

PRISE EN CHARGE DE L'ACROMÉGALIE EN 2011

par **Elena LIVADARIU, Renata S. AURIEMMA, Lucie CLOIX**
et **Albert BECKERS** (Liège, Belgique)

- *L'acromégalie est une maladie rare ayant une incidence estimée de trois à cinq cas par million de personnes par an mais avec un impact sur de multiples organes et systèmes entraînant une mortalité élevée chez les patients non traités avec une espérance de vie réduite d'environ dix ans. Une normalisation de cette espérance de vie peut être obtenue par un traitement efficace dont les objectifs sont le contrôle de l'expansion tumorale, l'inhibition de l'hypersécrétion de GH et la normalisation des taux d'IGF I. Les modalités thérapeutiques actuelles incluent la chirurgie, le traitement médical et quelquefois la radiothérapie.*
- *De nombreux progrès dans la physiopathologie de la maladie ont été réalisés les dix dernières années, et l'origine génétique commence à être élucidée. Nous pouvons identifier des adénomes à GH sporadiques et les formes familiales qui sont associés à des anomalies génétiques distinctes (NEM 1, FIPA et le complexe de Carney). Depuis peu nous savons que les phénotypes et la réponse thérapeutique peuvent varier beaucoup en fonction de l'origine génétique. L'analyse génétique a donc un rôle de plus en plus important dans la prise en charge de l'acromégalie en 2011.*

Mots-clé : Acromégalie, génétique, FIPA, diagnostic, traitement

INTRODUCTION

Décrite pour la première fois en 1886 l'acromégalie est définie par une hypersécrétion chronique d'hormone de croissance (GH) due habituellement à un adénome hypophysaire somatotrope. La maladie a une incidence estimée de trois à cinq cas par million de personnes par an et une prévalence de soixante cas par million (1).

La prévalence des adénomes hypophysaires a été un sujet de controverse étant donné la discordance entre les données autopsiques estimant la prévalence à 14,4-22,5 % (2) et les études épidémiologiques montrant une prévalence de 1/4000 ou 1/5000 (3). Dans les études autopsiques il s'agissait de lésions anatomiques éventuellement sans répercussion clinique tandis que dans les études épidémiologiques il s'agissait des adénomes cliniquement évidents. Des études épidémiologiques récentes ont réévalué la prévalence des adénomes hypophysaires. Une étude, réalisée à Liège et publiée en 2006 (4), la première du genre dans la pathologie hypophysaire, a permis de montrer une prévalence des adénomes hypophysaires bien plus élevée que dans les études antérieures. Avec une prévalence de 1 cas sur 1064 habitants, soit quatre à cinq fois ce qui était décrit précédemment, les adénomes hypophysaires sont actuellement reconnus comme une pathologie assez commune susceptible de remettre en question les moyens nécessaires à son diagnostic, son traitement et son suivi. Ces résultats ont été confirmés par une étude réalisée à Oxford et publiée en 2010. (5).

La présentation clinique des patients acromégales est variée ; une étude sur plus de six cents patients retrouvait parmi les signes les plus fréquents, des modifications morphologiques faciales et des extrémités, une hyperhydrose, des céphalées, des paresthésies, une dysfonction sexuelle, une hypertension artérielle, un goitre et plus rarement une altération du champ visuel (6). Entre le début de la maladie et le diagnostic, il existe un délai moyen de quatre à dix ans de maladie active (7).

La sécrétion normale de GH est pulsatile, constituée d'environ dix pics par vingt-quatre heures. Ceux-ci surviennent surtout la nuit durant laquelle le taux de GH peut monter jusqu'à 30 µg/litre (8). L'hypersécrétion chronique de GH et l'abolition des pics sécrétoires ont un impact sur de multiples organes et systèmes provoquant les changements morphologiques mais aussi les complications cardiovasculaires, respiratoires et métaboliques. Une méta-analyse publiée en 2008 (9) a montré une diminution de l'espérance de vie de dix ans en moyenne chez les patients acromégales ayant une maladie active ou non contrôlée.

Une normalisation de cette espérance de vie peut être obtenue par un traitement efficace dont les objectifs sont le contrôle de l'expansion tumorale, l'inhibition de l'hypersécrétion de GH et la normalisation des taux d'IGF I. Les modalités thérapeutiques actuelles incluent la chirurgie, le traitement médical et la radiothérapie.

De nombreux progrès dans la physiopathologie de la maladie ont été réalisés ces dix dernières années, et actuellement nous pouvons identifier des adénomes à GH sporadiques et les formes familiales qui sont associées à des anomalies génétiques distinctes. L'analyse génétique a donc un rôle de plus en plus important dans la prise en charge de l'acromégalie en 2011.

DIAGNOSTIC DE L'ACROMÉGALIE

La plupart des patients sont diagnostiqués quand ils présentent des signes cliniques caractéristiques d'acromégalie.

Le diagnostic biologique se base sur le dosage d'IGF I et sur l'évaluation de la sécrétion de GH. La caractéristique fonctionnelle des adénomes hypophysaires à GH est l'incapacité de répondre de manière adéquate à un signal freinateur induit par le glucose. Le consensus actuel indique qu'un nadir de GH inférieur à 1 µg/litre pendant les deux premières heures d'une hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO) permet d'exclure une acromégalie (7).

A noter que les kits modernes ultrasensibles de dosage de GH détectent des valeurs de GH jusqu'à 0,05 µg/litre. Si les dosages sont réalisés avec ces kits une valeur de nadir à 0,3 µg/litre doit être utilisée. En effet si le nadir de 1 µg/litre est utilisé avec les kits ultra-modernes, 25 % des cas d'acromégalie risquent de ne pas être diagnostiqués (10).

Après confirmation biologique du diagnostic une évaluation morphologique de l'hypophyse est obligatoire. L'examen de choix est l'imagerie par résonance magnétique hypophysaire (IRM) avec injection de produit de contraste (gadolinium). L'IRM permet de visualiser l'adénome hypophysaire, d'évaluer sa taille et les rapports avec les structures de voisinage. Les adénomes qui ont un diamètre supérieur à 2 mm sont en principe visualisés.

Au moment du diagnostic environ 75 % des adénomes à GH sont des macro-adénomes et présentent souvent une extension latérale ou supra-sellaire avec contact ou compression du chiasma optique. La figure 1 présente l'image IRM d'un macro-adénome à GH qui déforme le chiasma optique.

Si le diagnostic biologique d'acromégalie est établi et que l'IRM ne met pas en évidence un adénome, une hyperproduction extra-hypophysaire de GH doit être recherchée par scanner ou IRM thoracique et abdominale (11). Dans quelques cas une hyperplasie hypophysaire peut être rencontrée suite à une sécrétion ectopique de GH-RH (7).

