

FAUT-IL TRAITER MÉDICALEMENT L'ACROMÉGALIE AVANT CHIRURGIE ?

par **Frédérique ALBAREL, Frédéric CASTINETTI, Isabelle MORANGE**
et **Thierry BRUE** (Marseille, France)

■ Le traitement de première intention de l'acromégalie est actuellement la chirurgie par voie transsphénoïdale. Celle-ci peut être effectuée dans deux objectifs : à visée curative ou pour faciliter l'action des somatostatinerigiques en diminuant le volume tumoral. Dans le premier cas, à visée curative, la chirurgie transsphénoïdale permet la rémission dans 80-90% des microadénomes, 50 à 60% des macroadénomes non envahissants, et moins de 20% des macroadénomes envahissants. Les principaux facteurs prédictifs sont essentiellement le diamètre de l'adénome et le degré d'invasion, mais également l'expérience du neurochirurgien, les taux hormonaux initiaux et l'âge au diagnostic. Les complications sont peu fréquentes, avec environ 5% de diabète insipide définitif, et 10% de patients présentant au moins un nouveau déficit hypophysaire après la chirurgie. Un pré-traitement par somatostatinerigiques peut également être proposé ; il diminue le volume tumoral dans 25% des cas, et pourrait diminuer le risque de complications post-opératoires ; cependant, les taux de rémission des patients prétraités sont significativement différents dans certaines études et non dans d'autres. Il n'y a donc pas encore de certitude concernant ce sujet, les études idéales permettant d'affirmer l'amélioration du taux de guérison ou de la recuser manquant à ce jour. Dans le deuxième cas, la chirurgie peut être proposée même si les chances de rémission sont faibles : c'est la chirurgie de réduction tumorale (« debulking »), en cas de volumineux macroadénome incomplètement contrôlé par somatostatinerigiques, ou résistant au traitement médical. La chirurgie conduit alors à un plus grand taux de normalisation de GH et IGF-1 grâce au fait que la chirurgie a permis de réduire le volume tumoral et les taux hormonaux initiaux.

Mots-clé : acromégalie, chirurgie, somatostatinerigiques, lanréotide, octréotide, hormone de croissance, GH, réduction tumorale, pré-traitement

INTRODUCTION

Depuis les premières publications relatives au traitement chirurgical de l'acromégalie, des progrès ont été accomplis pour la prise en charge de cette maladie dans plusieurs domaines thérapeutiques, que ce soit par une meilleure visualisation de l'adénome (examens par scanner puis IRM de plus en plus performants), par l'amélioration des techniques chirurgicales (abord transsphénoïdal, endoscopie) ou grâce à un meilleur contrôle des complications par des traitements spécifiques de l'acromégalie (analogues de la somatostatine, pegvisomant...) ou corrigeant ses retentissements systémiques (antihypertenseurs, antidiabétiques etc.) (1). Le dogme de la chirurgie de première intention tend à être remis en cause du fait des progrès réalisés en termes d'efficacité et de tolérance par les thérapeutiques médicales : essentiellement les analogues de la somatostatine (AS) et les antagonistes de l'hormone de croissance (GH), de façon plus modeste les agonistes

dopaminergiques. Avec une efficacité anti-sécrétoire dans près de 60% des cas et un effet de réduction du volume tumoral dans plus de 25% des cas, les AS apparaissent ainsi pour certains auteurs comme une alternative thérapeutique envisageable en première intention (2). La combinaison dans un ordre variable de ces différentes approches reste en fait largement débattue, qu'il s'agisse notamment de traitement médical préopératoire ou de chirurgie de réduction tumorale (3). Quelle est donc la place actuelle de la chirurgie transsphénoïdale dans l'algorithme de traitement de l'acromégalie et celle des combinaisons de traitements médicaux et chirurgicaux compte tenu de l'efficacité et de la tolérance respectives de ces thérapeutiques ?

CHIRURGIE DE PREMIÈRE INTENTION

Plusieurs séries ont rapporté l'efficacité de la chirurgie dans l'acromégalie. La comparaison de ces diverses séries est rendue difficile par l'utilisation de critères de rémission différents d'une étude à l'autre. La plupart des travaux se réfèrent à la normalisation des valeurs d'IGF-1 et de GH, mais la définition des normes de GH est variable : dans certaines études, la normalité est définie par une moyenne de valeurs de GH au cours d'un cycle restant inférieure à 2 ou 3 ng/ml, dans d'autres par une concentration de GH < 1 ou 2 ng/ml après charge en glucose. La deuxième pierre d'achoppement est représentée par le moment auquel la rémission est évaluée : certaines études s'intéressent aux valeurs postopératoires immédiates (4-7), d'autres à un suivi à plus long terme (8-12).

