

**Université de la Méditerranée
Faculté de Médecine**

**LES ADENOMES SOMATOTROPES
EVALUATION CLINIQUE, BIOLOGIQUE ET
NEURORADIOLOGIQUE**

**Mémoire pour le Diplôme Inter-universitaire de Spécialisation
d'Endocrinologie et des Maladies Métaboliques**

**Avril 1999
Hernán Valdés Socin**

Travail réalisé sous la direction du Pr. P.Jaquet

Remerciements

A ceux qui sont loin aujourd'hui , mais proches dans mon coeur.

A Cricri et son sourire.

A Ginette, au collègue Péralès, à Véro , à Marie Christine, à Conchita et Jean-Pierre, à l'équipe infirmière et aux secrétaires qui ont supporté avec patience orientale et bonne humeur méditerranéenne mon apprentissage .

A Monsieur Jaquet ,

qui m'a accueilli chaleureusement dans son équipe: nous avons joué de bons matchs ensemble et il m'a finalement appris à faire " parler " les adénomes somatotropes...

INTRODUCTION



David et Goliath
Musée du Louvre

INTRODUCTION

Quand David coupe avec son épée la tête du géant Goliath, seigneur des philistins, c'est le premier traitement radical dans l'histoire de l'acromégalie... Depuis, la neurochirurgie et l'adénomectomie transsphénoïdale ont fait leurs preuves dans le traitement de cette affection déformante.

L'acromégalie est une maladie qui se caractérise par un excès de sécrétion, une perte du rythme nyctéméral, et une absence de pulsatilité et de régulation de l'hormone de croissance (GH), comme en témoigne le non-freinage de GH après surcharge de 75 g de glucose.

Elle est caractérisée par une hypertrophie des extrémités et de l'ensemble des organes à l'exception du cerveau. Quand elle se présente avant la fusion des cartilages de croissance, elle produit le gigantisme. Les complications possibles de l'acromégalie non traitée sont le diabète, l'hypertension, la myocardiopathie hypertrophique et un risque augmenté de néoplasies.

La connaissance de la physiopathologie de cette maladie est encore incomplète, mais dans la plupart des cas on identifie un adénome somatotrope.

L'imagerie (scanner ou résonance magnétique nucléaire hypophysaire) nous permet de retrouver souvent un macroadénome. L'excérèse de ces "Goliaths" nous a fait découvrir autant de visages que de morphotypes immunohistochimiques (ex. adénomes à GH purs, mixtes avec Prolactine, sous unité alpha, sous unité bêta et leurs combinaisons); parfois même la coexistence avec des gangliocytomes sécréteurs de GHRH, comme c'est le cas chez un patient de notre série.

Le dosage de GH et du facteur de croissance insulino-like (IGF1) ont contribué au diagnostic et au suivi de centaines de patients opérés. Même avec le concours de l'ensemble ces éléments, le jugement de David et le suivi des patients opérés ne demeurent pas pour autant moins difficiles.

Nous avons entrepris dans ce but d'analyser les données de 85 acromégales suivis à l'Hôpital de la Timone pour essayer de répondre à la question : quelle est la forme de présentation neuroradiologique des adénomes somatotropes d'après les données récentes de l'IRM hypophysaire et sa corrélation aux données cliniques et biologiques?

Dans un deuxième temps, à partir des données de 72 patients opérés par voie transsphénoïdale, nous avons évalué la capacité prédictive de l'IRM vis à vis de l'acte chirurgical. Cette analyse neuroanatomique est corrélée aux arguments cliniques, biologiques, per-opératoires et morphologiques.

LES ADENOMES SOMATOTROPES CORRELATION CLINIQUE ET NEURORADIOLOGIQUE

1-INTRODUCTION	Page 3
2-PATIENTS ET METHODES	7
2-1 Patients	8
2-2 Méthodes	8
a-Profil clinique de la population étudiée.	
b-Profil biologique.	
-Taux plasmatiques de GH, IGF-1, Prolactine (PRL), sous unité alpha.	
c-Critères biologiques de normalisation.	
-Taux plasmatiques de GH, IGF-1, Prolactine, sous unité alpha.	
d-Données immunohistochimiques.	
d-Imagerie hypophysaire.	
e-Technique chirurgicale.	
f-Statistiques.	
3-RESULTATS	Page 14
Première partie (n=85): Quelles sont les caractéristiques clini-biologiques et radiologiques des tumeurs?	
3-1 Données cliniques .	15
3-2 Données biologiques.	16
3-3 Evaluation radiologique de la tumeur : le plus grand diamètre, micro/macroadénome, envahissement.	17

Deuxième partie (n=72): Peut-on prédire le succès ou l'échec chirurgical ?

3-4	Evaluation chirurgicale : confrontation des données chirurgicales et radiologiques.	Page 21
3-5	Evaluation de l'anatomopathologie.	23
3-6	Evaluation des résultats thérapeutiques en fonction de la masse tumorale (score chirurgical : rémissions, échecs, récurrences.)	
3-7	Modèle prédictif d'échec chirurgical.	24
4-DISCUSSION		23
	a-Description des divers types d'adénomes somatotropes(microadénomes, macroadénomes, invasivité).	34
	b-Evaluation des critères de rémission et du score chirurgical.	36
5-CONCLUSIONS		38
	a-Réévaluation de la neuroanatomie des adénomes somatotropes à travers la Résonance Magnétique Nucléaire.	
	b-Valeur prédictive des données analysées en fonction de l'évaluation des scores thérapeutiques dans une cohorte de 85 patients suivis à l'Hôpital de la Timone, dans la période de 1986-1998 .	

2- Patients et Méthodes

a-Profil clinique de la population étudiée.

b-Profil biologique.

-Taux plasmatiques de GH, IGF-1, Prolactine (PRL), sous unité alpha.

c-Critères biologiques de normalisation.

-Taux plasmatiques de GH, IGF-1, Prolactine, sous unité alpha.

d-Données immunohistochimiques.

e-Imagerie hypophysaire.

f-Technique chirurgicale.

g-Statistiques.

2-PATIENTS ET METHODES

2-1) Patients :

Quatre vingt -cinq patients dont 39 femmes et 46 hommes , ont été étudiés sur une période de 12 ans allant de 1986 à 1998.

Ces patients ont tous été recrutés dans les services des Professeurs Philippe Jaquet (Service d'Endocrinologie) et François Grisoli (Service de Neurochirurgie) , à l'Hôpital de la Timone , Marseille.

2-2) Méthodes :

Pour chaque patient nous avons réalisé une étude rétrospective et longitudinale précisant

a- Le profil clinique :

Nous avons analysé pour l'ensemble de la population : l' âge au moment du diagnostic, la latence, la présence du syndrome tumoral.

-La latence est définie comme le délai entre l' apparition des premiers signes cliniques d'acromégalie et le moment où le diagnostic est effectué.

-La date de l'intervention correspond à la première chirurgie par voie transsphénoïdale. Onze malades n'ont pas été opérés, deux patients ont eu une intervention par voie transsphénoïdale et voie haute, un malade a été opéré trois fois.

Le syndrome tumoral a été évalué en fonction de la présence ou absence de céphalées orbitaires, frontoorbitaires ou d'un syndrome caverneux. Ces données ont été complétées par l'évaluation campimétrique (campimétrie de Goldmann) et signalées comme présentes ou absentes, en discriminant : hémianopsie, quadrantopsie, scotomes , élargissement de la tâche aveugle et en précisant la latéralisation droite/gauche.

b- Le profil biologique

Les dosages plasmatiques d'hormone de croissance (GH), prolactine (PRL), et sous unité alpha sont mesurés en pré , post opératoires immédiats (J8) et à long terme par une valeur représentant la moyenne de 9 prélèvements horaires.