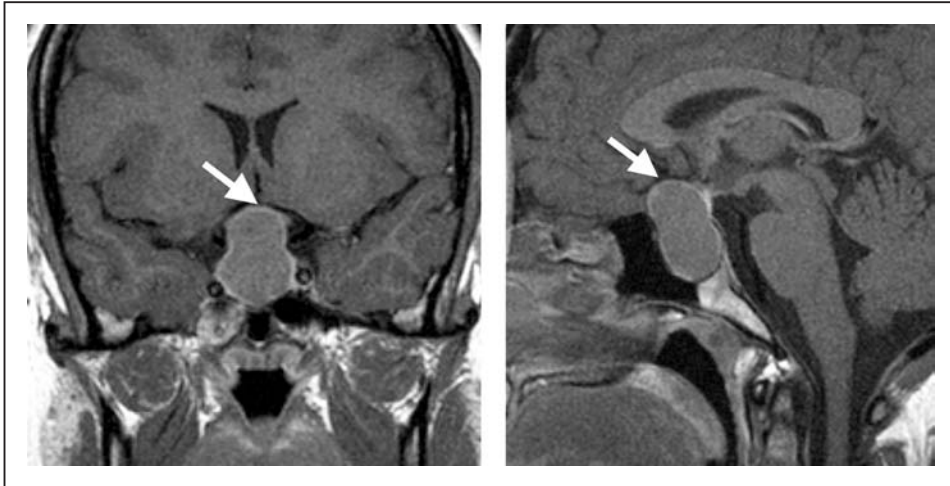


Figure 1. – Aspect en IRM d'un macro-adénome hypophysaire à GH déformant le chiasma optique, en pondération T1 après gadolinium coupe coronale (à gauche) et coupe sagittale (à droite).

ASPECTS GÉNÉTIQUES DES ADÉNOMES HYPOPHYSAIRES À GH

Les mécanismes physiopathologiques impliqués dans l'apparition des adénomes hypophysaires ont un support génétique qui commence à être élucidé. Ainsi les adénomes peuvent être classés selon deux formes : les formes sporadiques qui représentent la grande majorité (94 % des adénomes hypophysaires) et les formes familiales (12, 13).

Dans environ 40 % des adénomes à GH sporadiques une mutation de la sous unité alpha de la protéine Gs ($G\alpha$) est présente et offre une activation constitutive de la voie de signalisation de l'AMPC (7). Le syndrome de McCune-Albright est caractérisé par une mutation post-zygotique du gène *GNAS1* qui provoque une activation somatique de $G\alpha$ et peut associer la présence de plusieurs endocrinopathies. L'hypersécrétion de GH est présente chez 20 % des patients ayant un syndrome de McCune-Albright et parmi eux environ 30 % ont un micro-adénome hypophysaire, les autres ayant une hyperplasie hypophysaire (14).

Les formes familiales représentent 5-8 % des adénomes parmi lesquelles la Néoplasie Endocrinienne Multiple de type I (NEM 1) et les FIPA (*Familial Isolated Pituitary Adenomas*) représentent chacun 3 à 4 %.

La NEM 1 est définie par l'association de plusieurs tumeurs endocriniennes : une hyperplasie parathyroïdienne provoquant une hyperparathyroïdie primaire, des tumeurs pancréatiques et des adénomes hypophysaires. La NEM 1 a une transmission autosomique dominante et une pénétrance élevée (> 99 %). Le gène de la NEM1 (gène *MEN1*) a été identifié en 1997 (15) et actuellement plus de 650 mutations distinctes ont été décrites (16).

Les adénomes hypophysaires surviennent dans le cadre d'une NEM 1 dans environ 3 % des cas. Parmi les patients présentant une mutation du gène *MEN 1*, 40 % vont développer un adénome hypophysaire et 15 % développent l'adénome comme première manifestation. Les prolactinomes représentent 60 % des adénomes et la distribution des types d'adénome est similaire aux adénomes sporadiques.

En l'absence de traitement, les patients ayant une NEM 1 présentent une mortalité élevée, surtout induite par les tumeurs malignes pancréatiques, les gastrinomes et les tumeurs carcinoïdes (17). L'analyse génétique a donc un rôle important puisqu'elle permet de confirmer le diagnostic chez le cas index et un dépistage précoce dans la famille.

Vers la fin des années 90, la pathologie tumorale hypophysaire familiale autre que la NEM 1 et le complexe de Carney comptait quelques rapports de prolactinomes, adénomes corticotropes et non sécrétants familiaux, par ailleurs non étudiés génétiquement. Seule l'acromégalie familiale isolée avait obtenu une identité clinique et des efforts pour élucider sa pathogénie étaient en cours.

A cette époque, nous nous sommes intéressés aux familles qui présentaient au moins deux adénomes hypophysaires. Sur les 1 500 cas d'adénomes hypophysaires que comptait notre registre, nous avons identifié une quinzaine de familles comportant 30 patients avec adénome. Dans certaines familles, le même type d'adénome affectait les différents membres atteints alors que dans d'autres familles, les phénotypes étaient différents. Il y avait donc un groupe homogène et un groupe hétérogène. En 2000, nous avons utilisé pour la première fois l'acronyme FIPA pour décrire cette nouvelle entité. Au départ, notre étude était confinée au centre liégeois (18, 19). L'étude de caractérisation de la population FIPA a pris, à partir de 2002, une dimension multicentrique (20, 21) avec la participation de vingt-deux centres européens permettant d'identifier jusque fin 2004 cent trente-huit patients dans soixante-quatre familles. Les résultats de la caractérisation clinique et génétique ont été publiés en 2006 et 2007 (22, 23).

En 2006, une étude publiée par le groupe finlandais dirigé par L. Aaltonen démontrait l'existence d'une association entre des adénomes hypophysaires à GH ou à prolactine et des mutations du gène *AIP* situé sur le chromosome 11q13 (24). Nous avons alors recherché des mutations *AIP* dans les soixante-treize familles FIPA, trouvant une mutation du gène *AIP* dans 15 % des cas de FIPA (23), autrement dit, 85 % des familles FIPA n'étaient pas expliquées génétiquement.

Les mutations du gène *AIP* sont associées de façon prédominante aux adénomes somatotropes. De surcroît dans cette étude, les adénomes *AIP* positifs paraissaient survenir plus tôt et être plus agressifs. Dès lors, nous avons lancé une étude multicentrique pour mieux caractériser les adénomes *AIP* positifs par rapport aux adénomes *AIP* négatifs. Cette étude a été publiée en 2010 (25) et incluait quatre-vingt-seize patients avec quarante-trois mutations *AIP* différentes. Les caractéristiques cliniques et la réponse au traitement des adénomes *AIP* positifs ont été évaluées. Le groupe était constitué d'une majorité d'adénomes à GH (75 cas soit 61,3 % de la population étudiée), de 13 prolactinomes, 7 adénomes non sécrétant et 1 adénome thyroïdote. L'âge au diagnostic était nettement inférieur à celui d'une population souffrant d'adénome sporadique : 23 ans quelque soit le type d'adénome, et 22,5 ans pour les adénomes à GH. Le diamètre maximum des tumeurs était de 25 mm pour l'ensemble du groupe et de 22,5 mm pour les somatotropinomes. Si l'on compare les adénomes à GH *AIP* positifs au groupe contrôle de 232 patients (tableau 1), l'âge au diagnostic était de 22 *versus* 43 ans et le diamètre maximum des tumeurs était de 22,5 *versus* 16 mm. Le taux de GH était de 28,5 *versus* 17,4 ng/ml. L'évolution et la réponse au traitement était différente dans les deux groupes, la réduction de l'hormone de croissance de 40 % et d'IGF-1 de 47,4 % était significativement moins importante dans le groupe muté que dans le groupe contrôle (75 % pour la GH et 56 % pour l'IGF-1). Les patients avec mutations du gène *AIP* étaient contrôlés dans 70,4 % contre 80,5 % des cas dans le groupe contrôle, et les ré-opérations étaient plus fréquentes dans le groupe muté que dans le groupe contrôle. Cette étude permet de

conclure que les adénomes hypophysaires AIP positifs surviennent en général plus précocement et sont plus agressifs que les adénomes sporadiques.

