvisomant may increase bone density in acromegaly. *Horm Metab Res Horm Stoffwechselforschung Horm Metab.* janv 2011;43(1):55- 61.
169. Pivonello R, Galderisi M, Auriemma RS, De Martino MC, Galdiero M, Ciccarelli A, et al. Treatment with growth hormone receptor antagonist in acromegaly: effect on cardiac structure and performance. *J Clin Endocrinol Metab.* févr 2007;92(2):476- 82.
170. Neggers SJCM, van Aken MO, de Herder WW, Feelders RA, Janssen J a. MJL, Badia X, et al. Quality of life in acromegalic patients during long-term somatostatin analog treatment with and without pegvisomant. *J Clin Endocrinol Metab.* oct 2008;93(10):3853- 9.
171. Kecipoglu H, Hatipoglu E, Bulut I, Darici E, Hizli N, Kadioglu P. Impact of treatment satisfaction on quality of life of patients with acromegaly. *Pituitary.* déc 2014;17(6):557- 63.
172. Biering H, Saller B, Bauditz J, Pirlich M, Rudolph B, John A, et al. Elevated transaminases during medical treatment of acromegaly: a review of the German pegvisomant surveillance experience and a report of a patient with histologically proven chronic mild active hepatitis. *Eur J Endocrinol.* févr 2006;154(2):213- 20.
173. Bernabeu I, Marazuela M, Lucas T, Loidi L, Alvarez-Escolá C, Luque-Ramírez M, et al. Pegvisomant-induced liver injury is related to the UGT1A1*28 polymorphism of Gilbert's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* mai 2010;95(5):2147- 54.
174. Domené HM, Marín G, Sztejn J, Yu YM, Baron J, Cassorla FG. Estradiol inhibits growth hormone receptor gene expression in rabbit liver. *Mol Cell Endocrinol.* juill 1994;103(1- 2):81- 7.
175. Leong GM, Moverare S, Brce J, Doyle N, Sjögren K, Dahlman-Wright K, et al. Estrogen up-regulates hepatic expression of suppressors of cytokine signaling-2 and -3 in vivo and in vitro. *Endocrinology.* déc 2004;145(12):5525- 31.
176. Attanasio R, Barausse M, Cozzi R. Raloxifene lowers IGF-I levels in acromegalic women. *Eur J Endocrinol.* avr 2003;148(4):443- 8.
177. Balili I, Barkan A. Tamoxifen as a therapeutic agent in acromegaly. *Pituitary.* déc 2014;17(6):500- 4.
178. Duarte FH, Jallad RS, Bronstein MD. Clomiphene citrate for treatment of acromegaly not controlled by conventional therapies. *J Clin Endocrinol Metab.* mai 2015;100(5):1863- 9.
179. Imani M, Khamseh ME, Asadi P, Ghorbani M, Akbari H, Alaei-Shahmiri F, et al. COMPARISON OF CABERGOLINE VERSUS RALOXIFENE ADD-ON THERAPY TO LONG-ACTING SOMATOSTATIN ANALOGUE IN PATIENTS WITH INADEQUATELY CONTROLLED ACROMEGALY: A RANDOMIZED OPEN LABEL CLINICAL TRIAL. *Endocr Pract Off J Am Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol.* juin 2018;24(6):542- 7.

180. Melmed S, Popovic V, Bidlingmaier M, Mercado M, van der Lely AJ, Biermasz N, et al. Safety and efficacy of oral octreotide in acromegaly: results of a multicenter phase III trial. *J Clin Endocrinol Metab.* avr 2015;100(4):1699- 708.
181. Trainer PJ, Newell-Price JDC, Ayuk J, Aylwin SJB, Rees A, Drake W, et al. A randomised, open-label, parallel group phase 2 study of antisense oligonucleotide therapy in acromegaly. *Eur J Endocrinol.* août 2018;179(2):97- 108.
182. Madan A, Zhu YF, Markison S. et al. Phase I clinical trial of CRN00808, an orally bioavailable sst2-selective, nonpeptide somatostatin biased agonist for the treatment of acromegaly: Safety, pharmacokinetics, and inhibition of GHRH-induced GH secretion. 2018. Abstr ORO6-3. In.
183. Mattar P, Alves Martins MR, Abucham J. Short- and long-term efficacy of combined cabergoline and octreotide treatment in controlling igf-I levels in acromegaly. *Neuroendocrinology.* 2010;92(2):120- 7.
184. Vilar L, Azevedo MF, Naves LA, Casulari LA, Albuquerque JL, Montenegro RM, et al. Role of the addition of cabergoline to the management of acromegalic patients resistant to longterm treatment with octreotide LAR. *Pituitary.* juin 2011;14(2):148- 56.
185. Suda K, Inoshita N, Iguchi G, Fukuoka H, Takahashi M, Nishizawa H, et al. Efficacy of combined octreotide and cabergoline treatment in patients with acromegaly: a retrospective clinical study and review of the literature. *Endocr J.* 2013;60(4):507- 15.
186. Neggers SJCMM, Franck SE, de Rooij FWM, Dallenga AHG, Poublon RML, Feelders RA, et al. Long-term efficacy and safety of pegvisomant in combination with long-acting somatostatin analogs in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* oct 2014;99(10):3644- 52.
187. Kuhn E, Caron P, Delemer B, Raingeard I, Lefebvre H, Raverot G, et al. Pegvisomant in combination or pegvisomant alone after failure of somatostatin analogs in acromegaly patients: an observational French ACROSTUDY cohort study. *Endocrine.* janv 2021;71(1):158- 67.
188. Chiloiro S, Bima C, Tartaglione T, Giampietro A, Gessi M, Lauretti L, et al. Pasireotide and Pegvisomant Combination Treatment in Acromegaly Resistant to Second-Line Therapies: A Longitudinal Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 nov 2019;104(11):5478- 82.
189. Higham CE, Atkinson AB, Aylwin S, Bidlingmaier M, Drake WM, Lewis A, et al. Effective combination treatment with cabergoline and low-dose pegvisomant in active acromegaly: a prospective clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab.* avr 2012;97(4):1187- 93.
190. Bernabeu I, Alvarez-Escolá C, Paniagua AE, Lucas T, Pavón I, Cabezas-Agrícola JM, et al. Pegvisomant and cabergoline combination therapy in acromegaly. *Pituitary.* mars 2013;16(1):101- 8.
191. Carlsen SM, Lund-Johansen M, Schreiner T, Aanderud S, Johannesen O, Svartberg J, et al. Preoperative octreotide treatment in newly diagnosed acromegalic patients with macroadenomas increases cure short-term postoperative rates: a prospective, randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab.* août 2008;93(8):2984- 90.
192. Colao A, Ferone D, Cappabianca P, del Basso De Caro ML, Marzullo P, Monticelli A, et al. Effect of octreotide pretreatment on surgical outcome in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* oct 1997;82(10):3308- 14.
193. Stevenaert A, Beckers A. Presurgical Octreotide: treatment in acromegaly. *Metabolism.* août 1996;45(8 Suppl 1):72- 4.

194. Shen M, Shou X, Wang Y, Zhang Z, Wu J, Mao Y, et al. Effect of presurgical long-acting octreotide treatment in acromegaly patients with invasive pituitary macroadenomas: a prospective randomized study. *Endocr J.* 2010;57(12):1035- 44.
195. Li Z-Q, Quan Z, Tian H-L, Cheng M. Preoperative lanreotide treatment improves outcome in patients with acromegaly resulting from invasive pituitary macroadenoma. *J Int Med Res.* 2012;40(2):517- 24.
196. Pita-Gutierrez F, Pertega-Diaz S, Pita-Fernandez S, Pena L, Lugo G, Sangiao-Alvarellos S, et al. Place of preoperative treatment of acromegaly with somatostatin analog on surgical outcome: a systematic review and meta-analysis. *PloS One.* 2013;8(4):e61523.
197. Abe T, Lüdecke DK. Effects of preoperative octreotide treatment on different subtypes of 90 GH-secreting pituitary adenomas and outcome in one surgical centre. *Eur J Endocrinol.* août 2001;145(2):137- 45.
198. Losa M, Mortini P, Urbaz L, Ribotto P, Castrignanó T, Giovanelli M. Presurgical treatment with somatostatin analogs in patients with acromegaly: effects on the remission and complication rates. *J Neurosurg.* juin 2006;104(6):899- 906.
199. Plöckinger U, Quabbe H-J. Presurgical octreotide treatment in acromegaly: no improvement of final growth hormone (GH) concentration and pituitary function. A long-term case-control study. *Acta Neurochir (Wien).* mai 2005;147(5):485- 93; discussion 493.
200. Kristof RA, Stoffel-Wagner B, Klingmüller D, Schramm J. Does octreotide treatment improve the surgical results of macro-adenomas in acromegaly? A randomized study. *Acta Neurochir (Wien).* 1999;141(4):399- 405.
201. Lucas T, Astorga R, Catalá M, Spanish Multicentre Lanreotide Study Group on Acromegaly. Preoperative lanreotide treatment for GH-secreting pituitary adenomas: effect on tumour volume and predictive factors of significant tumour shrinkage. *Clin Endocrinol (Oxf).* avr 2003;58(4):471 - 81.
202. Fougner SL, Bollerslev J, Svartberg J, Øksnes M, Cooper J, Carlsen SM. Preoperative octreotide treatment of acromegaly: long-term results of a randomised controlled trial. *Eur J Endocrinol.* août 2014;171(2):229- 35.
203. Fleseriu M, Hoffman AR, Katznelson L, AACE Neuroendocrine and Pituitary Scientific Committee. AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS AND AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY DISEASE STATE CLINICAL REVIEW: MANAGEMENT OF ACROMEGALY PATIENTS: WHAT IS THE ROLE OF PRE-OPERATIVE MEDICAL THERAPY? *Endocr Pract Off J Am Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol.* juin 2015;21(6):668- 73.
204. Albarel F, Castinetti F, Morange I, Guibert N, Graillon T, Dufour H, et al. Pre-surgical medical treatment, a major prognostic factor for long-term remission in acromegaly. *Pituitary.* déc 2018;21(6):615- 23.
205. Jacob JJ, Bevan JS. Should all patients with acromegaly receive somatostatin analogue therapy before surgery and, if so, for how long? *Clin Endocrinol (Oxf).* déc 2014;81(6):812- 7.
206. Colao A, Pivonello R, Galderisi M, Cappabianca P, Auriemma RS, Galdiero M, et al. Impact of treating acromegaly first with surgery or somatostatin analogs on cardiomyopathy. *J Clin Endocrinol Metab.* juill 2008;93(7):2639- 46.
207. Mao Z, Zhu Y, Tang H, Wang D, Zhou J, He D, et al. Preoperative lanreotide treatment in acromegalic patients with macroadenomas increases short-term postoperative cure rates: a prospective, randomised trial. *Eur J Endocrinol.* avr 2010;162(4):661- 6.