La méthode de dosage immunoenzymatique de *GH* (Immunotech , France) est basée sur la reconnaissance de plusieurs épitopes de la GH par un mélange d'anticorps monoclonaux de spécificités différentes. La sensibilité de ce test , c'est-à-dire la concentration minimale détectable, est de 0,055 µg/l correspondant à la concentration donnant une réponse de 2 écarts types au dessus du standard zéro (20 déterminations). Il n'y a pas de réaction croisée avec hCG, hPL et PRL. Les coefficients de variation intra et inter-essais varient respectivement de 2,1 à 3,6% et de 6,8 à 7,1%.

Le test de freinage de GH par une charge de glucose de 75 g (HPO) est évalué sur deux heures par le taux de GH basal et le nadir après l'ingestion de glucose.

Le dosage de somatomédine C (IGF1) est radioimmunologique (RIA ; Cis Bio, France). La sensibilité est de $0,25 \pm 0,10$ ug/l, la spécificité est satisfaisante (0,2 % de réactions croisées avec IGF2). Les coefficients de variation intra et inter-essai varient respectivement de 4,1 à 6,1 % et de 9,3 à 9,9 % .

La *PRL* a été dosée par méthode fluoro-immunométrique (kit Immunotech, France) avec sandwich entre 2 anticorps monoclonaux.

Le dosage de la sous unité alpha est de type immunoradiométrique (Immunotech, france).

c- Critères biologiques de normalisation

Les valeurs de GH ,PRL, sous unité alpha et IGF1 sont exprimées en $\mu\text{g/l}$, la sous unité alpha en Ui/l .

Sont considérées pathologiques les valeurs supérieures à $5 \mu\text{g/l}$ pour la GH ; pour la PRL $>12\mu\text{g/l}$ pour les hommes et pour les femmes $>18\mu\text{g/l}$, en ménopause $>14\mu\text{g/l}$; pour la sous unité alpha $>0,3 \text{ ug/l}$ pour les hommes adultes et femmes non ménopausées et $>1,1 \mu\text{g/l}$ pour les ménopausées . Finalement les valeurs pathologiques d' IGF1 sont considérées en fonction de l'âge et du sexe (voir annexe).

Les valeurs en faveur d' une "normalisation" de l'acromégalie sont des valeurs moyennes de GH $< 2\mu\text{g/l}$ et après HPO une diminution de la GH inférieure à $1 \mu\text{g/l}$.

Quand il existe une élévation associée de PRL ou sous unité alpha, le critère de guérison est également la normalisation de ces hormones.

d- Les données immunocytochimiques ont été colligées sur les compte-rendus anatomopathologiques du Dr Figarella Branger.

Technique: les fragments hypophysaires sont fixés sur du formol à 10 %, puis déshydratés par bains successifs d'éthanol de degrés différents. Ils sont ensuite immergés dans des bains successifs de solvant organique (Bioclear) , avant d'être inclus dans la paraffine et débités en sections de 3 microns d'épaisseur à l'aide d'un microtome.

Les coupes sont étalées à chaud sur des lames de verre préalablement induites d'une matière collante (albumine) , séchées dans une étuve à $56 \text{ }^\circ\text{c}$ pendant 25 minutes , puis stockées à température ambiante.

Le principe de l'immunomarquage est identique , quelque soit l'anticorps utilisé:

- blocage des peroxydases endogènes par incubation 5 min dans le peroxyde d'hydrogène ;

- incubation 5 minutes dans du sérum bloquant , qui sature les sites non spécifiques ;

- incubation avec l'anticorps primaire de souris (monoclonal) ou du lapin(polyclonal) :

 - *GH, polyclonal, Dako, Allemagne , dilution 1:2000

 - *PRL monoclonale, Immunotech, dilution 1:100 000

 - *ACTH , polyclonal, Bioadvance , dil 1:2.

 - *LH, monoclonal

 - *FSH, monoclonal

 - *TSH, monoclonal

 - *sous unité Alpha, monoclonal

Les résultats de l'immunomarquage sont exprimés de façon quantitative en pourcentage.

e-Imagerie hypophysaire :

La résonance magnétique nucléaire (IRM) est l'examen radiologique de choix pour l'étude neuroanatomique des adénomes hypophysaires. Elle permet de mieux préciser l'invasivité de la tumeur, notamment dans le sens latéral , vers le sinus caverneux.

La majorité de nos patients (n=76) a bénéficié de cette technique non irradiante au moment du diagnostic. L'évaluation scanner de la région hypophysaire a été utilisée chez 9 malades. Les examens IRM ont été réalisés en séquence échos spin , en privilégiant les images pondérées en T1, sans et avec gadolinium IV comme agent de contraste. Certains patients ont bénéficié de séquences T2 et T1 avec reconstruction des images en 3 dimensions (coupes frontales, sagittales et axiales).

Pour l'estimation de la taille tumorale , il a été choisi le plus grand diamètre dans les coupes frontales (hauteur ou largeur). Ceci permet de classer comme microadénomes ceux dont le diamètre est strictement inférieur à 10 mm et macroadénomes ceux qui dépassent ou égalisent cette mesure.

Chaque fois que possible l'extension latérale a été analysée dans le plan frontal et horizontal ,par deux observateurs différents (Pr Nadine Girard et Dr Henry Dufour).

Il manque de critères précis d'envahissement du sinus caverneux. Un signe formel décrit dans la littérature, spécifique mais peu sensible car très tardif, est la présence de tissu tumoral autour de la carotide interne. (Scotti G, 1988). Nous avons choisi comme critère d'envahissement latéral la visualisation de l'adénome en hyposignal T1 dans le sinus caverneux, sans qu'il entoure forcément la carotide interne.

f- Technique chirurgicale

Soixante quatorze patients ont été opérés par le même chirurgien (Pr. Grisoli). Les conditions de l'anesthésie générale sont standardisées . La voie d'abord est basse, rhinoseptale et transsphénoïdale (deux malades ont été opérés par voie haute). Le patient est en décubitus dorsal . Après incision du sillon gingival, la cloison nasale médiane puis le rostre sphénoïdal sont résequés et un écarteur de Dott Hardy est mis en place à l'intérieur du sinus sphénoïdal. Le plancher sellaire est alors ouvert sur 4 à 6 mm au ciseau à frapper , découvrant ainsi la dure- mère , sur laquelle est pratiquée une incision cruciforme. L'exploration hypophysaire est effectuée sous microscope , un amplificateur de brillance permettant le repérage sur écran de la situation des instruments . La tumeur est progressivement évacuée à la curette . L'adénomectomie est idéalement élargie : les limites de l'exérèse passent alors dans le tissu sain. La persistance d'une hypophyse non tumorale de volume restreint peut conduire à une adénectomie sélective totale non élargie , voire à une exérèse partielle. Après résection tumorale , la cavité résiduelle est alors comblée par un matériel synthétique (Gelfoam) ou du tissu adipeux prélevé en région pubienne s'il existe une fuite per-opératoire de liquide céphalo- rachidien . Le plancher est ensuite reconstitué à l'aide d'un fragment de cartilage. Une méchage de fosses nasales est enfin mise en place, avant fermeture gingivale.

Au cours de l'intervention sont notés plusieurs éléments susceptibles d'orienter le pronostic : érosion du plancher sellaire, envahissement de la dure-mère ou du sinus caverneux, adhérence à la posthypophyse, consistance et aspect de l'adénome, nécrose ou infarctissement de l'adénome, anomalies anatomiques (ie sinus circulaires) ou saignements pouvant gêner le geste chirurgical , brèche méningée...

g- Statistiques

Les résultats des données sont exprimés sous forme de valeur moyenne \pm écart type et pourcentage.

Le **test de Chi carré**, avec corrélation de Yates en cas d'effectif de petite taille , ainsi que le **test de Fisher two tailed**, permettent de comparer deux groupes de valeurs qualitatives et quantitatives respectivement. La différence entre deux populations est considérée comme significative si la probabilité « p » est inférieure à 0,05.

L'analyse multivarié de régression logistique a été employée pour déterminer la principale variable prédictive de succès chirurgical. L'analyse de régression est une méthode statistique qui examine le rapport entre une réponse variable (l'effet thérapeutique de la chirurgie) et une ou plusieurs variables (GH préopératoire, latence, hémianopsie, diamètre et invasion intracaverneuse évaluée par la radiologie , résection tumorale et invasion évaluées par le chirurgien.