Tableau 1. – **Caractérisation des adénomes hypophysaires somatotropes AIP positives vs AIP négatives.**

	Adénomes hypophysaires à GH		valeur du p
	AIP positives (n=75)	AIP négatives (n=232)	
Sexes (H/F)	1,6	0,87	0,027
Age au diagnostic (ans)	22,0 (8,0-60,0)	43,0 (16,0-72,0)	<0,000001
Age aux premiers symptômes (ans)	17,5 (4,0-50,0)	38,0 (14,0-70,0)	<0,000001
Diamètre maximum de l'adénome (mm)	22,5 (7,0-60,0)	16,0 (3,0-48,0)	0,00026
Macro adénome (%)	93,1	80,8	0,026
Extension extrasellaire (%)	65,1	49,8	0,018
Invasion (%)	51,7	38,8	0,11
GH au diagnostic (ng/ml)	28,5 (3,3-183,0)	17,4 (1,7-180,0)	0,00068
IGF I au diagnostic (% ULN)	217,0 (116,0-1090,0)	210,5 (20,0-550,0)	0,48
Co-sécrétion de PRL (%)	56,1	28,9	0,00023
Gigantisme (%)	32,0	6,5	<0,000001

Adapté de Daly et al, *J Clin Endocrinol Metab* 2010, 95 : 373-383 (25).

L'implication des mutations AIP dans la pathogenèse des adénomes hypophysaires sporadiques a été évaluée dans plusieurs études. L'étude de Barlier et al., publiée en 2007 (26), a évalué cent-sept adénomes hypophysaires sporadiques sans retrouver de mutation du gène AIP dans la cohorte étudiée. Cette étude semblait donc être en faveur d'une non implication du gène AIP dans la formation des adénomes sporadiques. Dans une autre étude, consacrée cette fois uniquement à des patients acromégaux (27), parmi les cent cinquante-quatre patients ayant des adénomes hypophysaires sporadiques, cinq patients (3 %) présentaient des mutations « germline » du gène AIP. Ces patients étaient plus jeunes que le reste de la cohorte et parmi eux, trois présentaient un gigantisme.

Nous avons ensuite évalué la prévalence des mutations du gène AIP dans des cas d'adénomes sporadiques agressifs chez des patients jeunes (âgés de moins de trente ans au moment du diagnostic) (28). Parmi les cent soixante-cinq patients avec macro-adénome hypophysaire sporadique diagnostiqués avant l'âge de trente ans, 59 % présentaient des somatotropinomes, 36,7 % des prolactinomes et 9,7 % des adénomes non fonctionnels. Deux patients souffraient de maladie de Cushing. Il s'agissait dans tous les cas de grande tumeur, 29,2 mm ± 14,7 pour les somatotropinomes, 34,5 ± 15,8 mm pour les prolactinomes et 29,5 ± 16 mm pour les non fonctionnels. Une mutation du gène AIP a été retrouvée dans près de 11 % des cas, principalement dans le groupe des adénomes à GH ou à prolactine. Cette étude nous a permis de conclure qu'une recherche de mutation de gène AIP devrait être proposée non seulement dans tous les cas de familles FIPA mais aussi dans les cas d'adénomes agressifs survenant chez des patients jeunes, principalement s'ils sécrètent de l'hormone de croissance ou de la prolactine.

Nos résultats ont été confirmés par l'étude d'Igreja et al. (29) qui a évalué une cohorte de soixante-quatre familles FIPA dont trente-huit nouvellement diagnostiquées. Parmi les trente-huit familles FIPA, onze nouvelles mutations AIP ont été trouvées. Dans cette cohorte les patients AIP positifs présentaient un âge plus jeune au moment du diagnostic (23,6 ± 11,2 ans) que les patients AIP négatifs (40,4 ± 14,5 ans). Les mutations décrites étaient situées au niveau des exons, au niveau du promoteur du gène, de type « splice

site » et impliquaient de larges délétions. Dans toute la cohorte des familles FIPA, les familles mutées pour *AIP* représentait 31 %.

Une autre forme d'adénomes familiaux est représentée par le complexe de Carney dont un des gènes responsables a été décrit en 2000; il s'agit du gène *PRKAR1A* qui code pour la sous-unité régulatrice de la protéine kinase A (30). La fréquence des adénomes hypophysaires dans le cadre de cette pathologie est basse, l'acromégalie survenant dans moins de 15 % des cas.

Une nouvelle entité a été décrite récemment. Il s'agit d'un syndrome associant plusieurs atteintes endocriniennes dont un adénome hypophysaire. Cette entité (NEM 4) a été décrite chez le rat et chez l'homme (31). Cependant une étude ultérieure a montré que les mutations du gène (*p27/CDKN1B*) sont rarement impliquées dans la genèse des cas de Néoplasie Endocrinienne Multiple négatifs pour une mutation dans le gène *MEN1* (32).

TRAITEMENT DE L'ACROMÉGALIE

1. La chirurgie trans-sphénoïdale :

Elle représente actuellement un des traitements de première ligne dans les cas de micro-adénomes à GH, de macro-adénomes non invasifs et également dans les cas de tumeurs compressives, plus particulièrement au niveau du chiasma optique (33, 34).

La guérison chirurgicale des micro-adénomes est obtenue dans 75 à 80 % des cas, tandis que pour les macro-adénomes et les tumeurs invasives le taux de guérison est de 20 à 50 % (35).

Les fréquences des complications post-opératoires sont d'environ 10 % pour l'hypopituitarisme, 6 % pour le diabète insipide et 5 % pour les complications locales (7).

L'expérience du chirurgien représente un élément-clé pour le succès de l'intervention et influe sur la fréquence des complications postopératoires.

Les contre-indications de la chirurgie sont l'absence du consentement du patient, la présence d'une cardiopathie ou d'une insuffisance respiratoire sévères et l'absence d'un neurochirurgien expérimenté (34).

2. Le traitement médical :

Les analogues de la somatostatine représentent la principale classe de médicaments utilisée actuellement dans le traitement médical de l'acromégalie. Deux autres classes peuvent être utilisées comme thérapie adjuvante si les analogues de la somatostatine ne contrôlent pas d'une manière efficace la maladie : un antagoniste de la GH (le pegvisomant) et les agonistes dopaminergiques.

Les analogues de la somatostatine : D'une manière physiologique la sécrétion de GH est inhibée par la somatostatine qui agit sur cinq sous-types de récepteurs (SST 1 à SST 5). Au niveau des cellules somatotropes normales la majorité des récepteurs sont SST 2 et SST 5. Environ 90 % des adénomes à GH ont une expression des deux sous-types de récepteurs mentionnés et ces récepteurs représentent une cible pour le traitement médical de l'acromégalie.

L'octréotide et le lanréotide sont des analogues sélectifs pour SST 2 surtout mais aussi pour SST 5 et sont largement utilisés sous forme de préparations à longue durée d'action (octréotide LAR, lanréotide autogel) dans le traitement de l'acromégalie. En terme d'efficacité les deux analogues de la somatostatine semblent aussi efficaces dans le contrôle des symptômes et des marqueurs biologiques de l'acromégalie (35).

Les analogues de somatostatine contrôlent d'une manière efficace l'acromégalie, avec une normalisation du taux d'IGF I chez 47 à 67 % des patients et permettent une diminution de la GH à moins de 1 µg/l dans 48 à 57 % des cas (36). En plus de l'efficacité antisécrétoire, les analogues de la somatostatine diminuent le volume tumoral dans 24 à 57 % des cas avec une efficacité plus marquée quand ils sont utilisés en première ligne (30-80 %) par rapport au traitement adjuvant (9-28 %) (37).