Malgré ces réserves, l'analyse des études récentes permet d'évaluer que le taux de rémission dans les microadénomes est compris entre 80 et 90% dans les publications des meilleures équipes. Pour les macroadénomes non envahissants, le taux de rémission global est de l'ordre de 70 à 80% en période postopératoire immédiate et plus proche 50 à 60% dans les études comportant un suivi plus prolongé (supérieur à 5 ans). Ce taux de rémission chute de façon importante en cas de macroadénome dit envahissant (« invasive » dans la littérature anglophone), en particulier en cas d'envahissement du sinus caverneux, avec des taux souvent inférieurs à 20% (8-12). Il faut noter que ces taux de rémission sont ceux qui sont rapportés par les meilleures équipes publiant leurs résultats, caractérisées par une grande expérience de cette pathologie. Les résultats chirurgicaux sont généralement beaucoup moins bons dans des équipes moins expérimentées. Cet élément doit certainement être pris en compte dans la décision thérapeutique et encourager les équipes neurochirurgicales à regrouper leurs activités spécialisées.

Les principaux facteurs prédictifs d'échec chirurgical ont été rapportés par plusieurs équipes (5, 12, 13) : un âge plus jeune lors de la chirurgie, des taux hormonaux élevés (GH et/ou IGF-1), un diamètre tumoral supérieur à 15 mm, l'envahissement éventuel d'un ou des deux sinus caverneux. C'est en particulier lorsque ces deux derniers critères sont réunis, qu'un traitement de première intention par analogues de la somatostatine peut être légitimement discuté car la chirurgie ne peut se fixer un objectif de guérison dans la plupart de ces cas. La proposition d'un traitement de première intention par AS dans les macroadénomes envahissants est logique et fondée sur ce principe d'impossibilité d'objectif curatif de la chirurgie. Comme nous l'avons mentionné, un autre facteur à prendre en compte en pratique est l'expérience du neurochirurgien susceptible d'opérer le patient dans un centre donné car de nombreuses études ont montré dans plusieurs pays que les résultats sont nettement dépendants de l'opérateur. (7, 14, 15).

Une autre manière de répondre à la question inverse de notre question-titre, « faut-il

traiter chirurgicalement l'acromégalie avant de la traiter médicalement ? », est d'aborder la question de la chirurgie à visée de réduction tumorale.