Tous les tests statistiques ont été obtenus dans le Stat Graph Plus statistical software package.

La valeur prédictive des paramètres cliniques, biologiques, radiologiques, morphologiques et du compte -rendu chirurgical a été étudiée en comparant le groupe de patients normalisés par la chirurgie à celui qui ne l'a pas été , en utilisant le test de Chi carré et de Fisher. Il a été également posé la question de comparer la capacité prédictive de l'invasion radiologique et l'invasion constatée par le chirurgien.

Dans un deuxième temps on a travaillé sur l'hypothèse **d'un modèle prédictif de rémission** en utilisant l'analyse multivariable de régression logistique.

3-RESULTATS

PREMIERE PARTIE (n=85) :

quelles sont les caractéristiques

cliniques, biologiques et

radiologiques des tumeurs somatotropes?

Données cliniques

- 3.1- Age et sexe.
- 3.2- Latence moyenne ; suivi moyen.
- 3.3- Syndrome tumoral.

Données biologiques préopératoires

- 3.4- Valeurs de GH , IGF1 , PRL , sous unité alpha.

Données radiologiques

- 3.5- Description radiologique des adénomes somatotropes : diamètre , envahissement.

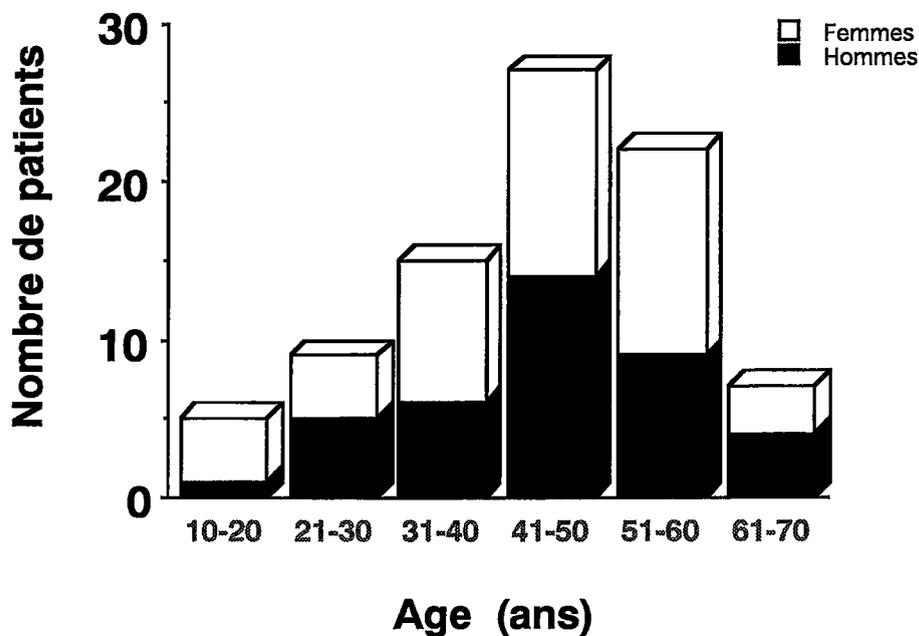
3- Données cliniques:

Parmi les 85 patients inclus dans cette étude , l'âge moyen au moment du diagnostic est de 43,5 ans (13- 68 ans). En discriminant par sexe il est de 42 ans (écart type SD =1,9) pour les femmes et de 44, 5 (SD=1, 5) pour les hommes . Des 85 patients étudiés 46 sont de sexe féminin (54%) et 39 (46%) de sexe masculin (voir figure 1).

Si l'on étudie la répartition des âges par décennies (voir figure 1), il existe un pic d'incidence d'acromégalie dans la décennie 40-50 pour les hommes et un deuxième pic dans les décennies 40-60 pour les femmes.

figure1

**Répartition de l'acromégalie par rapport à l'âge et le sexe
n=85**



3-2 La latence moyenne est de 6,2 ans (SD= 4,7) et les patients ont été suivis en moyenne 29 ± 32 mois.

3-3 Syndrome tumoral

La présence ou absence de céphalées a pu être identifiée dans 85 patients :

- 52 patients présentaient des céphalées (soit une fréquence de 61 %).
- 28 de ces patients étaient des hommes et 24 des femmes (52 et 48% respectivement).

80 champs visuels ont pu être analysés : 33 patients (40%) présentaient des anomalies. Les altérations du champ visuel se répartissent comme suit :

- 11 patients avec élargissement de la tâche aveugle,
- 11 avec des scotomes,
- 2 avec quadrantopsies,
- 9 avec hémianopsie bitemporale.

Dans la latéralisation de ces lésions , 30 sont reportées du côté gauche et 27 du côté droit.

3-4 Données Biologiques Pré-opératoires

Nous présentons les valeurs moyennes de GH, IGF1, Prolactine et sous unité alpha sous forme de tableau, en détaillant le nombre de patients pour lesquels ces valeurs étaient disponibles : l'écart type , les valeurs maximales et minimales.

	GH (pg/ml)	IGF 1 (ng/ml)	PRL (pg/ml)	alpha sous unité (Ui/l)
patients	n = 85	n = 84	n = 67	n =17
moyenne	66,5	769,2	27,3	4,4
écart type	± 189	± 355	± 27	± 14
Valeur max	1730	1900	130	60
Valeur min	1	120	9	0,16

Il existe une corrélation significative entre les taux plasmatiques de GH et la taille tumorale , mais pas pour la PRL ni l'IGF1. Nous avons représenté cette corrélation dans la fig 1b.

3-5 Description radiologique de la tumeur

Des 85 adénomes analysés, 33 sont enclos et 52 sont radiologiquement envahissants (voir tableau).

Envahissement	n=52	pourcentage
Intracaverneux(I)	52	100%
Sphenoidal (S)	26	50%
Extension suprasellaire (ES)	23	44%

(I) à droite	25
(I) à gauche	21
(I) à droite et gauche	4
(ES) uniquement	3
(S) + (ES)	2