Les analogues de la somatostatine sont indiqués comme thérapie de première intention si la guérison chirurgicale est peu probable, surtout dans les cas de tumeurs invasives extra-sellaires sans signes de compression ou chez des patients associant des comorbidités importantes et à haut risque en cas d'intervention chirurgicale, ou si le patient préfère cette modalité thérapeutique (7).

Le traitement est choisi en deuxième intention en cas d'insuccès de la chirurgie ou beaucoup plus rarement de la radiothérapie.

Une nouvelle molécule est actuellement testée dans les études cliniques : le pasiréotide, qui est un nouvel analogue de somatostatine ayant une affinité élevée pour les sous-types de récepteurs SST 1, SST 2, SST 3 et SST 5. Le pasiréotide est évalué actuellement dans des études de phase II et dans une étude publiée en 2010, il semblait supérieur à l'octréotide en termes d'efficacité après un mois de traitement (38). Par contre la survenue du diabète semble plus fréquente chez les patients recevant le pasiréotide.

Le pegvisomant est un analogue de la GH humaine modifié génétiquement et entrant en compétition avec la GH native au niveau du récepteur de la GH. Le pegvisomant se couple au récepteur de la GH sans l'activer et bloque ainsi les effets de la GH dans les tissus périphériques et la production hépatique d'IGF I. Le pegvisomant est indiqué quand l'acromégalie n'est pas contrôlée après chirurgie et/ou radiothérapie et quand les analogues de la somatostatine ne permettent pas de normaliser le taux d'IGF I ou s'ils ne sont pas tolérés. La normalisation du taux d'IGF I sous pegvisomant est obtenue chez 90 % des patients (7) témoignant de l'efficacité du traitement. L'administration du produit se fait par injections sous-cutanées quotidiennes. Un suivi régulier du volume tumoral par IRM hypophysaire tous les six mois est indiqué ainsi qu'une surveillance régulière des transaminases (au début du traitement et par la suite tous les six mois) (7).

Existe-il un intérêt de l'association analogue de somatostatine-pegvisomant chez les patients contrôlés sous analogues de la somatostatine ?

Les effets physiologiques de la GH et de l'IGF I sur différents tissus et organes restent un sujet de controverse. Néanmoins des preuves que la GH peut avoir des effets spécifiques dans divers tissus indépendants de l'IGF I existent (39). La synthèse d'IGF I au niveau hépatique serait sous le contrôle de l'insuline libérée dans le système porte hépatique, celle-ci promouvant la translocation des récepteurs de la GH à la surface cellulaire. Chez les patients acromégales, l'élévation des taux d'IGF I est la conséquence de l'hypersécrétion de GH mais également de l'état d'hyperinsulinisme secondaire à la lipolyse et à l'insulino-résistance induites par la GH au niveau hépatique et musculaire. Les analogues de somatostatine agissent au niveau hypophysaire en diminuant la sécrétion de GH, mais également au niveau pancréatique en diminuant la sécrétion d'insuline. Ceci a comme conséquence une diminution de la production hépatique d'IGF I, mais malgré cela dans les tissus périphériques la maladie pourrait être toujours active. Le pegvisomant bloque d'une manière compétitive les récepteurs de la GH dans tous les tissus périphériques. La dose de pegvisomant nécessaire pourrait varier d'un tissu à l'autre, étant moindre dans le tissu adipeux, le rein et le muscle squelettique que dans le foie (40).

Une étude publiée en 2008 (41) montrait un bénéfice au niveau de la qualité de vie chez les patients acromégales contrôlés sous analogues de la somatostatine et qui recevaient en association une dose de pegvisomant par semaine. Les patients ont rapporté une nette amélioration de la qualité de vie ainsi que des symptômes tels que la transpiration et l'œdème des tissus mous. Ceci pourrait être dû aux effets complémentaires du pegvisomant et des analogues de la somatostatine. D'autres études sont nécessaires pour déterminer si cette association doit être étendue à une plus grande population de patients acromégales.

Les agonistes dopaminergiques et notamment la cabergoline ont montré une efficacité surtout en association avec les analogues de la somatostatine et dans les adénomes mixtes produisant également de la prolactine (7).

Le traitement pré-chirurgical par analogues de somatostatine : depuis 1985 nous évaluons l'efficacité du traitement pré-chirurgical par analogues de la somatostatine.

Les études réalisées à Liège ont démontré l'efficacité du traitement pré-chirurgical et ce traitement permet d'obtenir un taux de guérison chirurgicale plus élevé, surtout dans les adénomes non invasifs (42, 43). Les études les plus récentes (44, 45) apportent des preuves supplémentaires concernant l'efficacité du traitement pré-chirurgical.

L'étude POTA (44), publiée en 2008, a également confirmé cette efficacité. Dans le groupe recevant un traitement préchirurgical le taux de guérison post-chirurgicale obtenu était de 45 % par rapport à 23 % dans le groupe sans traitement pré-chirurgical. Le bénéfice était encore plus élevé dans le cas de macro-adénomes avec un taux de guérison de 50 % dans le groupe prétraité contre 16 % dans le groupe sans traitement pré-chirurgical. Il faut noter que l'évaluation des patients a été réalisée seulement trois mois après la chirurgie et une réévaluation à plus long terme semble donc nécessaire. Le taux de guérison chirurgicale dans l'étude POTA a été relativement bas et ceci est probablement dû au faible nombre de micro-adénomes inclus dans l'étude (34).

L'étude de Shen et al. (45), publiée en 2010, a évalué trente-neuf patients acromégales présentant des macro-adénomes invasifs. Vingt patients ont subi une intervention chirurgicale et dix-neuf ont reçu trois mois de traitement par octréotide LAR avant la chirurgie. Le taux de rémission à court terme (trois et six mois après la chirurgie) était plus élevé dans le groupe recevant un traitement pré-chirurgical mais l'évolution à long terme (à quarante mois) n'a pas été influencée par le traitement pré-chirurgical.

En conclusion les études concordent pour montrer que le traitement pré-chirurgical est efficace dans l'amélioration des symptômes cliniques, dans la réduction de la taille tumorale et de l'invasion, mais le bénéfice à long terme reste encore à évaluer par une étude prospective multicentrique.

Dans notre centre nous utilisons systématiquement le traitement pré-chirurgical durant trois à six mois en moyenne avant la chirurgie. La figure 2 présente l'IRM d'une patiente de Liège traitée pendant deux mois par lanréotide avant la chirurgie, avec comme résultat une réduction de 39 % de la taille du macro-adénome.

Le « debulking » chirurgical des macro-adénomes à GH a comme conséquence une amélioration du contrôle de la maladie par des analogues de la somatostatine en post-chirurgie. L'étude réalisée à Liège (Petrossians et al., 46), publiée en 2005, a été la première étude montrant le bénéfice du « debulking ». Dans cette étude vingt-quatre patients acromégales ayant des macro-adénomes invasifs ont reçu un traitement par analogues de la somatostatine avant et après chirurgie. Une pause d'un mois pour l'octréotide et de trois mois pour les analogues à longue durée d'action a été respectée

pour permettre une évaluation hormonale correcte. Parmi les dix-sept patients acromégales dont la GH n'était pas normalisée en pré-chirurgie, six ont vu leur taux de GH se normaliser après chirurgie et traitement médical post-opératoire. Parmi les treize patients acromégales dont l'IGF I n'a pas été normalisée avec le traitement pré-chirurgical, sept ont eu un taux normalisé après « debulking » et traitement post-chirurgical. Les résultats de cette étude sur l'efficacité du « debulking » ont ensuite été confirmés par d'autres études (47, 48).