208. Margusino-Framiñán L, Pertega-Diaz S, Pena-Bello L, Sangiao-Alvarellos S, Outeiriño-Blanco E, Pita-Gutierrez F, et al. Cost-effectiveness analysis of preoperative treatment of acromegaly with somatostatin analogue on surgical outcome. *Eur J Intern Med.* nov 2015;26(9):736- 41.
209. Marko NF, LaSota E, Hamrahian AH, Weil RJ. Comparative effectiveness review of treatment options for pituitary microadenomas in acromegaly. *J Neurosurg.* sept 2012;117(3):522- 38.
210. Zhang L, Wu X, Yan Y, Qian J, Lu Y, Luo C. Preoperative somatostatin analogs treatment in acromegalic patients with macroadenomas. A meta-analysis. *Brain Dev.* févr 2015;37(2):181- 90.
211. Lv L, Hu Y, Zhou P, Zhang S, Yin S, Zhang N, et al. Presurgical treatment with somatostatin analogues in growth hormone-secreting pituitary adenomas: A long-term single-center experience. *Clin Neurol Neurosurg.* avr 2018;167:24- 30.
212. Giustina A, Chanson P, Bronstein MD, Klibanski A, Lamberts S, Casanueva FF, et al. A consensus on criteria for cure of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* juill 2010;95(7):3141- 8.
213. Starnoni D, Daniel RT, Marino L, Pitteloud N, Levivier M, Messerer M. Surgical treatment of acromegaly according to the 2010 remission criteria: systematic review and meta-analysis. *Acta Neurochir (Wien).* nov 2016;158(11):2109- 21.
214. Ben-Shlomo A, Melmed S. Somatostatin agonists for treatment of acromegaly. *Mol Cell Endocrinol.* 14 mai 2008;286(1- 2):192- 8.
215. Hannon AM, Frizelle I, Kaar G, Hunter SJ, Sherlock M, Thompson CJ, et al. Octreotide use for rescue of vision in a pregnant patient with acromegaly. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep.* 20 mai 2019;2019.
216. Melmed S, Casanueva FF, Cavagnini F, Chanson P, Frohman L, Grossman A, et al. Guidelines for acromegaly management. *J Clin Endocrinol Metab.* sept 2002;87(9):4054- 8.
217. Ciric I, Ragin A, Baumgartner C, Pierce D. Complications of transsphenoidal surgery: results of a national survey, review of the literature, and personal experience. *Neurosurgery.* févr 1997;40(2):225- 36; discussion 236-237.
218. Casanueva FF, Barkan AL, Buchfelder M, Klibanski A, Laws ER, Loeffler JS, et al. Criteria for the definition of Pituitary Tumor Centers of Excellence (PTCOE): A Pituitary Society Statement. *Pituitary.* oct 2017;20(5):489- 98.
219. Buchfelder M, Schlaffer S-M. The surgical treatment of acromegaly. *Pituitary.* févr 2017;20(1):76- 83.
220. Colao A, Attanasio R, Pivonello R, Cappabianca P, Cavallo LM, Lasio G, et al. Partial surgical removal of growth hormone-secreting pituitary tumors enhances the response to somatostatin analogs in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* janv 2006;91(1):85- 92.
221. Petrossians P, Borges-Martins L, Espinoza C, Daly A, Betea D, Valdes-Socin H, et al. Gross total resection or debulking of pituitary adenomas improves hormonal control of acromegaly by somatostatin analogs. *Eur J Endocrinol.* janv 2005;152(1):61- 6.
222. Fahlbusch R, Kleinberg D, Biller B, Bonert V, Buchfelder M, Cappabianca P, et al. Surgical debulking of pituitary adenomas improves responsiveness to octreotide lar in the treatment of acromegaly. *Pituitary.* déc 2017;20(6):668- 75.
223. Jallad RS, Musolino NR, Kodaira S, Cescato VA, Bronstein MD. Does partial surgical tumour removal influence the response to octreotide-LAR in acromegalic patients previously resistant to the somatostatin analogue? *Clin Endocrinol (Oxf).* août 2007;67(2):310- 5.

224. Karavitaki N, Turner HE, Adams CBT, Cudlip S, Byrne JV, Fazal-Sanderson V, et al. Surgical debulking of pituitary macroadenomas causing acromegaly improves control by lanreotide. *Clin Endocrinol (Oxf)*. juin 2008;68(6):970- 5.
225. Newman CB, Melmed S, George A, Torigian D, Duhaney M, Snyder P, et al. Octreotide as primary therapy for acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. sept 1998;83(9):3034- 40.
226. Ayuk J, Stewart SE, Stewart PM, Sheppard MC, European Sandostatin LAR Group. Efficacy of Sandostatin LAR (long-acting somatostatin analogue) is similar in patients with untreated acromegaly and in those previously treated with surgery and/or radiotherapy. *Clin Endocrinol (Oxf)*. mars 2004;60(3):375- 81.
227. Biller BM, Colao A, Petersenn S, Bonert VS, Boscaro M. Prolactinomas, Cushing's disease and acromegaly: debating the role of medical therapy for secretory pituitary adenomas. *BMC Endocr Disord*. 17 mai 2010;10:10.
228. Carvalho P, Lau E, Carvalho D. Surgery induced hypopituitarism in acromegalic patients: a systematic review and meta-analysis of the results. *Pituitary*. déc 2015;18(6):844- 60.
229. Roelfsema F, Biermasz NR, Pereira AM. Clinical factors involved in the recurrence of pituitary adenomas after surgical remission: a structured review and meta-analysis. *Pituitary*. mars 2012;15(1):71- 83.
230. Minniti G, Gilbert DC, Brada M. Modern techniques for pituitary radiotherapy. *Rev Endocr Metab Disord*. juin 2009;10(2):135- 44.
231. Steiner L, Lindquist C, Adler JR, Torner JC, Alves W, Steiner M. Clinical outcome of radiosurgery for cerebral arteriovenous malformations. *J Neurosurg*. juill 1992;77(1):1- 8.
232. Ronson BB, Schulte RW, Han KP, Loredó LN, Slater JM, Slater JD. Fractionated proton beam irradiation of pituitary adenomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 févr 2006;64(2):425- 34.
233. Ding D, Mehta GU, Patibandla MR, Lee C-C, Liscak R, Kano H, et al. Stereotactic Radiosurgery for Acromegaly: An International Multicenter Retrospective Cohort Study. *Neurosurgery*. 1 mars 2019;84(3):717- 25.
234. Mohammed N, Ding D, Hung Y-C, Xu Z, Lee C-C, Kano H, et al. Primary versus postoperative stereotactic radiosurgery for acromegaly: a multicenter matched cohort study. *J Neurosurg*. 26 avr 2019;132(5):1507- 16.
235. Jenkins PJ, Bates P, Carson MN, Stewart PM, Wass J a. H. Conventional pituitary irradiation is effective in lowering serum growth hormone and insulin-like growth factor-I in patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. avr 2006;91(4):1239- 45.
236. Barrande G, Pittino-Lungo M, Coste J, Ponvert D, Bertagna X, Luton JP, et al. Hormonal and metabolic effects of radiotherapy in acromegaly: long-term results in 128 patients followed in a single center. *J Clin Endocrinol Metab*. oct 2000;85(10):3779- 85.
237. Castinetti F, Régis J, Dufour H, Brue T. Role of stereotactic radiosurgery in the management of pituitary adenomas. *Nat Rev Endocrinol*. avr 2010;6(4):214- 23.
238. Pollock BE, Brown PD, Nippoldt TB, Young WF. Pituitary tumor type affects the chance of biochemical remission after radiosurgery of hormone-secreting pituitary adenomas. *Neurosurgery*. juin 2008;62(6):1271- 6; discussion 1276-1278.
239. Soussain C, Ricard D, Fike JR, Mazon J-J, Psimaras D, Delattre J-Y. CNS complications of radiotherapy and chemotherapy. *Lancet Lond Engl*. 7 nov 2009;374(9701):1639- 51.

240. Cordeiro D, Xu Z, Mehta G, Ding D, Vance ML, Kano H, et al. Hypopituitarism after Gamma Knife radiosurgery for pituitary adenomas: a multicenter, international study. *J Neurosurg.* 9 nov 2018;
241. van Westrhenen A, Muskens IS, Verhoeff JJC, Smith TRS, Broekman MLD. Ischemic stroke after radiation therapy for pituitary adenomas: a systematic review. *J Neurooncol.* oct 2017;135(1):1- 11.
242. Ferguson I, Huecker J, Huang J, McClelland C, Van Stavern G. Risk factors for radiation-induced optic neuropathy: a case-control study. *Clin Experiment Ophthalmol.* août 2017;45(6):592- 7.
243. Yamanaka R, Abe E, Sato T, Hayano A, Takashima Y. Secondary Intracranial Tumors Following Radiotherapy for Pituitary Adenomas: A Systematic Review. *Cancers.* 8 août 2017;9(8).
244. Yamanaka R, Hayano A, Kanayama T. Radiation-Induced Meningiomas: An Exhaustive Review of the Literature. *World Neurosurg.* janv 2017;97:635-644.e8.
245. Yamanaka R, Hayano A, Kanayama T. Radiation-induced gliomas: a comprehensive review and meta-analysis. *Neurosurg Rev.* juill 2018;41(3):719- 31.
246. Organisation Mondiale de la Santé. Copenhague : bureau régional pour l'Europe, 1998. (Version française 1999). Éducation thérapeutique du patient : programme de formation continue pour les professionnels de soins dans le domaine de la prévention des maladies chroniques, recommandations d'un groupe de travail de l'OMS. [Internet]. Disponible sur: https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0009/145296/E93849.pdf
247. Journal Officiel de la République Française,. « Loi no 2009-879 du 21 juillet 2009 » portant sur la réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires. no 0167 du 22 juillet 2009.
248. Bornstein SR, Allolio B, Arlt W, Barthel A, Don-Wauchope A, Hammer GD, et al. Diagnosis and Treatment of Primary Adrenal Insufficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* févr 2016;101(2):364- 89.
249. Husebye ES, Allolio B, Arlt W, Badenhop K, Bensing S, Betterle C, et al. Consensus statement on the diagnosis, treatment and follow-up of patients with primary adrenal insufficiency. *J Intern Med.* févr 2014;275(2):104- 15.
250. Guignat L, Proust-Lemoine E, Reznik Y, Zenaty D. Group 6. Modalities and frequency of monitoring of patients with adrenal insufficiency. Patient education. *Ann Endocrinol.* déc 2017;78(6):544- 58.
251. Nieman LK, Biller BMK, Findling JW, Murad MH, Newell-Price J, Savage MO, et al. Treatment of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* août 2015;100(8):2807- 31.
252. Liste sur le site de la filière FIRENDO [Internet]. Disponible sur: <http://www.firendo.fr/formations-et-education-therapeutique-etp/>
253. E Bonetto, I. Pellegrini, F. Castinetti, C. Rochette, R. Reynaud, C. Baccou, Gonin L, Dos Santos G, Roubelet I, Brue T, Albarel F. SFE ; CO« DEFHYEDU ; 1er programme d'éducation thérapeutique à destination des patients porteurs de pathologies hypophysaires. Evaluation à 3 ans de la mise en place ; In. Disponible sur: <https://www.congres-sfe.com/2017/getabstract!fr!!!!deebb034-2fd2-11e7-a5f1-e8c2100b0703>
254. Albarel F, Pellegrini I, Rahabi H, Baccou C, Gonin L, Rochette C, et al. Evaluation of an individualized education program in pituitary diseases: a pilot study. *Eur J Endocrinol.* déc 2020;183(6):551- 9.

255. Cherla DV, Sanghvi S, Agarwal N, Eloy JA, Couldwell WT, Liu JK. Analysis of internet-based patient education materials related to pituitary tumors. *Endocr Pract Off J Am Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol.* oct 2014;20(10):1044- 50.
256. Marcus HJ, Jain A, Grieve J, Dorward NL. Informed Consent for Patients Undergoing Transsphenoidal Excision of Pituitary Adenoma: Development and Evaluation of a Procedure-Specific Online Educational Resource. *World Neurosurg.* oct 2018;118:e933- 7.
257. Andela CD, Repping-Wuts H, Stikkelbroeck NMML, Pronk MC, Tiemensma J, Hermus AR, et al. Enhanced self-efficacy after a self-management programme in pituitary disease: a randomized controlled trial. *Eur J Endocrinol.* juill 2017;177(1):59- 72.
258. Kasuki L, Marques NV, Nuez MJBL, Leal VLG, Chinen RN, Gadelha MR. Acromegalic patients lost to follow-up: a pilot study. *Pituitary.* juin 2013;16(2):245- 50.
259. Delemer B, Chanson P, Foubert L, Borson-Chazot F, Chabre O, Tabarin A, et al. Patients lost to follow-up in acromegaly: results of the ACROSPECT study. *Eur J Endocrinol.* mai 2014;170(5):791- 7.
260. Silverstein JM. Need for improved monitoring in patients with acromegaly. *Endocr Connect.* déc 2015;4(4):R59-67.
261. Gadelha MR, Kasuki L, Lim DST, Fleseriu M. Systemic Complications of Acromegaly and the Impact of the Current Treatment Landscape: An Update. *Endocr Rev.* 1 févr 2019;40(1):268- 332.
262. Chanson P, Salenave S, Kamenicky P. Acromegaly. *Handb Clin Neurol.* 2014;124:197- 219.
263. Chen C-J, Ironside N, Pomeraniec IJ, Chivukula S, Buell TJ, Ding D, et al. Microsurgical versus endoscopic transsphenoidal resection for acromegaly: a systematic review of outcomes and complications. *Acta Neurochir (Wien).* nov 2017;159(11):2193- 207.
264. Ezzat S, Caspar-Bell GM, Chik CL, Denis M-C, Domingue M-È, Imran SA, et al. PREDICTIVE MARKERS FOR POSTSURGICAL MEDICAL MANAGEMENT OF ACROMEGALY: A SYSTEMATIC REVIEW AND CONSENSUS TREATMENT GUIDELINE. *Endocr Pract Off J Am Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol.* avr 2019;25(4):379- 93.
265. Verrua E, Ferrante E, Filopanti M, Malchiodi E, Sala E, Giavoli C, et al. Reevaluation of Acromegalic Patients in Long-Term Remission according to Newly Proposed Consensus Criteria for Control of Disease. *Int J Endocrinol.* 2014;2014:581594.
266. Freda PU. Monitoring of acromegaly: what should be performed when GH and IGF-1 levels are discrepant? *Clin Endocrinol (Oxf).* août 2009;71(2):166- 70.
267. Alexopoulou O, Bex M, Abs R, T'Sjoen G, Velkeniers B, Maiter D. Divergence between growth hormone and insulin-like growth factor-i concentrations in the follow-up of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* avr 2008;93(4):1324- 30.
268. Minniti G, Jaffrain-Rea M-L, Osti M, Esposito V, Santoro A, Solda F, et al. The long-term efficacy of conventional radiotherapy in patients with GH-secreting pituitary adenomas. *Clin Endocrinol (Oxf).* févr 2005;62(2):210- 6.
269. Brada M, Burchell L, Ashley S, Traish D. The incidence of cerebrovascular accidents in patients with pituitary adenoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 oct 1999;45(3):693- 8.
270. Sherlock M, Reulen RC, Alonso AA, Ayuk J, Clayton RN, Sheppard MC, et al. ACTH deficiency, higher doses of hydrocortisone replacement, and radiotherapy

are independent predictors of mortality in patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* nov 2009;94(11):4216- 23.