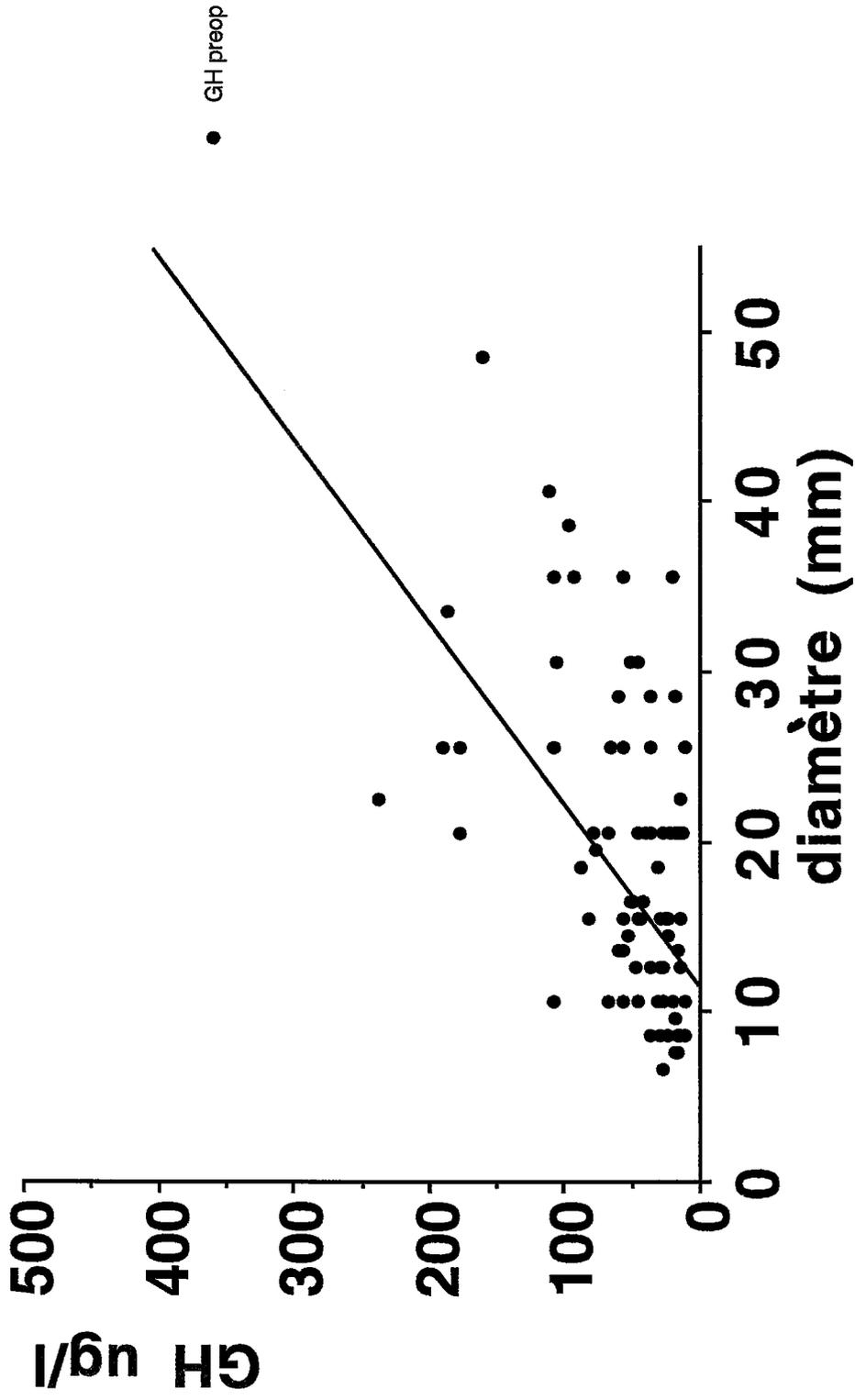
De cette analyse , il en résulte que les adénomes de cette série sont majoritairement envahissants en direction latérale, vers les sinus caverneux (52 cas) avec une légère prédominance vers le sinus caverneux droit. La moitié des tumeurs au moment du diagnostic débordent vers le sinus sphénoïdal ou vers le chiasma optique (extension suprasellaire). L'extension suprasellaire et sphénoïdale isolées (5 cas) ou vers les deux latéraux simultanément , sont rares (4 cas).

Le plus **grand diamètre tumoral** sur des coupes frontales est, en moyenne, de 19 mm +/-9 mm (6 -50 mm). Quatre groupes peuvent être différenciés en fonction de leur diamètre.

	n=	Diamètre moy	SD diamètre	Rang
0 -10 mm	19	8,8	1,3	6-10
11-20 mm	41	16,2	2,9	12-20
21-30 mm	16	26,1	2,6	22-30
31-50 mm	9	38,8	6,1	22-30
total	85	19	9	6-50

FIGURE 16

Corrélation GH préopératoire / diamètre tumoral n=85

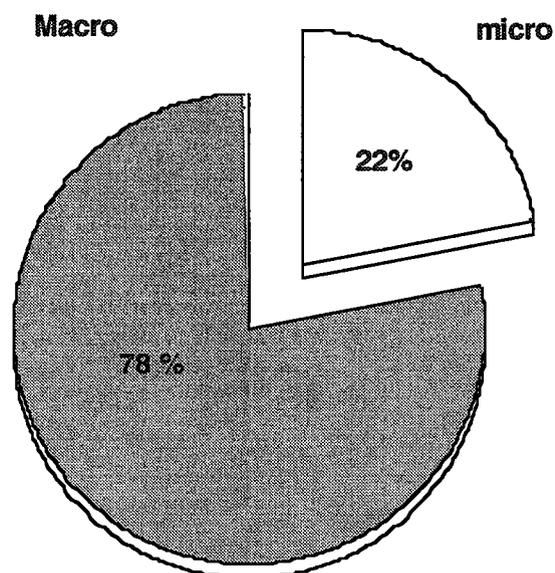


R = 0,46 p < 0,0001

Un diamètre inférieur ou égal à 10 mm a permis de différencier 19 microadénomes (22%) et 66 macroadénomes (78%).

figure 2

Microadénomes et macroadénomes somatotropes

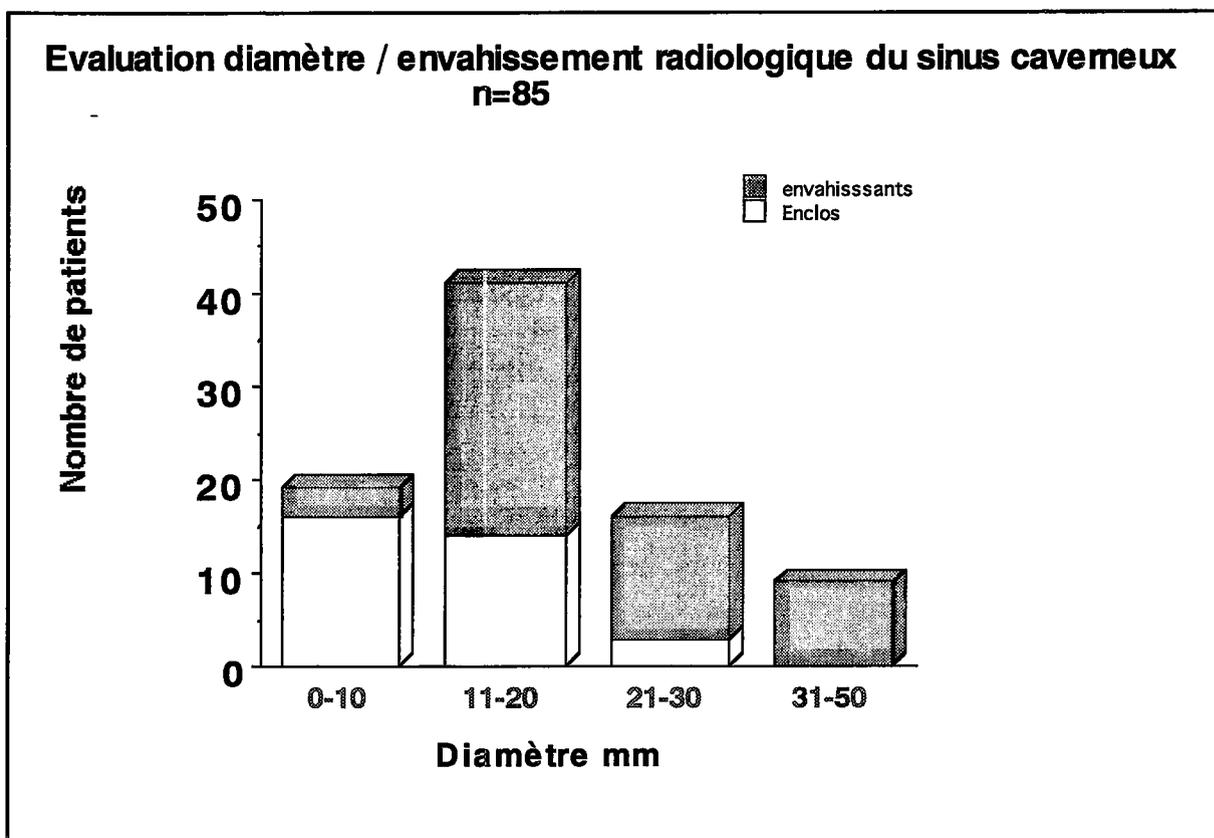


Nous détaillons maintenant la proportion des adénomes qui envahissent le sinus caverneux et ceux qui sont enclos :

	Microadénomes	Macroadénomes
Envahissants	3	49
Enclos	16	17
Total	19	66

La répartition de ces adénomes en fonction de leur plus grand diamètre et de l'invasion latérale est résumée dans la fig. 4. Comme il a été précédemment établi, 16% des **microadénomes** sont invasifs, alors que 100 % des **macroadénomes** que nous pouvons appeler **géants** (diamètre supérieur à 31 mm) sont tous invasifs.

figure 3



En effet, il existe une corrélation étroite entre l'envahissement tumoral et le diamètre dans le plan frontal de l'adénome :

	Invasion sinus caverneux	Extension sphénoïdale	Extension suprasellaire
corrélation avec le diamètre :	r = 0,48	r = 0,46	r = 0,26
significativité	p < 0,001	p < 0,001	p = 0,01

DEUXIEME PARTIE (n=72) :

peut-on prédire le succès ou l'échec chirurgical ?