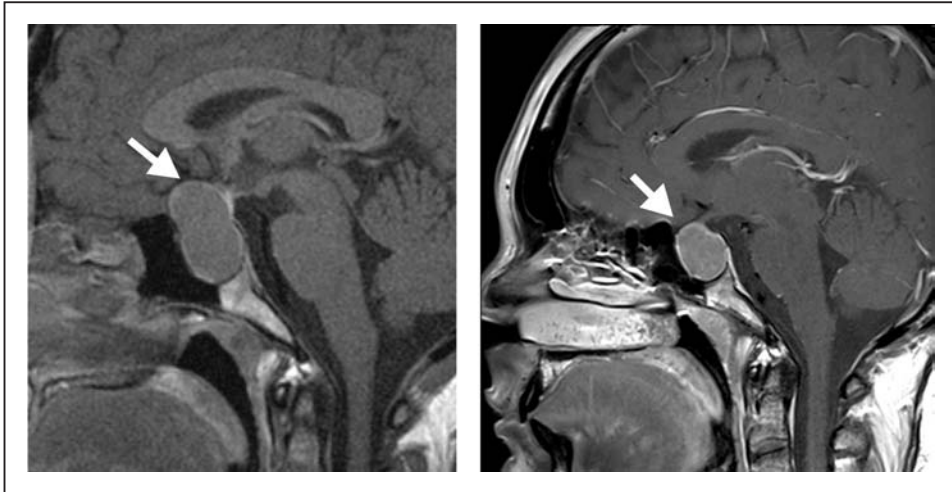


Figure 2. – Aspect en IRM en pondération T1 coupe sagittale après injection de gadolinium d'un macro-adenome hypophysaire à GH avant (à gauche) et après (à droite) deux mois de traitement par lanréotide.

3. La radiothérapie

La radiothérapie est utilisée en troisième ou quatrième ligne de traitement chez les patients avec des tumeurs persistantes ou récidivantes malgré différents traitements médicamenteux et malgré la chirurgie.

Après la radiothérapie conventionnelle une rémission biologique est obtenue chez 40-50 % des patients à dix ans, mais ceci s'accompagne d'un risque élevé d'hypopituitarisme, potentiellement de tumeurs cérébrales secondaires et d'une élévation de la mortalité due à l'impact cérébro-vasculaire (49). La radio-chirurgie stéréotaxique « gamma knife » utilise une source de ⁶⁰Cobalt et consiste en l'administration d'une seule dose cible de radiation. Ainsi la méthode permet de cibler une lésion sans irradier les structures de voisinage. L'expérience avec l'utilisation du « gamma knife » est limitée mais les études disponibles montrent une efficacité à long terme similaire à la radiothérapie fractionnée conventionnelle et avec des effets adverses réduits (50). Le « cyberknife » est une nouvelle technique d'irradiation qui permet l'adaptation en temps réel de la cible durant la procédure, sur base d'un programme informatique. Cette technique semble prometteuse mais reste à évaluer vu l'expérience actuelle limitée.

CRITÈRES DE GUÉRISON DE L'ACROMÉGALIE

Suite à un consensus auquel nous avons participé et qui a été publié en 2010, les critères de guérison de l'acromégalie ont été revus (51).

Ainsi, il est actuellement admis que l'acromégalie peut être considérée comme étant active si, après traitement, le taux de GH prélevé au hasard est supérieur à 1 µg/litre et le nadir de GH pendant une HGPO est supérieur à 0,4 µg/litre, avec un taux d'IGF I élevé et des signes cliniques de maladie active. Les patients présentant une maladie active doivent être surveillés de manière rapprochée et traités activement.

L'acromégalie peut être considérée comme étant contrôlée si le taux de GH prélevé au hasard est inférieur à 1 µg/litre, le nadir de GH pendant une HGPO est inférieur à 0,4 µg/litre et le taux d'IGF I est normal. Les patients présentant une maladie contrôlée ou guérie doivent également bénéficier d'un suivi régulier biologique et par imagerie hypophysaire. En principe ces patients ont une espérance de vie comparable à la population générale.

GROSSESSE ET ACROMÉGALIE

L'infertilité est fréquente chez les femmes acromégales car les adénomes somatotropes s'associent habituellement à un hypogonadisme, une hyperprolactinémie, une insulino-résistance et un syndrome des ovaires polykystiques.

La GH et l'hormone somatomatotrope chorionique (CSH) sont encodées par cinq gènes situés dans la même région du chromosome 17 : GH1 est un gène exprimé de manière prédominante au niveau hypophysaire et code pour la GH hypophysaire nommée également GH-N et les quatre autres gènes sont exprimés dans le placenta et l'un d'eux code pour la GH placentaire, également connue comme GH-V (52, 53).

Pendant le premier trimestre d'une grossesse normale, la GH hypophysaire est la seule détectable dans le sang et est sécrétée de manière pulsatile. A partir de la dixième semaine de gestation, la GH placentaire est détectée dans le sang, et représente la forme prédominante de GH dans le sang maternel durant la deuxième partie de la grossesse. La GH placentaire est sécrétée d'une manière constante sans pics (54, 55, 56). Durant la deuxième partie de la grossesse, la GH placentaire est la principale hormone responsable de la production d'IGF I, les taux élevés d'IGF I ayant comme conséquence l'inhibition de la production de GH hypophysaire par un feedback négatif (57, 58).

Dans le cas d'une grossesse chez une femme acromégale la sécrétion de GH hypophysaire par l'adénome somatotrope est autonome et n'est pas inhibée par les taux élevés d'IGF I durant la deuxième partie de la grossesse (55, 56, 59). La sécrétion de GH hypophysaire persiste tout au long de la grossesse avec une sécrétion caractéristique en pics. En parallèle les patientes présentent une élévation de la GH placentaire qui va stimuler l'élévation de l'IGF I. Dans ce cas, une élévation paradoxale de la GH hypophysaire pendant le test au TRH a été mise en évidence (55).

Nous avons proposé en 1990 un modèle (55) pour la régulation de la sécrétion de GH hypophysaire et placentaire pendant la grossesse normale et chez les patientes acromégales, ce modèle est illustré par la figure 3.

L'évolution de la grossesse chez les patientes acromégales est habituellement favorable, sans complications pendant l'accouchement ou la période post-natale. Les enfants ne présentent pas un taux de malformations plus élevé que la population générale.