271. Cifarelli CP, Schlesinger DJ, Sheehan JP. Cranial nerve dysfunction following Gamma Knife surgery for pituitary adenomas: long-term incidence and risk factors. *J Neurosurg.* juin 2012;116(6):1304- 10.

272. Milanese L, Martini C, Scaroni C, Dassie F, Ceccato F, Della Puppa A, et al. Radiotherapy in acromegaly: Long-term brain parenchymal and vascular magnetic resonance changes. *J Neuroradiol J Neuroradiol.* sept 2018;45(5):323- 8.

273. Attanasio R, Epaminonda P, Motti E, Giugni E, Ventrella L, Cozzi R, et al. Gamma-knife radiosurgery in acromegaly: a 4-year follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab.* juill 2003;88(7):3105- 12.

274. Jezková J, Marek J, Hána V, Krsek M, Weiss V, Vladyka V, et al. Gamma knife radiosurgery for acromegaly--long-term experience. *Clin Endocrinol (Oxf).* mai 2006;64(5):588- 95.

275. Jallad RS, Musolino NR, Salgado LR, Bronstein MD. Treatment of acromegaly: is there still a place for radiotherapy? *Pituitary.* 2007;10(1):53- 9.

276. Losa M, Gioia L, Picozzi P, Franzin A, Valle M, Giovanelli M, et al. The role of stereotactic radiotherapy in patients with growth hormone-secreting pituitary adenoma. *J Clin Endocrinol Metab.* juill 2008;93(7):2546- 52.

277. Brummelman P, Elderson MF, Dullaart RPF, van den Bergh ACM, Timmer CA, van den Berg G, et al. Cognitive functioning in patients treated for nonfunctioning pituitary macroadenoma and the effects of pituitary radiotherapy. *Clin Endocrinol (Oxf).* avr 2011;74(4):481- 7.

278. Crouzeix G, Morello R, Thariat J, Morera J, Joubert M, Reznik Y. Quality of Life but not Cognition is Impacted by Radiotherapy in Patients with Non-Functioning Pituitary Adenoma. *Horm Metab Res Horm Stoffwechselforschung Horm Metab.* mars 2019;51(3):178- 85.

279. Giustina A, Mazziotti G, Cannavò S, Castello R, Arnaldi G, Bugari G, et al. High-Dose and High-Frequency Lanreotide Autogel in Acromegaly: A Randomized, Multicenter Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 juill 2017;102(7):2454- 64.

280. Sagvand BT, Khairi S, Haghshenas A, Swearingen B, Tritos NA, Miller KK, et al. Monotherapy with lanreotide depot for acromegaly: long-term clinical experience in a pituitary center. *Pituitary.* août 2016;19(4):437- 47.

281. Ramírez C, Vargas G, González B, Grossman A, Rábago J, Sosa E, et al. Discontinuation of octreotide LAR after long term, successful treatment of patients with acromegaly: is it worth trying? *Eur J Endocrinol.* janv 2012;166(1):21- 6.

282. Casagrande A, Bronstein MD, Jallad RS, Moraes AB, Elias PCL, Castro M, et al. Long-Term Remission of Acromegaly after Octreotide Withdrawal Is an Uncommon and Frequently Unsustainable Event. *Neuroendocrinology.* 2017;104(3):273- 9.

283. Coopmans EC, Muhammad A, van der Lely AJ, Janssen JAMJL, Neggers SJCMM. How to Position Pasireotide LAR Treatment in Acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 juin 2019;104(6):1978- 88.

284. Schmid HA, Brue T, Colao A, Gadelha MR, Shimon I, Kapur K, et al. Effect of pasireotide on glucose- and growth hormone-related biomarkers in patients with inadequately controlled acromegaly. *Endocrine.* juill 2016;53(1):210- 9.

285. Vergès B. Effects of anti-somatostatin agents on glucose metabolism. *Diabetes Metab.* oct 2017;43(5):411- 5.

286. Sesmilo G, Resmini E, Bernabeu I, Aller J, Soto A, Mora M, et al. Escape and lipodystrophy in acromegaly during pegvisomant therapy, a retrospective multicentre Spanish study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. déc 2014;81(6):883- 90.
287. Maffei P, Martini C, Pagano C, Sicolo N, Corbetti F. Lipohypertrophy in acromegaly induced by the new growth hormone receptor antagonist pegvisomant. *Ann Intern Med*. 15 août 2006;145(4):310- 2.
288. Leonart LP, Tonin FS, Ferreira VL, Fernandez-Llimos F, Pontarolo R. Effectiveness and safety of pegvisomant: a systematic review and meta-analysis of observational longitudinal studies. *Endocrine*. janv 2019;63(1):18- 26.
289. Fleseriu M, Hashim IA, Karavitaki N, Melmed S, Murad MH, Salvatori R, et al. Hormonal Replacement in Hypopituitarism in Adults: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 1 nov 2016;101(11):3888- 921.
290. Randerath W, Verbraecken J, Andreas S, Arzt M, Bloch KE, Brack T, et al. Definition, discrimination, diagnosis and treatment of central breathing disturbances during sleep. *Eur Respir J*. janv 2017;49(1).
291. Fatti LM, Scacchi M, Pincelli AI, Lavezzi E, Cavagnini F. Prevalence and pathogenesis of sleep apnea and lung disease in acromegaly. *Pituitary*. sept 2001;4(4):259- 62.
292. Hochban W, Ehlenz K, Conradt R, Brandenburg U. Obstructive sleep apnoea in acromegaly: the role of craniofacial changes. *Eur Respir J*. juill 1999;14(1):196- 202.
293. Weiss V, Sonka K, Pretl M, Dostálová S, Klozar J, Rambousek P, et al. Prevalence of the sleep apnea syndrome in acromegaly population. *J Endocrinol Invest*. sept 2000;23(8):515- 9.
294. Davi' MV, Dalle Carbonare L, Giustina A, Ferrari M, Frigo A, Lo Cascio V, et al. Sleep apnoea syndrome is highly prevalent in acromegaly and only partially reversible after biochemical control of the disease. *Eur J Endocrinol*. nov 2008;159(5):533- 40.
295. van Haute FRB, Taboada GF, Corrêa LL, Lima GAB, Fontes R, Riello AP, et al. Prevalence of sleep apnea and metabolic abnormalities in patients with acromegaly and analysis of cephalometric parameters by magnetic resonance imaging. *Eur J Endocrinol*. avr 2008;158(4):459- 65.
296. Kashine S, Kishida K, Funahashi T, Shimomura I. Characteristics of sleep-disordered breathing in Japanese patients with acromegaly. *Endocr J*. 2012;59(1):31- 8.
297. Roemmler J, Gutt B, Fischer R, Vay S, Wiesmeth A, Bidlingmaier M, et al. Elevated incidence of sleep apnoea in acromegaly-correlation to disease activity. *Sleep Breath Schlaf Atm*. déc 2012;16(4):1247- 53.
298. Hernández-Gordillo D, Ortega-Gómez MDR, Galicia-Polo L, Castorena-Maldonado A, Vergara-López A, Guillén-González MÁ, et al. Sleep apnea in patients with acromegaly. Frequency, characterization and positive pressure titration. *Open Respir Med J*. 2012;6:28- 33.
299. Chevallier M, Pontier S, Sedkaoui K, Caron P, Didier A. [Characteristics of sleep apnea syndrome in a cohort of patients with acromegaly]. *Rev Mal Respir*. mai 2012;29(5):673- 9.
300. Vannucci L, Luciani P, Gagliardi E, Paiano S, Duranti R, Forti G, et al. Assessment of sleep apnea syndrome in treated acromegalic patients and correlation of its severity with clinical and laboratory parameters. *J Endocrinol Invest*. avr 2013;36(4):237- 42.

301. Turan O, Akinci B, Ikiz AO, Itil O, Oztura I, Ada E, et al. Airway and sleep disorders in patients with acromegaly. *Clin Respir J.* mars 2018;12(3):1003- 10.
302. Parolin M, Dassie F, Alessio L, Wennberg A, Rossato M, Vettor R, et al. Obstructive Sleep Apnea in Acromegaly and the Effect of Treatment: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 mars 2020;105(3).
303. Attal P, Chanson P. Endocrine aspects of obstructive sleep apnea. *J Clin Endocrinol Metab.* févr 2010;95(2):483- 95.
304. Guo X, Gao L, Zhao Y, Wang M, Jiang B, Wang Q, et al. Characteristics of the upper respiratory tract in patients with acromegaly and correlations with obstructive sleep apnoea/hypopnea syndrome. *Sleep Med.* août 2018;48:27- 34.
305. Rodrigues MP, Naves LA, Casulari LA, Silva CM, Paula WD, Cabral MT, et al. Craniofacial abnormalities, obesity, and hormonal alterations have similar effects in magnitude on the development of nocturnal hypoxemia in patients with acromegaly. *J Endocrinol Invest.* déc 2008;31(12):1052- 7.
306. Isono S, Saeki N, Tanaka A, Nishino T. Collapsibility of passive pharynx in patients with acromegaly. *Am J Respir Crit Care Med.* juill 1999;160(1):64- 8.
307. Giustina A, Barkan A, Beckers A, Biermasz N, Biller BMK, Boguszewski C, et al. A Consensus on the Diagnosis and Treatment of Acromegaly Comorbidities: An Update. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 avr 2020;105(4).
308. Galerneau L-M, Pépin J-L, Borel A-L, Chabre O, Sapene M, Stach B, et al. Acromegaly in sleep apnoea patients: a large observational study of 755 patients. *Eur Respir J.* nov 2016;48(5):1489- 92.
309. Chemla D, Attal P, Maione L, Veyer A-S, Mroue G, Baud D, et al. Impact of successful treatment of acromegaly on overnight heart rate variability and sleep apnea. *J Clin Endocrinol Metab.* août 2014;99(8):2925- 31.
310. Sherlock M, Ayuk J, Tomlinson JW, Toogood AA, Aragon-Alonso A, Sheppard MC, et al. Mortality in patients with pituitary disease. *Endocr Rev.* juin 2010;31(3):301- 42.
311. Maione L, Brue T, Beckers A, Delemer B, Petrossians P, Borson-Chazot F, et al. Changes in the management and comorbidities of acromegaly over three decades: the French Acromegaly Registry. *Eur J Endocrinol.* mai 2017;176(5):645- 55.
312. Costenaro F, Martin A, Horn RF, Czepielewski MA, Rodrigues TC. Role of ambulatory blood pressure monitoring in patients with acromegaly. *J Hypertens.* juill 2016;34(7):1357- 63.
313. Ikkos D, Luft R, Sjogren B. Body water and sodium in patients with acromegaly. *J Clin Invest.* juill 1954;33(7):989- 94.
314. Kamenicky P, Viengchareun S, Blanchard A, Meduri G, Zizzari P, Imbert-Teboul M, et al. Epithelial sodium channel is a key mediator of growth hormone-induced sodium retention in acromegaly. *Endocrinology.* juill 2008;149(7):3294- 305.
315. Kamenicky P, Blanchard A, Frank M, Salenave S, Letierce A, Azizi M, et al. Body fluid expansion in acromegaly is related to enhanced epithelial sodium channel (ENaC) activity. *J Clin Endocrinol Metab.* juill 2011;96(7):2127- 35.
316. Kamenický P, Mazziotti G, Lombès M, Giustina A, Chanson P. Growth hormone, insulin-like growth factor-1, and the kidney: pathophysiological and clinical implications. *Endocr Rev.* avr 2014;35(2):234- 81.
317. Gottdiener JS, Bednarz J, Devereux R, Gardin J, Klein A, Manning WJ, et al. American Society of Echocardiography recommendations for use of echocardiography in clinical trials. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr.* oct 2004;17(10):1086- 119.