Facteurs cliniques prédictifs de succès chirurgical

- 3.6-** Age, sexe et syndrome tumoral.
Latence moyenne diagnostique et champ visuel.

Facteurs neuroradiologiques

- 3.7-** Corrélation avec le diamètre et différentes extensions des tumeurs.

Facteurs biologiques préopératoires et postopératoires

- 3.8-** Valeurs de GH , IGF1 , PRL .

Facteurs chirurgicaux

- 3.9-** Invasion constatée par le chirurgien.
3.10- Certitude de l'exérèse.

Facteurs morphologiques

- 3.11-** Immunomarquage pour GH, PRL, sous unité alpha,
sous unité Béta.
3.11- Quantification de l'immunomarquage

Modèle prédictif d'échec chirurgical

Dans cette deuxième partie de notre étude nous avons analysé le devenir de 74 patients opérés par voie transsphénoïdale. Deux patients ont été exclus car les données étaient insuffisantes pour le suivi.

Après la chirurgie transsphénoïdale et un suivi moyen de 26 mois, nous pouvons donc établir deux groupes de patients :

-ceux qui normalisent les taux de GH , IGF1 et ont une réponse dynamique de GH à l'HPO < 1 µg/l (**Groupe A : n=27**)

-ceux qui ne les normalisent pas (**Groupe B : n=45**)

3.6-Quels sont les facteurs cliniques prédictifs de rémission?

Total n=72	Age (ans)	Sexe	Céphalées
Groupe A n=27	43 ± 10	12H - 15F	14
Groupe B n=45	41,6 ± 14	18H - 27 F	13
Probabilité	ns	ns	ns

L'âge , le sexe et la présence de céphalées ne sont pas des facteurs statistiquement différents dans les deux groupes . Rétrospectivement , ils ne permettent pas de prédire le succès chirurgical.

Total n=71	Latence	Altérations du champ visuel
Groupe A n=27	4,8 3,4	7
Groupe B n=44	6,1 ± 4,4	22
Probabilité	ns	p=0,0551

La latence et l'altération du champ visuel en préopératoire , ne sont pas prédictifs de succès.

Une analyse plus fine des diverses altérations du champ visuel des groupes est montrée , en comparant les deux groupes

Analyse détaillée des altérations du champ visuel

	Hémianop	Quadra- nopsie	Scotome	Élargiss. tâche aveugle	Latéralisation des lésions OD/ OG
Groupe A n=27	0	1	5	1	5/5
Groupe B n=44	9	1	5	7	16/19
p	0,01	ns	ns	0,14	ns

L'hémianopsie est un facteur prédictif d'échec. Il n'y pas de différences statistiques quant à la présentation de quadransies , scotomes , élargissement de la tâche aveugle et latéralisation des lésions entre les deux groupes.

3-7 Données Biologiques

Les taux moyens des 72 patients sont montrés sous forme de tableau en condition pré et postopératoires exprimés en microgrammes/l (ug/l)

Hormone (ug/l)	Préopératoire	Postopératoire (à J8)	Test t
GH n=72	72 ± 205	15 ± 54	p < 0,0001
IGF1 n=59	768 ± 328	338 ± 187	p < 0,0001
PRL n=65	27 ± 25	14,8 ± 41	p = 0,046

Comme attendu, la chirurgie produit donc une diminution significative des taux hormonaux de GH , IGF1 et même de la prolactine.
Les taux de alpha sous-unités n'ont pas été inclus à cause d'un effectif trop faible.

Nous avons représenté sous forme de graphique l'évolution des taux de GH et IGF1 parmi les groupes **A** (succès) et **B** (échec) . Voir **fig 4,5,6,7.**

Commentaires des figures

Groupe A: Evaluation biologique de 27 patients considérés en rémission après chirurgie

Le taux moyen de GH, mesuré 8 jours après intervention , est de $2,1 \pm 1,7 \mu\text{g/l}$ (fig 4). Cette valeur moyenne est ramenée à $0,9 \pm 1 \mu\text{g/l}$ après charge orale en en glucose. En ce qui concerne l'évaluation individuelle des taux postopératoires de GH, quelle que soit la masse tumorale éradiquée , ces valeurs selon les cas varient entre 10 et $0,1 \mu\text{g/l}$. Une telle variabilité individuelle met en question l'intérêt prédictif de la mesure basale des taux de GH en période postopératoire précoce. Chez ces mêmes patients réévalués en moyenne 2 ans après chirurgie la valeur moyenne de GH est de $1,1 \pm 0,6 \mu\text{g/l}$. Ce taux moyen est freiné après charge en glucose (GH= $0,5 \pm 0,4 \mu\text{g/l}$). A distance de la chirurgie les larges variations basales du taux de GH n'existent plus. L'évaluation postopératoire des taux plasmatiques d'IGF1 (fig 5) montre en postopératoire précoce une valeur de $263 \pm 121 \mu\text{g/l}$. 9 patients sur 27 présentent 8 jours après chirurgie des valeurs supérieures à la normale . Ces données mettent en question la validité de ce dosage lorsqu'il est effectué en décours de la chirurgie . La même évaluation réalisée après 2 ans montre une valeur moyenne de IGF1 de $184 \pm 76 \mu\text{g/l}$.