CHIRURGIE DE RÉDUCTION TUMORALE

En cas de macroadénome très volumineux et d'une efficacité incomplète du traitement médical à visée antisécrétoire (donc tout de même dans un contexte de chirurgie en seconde ligne), la chirurgie à visée de réduction tumorale (« debulking surgery » des auteurs anglo-saxons) a été proposée. Cette question a fait l'objet de relativement peu de publications. Les premières études parues entre 1998 et 2004 (16-20) avaient principalement pour objet d'évaluer non pas l'efficacité de la chirurgie de réduction tumorale, mais plutôt celle des AS donnés en première intention. Cependant elles impliquaient la comparaison de deux groupes, l'un traité par AS en première intention, l'autre traité par AS à titre de thérapeutique adjuvante en cas d'échec postopératoire. Les taux de rémission étant relativement comparables dans ces deux groupes, de l'ordre de 50 à 60 %, les auteurs en concluaient que la chirurgie initiale n'avait pas facilité l'action ultérieure des AS. Le biais principal de ces études était représenté par le fait que, lors de l'introduction du traitement par AS, les deux groupes avaient des niveaux similaires d'hypersécrétion somatotrope, par conséquent des taux de GH et IGF-I comparables avant tout traitement dans le premier groupe, et après chirurgie dans le second. Ceci ne permettait pas de savoir en pratique si la chirurgie, qui avait permis une diminution des valeurs hormonales, avait effectivement facilité le traitement médical, même s'il est démontré que les AS sont d'autant plus souvent efficaces que le taux initial de GH ou d'IGF-I est moins élevé. En 2005, l'étude du groupe de Liège (21) a permis de mettre en lumière l'intérêt de la chirurgie de réduction tumorale dans l'acromégalie. Dans cette étude, le traitement par AS était administré en première intention pendant 4 mois ; lorsque l'hypersécrétion restait non contrôlée, la chirurgie de réduction tumorale était réalisée, et en l'absence de disparition de l'hypersécrétion, le même traitement AS était à nouveau instauré. Il existait une différence significative dans les valeurs hormonales après chacune des séquences de traitement médical, et la majorité des patients étaient contrôlés à la fin de l'étude. Malgré les biais liés au caractère rétrospectif de l'étude, à l'hétérogénéité des patients et de leurs durées de suivi, cette étude a été la première à définir une méthodologie d'évaluation de la chirurgie de réduction tumorale qui devait être reprise par d'autres auteurs dans des travaux ultérieurs. En 2006, une étude rétrospective portant sur 86 patients arrivait aux mêmes conclusions en faveur de la chirurgie de réduction tumorale (22). Dans une autre étude prospective (23), 23 patients non contrôlés sous AS avaient été opérés pour un macroadénome somatotrope. Chez 6 d'entre eux, non guéris par la chirurgie, le même traitement AS était administré en postopératoire, permettant dans la moitié des cas une normalisation de l'hypersécrétion somatotrope, confirmant l'intérêt de la chirurgie de réduction tumorale chez des patients partiellement contrôlés sous AS. Une étude prospective plus récente a souligné l'intérêt des AS en cas de résistance aux AS dans les macroadénomes à GH (24). Une majorité des 11 patients résistants aux AS non guéris par la chirurgie de réduction tumorale était finalement contrôlée par le traitement médical en postopératoire. Le nombre de patients relativement restreint et la durée limitée de suivi dans ces études ne permettaient pas toutefois de tirer des conclusions définitives.

Enfin, il faut rappeler que la chirurgie de première intention a toute sa place en cas de nécessité de décompression chiasmatique chez les patients présentant initialement des altérations du champ visuel. Pour la plupart des auteurs en effet, l'effet antitumoral incons-

tant des AS justifie une chirurgie première systématique dans de tels cas, même si un effet antitumoral franc et rapide peut occasionnellement justifier une abstention chirurgicale.

En résumé, en réduisant le volume de tissu hypersécrétant et les taux hormonaux initiaux, la chirurgie de réduction tumorale est une approche efficace pour les macroadénomes incomplètement contrôlés par AS.

PRÉ-TRAITEMENT PAR ANALOGUES DE LA SOMATOSTATINE

Un traitement initial par AS peut être proposé pendant 3 à 6 mois avant une éventuelle intervention chez les patients porteurs d'un macroadénome somatotrope pour lequel la probabilité de guérison par la chirurgie est faible ou nulle. L'intérêt d'un tel traitement préopératoire est potentiellement multiple : réduire le volume tumoral afin de faciliter le geste d'exérèse chirurgicale complète et d'augmenter ainsi les chances de guérison, mais aussi obtenir rapidement un contrôle du retentissement général de la maladie afin notamment de minimiser le risque de complications opératoires et postopératoires comme l'hypertension artérielle ou le diabète sucré ; enfin, faciliter l'anesthésie et la procédure chirurgicale en réduisant l'infiltration des tissus mous et l'œdème des voies aériennes supérieures. Inversement, une telle approche a un coût qui doit être pris en compte.

- Réduction de volume tumoral

Une diminution de volume tumoral est décrite dans au moins 25% des cas (25, 26) et cette réduction de taille est de l'ordre de 20% du volume initial, selon les dimensions initiales de l'adénome (27). Ces chiffres sont plus bas que ceux qui sont rapportés dans la littérature pour des patients traités par AS au long cours en première intention, probablement du fait d'une durée de traitement plus courte ou parce que la dose maximale d'AS n'est pas toujours administrée pendant une durée suffisante (3). Lucas et coll. ont analysé les modifications de volume tumoral chez 80 patients ayant bénéficié d'un prétraitement ; ils n'ont globalement observé aucune modification dans les 18 microadénomes, avec même une augmentation de volume dans 20% des cas, et une diminution de volume observée chez environ 25% des macroadénomes non envahissants et 15% des macroadénomes envahissants traités, avec moins de 10% d'augmentation de volume. Il est intéressant de noter que pour 7 des 26 adénomes avec expansion extra-sellaire, était observée une diminution de volume suffisante pour les considérer comme des adénomes enclos, donc les faire entrer dans une catégorie ayant un meilleur pronostic chirurgical (26).