318. dos Santos Silva CM, Gottlieb I, Volschan I, Kasuki L, Warszawski L, Balarini Lima GA, et al. Low Frequency of Cardiomyopathy Using Cardiac Magnetic Resonance Imaging in an Acromegaly Contemporary Cohort. *J Clin Endocrinol Metab.* déc 2015;100(12):4447- 55.
319. Gouya H, Vignaux O, Le Roux P, Chanson P, Bertherat J, Bertagna X, et al. Rapidly reversible myocardial edema in patients with acromegaly: assessment with ultrafast T2 mapping in a single-breath-hold MRI sequence. *AJR Am J Roentgenol.* juin 2008;190(6):1576- 82.
320. Akdeniz B, Gedik A, Turan O, Ozpelit E, Ikiz AO, Itil O, et al. Evaluation of left ventricular diastolic function according to new criteria and determinants in acromegaly. *Int Heart J.* 2012;53(5):299- 305.
321. Bihan H, Espinosa C, Valdes-Socin H, Salenave S, Young J, Levasseur S, et al. Long-term outcome of patients with acromegaly and congestive heart failure. *J Clin Endocrinol Metab.* nov 2004;89(11):5308- 13.
322. Maison P, Tropeano A-I, Macquin-Mavier I, Giustina A, Chanson P. Impact of somatostatin analogs on the heart in acromegaly: a metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab.* mai 2007;92(5):1743- 7.
323. Pereira AM, van Thiel SW, Lindner JR, Roelfsema F, van der Wall EE, Morreau H, et al. Increased prevalence of regurgitant valvular heart disease in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* janv 2004;89(1):71- 5.
324. van der Klaauw AA, Bax JJ, Roelfsema F, Bleeker GB, Holman ER, Corssmit EPM, et al. Uncontrolled acromegaly is associated with progressive mitral valvular regurgitation. *Growth Horm IGF Res Off J Growth Horm Res Soc Int IGF Res Soc.* avr 2006;16(2):101- 7.
325. Casini AF, Neto LV, Fontes R, França RF, Xavier SS, Gadelha MR. Aortic root ectasia in patients with acromegaly: experience at a single center. *Clin Endocrinol (Oxf).* oct 2011;75(4):495- 500.
326. Topaloglu O, Sayki Arslan M, Turak O, Ginis Z, Sahin M, Cebeci M, et al. Three noninvasive methods in the evaluation of subclinical cardiovascular disease in patients with acromegaly: epicardial fat thickness, aortic stiffness and serum cell adhesion molecules. *Clin Endocrinol (Oxf).* mai 2014;80(5):726- 34.
327. Cannavo S, Almoto B, Cavalli G, Squadrito S, Romanello G, Vigo MT, et al. Acromegaly and coronary disease: an integrated evaluation of conventional coronary risk factors and coronary calcifications detected by computed tomography. *J Clin Endocrinol Metab.* oct 2006;91(10):3766- 72.
328. Akutsu H, Kreutzer J, Wasmeier G, Ropers D, Rost C, Möhlig M, et al. Acromegaly per se does not increase the risk for coronary artery disease. *Eur J Endocrinol.* mai 2010;162(5):879- 86.
329. Lie JT. Pathology of the heart in acromegaly: anatomic findings in 27 autopsied patients. *Am Heart J.* juill 1980;100(1):41- 52.
330. Schöfl C, Petroff D, Tönjes A, Grussendorf M, Droste M, Stalla G, et al. Incidence of myocardial infarction and stroke in acromegaly patients: results from the German Acromegaly Registry. *Pituitary.* déc 2017;20(6):635- 42.
331. Künzler A, Farmand M. Typical changes in the viscerocranium in acromegaly. *J Cranio-Maxillo-fac Surg Off Publ Eur Assoc Cranio-Maxillo-fac Surg.* nov 1991;19(8):332- 40.
332. Kreitschmann-Andermahr I, Kohlmann J, Kleist B, Hirschfelder U, Buslei R, Buchfelder M, et al. Oro-dental pathologies in acromegaly. *Endocrine.* mai 2018;60(2):323- 8.

PNDS Acromégalie

333. Lee H-C, Kim M-K, Kim YH, Park H-P. Radiographic Predictors of Difficult Laryngoscopy in Acromegaly Patients. *J Neurosurg Anesthesiol.* janv 2019;31(1):50- 6.
334. Guo X, Meng T, Huang J, Wang X, Lian W, Deng K, et al. 3D Facial Analysis in Acromegaly: Gender-Specific Features and Clinical Correlations. *Front Endocrinol.* 2018;9:722.
335. Tornes K, Gilhuus-Moe O. Correction of jaw deformities subsequent to treatment of acromegaly. *Int J Oral Maxillofac Surg.* août 1986;15(4):446- 50.
336. Herrmann BL, Mortsch F, Berg C, Weischer T, Mohr C, Mann K. Acromegaly: a cross-sectional analysis of the oral and maxillofacial pathologies. *Exp Clin Endocrinol Diabetes Off J Ger Soc Endocrinol Ger Diabetes Assoc.* janv 2011;119(1):9- 14.
337. Capoglu I, Yilmaz AB, Unüvar N, Orbak R, Aksoy H, Yesilyurt H. Gingival enlargement in acromegaly. *Endocrine.* août 2002;18(3):207- 10.
338. Bascil S, Serinsoz H, Tutuncu NB. Acromegaly is protective for periodontal tissue - advanced chronic periodontitis is rare in acromegalics. *Bratisl Lek Listy.* 2014;115(9):588- 92.
339. Haase HR, Clarkson RW, Waters MJ, Bartold PM. Growth factor modulation of mitogenic responses and proteoglycan synthesis by human periodontal fibroblasts. *J Cell Physiol.* mars 1998;174(3):353- 61.
340. Kashyap RR, Babu GS, Shetty SR. Dental patient with acromegaly: a case report. *J Oral Sci.* mars 2011;53(1):133- 6.
341. Roumeau S, Thevenon J, Ouchchane L, Maqdasy S, Batisse-Lignier M, Duale C, et al. Assessment of oro-dental manifestations in a series of acromegalic patients, the AcroDent study. *Endocr Connect.* août 2020;9(8):824- 33.
342. Converse JM, Baker DC. Surgical correction of the facial deformities of acromegaly. *Ann Plast Surg.* nov 1978;1(6):612- 6.
343. Ousterhout DK, Penoff JH. Surgical treatment of facial deformity secondary to acromegaly. *Ann Plast Surg.* juill 1981;7(1):68- 74.
344. Jackson IT, Meland NB, Keller EE, Sather AH. Surgical correction of the acromegalic face. A one stage procedure with a team approach. *J Cranio-Maxillo-fac Surg Off Publ Eur Assoc Cranio-Maxillo-fac Surg.* janv 1989;17(1):2- 8.
345. Sharma G, Amin D, Shorafa M. Challenges in the management of late developing malocclusions in adulthood: A case report of acromegaly. *J Orthod.* déc 2019;46(4):349- 57.
346. Nakano H, Mishima K, Matsushita A, Suga H, Miyawaki Y, Mano T, et al. Orthognathic surgery in an acromegalic patient with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Breath Schlaf Atm.* mars 2013;17(1):29- 32.
347. Smith CB, Waite PD. Surgical management of obstructive sleep apnea in acromegaly with mandibular prognathism and macroglossia: a treatment dilemma. *J Oral Maxillofac Surg Off J Am Assoc Oral Maxillofac Surg.* janv 2012;70(1):207- 10.
348. Jenkins PJ, Sohaib SA, Akker S, Phillips RR, Spillane K, Wass JA, et al. The pathology of median neuropathy in acromegaly. *Ann Intern Med.* 1 août 2000;133(3):197- 201.
349. Wassenaar MJE, Biermasz NR, Bijsterbosch J, Pereira AM, Meulenbelt I, Smit JWA, et al. Arthropathy in long-term cured acromegaly is characterised by osteophytes without joint space narrowing: a comparison with generalised osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* févr 2011;70(2):320- 5.

PNDS Acromégalie

350. Claessen KMJA, Kloppenburg M, Kroon HM, Romijn JA, Pereira AM, Biermasz NR. Two phenotypes of arthropathy in long-term controlled acromegaly? A comparison between patients with and without joint space narrowing (JSN). *Growth Horm IGF Res Off J Growth Horm Res Soc Int IGF Res Soc.* oct 2013;23(5):159- 64.
351. Barkan AL. Acromegalic arthropathy. *Pituitary.* sept 2001;4(4):263- 4.
352. Karkucak M, Batmaz İ, Civan N, Kilinc F, Capkin E, Sariyildiz MA, et al. Ultrasonographic measurement of femoral cartilage thickness in acromegalic patients. *Clin Rheumatol.* janv 2015;34(1):157- 61.
353. Fatti LM, Cangiano B, Vitale G, Persani L, Mantovani G, Sala E, et al. Arthropathy in acromegaly: a questionnaire-based estimation of motor disability and its relation with quality of life and work productivity. *Pituitary.* oct 2019;22(5):552- 60.
354. Lioté F, Collange C, Horusitzky A. Manifestations rhumatologiques de l'acromégalie. 1997;164- 78.
355. Kropf LL, Madeira M, Vieira Neto L, Gadelha MR, de Farias MLF. Functional evaluation of the joints in acromegalic patients and associated factors. *Clin Rheumatol.* juill 2013;32(7):991- 8.
356. Mazziotti G, Gola M, Bianchi A, Porcelli T, Giampietro A, Cimino V, et al. Influence of diabetes mellitus on vertebral fractures in men with acromegaly. *Endocrine.* août 2011;40(1):102- 8.
357. Fechtenbaum J, Kolta S, Briot K, Roux C. Atlas des fractures et déformations vertébrales. Médecine Sciences Publications. Paris: Lavoisier; 2011.
358. Plard C, Hochman C, Hadjadj S, Le Goff B, Maugars Y, Cariou B, et al. Acromegaly is associated with vertebral deformations but not vertebral fractures: Results of a cross-sectional monocentric study. *Joint Bone Spine.* déc 2020;87(6):618- 24.
359. Bluestone R, Bywaters EG, Hartog M, Holt PJ, Hyde S. Acromegalic arthropathy. *Ann Rheum Dis.* mai 1971;30(3):243- 58.
360. Albarel F, Elaraki F, Delemer B. Daily life, needs and expectations of patients with acromegaly in France: An on-line survey. *Ann Endocrinol.* avr 2019;80(2):110- 6.
361. Scarpa R, De Brasi D, Pivonello R, Marzullo P, Manguso F, Sodano A, et al. Acromegalic axial arthropathy: a clinical case-control study. *J Clin Endocrinol Metab.* févr 2004;89(2):598- 603.
362. Wassenaar MJE, Biermasz NR, van Duinen N, van der Klaauw AA, Pereira AM, Roelfsema F, et al. High prevalence of arthropathy, according to the definitions of radiological and clinical osteoarthritis, in patients with long-term cure of acromegaly: a case-control study. *Eur J Endocrinol.* mars 2009;160(3):357- 65.
363. Chhang WH, Sharma BS, Dash RJ, Kak VK. Thoracic disc herniation in acromegaly. *Postgrad Med J.* juill 1989;65(765):491- 2.
364. Cheng CL, Chow SP. Lumbar disc protrusion in an acromegalic patient. *Spine.* janv 1990;15(1):50- 1.
365. Mikawa Y, Watanabe R, Nishishita Y. Cervical myelopathy in acromegaly. Report of a case. *Spine.* déc 1992;17(12):1542- 3.
366. Schmidt RF, Goldstein IM, Liu JK. Ossified ligamentum flavum causing spinal cord compression in a patient with acromegaly. *J Clin Neurosci Off J Neurosurg Soc Australas.* nov 2013;20(11):1599- 603.
367. Claessen KMJA, Ramautar SR, Pereira AM, Smit JWA, Roelfsema F, Romijn JA, et al. Progression of acromegalic arthropathy despite long-term

biochemical control: a prospective, radiological study. *Eur J Endocrinol.* août 2012;167(2):235- 44.