Les problèmes qui peuvent survenir pendant une grossesse chez une femme acromégale sont liés au risque tumoral et au risque materno-fœtal. La majoration de taille d'un adénome à GH pendant la grossesse dépend de sa taille avant la grossesse, les micro-adénomes ayant habituellement une évolution bénigne. Une étude, publiée en 2010 (60),

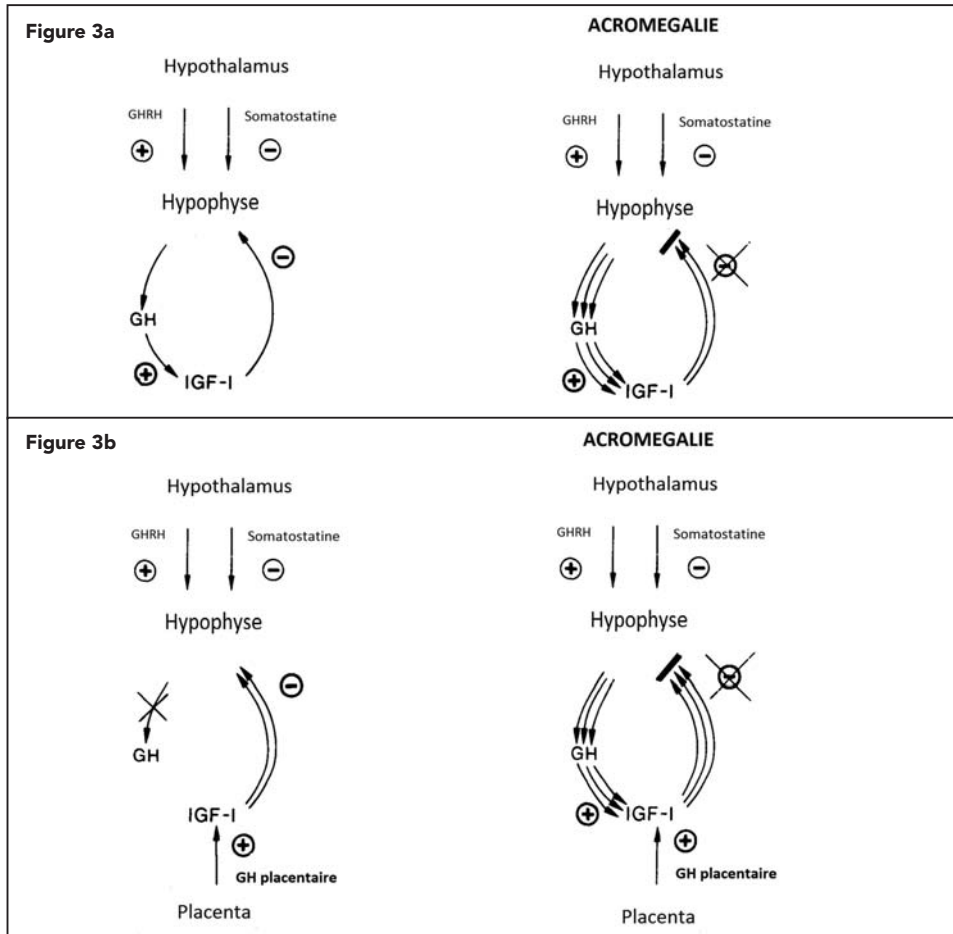


Figure 3. – Régulation de la sécrétion hypophysaire et placentaire de GH chez les femmes normales et acromégales, non enceintes (figure 3a) et enceintes (figure 3b). Adapté de Beckers et al, *J Clin Endocrinol Metab* 1990, 71 : 725- 731 (55).

a évalué la présence d'un risque tumoral chez environ 10 % des patients ayant un macro-adénome, surtout quand le diagnostic d'acromégalie est établi pendant la grossesse. La même étude a montré que les patientes ayant une acromégalie mal contrôlée présentaient un risque plus élevé de diabète gestationnel (observé dans 7 % des grossesses) et d'hypertension gravidique (observée dans environ 14 % des cas).

Dans la pratique clinique deux situations peuvent exister. La première survient quand le diagnostic d'acromégalie est établi pendant la grossesse. Dans ce cas, si les conditions le permettent, une simple surveillance est réalisée et le traitement est proposé après l'accouchement. Si la patiente présente un syndrome tumoral avec symptômes ophtalmologiques ou neurologiques, une IRM sans injection de gadolinium est pratiquée et un traitement médical sous surveillance est proposé (60). En cas d'échec du traitement médical la chirurgie est pratiquée (60). Si une chirurgie électorale est planifiée, le deuxième trimestre est la période la plus indiquée (61).

La deuxième situation rencontrée en pratique clinique se présente lorsqu'une patiente acromégale connue désire et planifie une grossesse. Dans ce cas la chirurgie trans-sphénoïdale est indiquée avant la grossesse dans les cas de micro-adénomes, macro-adénomes intra-sellaires ou même lorsque la tumeur est invasive afin de réaliser un « debulking ». Les analogues de la somatostatine sont habituellement arrêtés deux mois avant la conception ou dès que la grossesse est connue, car ils passent la barrière placentaire (62, 63) et les récepteurs pour les analogues de la somatostatine sont exprimés dans le placenta, dans l'hypophyse foetale et dans les autres tissus (63, 64).

Le placenta peut apparemment protéger le fœtus contre l'effet direct des analogues de la somatostatine. Cette protection serait due au fait que les taux de GH placentaire et d'IGF I ne sont pas influencés par les analogues de la somatostatine (62), les enfants nés de mères traitées par analogue de la somatostatine ayant habituellement un poids normal à la naissance. Une étude publiée en 2010 (63) a également démontré que les modifications hémodynamiques materno-foetales sous analogues de la somatostatine sont légères et réversibles. Néanmoins d'autres études sont nécessaires pour établir que les analogues de la somatostatine peuvent être utilisés sans aucun risque pendant la grossesse (56).

Les agonistes dopaminergiques ont également été utilisés avec succès chez les femmes enceintes souffrant d'une acromégalie (64, 65).

Le cas d'une patiente ayant une acromégalie active traitée par pegvisomant durant toute la grossesse et l'allaitement a été rapporté par Brian et al. en 2007 (66). Les auteurs n'ont pas observé d'effets adverses pour la mère ou l'enfant.

CONCLUSIONS

– L'acromégalie est une maladie due à une hypersécrétion chronique de GH, ayant un impact sur de multiples organes et systèmes provoquant une mortalité élevée chez les patients non traités.

– Les adénomes à GH sont classifiés actuellement selon les formes sporadiques et familiales. Les adénomes familiaux représentent 5 à 8 % des adénomes et parmi eux ceux appartenant à la NEM 1 et au FIPA représentent chacun 3 %. L'analyse génétique joue un rôle de plus en plus important dans la prise en charge de l'acromégalie en 2011.

– Les objectifs du traitement de l'acromégalie sont le contrôle de l'expansion tumorale, l'inhibition de l'hypersécrétion de GH et la normalisation des taux d'IGF I. Les modalités thérapeutiques actuelles incluent la chirurgie, le traitement médical et rarement la radiothérapie.

– Le traitement pré-chirurgical par analogues de la somatostatine est efficace dans l'amélioration des symptômes cliniques, dans la réduction de la taille tumorale et de l'invasion. Dans les cas non contrôlés par le traitement médicamenteux le « debulking » chirurgical est associé à une amélioration du contrôle de la maladie avec les analogues de la somatostatine en post-chirurgie.

– L'évolution de la grossesse chez les patientes acromégales est habituellement favorable, sans complications pendant l'accouchement ou la période post-natale.

**Département d'Endocrinologie,
Centre Hospitalier Universitaire de Liège,
Domaine Universitaire du Sart Tilman,
Université de Liège, 4000 Liège, Belgique**

Adresse pour la correspondance : Professeur Albert Beckers, Département d'Endocrinologie, Centre Hospitalier Universitaire de Liège, Domaine Universitaire du Sart Tilman, Université de Liège, 4000 Liège, Belgique.