- Amélioration des conditions anesthésiques et opératoires

Deux études ont souligné la difficulté d'intuber des patients porteurs d'acromégalie dans environ 20% des cas (28, 29). Le prétraitement par les AS peut permettre une désinfiltration des tissus de la sphère ORL, ce qui pourrait faciliter l'anesthésie. Toutefois, à ce jour, aucune étude n'a abordé ce point précis. En ce qui concerne la procédure chirurgicale proprement dite, outre la diminution de volume déjà évoquée, des changements de consistance du tissu adénomateux ont été décrits sous traitement par AS. Toutefois le rôle bénéfique éventuel de ces changements, confirmés par certaines études anatomo-pathologiques, sur l'exérèse chirurgicale reste controversé et il n'a pas été trouvé de lien évident avec la durée du pré-traitement (5, 26, 27, 30, 31).

- Réduction des complications postopératoires

Dès 1997, le groupe d'Annamaria Colao (Université de Naples) avait rapporté que la

durée d'hospitalisation péri-chirurgicale de patients pré-traités était plus courte que celle de patients opérés en première intention. Dans ce groupe était observé un taux plus élevé de complications cardiaques par rapport aux patients pré-traités, ce qui rendait compte d'une durée d'hospitalisation prolongée après la chirurgie (25). Toutefois des constatations similaires n'ont pas été rapportées par d'autres auteurs. Les mêmes auteurs ont également observé des cas de bradycardie sous AS, qui aurait un rôle protecteur sur le risque d'arythmie (32) et ont également rapporté que des patients traités en première intention par AS présentaient une amélioration de la fonction cardiaque systolique et diastolique (masse ventriculaire gauche, fraction d'éjection du ventricule gauche) par rapport à des patients opérés sans pré-traitement médical, avec une durée moyenne de suivi de 12 mois (33). Un pré-traitement d'au moins 6 mois pourrait ainsi selon ces auteurs améliorer le pronostic cardiaque tout en réduisant l'incidence de facteurs de risque cardio-vasculaire tels que l'hypertension artérielle, la résistance à l'insuline ou le diabète sucré.

- Amélioration du taux de rémission postopératoire

Malgré les avantages théoriques évoqués plus haut, peu d'études ont démontré une augmentation du taux de rémission chez des patients pré-traités par rapport à des patients opérés d'emblée. Parmi les premières études ayant étudié cette question, trois sur sept avaient trouvé une différence significative en termes de taux de rémission (25, 34, 35), dont une seule était prospective (34) et d'autres ne retrouvaient pas de différence significative (5, 27, 30). Dans une étude prospective en aveugle portant sur 61 patients, la moitié environ avait bénéficié d'un pré-traitement (36). Le taux de rémission était significativement plus élevé dans le groupe de patients pré-traités avec macroadénome (38% contre 16% pour les macroadénomes, sans différence significative pour les microadénomes). Toutefois, le type de macroadénome traité n'était pas précisé et le taux de rémission très bas dans le groupe de patients opérés suggère qu'un grand nombre de patients étaient porteurs de macroadénomes très volumineux ou envahissants. Le second point était le degré de comparabilité entre les deux groupes: les valeurs d'IGF-1 différaient significativement ($p < 0.004$) entre les deux groupes, avec des taux initiaux plus bas dans le groupe pré-traité rendant difficile l'évaluation des résultats.

Dans une méta-analyse récente (37) les résultats du prétraitement ont été systématiquement analysés. Ce travail a porté sur toutes les études des traitements préopératoires par AS publiés jusqu'en Décembre 2011. Le paramètre principal était le taux de rémission hormonale postopératoire. La méthodologie était celle du modèle d'effets aléatoires ("random-effects model"). Finalement seules 10 études ont été sélectionnées: 5 rétrospectives avec groupe contrôle, deux prospectives non randomisées, et 3 essais cliniques prospectifs contrôlés. En résumé, les auteurs ont montré un effet du prétraitement à la limite de la significativité à partir de l'ensemble des études contrôlées, avec un risque relatif rapproché ("odds ratio", OR) de rémission biologique dans le groupe traité par AS de 1,62 (intervalle de confiance à 95%: 0.93–2.82). Dans les 3 études contrôlées, un effet nettement significatif était observé avec un OR de 3,62 (intervalle de confiance à 95%: 1.88–6.96). Depuis cette méta-analyse, une nouvelle publication, d'auteurs norvégiens a rapporté les résultats d'un essai prospectif contrôlé (38). Cette étude récente a évalué les effets à long-terme (5 ans) du traitement préopératoire par AS sur une série de 30 patients. Elle ne démontre pas à elle seule un effet bénéfique des AS en préopératoire, mais plaide également pour un rôle potentiellement favorable et cliniquement significatif de cette approche. Enfin une autre méta-analyse ayant inclus les publications parues jusqu'en août 2013 a été plus récemment publiée (39). Cette méta-analyse a sélectionné 8 études (dont