368. Pelsma ICM, Biermasz NR, van Furth WR, Pereira AM, Kroon HM, Kloppenburg M, et al. Progression of acromegalic arthropathy in long-term controlled acromegaly patients: 9 years of longitudinal follow-up. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 janv 2021;106(1):188- 200.

369. Biermasz NR, Wassenaar MJE, van der Klaauw AA, Pereira AM, Smit JWA, Roelfsema F, et al. Pretreatment insulin-like growth factor-I concentrations predict radiographic osteoarthritis in acromegalic patients with long-term cured disease. *J Clin Endocrinol Metab.* juill 2009;94(7):2374- 9.

370. Ugur K, Karatas A, Oz B, Artas H, Aydin S, Koca SS. Imaging of sacroiliac joints in patients with acromegaly. *Sci Rep.* 12 août 2019;9(1):11645.

371. Battista C, Chiodini I, Muscarella S, Guglielmi G, Mascia ML, Carnevale V, et al. Spinal volumetric trabecular bone mass in acromegalic patients: a longitudinal study. *Clin Endocrinol (Oxf).* mars 2009;70(3):378- 82.

372. Bima C, Chiloiro S, Mormando M, Piacentini S, Braccaccia E, Giampietro A, et al. Understanding the effect of acromegaly on the human skeleton. *Expert Rev Endocrinol Metab.* mai 2016;11(3):263- 70.

373. Mazziotti G, Lania AGA, Canalis E. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Bone disorders associated with acromegaly: mechanisms and treatment. *Eur J Endocrinol.* août 2019;181(2):R45- 56.

374. Vestergaard P, Mosekilde L. Fracture risk is decreased in acromegaly--a potential beneficial effect of growth hormone. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA.* févr 2004;15(2):155- 9.

375. Bonadonna S, Mazziotti G, Nuzzo M, Bianchi A, Fusco A, De Marinis L, et al. Increased prevalence of radiological spinal deformities in active acromegaly: a cross-sectional study in postmenopausal women. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res.* oct 2005;20(10):1837- 44.

376. Mazziotti G, Bianchi A, Porcelli T, Mormando M, Maffezzoni F, Cristiano A, et al. Vertebral fractures in patients with acromegaly: a 3-year prospective study. *J Clin Endocrinol Metab.* août 2013;98(8):3402- 10.

377. Genant HK, Wu CY, van Kuijk C, Nevitt MC. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res.* sept 1993;8(9):1137- 48.

378. Genant HK, Jergas M, Palermo L, Nevitt M, Valentin RS, Black D, et al. Comparison of semiquantitative visual and quantitative morphometric assessment of prevalent and incident vertebral fractures in osteoporosis The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res.* juill 1996;11(7):984- 96.

379. Grados F, Fechtenbaum J, Flipon E, Kolta S, Roux C, Fardellone P. Radiographic methods for evaluating osteoporotic vertebral fractures. *Joint Bone Spine.* mai 2009;76(3):241- 7.

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

381. Mabillet JP, Duchat A et al. Etude radiologique de l'atteinte ostéo-articulaire de l'acromégalie. *Rev Franç Endoc Clin.* 1983;(24):303- 12.

382. Sanfélix-Genovés J, Arana E, Sanfélix-Gimeno G, Peiró S, Graells-Ferrer M, Vega-Martínez M. Agreement between semi-automatic radiographic morphometry and Genant semi-quantitative method in the assessment of vertebral fractures.

Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA. août 2012;23(8):2129- 34.

383. Ferrar L, Jiang G, Armbrrecht G, Reid DM, Roux C, Glüer CC, et al. Is short vertebral height always an osteoporotic fracture? The Osteoporosis and Ultrasound Study (OPUS). Bone. juill 2007;41(1):5- 12.

384. Claessen KMJA, Kroon HM, Pereira AM, Appelman-Dijkstra NM, Verstegen MJ, Kloppenburg M, et al. Progression of vertebral fractures despite long-term biochemical control of acromegaly: a prospective follow-up study. J Clin Endocrinol Metab. déc 2013;98(12):4808- 15.

385. Anthony JR, Ioachimescu AG. Acromegaly and bone disease. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. déc 2014;21(6):476- 82.

386. Abouaf L, Vighetto A, Lebas M. Exploration neuro-ophtalmologique d'un adénome hypophysaire non fonctionnel. MCED [Internet]. août 2015;77. Disponible sur: <https://www.mced.fr/archives/mced/77.html>

387. Kerrison JB, Lynn MJ, Baer CA, Newman SA, Biousse V, Newman NJ. Stages of improvement in visual fields after pituitary tumor resection. Am J Ophthalmol. déc 2000;130(6):813- 20.

388. Vié A-L, Raverot G. Modern neuro-ophtalmological evaluation of patients with pituitary disorders. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. avr 2019;33(2):101279.

389. Araujo-Castro M, Berrocal VR, Pascual-Corrales E. Pituitary tumors: epidemiology and clinical presentation spectrum. Horm Athens Greece. juin 2020;19(2):145- 55.

390. Moon J-S, Shin SY. Segmented retinal layer analysis of chiasmal compressive optic neuropathy in pituitary adenoma patients. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol. févr 2020;258(2):419- 25.

391. Barzaghi LR, Medone M, Losa M, Bianchi S, Giovannelli M, Mortini P. Prognostic factors of visual field improvement after trans-sphenoidal approach for pituitary macroadenomas: review of the literature and analysis by quantitative method. Neurosurg Rev. juill 2012;35(3):369- 78; discussion 378-379.

392. Monteiro MLR, Zambon BK, Cunha LP. Predictive factors for the development of visual loss in patients with pituitary macroadenomas and for visual recovery after optic pathway decompression. Can J Ophthalmol J Can Ophtalmol. août 2010;45(4):404- 8.

393. Cohen AR, Cooper PR, Kupersmith MJ, Flamm ES, Ransohoff J. Visual recovery after transsphenoidal removal of pituitary adenomas. Neurosurgery. sept 1985;17(3):446- 52.

394. Gnanalingham KK, Bhattacharjee S, Pennington R, Ng J, Mendoza N. The time course of visual field recovery following transphenoidal surgery for pituitary adenomas: predictive factors for a good outcome. J Neurol Neurosurg Psychiatry. mars 2005;76(3):415- 9.

395. Parmar DN, Sofat A, Bowman R, Bartlett JR, Holder GE. Visual prognostic value of the pattern electroretinogram in chiasmal compression. Br J Ophthalmol. sept 2000;84(9):1024- 6.

396. Danesh-Meyer HV, Carroll SC, Foroozan R, Savino PJ, Fan J, Jiang Y, et al. Relationship between retinal nerve fiber layer and visual field sensitivity as measured by optical coherence tomography in chiasmal compression. Invest Ophthalmol Vis Sci. nov 2006;47(11):4827- 35.

397. Jacob M, Raverot G, Jouanneau E, Borson-Chazot F, Perrin G, Rabilloud M, et al. Predicting visual outcome after treatment of pituitary adenomas with optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol.* janv 2009;147(1):64-70.e2.
398. Ohkubo S, Higashide T, Takeda H, Murotani E, Hayashi Y, Sugiyama K. Relationship between macular ganglion cell complex parameters and visual field parameters after tumor resection in chiasmal compression. *Jpn J Ophthalmol.* janv 2012;56(1):68- 75.
399. Yazgan S, Arpaci D, Celik HU, Isik I. Evaluation of macular and peripapillary choroidal thickness, macular volume and retinal nerve fiber layer in acromegaly patients. *Int Ophthalmol.* avr 2018;38(2):617- 25.
400. Sen E, Tutuncu Y, Elgin U, Balikoglu-Yilmaz M, Berker D, Aksakal FN, et al. Comparing acromegalic patients to healthy controls with respect to intraocular pressure, central corneal thickness, and optic disc topography findings. *Indian J Ophthalmol.* août 2014;62(8):841- 5.
401. Ituarte EA, Petrini J, Hershman JM. Acromegaly and colon cancer. *Ann Intern Med.* nov 1984;101(5):627- 8.
402. Brunner JE, Johnson CC, Zafar S, Peterson EL, Brunner JF, Mellinger RC. Colon cancer and polyps in acromegaly: increased risk associated with family history of colon cancer. *Clin Endocrinol (Oxf).* janv 1990;32(1):65- 71.
403. Jenkins PJ, Fairclough PD, Richards T, Lowe DG, Monson J, Grossman A, et al. Acromegaly, colonic polyps and carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf).* juill 1997;47(1):17- 22.
404. Terzolo M, Reimondo G, Gasperi M, Cozzi R, Pivonello R, Vitale G, et al. Colonoscopic screening and follow-up in patients with acromegaly: a multicenter study in Italy. *J Clin Endocrinol Metab.* janv 2005;90(1):84- 90.
405. Matano Y, Okada T, Suzuki A, Yoneda T, Takeda Y, Mabuchi H. Risk of colorectal neoplasm in patients with acromegaly and its relationship with serum growth hormone levels. *Am J Gastroenterol.* mai 2005;100(5):1154- 60.
406. Kurimoto M, Fukuda I, Hizuka N, Takano K. The prevalence of benign and malignant tumors in patients with acromegaly at a single institute. *Endocr J.* mars 2008;55(1):67- 71.
407. Renehan AG, Bhaskar P, Painter JE, O'Dwyer ST, Haboubi N, Varma J, et al. The prevalence and characteristics of colorectal neoplasia in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* sept 2000;85(9):3417- 24.
408. Orme SM, McNally RJ, Cartwright RA, Belchetz PE. Mortality and cancer incidence in acromegaly: a retrospective cohort study. United Kingdom Acromegaly Study Group. *J Clin Endocrinol Metab.* août 1998;83(8):2730- 4.
409. Terzolo M, Reimondo G, Berchiolla P, Ferrante E, Malchiodi E, De Marinis L, et al. Acromegaly is associated with increased cancer risk: a survey in Italy. *Endocr Relat Cancer.* sept 2017;24(9):495- 504.
410. Dal J, Leisner MZ, Hermansen K, Farkas DK, Bengtzen M, Kistorp C, et al. Cancer Incidence in Patients With Acromegaly: A Cohort Study and Meta-Analysis of the Literature. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 juin 2018;103(6):2182- 8.
411. Rokkas T, Pistiolas D, Sechopoulos P, Margantinis G, Koukoulis G. Risk of colorectal neoplasm in patients with acromegaly: a meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 14 juin 2008;14(22):3484- 9.
412. Doubeni CA, Corley DA, Quinn VP, Jensen CD, Zauber AG, Goodman M, et al. Effectiveness of screening colonoscopy in reducing the risk of death from right and left colon cancer: a large community-based study. *Gut.* févr 2018;67(2):291- 8.