FIGURE 4

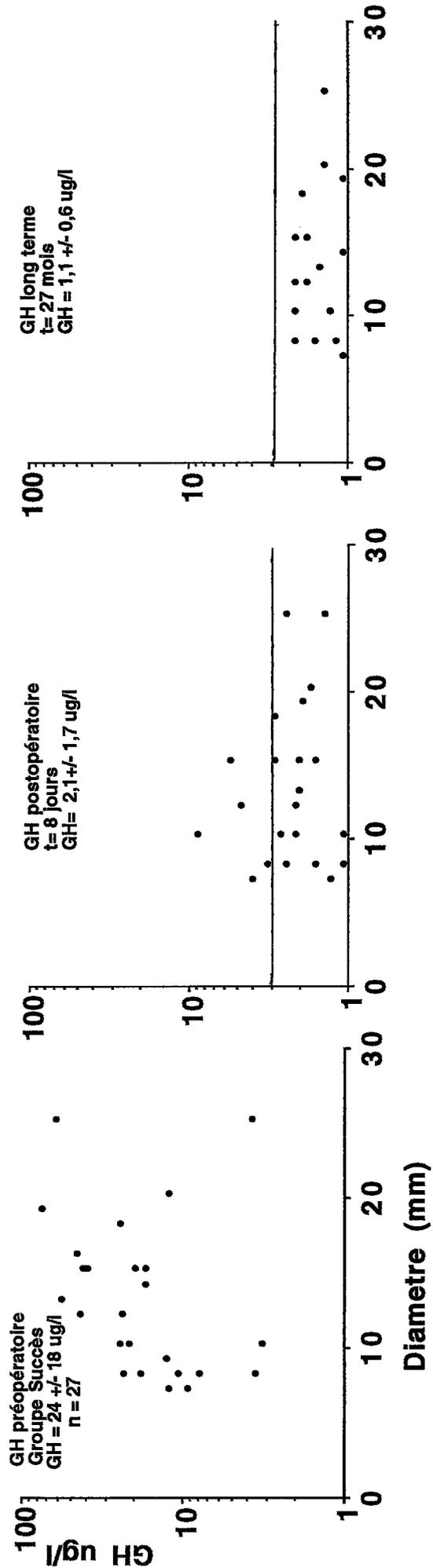
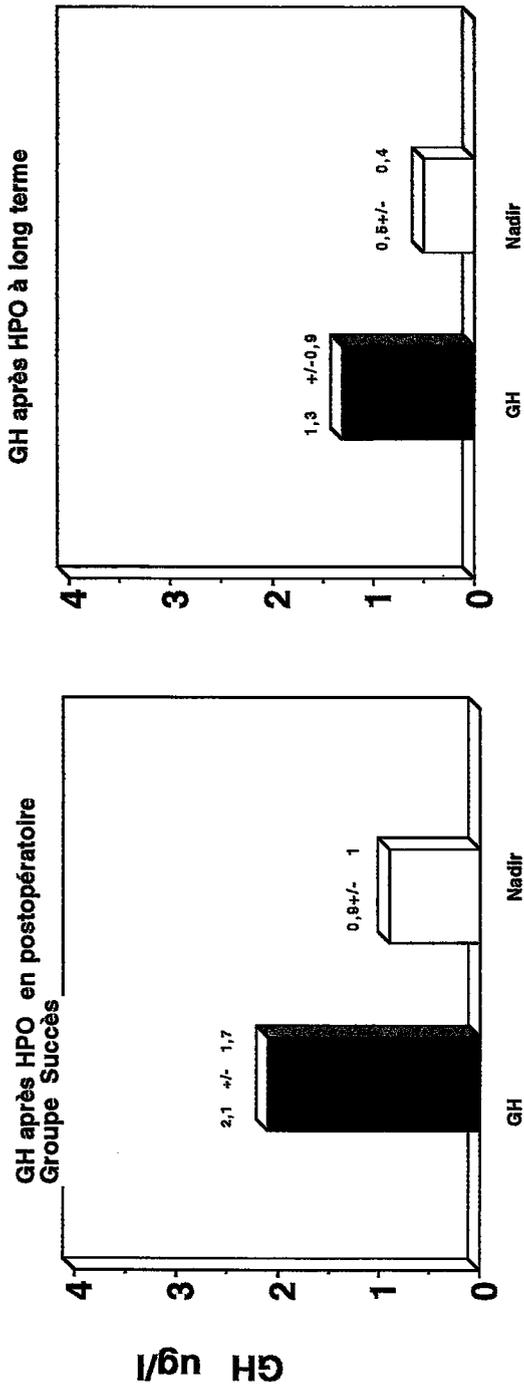


FIGURE 6

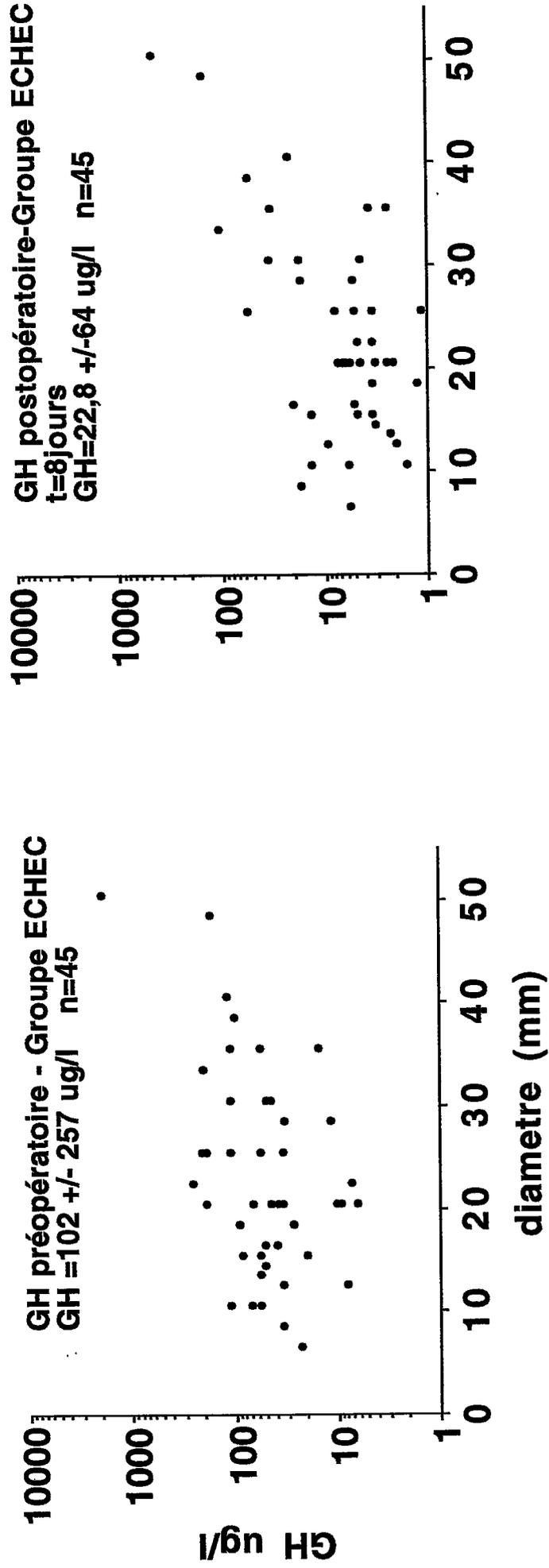
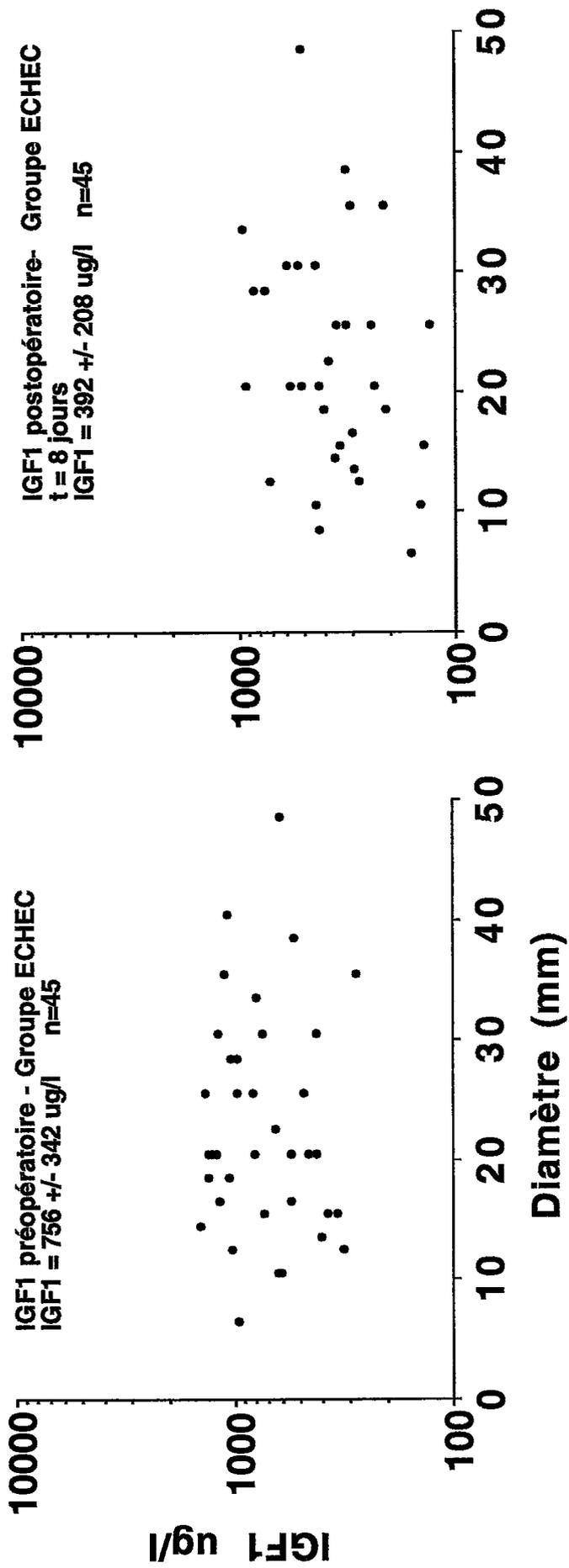