Tél. : 32(0)43667083 - Email : albert.beckers@chu.ulg.ac.be

MANAGEMENT OF ACROMEGALY IN 2011

by **Elena LIVADARIU, Renata S. AURIEMMA, Lucie CLOIX**
and **Albert BECKERS** (Liège, Belgium)

Département d'Endocrinologie, Centre Hospitalier Universitaire de Liège,
Domaine Universitaire du Sart Tilman, Université de Liège, 4000 Liège, Belgium

ABSTRACT

Acromegaly is a rare disease with an incidence of approximately 3 to 5 cases per 1 million persons per year but with increased mortality due to its impact on metabolism, and the cardiovascular and respiratory systems. An effective treatment is associated with a normalization of life expectancy and the objectives of such a treatment are tumor reduction and biochemical control of the disease.

Pathogenesis of GH secreting adenomas evolved over the last 10 years and genetic causes are now being discovered. Thus GH secreting pituitary adenomas can be divided into sporadic and familial. The latter are associated with distinct genetic mutations (FIPA, NEM 1 and Carney complex), so genetic analysis seems to have an important and evolving role in the management of acromegaly.

Key words : Acromegaly, genetics, diagnosis, treatment, FIPA

BIBLIOGRAPHIE

- Holdaway I.M., C. Rajasoorya :** Epidemiology of acromegaly. *Pituitary* 1999, **2** : 29-41. – **2. Ezzat S., S.L. Asa, W.T. Couldwell et al. :** The prevalence of pituitary adenomas : a systematic review. *Cancer* 2004, **101** : 613-619. – **3. Davis J.R., W.E. Farrell, R.N. Clayton :** Pituitary tumors. *Reproduction* 2001, **121** : 363-371. – **4. Daly A.F., M. Rixhon, C. Adam et al. :** High prevalence of pituitary adenomas : a cross-sectional study in the province of Liege, Belgium. *J Clin Endocrinol Metab* 2006, **91** : 4769-4775. – **5. Fernandez A., N. Karavitaki, J. Wass :** Prevalence of pituitary adenomas : a community-based, cross-sectional study in Banbury (Oxfordshire, UK). *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010, **72** : 377-382. – **6. Molitch M.E. :** Clinical manifestations of acromegaly. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1992, **21** : 597-614. – **7. Melmed S. :** Medical progress : acromegaly. *N Engl J Med* 2006, **355** : 2558-2573. – **8. Peacey S.R., A.A. Toogood, J.D. Veldhuis et al. :** The relationship between 24-hour growth hormone secretion and insulin-like growth factor I in patients with successfully treated acromegaly : impact of surgery or radiotherapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2001, **12** : 814-821. – **9. Holdaway I.M., M.J. Bolland and G.D. Gamble :** A meta-analysis of the effect of lowering serum GH and IGF-I on mortality in acromegaly. *Eur J Endocrinol* 2008, **159** : 89-95. – **10. Freda P.U., C.M. Reyes, A.T. Nuruzzaman et al. :** Basal and glucose-suppressed GH levels less than 1 microg/L in newly diagnosed acromegaly. *Pituitary* 2003, **6** : 175-180. – **11. Frohman L.A. :** Ectopic hormone production by tumors : growth hormone-releasing factor. *Neuroendocrine Perspect* 1984, **3** : 201-224. – **12. Beckers A., M.L. Jaffrain-Rea, A.F. Daly :** De la génétique des adénomes hypophysaires familiaux. *Bull Acad Natl Med* 2009, **193** : 1557-1571. – **13. Vandeva S., V. Vasilev, L. Vroonen et al. :** Familial pituitary adenomas. *Ann Endocrinol (Paris)* 2010, **71** : 479-485. – **14. Madsen H., M.T. Borges, J.M. Kerr et al. :** McCune-Albright syndrome : surgical and therapeutic challenges in GH-secreting pituitary adenomas. *J Neurooncol* 2010 Nov 21. [Epub ahead of print] – **15. Zhuang Z., S.Z. Ezzat, A.O. Vortmeyer et al. :** Mutations of the MEN1 tumor suppressor gene in pituitary tumors. *Cancer Res* 1997, **57** : 5446-5451. – **16. Duerr E.M., D.C. Chung :** Molecular genetics of neuroendocrine tumors. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2007, **21** : 1-14. – **17. Dean P.G., J.A. van Heerden, D.R. Farley et al. :** Are patients with multiple endocrine neoplasia type I prone to premature death? *World J of Surgery* 2000, **24** : 1437-1441. – **18. Valdes-Socin H., J. Poncin, V. Stevens et al. :** Adénomes hypophysaires familiaux isolés non liés avec la mutation somatique NEM-1. Suivi de 27 patients. *Ann Endocrinol (Paris)* 2000, **61** : 301. – **19. Valdes Socin H., D. Betea, V. Stevens et al. :** Familial isolated pituitary adenomas not related to the MEN-1 syndrome : A study of 27 patients. In : 10th Meeting of the Belgian Endocrine Society, 2 December 2000. – **20. Valdes**