413. Jenkins PJ, Besser M. Clinical perspective: acromegaly and cancer: a problem. *J Clin Endocrinol Metab.* juill 2001;86(7):2935- 41.
414. Bex M, Abs R, T'Sjoen G, Mockel J, Velkeniers B, Muermans K, et al. AcroBel--the Belgian registry on acromegaly: a survey of the « real-life » outcome in 418 acromegalic subjects. *Eur J Endocrinol.* oct 2007;157(4):399- 409.
415. Woodmansee WW, Gordon MB, Molitch ME, Ioachimescu AG, Carver DW, Mirakhor B, et al. Screening for comorbid conditions in patients enrolled in the SODA registry: a 2-year observational analysis. *Endocrine.* juill 2018;61(1):105- 17.
416. Lois K, Bukowczan J, Perros P, Jones S, Gunn M, James RA. The role of colonoscopic screening in acromegaly revisited: review of current literature and practice guidelines. *Pituitary.* août 2015;18(4):568- 74.
417. Dworakowska D, Gueorguiev M, Kelly P, Monson JP, Besser GM, Chew SL, et al. Repeated colonoscopic screening of patients with acromegaly: 15-year experience identifies those at risk of new colonic neoplasia and allows for effective screening guidelines. *Eur J Endocrinol.* juill 2010;163(1):21- 8.
418. Rex DK, Johnson DA, Anderson JC, Schoenfeld PS, Burke CA, Inadomi JM, et al. American College of Gastroenterology guidelines for colorectal cancer screening 2009 [corrected]. *Am J Gastroenterol.* mars 2009;104(3):739- 50.
419. Cats A, Dullaart RP, Kleibeuker JH, Kuipers F, Sluiter WJ, Hardonk MJ, et al. Increased epithelial cell proliferation in the colon of patients with acromegaly. *Cancer Res.* 1 févr 1996;56(3):523- 6.
420. Renehan AG, Painter JE, Bell GD, Rowland RS, O'Dwyer ST, Shalet SM. Determination of large bowel length and loop complexity in patients with acromegaly undergoing screening colonoscopy. *Clin Endocrinol (Oxf).* mars 2005;62(3):323- 30.
421. Wassenaar MJE, Cazemier M, Biermasz NR, Pereira AM, Roelfsema F, Smit JWA, et al. Acromegaly is associated with an increased prevalence of colonic diverticula: a case-control study. *J Clin Endocrinol Metab.* mai 2010;95(5):2073- 9.
422. Iwamuro M, Yasuda M, Hasegawa K, Fujisawa S, Ogura-Ochi K, Sugihara Y, et al. Colonoscopy examination requires a longer time in patients with acromegaly than in other individuals. *Endocr J.* 26 févr 2018;65(2):151- 7.
423. Caglar E, Hatipoglu E, Atasoy D, Niyazoglu M, Çağlar AS, Tuncer M, et al. LONGER CECUM INSERTION TIME AND MORE INADEQUATE COLONIC PREPARATION IN PATIENTS WITH ACROMEGALY: IS A DIFFERENT COLONOSCOPY PREPARATION NEEDED? *Acta Endocrinol Buchar Rom* 2005. mars 2017;13(1):60- 4.
424. Veysey MJ, Thomas LA, Mallet AI, Jenkins PJ, Besser GM, Wass JA, et al. Prolonged large bowel transit increases serum deoxycholic acid: a risk factor for octreotide induced gallstones. *Gut.* mai 1999;44(5):675- 81.
425. Resmini E, Parodi A, Savarino V, Greco A, Rebora A, Minuto F, et al. Evidence of prolonged orocecal transit time and small intestinal bacterial overgrowth in acromegalic patients. *J Clin Endocrinol Metab.* juin 2007;92(6):2119- 24.
426. Feenstra J, van Aken MO, de Herder WW, Feelders RA, van der Lely AJ. Drug-induced hepatitis in an acromegalic patient during combined treatment with pegvisomant and octreotide long-acting repeatable attributed to the use of pegvisomant. *Eur J Endocrinol.* juin 2006;154(6):805- 6.
427. Freda PU. Somatostatin analogs in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* juill 2002;87(7):3013- 8.

428. Lacroix A, Gu F, Gallardo W, Pivonello R, Yu Y, Witek P, et al. Efficacy and safety of once-monthly pasireotide in Cushing's disease: a 12 month clinical trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* janv 2018;6(1):17- 26.
429. Montini M, Gianola D, Pagani MD, Pedroncelli A, Caldara R, Gherardi F, et al. Cholelithiasis and acromegaly: therapeutic strategies. *Clin Endocrinol (Oxf).* mars 1994;40(3):401- 6.
430. Brighi N, Panzuto F, Modica R, Gelsomino F, Albertelli M, Pusceddu S, et al. Biliary Stone Disease in Patients with Neuroendocrine Tumors Treated with Somatostatin Analogs: A Multicenter Study. *The Oncologist.* mars 2020;25(3):259- 65.
431. Paisley AN, Roberts ME, Trainer PJ. Withdrawal of somatostatin analogue therapy in patients with acromegaly is associated with an increased risk of acute biliary problems. *Clin Endocrinol (Oxf).* mai 2007;66(5):723- 6.
432. Ben-Shlomo A, Melmed S. Acromegaly. *Endocrinol Metab Clin North Am.* mars 2008;37(1):101- 22, viii.
433. Castinetti F, Saveanu A, Morange I, Brue T. Lanreotide for the treatment of acromegaly. *Adv Ther.* juin 2009;26(6):600- 12.
434. Lamarca A, McCallum L, Nuttall C, Barriuso J, Backen A, Frizziero M, et al. Somatostatin analogue-induced pancreatic exocrine insufficiency in patients with neuroendocrine tumors: results of a prospective observational study. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* juill 2018;12(7):723- 31.
435. Melmed S. Medical progress: Acromegaly. *N Engl J Med.* 14 déc 2006;355(24):2558- 73.
436. Webster J. A comparative review of the tolerability profiles of dopamine agonists in the treatment of hyperprolactinaemia and inhibition of lactation. *Drug Saf.* avr 1996;14(4):228- 38.
437. Alexopoulou O, Bex M, Kamenicky P, Mvoula AB, Chanson P, Maiter D. Prevalence and risk factors of impaired glucose tolerance and diabetes mellitus at diagnosis of acromegaly: a study in 148 patients. *Pituitary.* févr 2014;17(1):81- 9.
438. Ferràu F, Albani A, Ciresi A, Giordano C, Cannavò S. Diabetes Secondary to Acromegaly: Physiopathology, Clinical Features and Effects of Treatment. *Front Endocrinol.* 2018;9:358.
439. Vialon M, Grunenwald S, Mouly C, Vezzosi D, Bennet A, Gourdy P, et al. Gestational diabetes and acromegaly: Single-centre experience of 14 pregnancies. *Clin Endocrinol (Oxf).* déc 2019;91(6):805- 9.
440. Lunetta M, Di Mauro M, Le Moli R, Nicoletti F. Effects of octreotide on glycaemic control, glucose disposal, hepatic glucose production and counterregulatory hormones secretion in type 1 and type 2 insulin treated diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract.* nov 1997;38(2):81- 9.
441. Reznik Y, Bertherat J, Borson-Chazot F, Brue T, Chanson P, Cortet-Rudelli C, et al. Management of hyperglycaemia in Cushing's disease: experts' proposals on the use of pasireotide. *Diabetes Metab.* févr 2013;39(1):34- 41.
442. Reda E, Hassaneen S, El-Abhar HS. Novel Trajectories of Bromocriptine Antidiabetic Action: Leptin-IL-6/ JAK2/p-STAT3/SOCS3, p-IR/p-AKT/GLUT4, PPAR- γ /Adiponectin, Nrf2/PARP-1, and GLP-1. *Front Pharmacol.* 2018;9:771.
443. Koutsou-Tassopoulou A, Papapostoli-Sklavounou I, Krawczyk M, Friesenhahn-Ochs B, Weber SN, Lammert F, et al. Hepatic steatosis in patients with acromegaly. *Endocrinol Diabetes Metab.* oct 2019;2(4):e00090.
444. Clemmons DR. Roles of insulin-like growth factor-I and growth hormone in mediating insulin resistance in acromegaly. *Pituitary.* 2002;5(3):181- 3.

445. Ciresi A, Amato MC, Pivonello R, Nazzari E, Grasso LF, Minuto F, et al. The metabolic profile in active acromegaly is gender-specific. *J Clin Endocrinol Metab.* janv 2013;98(1):E51-59.
446. Wright AD, Hill DM, Lowy C, Fraser TR. Mortality in acromegaly. *Q J Med.* janv 1970;39(153):1- 16.
447. Rajasoorya C, Holdaway IM, Wrightson P, Scott DJ, Ibbertson HK. Determinants of clinical outcome and survival in acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf).* juill 1994;41(1):95- 102.
448. Pollak M. Insulin and insulin-like growth factor signalling in neoplasia. *Nat Rev Cancer.* déc 2008;8(12):915- 28.
449. Renehan AG, Zwahlen M, Minder C, O'Dwyer ST, Shalet SM, Egger M. Insulin-like growth factor (IGF)-I, IGF binding protein-3, and cancer risk: systematic review and meta-regression analysis. *Lancet Lond Engl.* 24 avr 2004;363(9418):1346- 53.
450. Boguszewski CL, Ayuk J. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Acromegaly and cancer: an old debate revisited. *Eur J Endocrinol.* oct 2016;175(4):R147-156.
451. Klein I, Parveen G, Gavaler JS, Vanthiel DH. Colonic polyps in patients with acromegaly. *Ann Intern Med.* juill 1982;97(1):27- 30.
452. Klein I. Acromegaly and cancer. *Ann Intern Med.* nov 1984;101(5):706- 7.
453. Parolin M, Dassie F, Russo L, Mazzocut S, Ferrata M, De Carlo E, et al. Guidelines versus real life practice: the case of colonoscopy in acromegaly. *Pituitary.* févr 2018;21(1):16- 24.
454. Bogazzi F, Cosci C, Sardella C, Costa A, Manetti L, Gasperi M, et al. Identification of acromegalic patients at risk of developing colonic adenomas. *J Clin Endocrinol Metab.* avr 2006;91(4):1351- 6.
455. Jenkins PJ, Frajese V, Jones AM, Camacho-Hubner C, Lowe DG, Fairclough PD, et al. Insulin-like growth factor I and the development of colorectal neoplasia in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* sept 2000;85(9):3218- 21.
456. Delhougne B, Deneux C, Abs R, Chanson P, Fierens H, Laurent-Puig P, et al. The prevalence of colonic polyps in acromegaly: a colonoscopic and pathological study in 103 patients. *J Clin Endocrinol Metab.* nov 1995;80(11):3223- 6.
457. Wynter CVA, Walsh MD, Higuchi T, Leggett BA, Young J, Jass JR. Methylation patterns define two types of hyperplastic polyp associated with colorectal cancer. *Gut.* avr 2004;53(4):573- 80.
458. Balkany C, Cushing GW. An association between acromegaly and thyroid carcinoma. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc.* févr 1995;5(1):47- 50.
459. Siegel G, Tomer Y. Is there an association between acromegaly and thyroid carcinoma? A critical review of the literature. *Endocr Res.* 2005;31(1):51- 8.
460. Onoda N, Ohmura E, Tsushima T, Ohba Y, Emoto N, Isozaki O, et al. Autocrine role of insulin-like growth factor (IGF)-I in a human thyroid cancer cell line. *Eur J Cancer Oxf Engl.* 1992;28A(11):1904- 9.
461. Lewiński A, Marcinkowska M. Acromegaly and the thyroid gland. *Thyroid Res.* 22 juin 2015;8(Suppl 1):A20.
462. Cheung NW, Boyages SC. The thyroid gland in acromegaly: an ultrasonographic study. *Clin Endocrinol (Oxf).* mai 1997;46(5):545- 9.
463. Reverter JL, Fajardo C, Resmini E, Salinas I, Mora M, Llatjós M, et al. Benign and malignant nodular thyroid disease in acromegaly. Is a routine thyroid ultrasound evaluation advisable? *PloS One.* 2014;9(8):e104174.