FIGURE 7



Groupe B :Evaluation biologique de 45 patients considérés non normalisés après chirurgie

Cette évaluation, chez tous les patients , repose sur la constatation de valeurs pathologiques de GH et/ou de IGF1 après chirurgie, ayant justifié un complément thérapeutique (radiothérapie, agonistes de la somatostatine ou dopaminergiques). Les taux de GH en période précoce étaient de $22 \pm 64 \mu\text{g/l}$ (fig 6). Il faut noter chez 18 sur 45 patients des valeurs individuelles de GH $< 5\mu\text{g/l}$. Ces valeurs, s'élevant par la suite dans la majorité des cas , ne permettent pas de prédire le succès ou l'échec chirurgical. Chez ces mêmes 45 patients l'évaluation postopératoire précoce du taux de IGF1 fait apparaître une valeur moyenne de $392 \pm 208 \mu\text{g/l}$ (fig7).L'analyse individuelle retrouve 12 sur 45 valeurs individuelles d'IGF1 dans les normes pour l'âge et le sexe. Le suivi, pour 10 sur 12 de ces patients a permis de constater une élévation secondaire de ces valeurs au dessus de la normale .

Quelle est la distribution des patients opérés selon les différentes valeurs de la GH postopératoire , IGF1 et le nadir de GH sous HPO $< 1 \mu\text{g/l}$?

Valeurs en $\mu\text{g/l}$	Succes Chirurgical n=27	Echec Chirurgical n=45
GH > 5	2	22
$5 < \text{GH} < \text{ou} = 2$	10	18
GH < 2	15	5
IGF1 > 300	9	21
IGF1 < 300	15	12
non fait	3	12
GH sous HPO > 1	3	9
GH sous HPO < 1	24	3
non fait	0	33

Par rapport à ce tableau nous pouvons calculer la sensibilité et spécificité de chacun de ces paramètres biologiques pour prédire le contrôle chirurgical.

	GH < 2	IGF1 < 300	GH sous HPO < 1
sensibilité	89%	62%	75%
spécificité	55%	60%	89%

Les critères les plus sensibles sont une GH après HPO < 1 ug/l et une GH moyenne < 2 ug/l (89%).
Le critère le plus sensible (89%) et à la fois spécifique (75%) est le nadir de GH après HPO.

3-8 Quels sont les facteurs neuroradiologiques prédictifs de rémission?

Total n=72	Diamètre tumoral (mm)	Enclos	Envahissants	micro-enclos	micro-envahis
Groupe A n=27	13 ± 5,1	20	7	10	2
Groupe B n=45	22 ± 10	11	34	4	1
Test Chi Carré Test t*	0,003*	p<0,0001	p<0,0001	ns	ns

Le groupe Succès a un diamètre tumoral plus petit et moins d'adénomes envahissants de façon statistiquement significative par rapport au groupe Echec.
Dans le groupe des microadénomes, la radiologie ne sert pas à faire des prédictions.

Par rapport à ce tableau nous pouvons calculer la sensibilité et la spécificité de la radiologie pour prédire l'échec chirurgical chaque fois qu'il y a un envahissement du sinus caverneux

	invasion radiologique du SC série n=72	invasion microadénomes n=17
sensibilité	76 %	20 %
spécificité	74 %	83 %

L'IRM est sensible et spécifique pour prédire l'échec chirurgical en cas d'invasion radiologique du sinus caverneux. **Sa sensibilité est très faible dans le cas des microadénomes.**

Diamètre mm	Guéris	Non Guéris	Taux de Guérison
0 -10	12	5	71 %
11-20	13	20	39 %
21-30	2	12	14 %
31-50	0	8	0 %

Le taux de guérison diminue en fonction du diamètre : il est de 71 % pour les microadénomes et de 0 % pour les adénomes géants. Un diamètre supérieur à 30 mm est prédictif d'échec chirurgical.

Une analyse plus détaillée des extensions intra caverneuses, sphénoïdales et suprasellaires est faite cidessous

Analyse détaillée des différentes extensions tumorales

Total n=72	Intracaverneux	Sphénoïdal	Suprasellaire
Groupe A n=27	7	6	5
Groupe B n=45	20	14	15
p	<0,0001	ns	ns

Nous calculons maintenant la sensibilité et spécificité pour prédire le succès chirurgical

	Certitude de l'exérèse complète
sensibilité	73%
spécificité	68%

L'invasion de la tumeur a été consignée chaque fois que le chirurgien observe pendant l'acte chirurgical une invasion osseuse des sinus ou de la dure mère. Une analyse parallèle a été menée dans le cas des microadénomes.

Total n=72	Invasion	Non Invasion	Ne se prononce pas	Micro n=12	micro envahis	micro non envahis	Ne se prononce pas
Groupe A n=27	6	20	1	Groupe A n= 12	1	11	1
Groupe B n=45	25	16	4	Groupe B n= 5	2	1	2
Test Fisher p=	0,0029	0,001	ns	Test Fisher	ns	0,0001	ns

L'invasion osseuse ou de la dure-mère est prédictive d'échec chirurgical dans la série. Cela n'est pas vérifié dans le cas particuliers des microadénomes

Nous allons maintenant calculer la sensibilité et spécificité de l'appréciation peropératoire de l'invasion de la tumeur par le chirurgien.

	invasion péropératoire (n=72)	invasion microadénomes(n=17)
sensibilité	61%	33%
spécificité	74%	92%

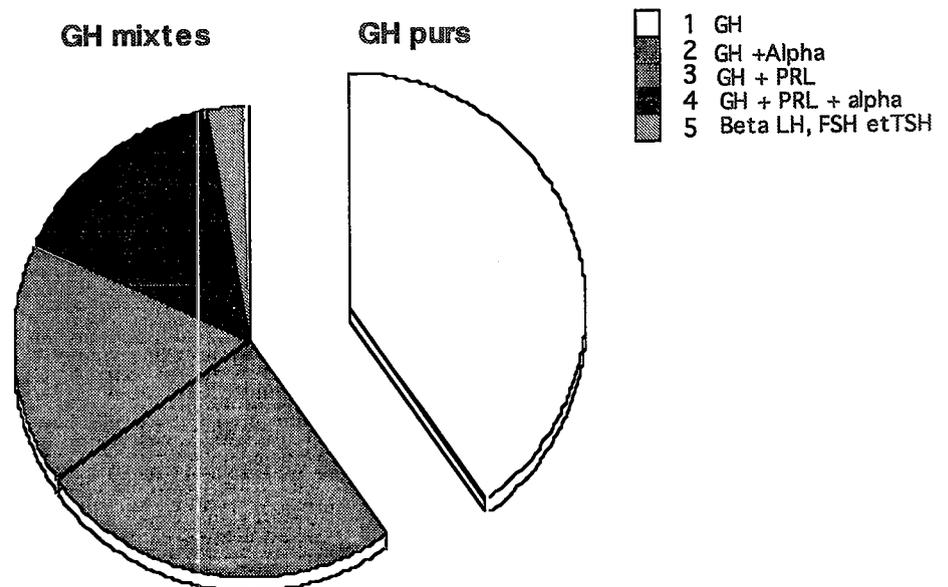
L'invasion osseuse ou de la dure-mère(61%) est moins sensible que la radiologie(72%) pour prédire l'échec . Mais elle est encore plus sensible et spécifique dans le cas des microadénomes que l'IRM.

3-11 Anatomopathologie

Un total de 72 adénomes ont été analysés (11 patients non pas été opérés , 2 patients ont été exclus) Dans tous les cas le diagnostic d' acromégalie a été confirmé. Le détail est présenté sous forme de tableau

TUMEURS immunomarquage	Nombre patients	Pourcentage de tumeurs immunomarquants
GH	29	40%
GH/alpha sous unité	18	25%
GH/PRL	12	17%
GH/PRL/alpha sous unité	11	15%
Betha (Fsh, Lh, TSH)	2	3%

Adénomes à GH purs et



Les tumeurs à GH purs représentent seulement 40% des tumeurs somatotropes.
Les tumeurs mixtes à PRL et sous-unité alpha sont présents dans le même proportion : les dosages plasmatiques de PRL et alpha sous unités devraient donc être systématiques.
Par contre, les somatotropes à Béta sous unités sont rares.