certaines rétrospectives). Elle trouve un taux de rémission significativement plus élevé dans le groupe prétraité par AS avant chirurgie par rapport au groupe non prétraité sur les études de suivi à court terme (RR=1.72, 95%CI: 1.14-2.60, P=0.009), mais la différence n'est plus significative dans les études de suivi à long-terme.

Il faut enfin mentionner ici une méta-analyse réalisée par le groupe de Melmed, qui s'est intéressé par ailleurs aux publications trouvées dans PubMed jusqu'en décembre 2012 rapportant des résultats des AS dans le traitement de l'acromégalie (40). Seules les études en langue anglaise portant sur au moins 10 patients et sur une durée de traitement d'au moins 3 mois, utilisant GH ou IGF-I comme critère principal d'évaluation, étaient retenues. Ce travail a porté sur l'ensemble des études publiées répondant aux critères de cette analyse, depuis les premiers essais cliniques avec la forme sous-cutanée d'effet immédiat de l'octréotide, jusqu'aux formes retard de l'octréotide et du lanréotide. Au total, ceci représentait 4125 patients (rapportés dans 79 publications entre 1987 et 2012), d'âge moyen 51 ans, traités pendant une durée médiane de 12 mois). Les taux de réponse rapportés sont extrêmement variables, allant de moins de 25% à presque 100% selon les études. Ceci peut s'expliquer non seulement par la nature différente des médicaments ou des préparations galéniques mais aussi en raison de la méthodologie variable des essais (présélection ou non de patients répondeurs par exemple), les caractéristiques des dosages de GH et d'IGF-I utilisés, les seuils choisis pour définir le contrôle biologique... Un traitement prolongé était corrélé avec des taux significativement plus élevés de réponse à la fois sur GH et sur IGF-I. Ni le schéma de traitement, dose fixe ou adaptée, ou schéma mixte, ni aucun autre des paramètres du protocole, n'influençaient ce taux de succès. Toutefois, de manière importante pour l'objet de la discussion de la présente revue, la présence d'un traitement préalable par SA était corrélée significativement à un plus fort taux de contrôle de la GH.

Malgré l'absence de résultats significatifs en termes de rémission d'une manière méthodologiquement irréprochable, le traitement médical préopératoire peut présenter deux types d'avantages: il peut faciliter l'anesthésie et l'acte chirurgical chez des patients présentant initialement une infiltration importante des voies aériennes supérieures car les AS réduisent l'infiltration des tissus mous, tout particulièrement dans des formes anciennement évolutives. En cas de prétraitement, il est raisonnable de proposer un traitement d'environ 6 mois à la dose maximale d'AS. L'effet de cette approche sur les taux de rémission ne pourra être définitivement démontré que par d'autres essais cliniques contrôlés évaluant les résultats à long-terme. Une individualisation des choix thérapeutiques est ici parfaitement logique dans la mesure où le prétraitement est susceptible de bénéficier, par exemple, davantage à des patients porteurs de macroadénomes plus volumineux par rapport à des microadénomes ou des macroadénomes enclos.

COMPLICATIONS DE LA CHIRURGIE

Le risque chirurgical dans les adénomes somatotropes est plus élevé en cas d'adénomes très envahissants qu'en cas de microadénomes ou adénomes enclos. Sur près de 1700 patients opérés, dans une méta-analyse regroupant 10 études (4-12, 14), la chirurgie hypophysaire dans les mains d'équipes très spécialisées apparaissait en définitive grevée d'un taux relativement faible de complications. Des anomalies hydro-électrolytiques étaient rapportées dans environ 10% des cas, principalement hyponatrémie ou diabète insipide postopératoires. Mais celles-ci étaient le plus souvent transitoires, disparaissant