464. Wolinski K, Czarnywojtek A, Ruchala M. Risk of thyroid nodular disease and thyroid cancer in patients with acromegaly--meta-analysis and systematic review. *PLoS One*. 2014;9(2):e88787.
465. Dogan S, Atmaca A, Dagdelen S, Erbas B, Erbas T. Evaluation of thyroid diseases and differentiated thyroid cancer in acromegalic patients. *Endocrine*. févr 2014;45(1):114- 21.
466. Marzullo P, Cuocolo A, Ferone D, Pivonello R, Salvatore M, Lombardi G, et al. Cardiac effect of thyrotoxicosis in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. avr 2000;85(4):1426- 32.
467. Gasperi M, Martino E, Manetti L, Arosio M, Porretti S, Faglia G, et al. Prevalence of thyroid diseases in patients with acromegaly: results of an Italian multi-center study. *J Endocrinol Invest*. mars 2002;25(3):240- 5.
468. Gullu BE, Celik O, Gazioglu N, Kadioglu P. Thyroid cancer is the most common cancer associated with acromegaly. *Pituitary*. sept 2010;13(3):242- 8.
469. Dąbrowska AM, Tarach JS, Kurowska M, Nowakowski A. Thyroid diseases in patients with acromegaly. *Arch Med Sci AMS*. 29 août 2014;10(4):837- 45.
470. Gul N, Soyluk O, Dogansen SC, Kurtulmus N, Yarman S. Disease Activity May Not Affect the Prognosis of Coexisting Thyroid Cancer in Acromegalic Patients. *Exp Clin Endocrinol Diabetes Off J Ger Soc Endocrinol Ger Diabetes Assoc*. sept 2020;128(9):567- 72.
471. Bolanowski M, Ruchała M, Zgliczyński W, Kos-Kudła B, Hubalewska-Dydejczyk A, Lewiński A. Diagnostics and treatment of acromegaly - updated recommendations of the Polish Society of Endocrinology. *Endokrynol Pol*. 2019;70(1):2- 18.
472. Russ G, Bonnema SJ, Erdogan MF, Durante C, Ngu R, Leenhardt L. European Thyroid Association Guidelines for Ultrasound Malignancy Risk Stratification of Thyroid Nodules in Adults: The EU-TIRADS. *Eur Thyroid J*. sept 2017;6(5):225- 37.
473. Andrioli M, Scacchi M, Carzaniga C, Vitale G, Moro M, Poggi L, et al. Thyroid nodules in acromegaly: The role of elastography. *J Ultrasound*. sept 2010;13(3):90- 7.
474. Theoharis CGA, Schofield KM, Hammers L, Udelsman R, Chhieng DC. The Bethesda thyroid fine-needle aspiration classification system: year 1 at an academic institution. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc*. nov 2009;19(11):1215- 23.
475. Popovic V, Damjanovic S, Micic D, Nesovic M, Djurovic M, Petakov M, et al. Increased incidence of neoplasia in patients with pituitary adenomas. The Pituitary Study Group. *Clin Endocrinol (Oxf)*. oct 1998;49(4):441- 5.
476. Wolinski K, Stangierski A, Dyrda K, Nowicka K, Pelka M, Iqbal A, et al. Risk of malignant neoplasms in acromegaly: a case-control study. *J Endocrinol Invest*. mars 2017;40(3):319- 22.
477. Nabarro JD. Acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)*. avr 1987;26(4):481- 512.
478. Petroff D, Tönjes A, Grussendorf M, Droste M, Dimopoulou C, Stalla G, et al. The Incidence of Cancer Among Acromegaly Patients: Results From the German Acromegaly Registry. *J Clin Endocrinol Metab*. oct 2015;100(10):3894- 902.
479. Baris D, Gridley G, Ron E, Weiderpass E, Mellekjær L, Ekblom A, et al. Acromegaly and cancer risk: a cohort study in Sweden and Denmark. *Cancer Causes Control CCC*. juin 2002;13(5):395- 400.

480. Kauppinen-Mäkelin R, Sane T, Välimäki MJ, Markkanen H, Niskanen L, Ebeling T, et al. Increased cancer incidence in acromegaly--a nationwide survey. *Clin Endocrinol (Oxf)*. févr 2010;72(2):278- 9.
481. Watts EL, Goldacre R, Key TJ, Allen NE, Travis RC, Perez-Cornago A. Hormone-related diseases and prostate cancer: An English national record linkage study. *Int J Cancer*. 1 août 2020;147(3):803- 10.
482. Sibeoni J, Manolios E, Verneuil L, Chanson P, Revah-Levy A. Patients' perspectives on acromegaly diagnostic delay: a qualitative study. *Eur J Endocrinol*. 1 juin 2019;180(6):339- 52.
483. Imran SA, Tiemensma J, Kaiser SM, Vallis M, Doucette S, Abidi E, et al. Morphometric changes correlate with poor psychological outcomes in patients with acromegaly. *Eur J Endocrinol*. janv 2016;174(1):41- 50.
484. Gatto F, Campana C, Cocchiara F, Corica G, Albertelli M, Boschetti M, et al. Current perspectives on the impact of clinical disease and biochemical control on comorbidities and quality of life in acromegaly. *Rev Endocr Metab Disord*. sept 2019;20(3):365- 81.
485. Crespo I, Valassi E, Webb SM. Update on quality of life in patients with acromegaly. *Pituitary*. févr 2017;20(1):185- 8.
486. Kyriakakis N, Lynch J, Gilbey SG, Webb SM, Murray RD. Impaired quality of life in patients with treated acromegaly despite long-term biochemically stable disease: Results from a 5-years prospective study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. juin 2017;86(6):806- 15.
487. Pension d'invalidité sécurité sociale [Internet]. Disponible sur: <https://www.service-public.fr/particuliers/vosdroits/F672>
488. La Maison Départementale des Personnes Handicapées ou MDPH [Internet]. Disponible sur: <http://www.mdpf.fr/>
489. Pelissolo A. Anxiété sociale chez les personnes de très grande taille. *J Thérapie Comport Cogn*. juin 2008;18(2):49- 52.
490. Daly AF, Tichomirowa MA, Petrossians P, Heliövaara E, Jaffrain-Rea M-L, Barlier A, et al. Clinical characteristics and therapeutic responses in patients with germ-line AIP mutations and pituitary adenomas: an international collaborative study. *J Clin Endocrinol Metab*. nov 2010;95(11):E373-383.
491. Bertherat J, Horvath A, Groussin L, Grabar S, Boikos S, Cazabat L, et al. Mutations in regulatory subunit type 1A of cyclic adenosine 5'-monophosphate-dependent protein kinase (PRKAR1A): phenotype analysis in 353 patients and 80 different genotypes. *J Clin Endocrinol Metab*. juin 2009;94(6):2085- 91.
492. Cazabat L, Libè R, Perlemoine K, René-Corail F, Burnichon N, Gimenez-Roqueplo A-P, et al. Germline inactivating mutations of the aryl hydrocarbon receptor-interacting protein gene in a large cohort of sporadic acromegaly: mutations are found in a subset of young patients with macroadenomas. *Eur J Endocrinol*. juill 2007;157(1):1- 8.
493. Akirov A, Asa SL, Amer L, Shimon I, Ezzat S. The Clinicopathological Spectrum of Acromegaly. *J Clin Med*. 13 nov 2019;8(11).
494. Nagata Y, Inoshita N, Fukuhara N, Yamaguchi-Okada M, Nishioka H, Iwata T, et al. Growth hormone-producing pituitary adenomas in childhood and young adulthood: clinical features and outcomes. *Pituitary*. févr 2018;21(1):1- 9.
495. Delemer B. MEN1 and pituitary adenomas. *Ann Endocrinol*. avr 2012;73(2):59- 61.
496. Espiard S, Vantyghem M-C, Assié G, Cardot-Bauters C, Raverot G, Brucker-Davis F, et al. Frequency and Incidence of Carney Complex Manifestations:

PNDS Acromégalie

A Prospective Multicenter Study With a Three-Year Follow-Up. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 mars 2020;105(3).

497. Boikos SA, Stratakis CA. Pituitary pathology in patients with Carney Complex: growth-hormone producing hyperplasia or tumors and their association with other abnormalities. *Pituitary.* 2006;9(3):203- 9.

498. Cazabat L, Bouligand J, Salenave S, Bernier M, Gaillard S, Parker F, et al. Germline AIP mutations in apparently sporadic pituitary adenomas: prevalence in a prospective single-center cohort of 443 patients. *J Clin Endocrinol Metab.* avr 2012;97(4):E663-670.

499. Pack SD, Kirschner LS, Pak E, Zhuang Z, Carney JA, Stratakis CA. Genetic and histologic studies of somatomammotropic pituitary tumors in patients with the « complex of spotty skin pigmentation, myxomas, endocrine overactivity and schwannomas » (Carney complex). *J Clin Endocrinol Metab.* oct 2000;85(10):3860- 5.

500. Hannah-Shmouni F, Trivellin G, Stratakis CA. Genetics of gigantism and acromegaly. *Growth Horm IGF Res Off J Growth Horm Res Soc Int IGF Res Soc.* déc 2016;30- 31:37- 41.

501. Dumitrescu CE, Collins MT. McCune-Albright syndrome. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. déc 2008 [cité 29 juill 2021];3(1). Disponible sur: <https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/1750-1172-3-12>

502. Salenave S, Boyce AM, Collins MT, Chanson P. Acromegaly and McCune-Albright syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* juin 2014;99(6):1955- 69.

503. Lonser RR, Mehta GU, Kindzelski BA, Ray-Chaudhury A, Vortmeyer AO, Dickerman R, et al. Surgical Management of Carney Complex-Associated Pituitary Pathology. *Neurosurgery.* 1 mai 2017;80(5):780- 6.

504. Daly AF, Rostomyan L, Betea D, Bonneville J-F, Villa C, Pellegata NS, et al. AIP-mutated acromegaly resistant to first-generation somatostatin analogs: long-term control with pasireotide LAR in two patients. *Endocr Connect.* avr 2019;8(4):367- 77.

505. Personnier C, Cazabat L, Bertherat J, Gaillard S, Souberbielle J-C, Habrand JL, et al. Clinical features and treatment of pediatric somatotropinoma: case study of an aggressive tumor due to a new AIP mutation and extensive literature review. *Horm Res Paediatr.* 2011;75(6):392- 402.

506. Dutta P, Reddy KS, Rai A, Madugundu AK, Solanki HS, Bhansali A, et al. Surgery, Octreotide, Temozolomide, Bevacizumab, Radiotherapy, and Pegvisomant Treatment of an AIP Mutation-Positive Child. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 août 2019;104(8):3539- 44.

507. Galland F, Kamenicky P, Affres H, Reznik Y, Pontvert D, Le Bouc Y, et al. McCune-Albright Syndrome and Acromegaly: Effects of Hypothalamopituitary Radiotherapy and/or Pegvisomant in Somatostatin Analog-Resistant Patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 déc 2006;91(12):4957- 61.

508. Raverot G, Burman P, McCormack A, Heaney A, Petersenn S, Popovic V, et al. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the management of aggressive pituitary tumours and carcinomas. *Eur J Endocrinol.* janv 2018;178(1):G1- 24.

509. Trouillas J, Roy P, Sturm N, Dantony E, Cortet-Rudelli C, Viennet G, et al. A new prognostic clinicopathological classification of pituitary adenomas: a multicentric case-control study of 410 patients with 8 years post-operative follow-up. *Acta Neuropathol (Berl).* juill 2013;126(1):123- 35.

510. Raverot G, Dantony E, Beauvy J, Vasiljevic A, Mikolasek S, Borson-Chazot F, et al. Risk of Recurrence in Pituitary Neuroendocrine Tumors: A Prospective Study

Using a Five-Tiered Classification. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 sept 2017;102(9):3368- 74.

511. Larkin S, Reddy R, Karavitaki N, Cudlip S, Wass J, Ansorge O. Granulation pattern, but not GSP or GHR mutation, is associated with clinical characteristics in somatostatin-naïve patients with somatotroph adenomas. *Eur J Endocrinol.* avr 2013;168(4):491- 9.

512. Kiseljak-Vassiliades K, Carlson NE, Borges MT, Kleinschmidt-DeMasters BK, Lillehei KO, Kerr JM, et al. Growth hormone tumor histological subtypes predict response to surgical and medical therapy. *Endocrine.* mai 2015;49(1):231- 41.

513. Mete O, Gomez-Hernandez K, Kucharczyk W, Ridout R, Zadeh G, Gentili F, et al. Silent subtype 3 pituitary adenomas are not always silent and represent poorly differentiated monomorphous plurihormonal Pit-1 lineage adenomas. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc.* févr 2016;29(2):131- 42.

514. Chinezu L, Vasiljevic A, Trouillas J, Lapoirie M, Jouanneau E, Raverot G. Silent somatotroph tumour revisited from a study of 80 patients with and without acromegaly and a review of the literature. *Eur J Endocrinol.* févr 2017;176(2):195- 201.

515. Losa M, Bogazzi F, Cannavo S, Ceccato F, Curtò L, De Marinis L, et al. Temozolomide therapy in patients with aggressive pituitary adenomas or carcinomas. *J Neurooncol.* févr 2016;126(3):519- 25.