Socin H., J. Poncin, J.F. Van Bellinghen et al. : Les adénomes hypophysaires familiaux isolés non liés aux syndromes MEN1 et Carney complex : Etude multicentrique. *Ann Endocrinol (Paris)* 2001, **62** : 322. – **21. Valdes Socin H., M.L. Jaffrain Réa, G. Tamburrano et al.** : Familial isolated pituitary tumors : clinical and molecular studies in 80 patients. In : The Endocrine Society's 84th Annual Meeting, San Francisco 19-22 June 2002. Abstract Book : p. 647. P3-663. – **22. Daly A.F., M.L. Jaffrain-Rea, A. Ciccarelli et al.** : Clinical characterization of familial isolated pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2006, **91** : 3316-3323. – **23. Daly A.F., J.F. Vanbellinghen, S.K. Khoo et al.** : Aryl hydrocarbon receptor-interacting protein gene mutations in familial isolated pituitary adenomas : analysis in 73 families. *J Clin Endocrinol Metab* 2007, **92** : 1891-1896. – **24. Vierimaa O., M. Georgitsi, R. Lehtonen et al.** : Pituitary adenoma predisposition caused by germline mutations in the AIP gene. *Science* 2006, **312** : 1228-1230. – **25. Daly A.F., M.A. Tichomirowa, P. Petrossians et al.** : Clinical characteristics and therapeutic responses in patients with germline AIP mutations and pituitary adenomas : an international collaborative study. *J Clin Endocrinol Metab* 2010, **95** : 373-383. – **26. Barlier A., J-F Vanbellinghen, A. Daly et al.** : Mutations in the Aryl Hydrocarbon Receptor Interacting Protein Gene Are Not Highly Prevalent among Subjects with Sporadic Pituitary Adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2007, **92** : 1952-1955. – **27. Cazabat L, R. Libè, K. Peremoine 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* 2007, **157** : 1-8. – **28. Stratakis C.A., M.A. Tichomirowa, S. Boikos et al.** : The role of germline AIP, MEN1, PRKAR1A, CDKN1B and CDKN2C mutations in causing pituitary adenomas in a large cohort of children, adolescents, and patients with genetic syndromes. *Clin Genet* 2010, **78** : 457-463. – **29. Ingreja S, H.S. Chahal, P. King et al.** : Characterization of Aryl Hydrocarbon Receptor Interacting Protein (AIP) Mutations in Familial Isolated Pituitary Adenoma Families. *Hum Mutat* 2010, **31** : 950-960. – **30. Pack S.D., L.S. Kirschner, E. Pak et al.** : Genetic and histological studies of somatomammotropic tumors in patients with the "Complex of spotty skin pigmentation, myxomas, endocrine overactivity and schwannomas" (Carney complex). *J Clin Endocrinol Metab* 2000, **85** : 3860-3865. – **31. Pellegata N.S., L. Quintanilla-Martinez, H. Siggelkow et al.** : Germline mutation in p27kip1 causes a multiple endocrine neoplasia syndrome in rats and humans. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006, **103** : 15558- 15563 – **32. Georgitsi M.** : MEN-4 and other multiple endocrine neoplasias due to cyclin-dependent kinase inhibitors (p27Kip1 and p18INK4C) mutations. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2010, **24** : 425-437. – **33. Melmed S., A. Colao, A. Barkan et al.** : Guidelines for acromegaly management : An Update. *J Clin Endocrinol Metab* 2009, **94** : 1509-1517. – **34. Beckers A.** : Does preoperative somatostatin analog treatment improve surgical cure rates in acromegaly? A new look at an old question. *J Clin Endocrinol Metab* 2008, **93** : 2975-2977. – **35. Murray R.D., S. Melmed** : A critical analysis of clinically available somatostatin analog formulations for therapy of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2008, **93** : 2957-2968. – **36. Freda P.U., L. Katznelson, A.J. van der Lely et al.** : Long-acting somatostatin analog therapy of acromegaly : a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2005, **90** : 4465-4473. – **37. Bevan J.S.** : Clinical review : The antitumoral effects of somatostatin analog therapy in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2005, **90** : 1856-1863. – **38. Petersenn S, J. Schopohl, A. Barkan et al.** : Pasireotide Acromegaly Study Group. Pasireotide (SOM230) demonstrates efficacy and safety in patients with acromegaly : a randomized, multicenter, phase II trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2010, **95** : 2781-2789. – **39. List E.O., A.J. Palmer, D.E. Berryman et al.** : Growth hormone improves body composition, fasting glucose, glucose tolerance and liver triacylglycerol in a mouse model of diet-induced obesity and type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009, **52** : 1647-1655. – **40. Neggers S.J., J.J. Kopchick, J.O. Jørgensen et al.** : Hypothesis : Extra-hepatic acromegaly : a new paradigm? *Eur J Endocrinol* 2011, **161** : 11-16. – **41. Neggers S.J., M.O. van Aken, W.W. de Herder et al.** : Quality of life in acromegalic patients during long-term somatostatin analog treatment with and without pegvisomant. *J Clin Endocrinol Metab* 2008, **93** : 3853-3859. – **42. Stevenaert A., A.G. Harris, K. Kovacs et al.** : Presurgical octreotide treatment in acromegaly. *Metabolism* 1992, **41** : 51-58. – **43. Stevenaert A., A. Beckers** : Presurgical Octreotide : Treatment in acromegaly. *Metabolism* 1996, **45** : 72-74. – **44. Carlsen S.M., M. Lund-Johansen, T. Schreiner et al.** : Preoperative Octreotide Treatment of Acromegaly study group : Preoperative octreotide treatment in newly diagnosed acromegalic patients with macroadenomas increases cure short term postoperative rates : a prospective randomised trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2008, **93** : 2984-2990. – **45. Shen M, X. Shou, Y. Wang et al.** : Effect of presurgical long-acting octreotide treatment in acromegaly patients with invasive pituitary macroadenomas : a prospective randomized study. *Endocr J* 2010, **57** : 1035-1044. – **46. Petrossians P, L. Borges-Martins, C. Espinoza et al.** : Gross total resection or debulking of pituitary adenomas improves hormonal control of acromegaly by somatostatin analogs. *Eur J Endocrinol* 2005, **152** : 61-66. – **47. Colao A., R. Attanasio, R. Pivonello et al.** : Partial surgical removal of growth hormone-secreting pituitary tumors enhances the response to somatostatin analogs in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2006, **91** : 85-92. – **48. Karavitaki N., H.E. Turner, C.B. Adams et al.** : Surgical debulking of pituitary macroadenomas causing acromegaly improves control by lanreotide. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008, **68** : 970-975. – **49. Ayuk J., R.N. Clayton, G. Holder et al.** : Growth hormone and pituitary radiotherapy, but not serum insulin like growth factor I concentration predict excess mortality in patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2004, **89** : 1613-1617. – **50. Castinetti F., M. Nagai, I.**

Morange et al. : Long term results of stereotactic radiosurgery in secretory pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2009, **94** : 3400-3407. – **51. Giustina A., P. Chanson, M.D. Bronstein et al.** : A consensus on criteria for cure of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2010, **95** : 3141-3148. – **52. George D.L., J. A Phillips 3rd, U. Francke et al.** : The genes for growth hormone and chorionic somatomammotropin are on the long arm of human chromosome 17 in region q21 to qter. *Hum Genet* 1981, **57** : 138-141. – **53. MacLeod J.N., A.K. Lee, S.A. Liebhaber et al.** : Developmental control and alternative splicing of the placentally expressed transcripts from the human growth hormone gene cluster. *J Biol Chem* 1992, **267** : 14219-14226. – **54. Erikson L., F. Frankenne, S. Eden et al.** : Growth hormone 24 h serum profiles during pregnancy-lack of pulsatility for the secretion of the placental variant. *Br J Obstet Gynaecol* 1989, **96** : 949-953. – **55. Beckers A, A. Stevenaert, J.M. Foidart et al.** : Placental and pituitary growth hormone secretion during pregnancy in acromegalic women. *J Clin Endocrinol Metab* 1990, **71** : 725-731. – **56. Bronstein M.D., Paraiba D.B., Jallad R.S.** : Management of pituitary tumors in pregnancy. *Nat Rev Endocrinol* 2011, **7** : 301-310. – **57. Caufriez A., F. Frankenne, Y. Englert et al.** : Placental growth hormone as a potential regulator of maternal IGF-1 during human pregnancy. *Am J Physiol* 1990, **258** : 1014-1019. – **58. Caufriez A, F Frankenne, G Hennen et al.** : Regulation of maternal IGF-1 by placental GH in normal and abnormal human pregnancies. *Am J Physiol* 1993, **265** : 572-577. – **59. Goodyear C.G, S. Marcovitz, J. Hardy et al.** : Effect of insulin growth factors on human foetal, adult normal and tumour pituitary function in tissue culture. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1986, **112** : 49-57. – **60. Caron P, S. Broussaud, J. Bertherat et al.** : Acromegaly and pregnancy : a retrospective multicenter study of 59 pregnancies in 46 women. *J Clin Endocrinol Metab* 2010, **95** : 4680-4687. – **61. Guven S., Durukan T., Berker M. et al.** : A case of acromegaly in pregnancy : concomitant transsphenoidal adenomectomy and cesarean section. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2006, **19** : 69-71. – **62. Caron P, C. Gerbeau, L. Pradayrol** : Maternal-fetal transfer of octreotide. *N Engl J Med* 1995, **333** : 601-602. – **63. Maffei P, G. Tamagno, G.B. Nardelli et al** : Effects of octreotide exposure during pregnancy in acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010, **72** : 668-677. – **64. Tsalikian E, T. P. Foley, D.J. Becker** : Characterization of somatostatin specific binding in plasma cell membranes of human placenta. *Pediatr Res* 1984, **18** : 953-957. – **65. Hisano M, M. Sakata, N. Watanabe et al.** : An acromegalic woman first diagnosed in pregnancy. *Arch Gynecol Obstet* 2006, **274** : 171-173. – **66. Brian S.R., M. Bidlingmaier, M.P. Wajnrajch et al.** : Treatment of acromegaly with pegvisomant during pregnancy : maternal and fetal effects. *J Clin Endocrinol Metab* 2007, **92** : 3374-3377.