en moins de 3 à 6 mois chez plus de la moitié des patients. L'apparition de nouveaux déficits hypophysaires était décrite dans moins de 10% des cas, alors qu'à l'inverse on observait une récupération de fonctions anté-hypophysaires précédemment altérées dans 10 à 15% des cas. Troisième type de complication par ordre de fréquence, le risque de fuite de liquide céphalo-rachidien (rhinorrhée) était présent dans 2% des cas, avec un risque de méningite inférieur à 1%. Encore plus exceptionnelles étaient les complications à type d'hématome compressif avec retentissement sur le champ visuel, blessures carotidiennes etc. Les très rares cas de décès étaient associés à des macroadénomes extrêmement envahissants opérés en urgence (15).

CONCLUSION

Dans les mains d'équipes chirurgicales entraînées, les résultats de la chirurgie de l'acromégalie varient de manière considérable selon le type d'adénome en cause : très bons dans les microadénomes et adénomes enclos pour lesquels une rémission complète est obtenue dans la grande majorité des cas, beaucoup plus modestes en cas d'adénomes envahissants. De ce fait, la chirurgie strictement de première intention n'est plus la règle dans la majorité des macroadénomes somatotropes. Un traitement médical préopératoire par AS est ainsi souvent proposé afin de tenter d'améliorer les conditions d'une éventuelle chirurgie ultérieure, voire d'augmenter les chances de succès de celle-ci. Certains patients bons répondeurs au traitement médical pour lesquels les chances de guérison chirurgicale sont faibles peuvent même bénéficier d'un traitement purement médical au long cours. A l'inverse, aucune étude n'a démontré un bénéfice du traitement médical préopératoire en cas de microadénome ou d'adénome enclos en termes de taux de succès chirurgical et la chirurgie reste dans ces cas le moyen d'obtenir une guérison définitive avec le meilleur rapport coût-efficacité chez une grande majorité de patients. Lorsque les conditions anatomiques rendent les chances de guérison plus aléatoires, un traitement médical est généralement proposé en première intention. Si celui-ci ne permet pas de normaliser les valeurs de GH et d'IGF-I malgré l'usage de doses maximales d'AS pendant une durée suffisante (6 mois en principe), une chirurgie de réduction tumorale pourra souvent permettre au traitement médical d'être finalement efficace en postopératoire. La chirurgie transphénoïdale par des chirurgiens spécialisés dans cette technique conserve donc toute sa place dans la prise en charge de l'acromégalie, que ce soit à visée curatrice ou de réduction tumorale. L'évaluation du rapport coût-efficacité représente aussi l'un des éléments à prendre en compte dans les choix des stratégies thérapeutiques chez ces patients.

Université d'Aix-Marseille, Centre de Recherche en Neurobiologie et Neurophysiologie de Marseille (CRN2M), Centre National de la Recherche Scientifique,

Unité Mixte de Recherche 7286, Faculté de Médecine de Marseille, 13284 Marseille et Assistance Publique-Hôpitaux de Marseille (APHM),

Service d'Endocrinologie, Centre de Référence des Maladies Rares d'Origine Hypophysaire, Hôpital de la Timone, 13005 Marseille, France

*Adresse pour la correspondance : Professeur Thierry BRUE, MD, Ph.D, Service d'endocrinologie et Centre de Référence des Maladies Rares d'Origine Hypophysaire, Hôpital de la Timone, 13385 Marseille cedex 5, France
thierry.brue@ap-hm.fr*

SHOULD ACROMEGALIC PATIENTS BE MEDICALLY PRETREATED
BEFORE SURGERY ?

by **Frédérique ALBAREL, Frédéric CASTINETTI, Isabelle MORANGE**
and **Thierry BRUE** (Marseille, France)

ABSTRACT

Transsphenoidal surgery is currently the first-line treatment of acromegaly. Remission is observed in 80-90% of microadenomas, 50-60% of non invasive macroadenomas, and less than 20% of invasive macroadenomas. Predictive factors include age, maximal size of the adenoma, cavernous sinus invasion, initial hormone levels and neurosurgeon's experience. Complications are rare, with about 5% definitive diabetes insipidus, and 10% of new anterior pituitary hormone deficits. Somatostatin agonist presurgical treatment can be proposed, as it decreases tumor volume in about 25% cases and might reduce the rate of immediate post-surgical complications; however, there is no obvious difference in surgical remission rate whether patients are pretreated or not. Debulking surgery can also be proposed in very large macroadenomas incompletely controlled by somatostatin agonists, or resistant to medical treatment, as it was shown to facilitate somatostatin agonist efficacy through reduction of tumor volume and hormone hypersecretion.