516. McCormack A, Dekkers OM, Petersenn S, Popovic V, Trouillas J, Raverot G, et al. Treatment of aggressive pituitary tumours and carcinomas: results of a European Society of Endocrinology (ESE) survey 2016. *Eur J Endocrinol.* mars 2018;178(3):265- 76.

517. Santos-Pinheiro F, Penas-Prado M, Kamiya-Matsuoka C, Waguespack SG, Mahajan A, Brown PD, et al. Treatment and long-term outcomes in pituitary carcinoma: a cohort study. *Eur J Endocrinol.* oct 2019;181(4):397- 407.

518. Miermeister CP, Petersenn S, Buchfelder M, Fahlbusch R, Lüdecke DK, Hölsken A, et al. Histological criteria for atypical pituitary adenomas - data from the German pituitary adenoma registry suggests modifications. *Acta Neuropathol Commun.* 19 août 2015;3:50.

519. Lim S, Shahinian H, Maya MM, Yong W, Heaney AP. Temozolomide: a novel treatment for pituitary carcinoma. *Lancet Oncol.* juin 2006;7(6):518- 20.

520. Ilie MD, Lasolle H, Raverot G. Emerging and Novel Treatments for Pituitary Tumors. *J Clin Med.* 25 juill 2019;8(8).

521. Lin AL, Jonsson P, Tabar V, Yang TJ, Cuaron J, Beal K, et al. Marked Response of a Hypermutated ACTH-Secreting Pituitary Carcinoma to Ipilimumab and Nivolumab. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 oct 2018;103(10):3925- 30.

522. Chanson P, Vialon M, Caron P. An update on clinical care for pregnant women with acromegaly. *Expert Rev Endocrinol Metab.* mars 2019;14(2):85- 96.

523. Grynberg M, Salenave S, Young J, Chanson P. Female gonadal function before and after treatment of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* oct 2010;95(10):4518- 25.

524. Dogansen SC, Tanrikulu S, Yalin GY, Yarman S. Female gonadal functions and ovarian reserve in patients with acromegaly: experience from a single tertiary center. *Endocrine.* avr 2018;60(1):167- 74.

525. Abucham J, Bronstein MD, Dias ML. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Acromegaly and pregnancy: a contemporary review. *Eur J Endocrinol.* juill 2017;177(1):R1- 12.

526. Caron P, Broussaud S, Bertherat J, Borson-Chazot F, Brue T, Cortet-Rudelli C, et al. Acromegaly and pregnancy: a retrospective multicenter study of 59 pregnancies in 46 women. *J Clin Endocrinol Metab.* oct 2010;95(10):4680- 7.
527. Haliloglu O, Dogangun B, Ozcabi B, Kural HU, Keskin FE, Ozkaya HM, et al. General health status and intelligence scores of children of mothers with acromegaly do not differ from those of healthy mothers. *Pituitary.* août 2016;19(4):391- 8.
528. Le Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT) [Internet]. Disponible sur: <https://www.lecrat.fr/>
529. Molitch ME. Endocrinology in pregnancy: management of the pregnant patient with a prolactinoma. *Eur J Endocrinol.* mai 2015;172(5):R205-213.
530. Andreassen M, Juul A, Feldt-Rasmussen U, Jørgensen N. Semen quality in hypogonadal acromegalic patients. *Pituitary.* avr 2020;23(2):160- 6.
531. Gelber SJ, Heffez DS, Donohoue PA. Pituitary gigantism caused by growth hormone excess from infancy. *J Pediatr.* juin 1992;120(6):931- 4.
532. Dubuis JM, Deal CL, Drews RT, Goodyer CG, Lagacé G, Asa SL, et al. Mammomatotroph adenoma causing gigantism in an 8-year old boy: a possible pathogenetic mechanism. *Clin Endocrinol (Oxf).* mai 1995;42(5):539- 49.
533. Blumberg DL, Sklar CA, David R, Rothenberg S, Bell J. Acromegaly in an infant. *Pediatrics.* juin 1989;83(6):998- 1002.
534. Misra M, Cord J, Prabhakaran R, Miller KK, Klibanski A. Growth hormone suppression after an oral glucose load in children. *J Clin Endocrinol Metab.* déc 2007;92(12):4623- 9.
535. Holl RW, Bucher P, Sorgo W, Heinze E, Homoki J, Debatin KM. Suppression of growth hormone by oral glucose in the evaluation of tall stature. *Horm Res.* 1999;51(1):20- 4.
536. Ali O, Banerjee S, Kelly DF, Lee PDK. Management of type 2 diabetes mellitus associated with pituitary gigantism. *Pituitary.* 2007;10(4):359- 64.
537. Alvi NS, Kirk JM. Pituitary gigantism causing diabetic ketoacidosis. *J Pediatr Endocrinol Metab JPEM.* déc 1999;12(6):907- 9.
538. Kuzuya T, Matsuda A, Sakamoto Y, Yamamoto K, Saito T, Yoshida S. A case of pituitary gigantism who had two episodes of diabetic ketoacidosis followed by complete recovery of diabetes. *Endocrinol Jpn.* juin 1983;30(3):329- 34.
539. Kuo S-F, Chuang W-Y, Ng S, Chen C-H, Chang C-N, Chou C-H, et al. Pituitary gigantism presenting with depressive mood disorder and diabetic ketoacidosis in an Asian adolescent. *J Pediatr Endocrinol Metab JPEM.* 2013;26(9- 10):945- 8.
540. Dyer EH, Civit T, Visot A, Delalande O, Derome P. Transsphenoidal surgery for pituitary adenomas in children. *Neurosurgery.* févr 1994;34(2):207- 12; discussion 212.
541. Partington MD, Davis DH, Laws ER, Scheithauer BW. Pituitary adenomas in childhood and adolescence. Results of transsphenoidal surgery. *J Neurosurg.* févr 1994;80(2):209- 16.
542. Mindermann T, Wilson CB. Pediatric pituitary adenomas. *Neurosurgery.* févr 1995;36(2):259- 68; discussion 269.
543. Massoud AF, Powell M, Williams RA, Hindmarsh PC, Brook CG. Transsphenoidal surgery for pituitary tumours. *Arch Dis Child.* mai 1997;76(5):398- 404.
544. Artese R, D'Osvaldo DH, Molocznik I, Benencia H, Oviedo J, Burdman JA, et al. Pituitary tumors in adolescent patients. *Neurol Res.* juill 1998;20(5):415- 7.

545. Abe T, Tara LA, Lüdecke DK. Growth hormone-secreting pituitary adenomas in childhood and adolescence: features and results of transnasal surgery. *Neurosurgery*. juill 1999;45(1):1- 10.
546. Kunwar S, Wilson CB. Pediatric pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab*. déc 1999;84(12):4385- 9.
547. Lafferty AR, Chrousos GP. Pituitary tumors in children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab*. déc 1999;84(12):4317- 23.
548. Cambiaso P, Galassi S, Palmiero M, Mastronuzzi A, Del Bufalo F, Capolino R, et al. Growth hormone excess in children with neurofibromatosis type-1 and optic glioma. *Am J Med Genet A*. sept 2017;173(9):2353- 8.
549. Garby L, Caron P, Claustrat F, Chanson P, Tabarin A, Rohmer V, et al. Clinical characteristics and outcome of acromegaly induced by ectopic secretion of growth hormone-releasing hormone (GHRH): a French nationwide series of 21 cases. *J Clin Endocrinol Metab*. juin 2012;97(6):2093- 104.
550. Locatelli D, Massimi L, Rigante M, Custodi V, Paludetti G, Castelnuovo P, et al. Endoscopic endonasal transsphenoidal surgery for sellar tumors in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. nov 2010;74(11):1298- 302.
551. Graillon T, Castinetti F, Fuentes S, Gras R, Brue T, Dufour H. Transcranial approach in giant pituitary adenomas: results and outcome in a modern series. *J Neurosurg Sci*. févr 2020;64(1):25- 36.
552. Perry A, Graffeo CS, Marcellino C, Pollock BE, Wetjen NM, Meyer FB. Pediatric Pituitary Adenoma: Case Series, Review of the Literature, and a Skull Base Treatment Paradigm. *J Neurol Surg Part B Skull Base*. févr 2018;79(1):91- 114.
553. Thakker RV, Bouloux P, Wooding C, Chotai K, Broad PM, Spurr NK, et al. Association of parathyroid tumors in multiple endocrine neoplasia type 1 with loss of alleles on chromosome 11. *N Engl J Med*. 27 juill 1989;321(4):218- 24.
554. Tichomirowa MA, Barlier A, Daly AF, Jaffrain-Rea M-L, Ronchi C, Yaneva M, et al. High prevalence of AIP gene mutations following focused screening in young patients with sporadic pituitary macroadenomas. *Eur J Endocrinol*. oct 2011;165(4):509- 15.
555. Dissaneevate P, Warne GL. Hyperprolactinaemia and pituitary adenomas in adolescence. *J Pediatr Endocrinol Metab JPEM*. août 1998;11(4):531- 41.
556. Fideleff HL, Boquete HR, Sequera A, Suárez M, Sobrado P, Giaccio A. Peripubertal prolactinomas: clinical presentation and long-term outcome with different therapeutic approaches. *J Pediatr Endocrinol Metab JPEM*. mars 2000;13(3):261- 7.
557. Rix M, Laurberg P, Hoejberg AS, Brock-Jacobsen B. Pegvisomant therapy in pituitary gigantism: successful treatment in a 12-year-old girl. *Eur J Endocrinol*. août 2005;153(2):195- 201.
558. Müssig K, Gallwitz B, Honegger J, Strasburger CJ, Bidlingmaier M, Machicao F, et al. Pegvisomant treatment in gigantism caused by a growth hormone-secreting giant pituitary adenoma. *Exp Clin Endocrinol Diabetes Off J Ger Soc Endocrinol Ger Diabetes Assoc*. mars 2007;115(3):198- 202.
559. Goldenberg N, Racine MS, Thomas P, Degnan B, Chandler W, Barkan A. Treatment of pituitary gigantism with the growth hormone receptor antagonist pegvisomant. *J Clin Endocrinol Metab*. août 2008;93(8):2953- 6.
560. Conway GS, Szarras-Czapnik M, Racz K, Keller A, Chanson P, Tauber M, et al. Treatment for 24 months with recombinant human GH has a beneficial effect on bone mineral density in young adults with childhood-onset GH deficiency. *Eur J Endocrinol*. juin 2009;160(6):899- 907.

561. Attanasio AF, Shavrikova E, Blum WF, Cromer M, Child CJ, Paskova M, et al. Continued growth hormone (GH) treatment after final height is necessary to complete somatic development in childhood-onset GH-deficient patients. *J Clin Endocrinol Metab.* oct 2004;89(10):4857- 62.
562. Clayton PE, Cuneo RC, Juul A, Monson JP, Shalet SM, Tauber M, et al. Consensus statement on the management of the GH-treated adolescent in the transition to adult care. *Eur J Endocrinol.* févr 2005;152(2):165- 70.
563. Maghnie M, Aimaretti G, Bellone S, Bona G, Bellone J, Baldelli R, et al. Diagnosis of GH deficiency in the transition period: accuracy of insulin tolerance test and insulin-like growth factor-I measurement. *Eur J Endocrinol.* avr 2005;152(4):589- 96.
564. Courtillot C, Baudoin R, Du Souich T, Saatdjian L, Tejedor I, Pinto G, et al. Monocentric study of 112 consecutive patients with childhood onset GH deficiency around and after transition. *Eur J Endocrinol.* nov 2013;169(5):587- 96.
565. Sbardella E, Pozza C, Isidori AM, Grossman AB. ENDOCRINOLOGY AND ADOLESCENCE: Dealing with transition in young patients with pituitary disorders. *Eur J Endocrinol.* oct 2019;181(4):R155- 71.
566. Le Roux E, Menesguen F, Tejedor I, Popelier M, Halbron M, Faucher P, et al. Transition of young adults with endocrine and metabolic diseases: the « TRANSEND » cohort. *Endocr Connect.* janv 2021;10(1):21- 8.
567. Malivoir S, Courtillot C, Bachelot A, Chakhtoura Z, Tédor I, Touraine P. Un programme d'éducation thérapeutique centré sur la transition des patients, avec endocrinopathie chronique, entre les services d'endocrinologie pédiatrique et adulte. *Presse Médicale.* mai 2016;45(5):e119- 29.
568. Association Acromégales, pas seulement APS. Disponible sur: <https://www.acromegalie-asso.org>