Key-words: acromegaly, surgery, somatostatin agonists, growth hormone, debulking, pretreatment

BIBLIOGRAPHIE

- 1. Laws ER** Surgery for acromegaly: evolution of the techniques and outcomes. Reviews in endocrine & metabolic disorders 2008; **9**: 67-70 - **2. Melmed S, Casanueva F, Cavagnini F, Chanson P, Frohman LA, Gaillard R et al.** Consensus statement: medical management of acromegaly. European journal of endocrinology 2005; **153**: 737-740 - **3. Melmed S** Medical progress: Acromegaly. The New England journal of medicine 2005; **355**: 2558-2573 - **4. Ludecke DK, Abe T** Transsphenoidal microsurgery for newly diagnosed acromegaly: a personal view after more than 1,000 operations. Neuroendocrinology 2006; **83**: 230-239 - **5. Losa M, Mortini P, Urbaz L, Ribotto P, Castrignano T, Giovanelli M** Presurgical treatment with somatostatin analogs in patients with acromegaly: effects on the remission and complication rates. Journal of neurosurgery 2006; **104**: 899-906 - **6. Shimon I, Cohen ZR, Ram Z, Hadani M** Transsphenoidal surgery for acromegaly: endocrinological follow-up of 98 patients. Neurosurgery 2001; **48**: 1239-1243; discussion 1244-1235 - **7. Gittos NJ, Sheppard MC, Johnson AP, Stewart PM** Outcome of surgery for acromegaly-the experience of a dedicated pituitary surgeon. Qjm 1999; **92**: 741-745 - **8. Abbassioun K, Amirjamshidi M, Mehrazin A, Khalatbary I, Keynama M, Bokai H et al.** A prospective analysis of 151 cases of patients with acromegaly operated by one neurosurgeon: a follow-up of more than 23 years. Surgical neurology 2006; **66**: 26-31; discussion 31 - **9. Nomikos P, Buchfelder M, Fahlbusch R** The outcome of surgery in 668 patients with acromegaly using current criteria of biochemical 'cure'. European journal of endocrinology 2005; **152**: 379-387 - **10. Beauregard C, Truong U, Hardy J, Serri O** Long-term outcome and mortality after transsphenoidal adenomectomy for acromegaly. Clinical endocrinology 2003; **58**: 86-91 - **11. Abosch A, Tyrrell JB, Lamborn KR, Hannegan LT, Applebury CB, Wilson CB** Transsphenoidal microsurgery for growth hormone-secreting pituitary adenomas: initial outcome and long-term results. The Journal of clinical endocrinology and metabolism 1998; **83**: 3411-3418 - **12. Freda PU, Wardlaw SL, Post KD** Long-term endocrinological follow-up evaluation in 115 patients who underwent transsphenoidal surgery for acromegaly. Journal of neurosurgery 1998; **89**: 353-358 - **13. Bourdelot A, Coste J, Hazebrucq V, Gaillard S, Cazabat L, Bertagna X et al.** Clinical, hormonal and magnetic resonance imaging (MRI) predictors of transsphenoidal surgery outcome in acromegaly. European journal of endocrinology 2004; **150**: 763-771 - **14. Erturk E, Tuncel E, Kiyici S, Ersoy C, Duran C, Imamoglu S** Outcome of surgery for acromegaly performed by different surgeons: importance of surgical experience. Pituitary 2005; **8**: 93-97 - **15. Barker FG, 2nd, Klibanski A, Swearingen B** Transsphenoidal surgery for pituitary tumors in the United States, 1996-2000: mortality, morbidity, and the effects of hospital and surgeon volume. The Journal of clinical endocrinology and metabolism 2003; **88**: 4709-4719 - **16. Newman CB, Melmed S, George A, Torigian D,**

Duhaney M, Snyder P et al. Octreotide as primary therapy for acromegaly. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 1998;**83**:3034-3040 - **17. Colao A, Ferone D, Marzullo P, Cappabianca P, Cirillo S, Boerlin V et al.** Long-term effects of depot long-acting somatostatin analog octreotide on hormone levels and tumor mass in acromegaly. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2001; **86**: 2779-2786 - **18. Cozzi R, Attanasio R, Montini M, Pagani G, Lasio G, Lodrini S et al.** Four-year treatment with octreotide-long-acting repeatable in 110 acromegalic patients: predictive value of short-term results? *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2003; **88**: 3090-3098 - **19. Attanasio R, Baldelli R, Pivonello R, Grottoli S, Bocca L, Gasco V et al.** Lanreotide 60 mg, a new long-acting formulation: effectiveness in the chronic treatment of acromegaly. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2003; **88**: 5258-5265 - **20. Ayuk J, Stewart SE, Stewart PM, Sheppard MC** 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. *Clinical endocrinology* 2004; **60**: 375-381 - **21. 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. *European journal of endocrinology* 2005; **152**: 61-66 - **22. 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. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2006; **91**: 85-92 - **23. Karavitaki N, Turner HE, Adams CB, Cudlip S, Byrne JV, Fazal-Sanderson V et al.** Surgical debulking of pituitary macroadenomas causing acromegaly improves control by lanreotide. *Clinical endocrinology* 2008; **68**: 970-975 - **24. 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? *Clinical endocrinology* 2007; **67**: 310-315 - **25. 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. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 1997; **82**: 3308-3314 - **26. Lucas T, Astorga R, Catala M** Preoperative lanreotide treatment for GH-secreting pituitary adenomas: effect on tumour volume and predictive factors of significant tumour shrinkage. *Clinical endocrinology* 2003; **58**: 471-481 - **27. Abe T, Ludecke DK** Effects of preoperative octreotide treatment on different subtypes of 90 GH-secreting pituitary adenomas and outcome in one surgical centre. *European journal of endocrinology* 2001; **145**: 137-145 - **28. Schmitt H, Buchfelder M, Radespiel-Troger M, Fahlbusch R** Difficult intubation in acromegalic patients: incidence and predictability. *Anesthesiology* 2000; **93**: 110-114 - **29. Nemerlut EC, Dumont AS, Barry UT, Laws ER** Perioperative management of patients undergoing transsphenoidal pituitary surgery. *Anesthesia and analgesia* 2005; **101**: 1170-1181 - **30. Biermasz NR, van Dulken H, Roelfsema F** Ten-year follow-up results of transsphenoidal microsurgery in acromegaly. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2000; **85**: 4596-4602 - **31. Kristof RA, Stoffel-Wagner B, Klingmuller D, Schramm J** Does octreotide treatment improve the surgical results of macro-adenomas in acromegaly? A randomized study. *Acta neurochirurgica* 1999; **141**: 399-405 - **32. Colao A** Are patients with acromegaly at high risk for dysrhythmias? *Clinical endocrinology* 2001; **55**: 305-306 - **33. Colao A, Pivonello R, Galderisi M, Cappabianca P, Auremma RS, Galdiero M et al** Impact of Treating Acromegaly First with Surgery or Somatostatin Analogs on Cardiomyopathy. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2008; **93**: 2639-46 - **34. Carlsen SM, Lund-Johansen M, Schreiner T, Aanderud S, Johannessen 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. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2008; **93**: 2984-90 - **35. Stevenaert A, Beckers A** Presurgical Octreotide: treatment in acromegaly. *Metabolism: clinical and experimental* 1996; **45**: 72-74 - **36. Beckers A** Does preoperative somatostatin analog treatment improve surgical cure rates in acromegaly? A new look at an old question. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2008; **93**: 2975-2977 - **37. Pita-Gutierrez F, Pertega-Diaz 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 - **38. Fougner SL, Bollerslev J, Svartberg J et al.** Preoperative octreotide treatment of acromegaly: long-term results of a randomised controlled trial. *Eur J Endocrinol.* 2014 Aug;**171**(2):229-35. - **39. Zhang L, Wu X, Yan Y et al.** Preoperative somatostatin analogs treatment in acromegalic patients with macroadenomas. A meta-analysis. *Brain Dev.* 2014 May 8. pii: S0387-7604(14)00116-8. - **40. Carmichael JD, Bonert VS, Nuño M, Ly D, Melmed S.** Acromegaly Clinical Trial Methodology Impact on Reported Biochemical Efficacy Rates of Somatostatin Receptor Ligand Treatments— a Meta-analysis: *J Clin Endocrinol Metab* 2014, **99**(5): 1825-1833

NOTES