Etude Statistique: Quels sont , dans l'anatomopathologie les facteurs prédictifs de rémission?

Total n=72		GH pur	GH/ PRL	GH/ alpha sous unité	GH/ PRL/alpha sous unité	GH/ immuno Betha sous unité (LH-FSH- TSH)	GH/PRL + <small>Ganglioneurome</small>
Groupe n=27	A	9	4	8	5	1	0
Groupe n=45	B	20	7	10	6	1	1
Test Fisher	de	ns	ns	ns	ns	ns	ns

Il n'y a pas d'immunomarquage qui soit prédictif de rémission.
 Dans cette série un ganglioneurome coexistait avec un adénome faiblement marquant GH et PRL

Le pourcentage d'immunomarquage a été également comparé entre les deux groupes dans le tableau ci-dessous:

Total n=72		Immuno GH secrétion	Immuno PRL secrétion	Immuno unite secrétion	sous- Alpha Betha sous unité (LH-FSH- TSH)
Groupe A n=27		59± 19,4	25,8± 18	52,3± 26	1 cas
Groupe B n=45		49,6± 25	29,3± 20	31,2± 30	1 cas
p		0,08	ns	0,054	non analysé

Il existe une tendance dans le groupe succès a avoir une plus forte immunomarquage en GH et alpha sous unité.

Modèle Prédicatif d'évaluation du score chirurgical

- 27 patients ont été normalisés à long terme par rapport aux critères énoncés plus haut et 45 patients ont eu un échec chirurgical.
- 1 patient a été considéré en rémission en postopératoire immédiat et a récidivé 3 ans plus tard, avec une GH moyenne à 6 $\mu\text{g/l}$, IGF1=380 $\mu\text{g/l}$ et un nadir de GH supérieur à 1 $\mu\text{g/l}$.

Le taux de rémission chirurgical est de 38%.
Le taux de récurrence est de 1,5 %.

Nous avons travaillé dans un deuxième temps sur l'hypothèse d'un **modèle prédictif de rémission** en utilisant l'analyse multivariée de régression logistique. Ce modèle suppose 3 conditions:

- 1- Qu'il existe un rapport linéaire entre la variable à étudier (échec chirurgical) et les variables qui servent à prédire ou indépendantes(par ex diamètre et invasion radiologique).
- 2- Toutes les observations sont indépendantes les unes des autres.
- 3- La partie de la variable à étudier non expliquée par les variables indépendantes est due à un erreur randomique qui ne suit pas une distribution normale.

Parmi les variables qui étaient significativement corrélées à l'échec chirurgical en analyse univarié, nous avons étudié l'invasion radiologique par IRM et le diamètre tumoral par IRM, la certitude d'excérèse incomplète et l'invasion observée par le chirurgien.

(analyse univariée)

	invasion IRM	invasion Chir	Diamètre IRM	Excérèse Complète
corrélation à l'échec	Chi carré=15	Chi carré=4,7	Chi carré=10,4	Chi carré=6,9
probabilité p=	0,0001	0,01	0,0032	0,0054

En appliquant le modèle de **régression logistique multivarié** , nous trouvons deux variables parmi toutes celles corrélées à l'échec chirurgical à long terme, qui le prédisent de façon indépendante:

	Coefficient	Std Error	Valeur t	Valeur p
Interception	0,849	0,107	7,9	<0,0001
Envahis. IRM	0,326	0,113	2,9	0,0054
Diamètre IRM	0,015	0,005	2,6	0,01

L'invasion radiologique et le diamètre évalué par IRM , prédisent de façon indépendante l'échec chirurgical à long terme.

DISCUSSION

1-Description des divers types d'adénomes
somatotropes(microadénomes, macroadénomes, envahissement).

2-Evaluation des critères de rémission et du score chirurgical.

DISCUSSION

1-LA DESCRIPTION DES DIVERS TYPES D'ADENOMES

a-Taille Tumorale

Avant 1988, la taille de l'adénome en préopératoire dans la plupart des séries était définie avec le scanner hypophysaire. Nous avons essentiellement étudié le plus grand diamètre à partir de coupes frontales de IRM hypophysaires.

Nous avons constaté ainsi que 78% des adénomes de notre série dépassent 10 mm de diamètre, et confirmons donc la prédominance des macroadénomes dans l'acromégalie, retrouvée dans la littérature. Dans des séries équivalentes en effectifs à la notre, Tindall et al (1993) retrouvent dans une série de 84 patients, 45% de macroadénomes dont 14 supérieurs à 30 mm. Yamada et Osman, retrouvent respectivement 61% (n=83) et 64% (n=79) de macroadénomes dans leur série.

Plusieurs facteurs sont évoqués pour expliquer cette prédominance de macroadénomes, particulièrement un grand temps de latence et une présentation tardive (dans notre série une moyenne de 6 années et un pic d'incidence dans la décennie 40-50 années). Ceci serait concordant avec une lente croissance tumorale. Mais ces arguments échouent si nous considérons les patients acromégales plus jeunes. Nous avons des données qui corrélaient négativement la latence ($r = -0,51$; $p < 0,0001$) et l'âge ($r = -0,47$; $p < 0,0001$) au diamètre tumoral. Ce type de macroadénomes est également peu sécrétant et souvent peu différencié (Klijn et al. 1980)

b-Quel est le profil tumoral au moment du diagnostic ?

Nous avons constaté que 72% des adénomes sont envahissants. L'invasion intracaverneuse seule est la forme la plus fréquente, alors que l'extension suprasellaire seule est rare. Ceci doit être confronté à la localisation dans l'adénohypophyse normale des cellules somatotropes. Elles sont situées majoritairement dans les ailerons hypophysaires, et quelques unes seulement en position médiane (Kovacs K et al. 1986).

Cette localisation est également fréquente dans les prolactinomes, alors que pour les adénomes gonadotropes dont les cellules sont centrales, l'invasion des sinus caverneux n'est pas fréquente.

L'IRM est utile pour évaluer l'invasion des sinus caverneux (SC). Lorsque sa sensibilité est comparée à l'invasion méningée ou osseuse retrouvée par le chirurgien dans une série de 30 adénomes toutes morphologies confondues (2 somatotropes seulement), sa sensibilité de détection atteint 55 % et sa spécificité 85,7%. Le signe radiologique d'envahissement des sinus caverneux est alors l'encerclement de la carotide interne (Scotti et al 1988).

Nous avons établi comme signe radiologique d'invasion des SC un hyposignal en T1 qui dépasse les SC sans atteindre nécessairement la carotide interne, corroboré par deux observateurs séparément. Ce signe prédit l'échec chirurgical dans 76 % des cas alors que la constatation peropératoire du chirurgien le fait dans 61 % des cas où il se prononce. La spécificité de l'IRM et de la prédiction du chirurgien sont concordantes dans 74% des cas. Cependant, l'IRM est plus sensible pour détecter l'invasion latérale : cela pouvant être relié à la vision bidimensionnelle du chirurgien et son microscope, en échange de l'image perçue dans les trois plans par l'IRM. Il se peut aussi que ces deux approches sous-estiment l'invasion en cas de microadénomes. Dans notre série d'adénomes opérés, sur 16 microadénomes, 4 ont été considérés enclos par la radiologie et 2 l'ont été par le chirurgien, alors que tous ces patients ont eu un échec chirurgical. Dans le cas des microadénomes, la sensibilité pour détecter les échecs a été seulement de 20% pour la radiologie et de 33 % pour le chirurgien. Comment expliquer ces échecs ? La radiologie et l'oeil du chirurgien sous-estiment sans doute aussi les microinvasions de la dure mère ou du tissu hypophysaire sain adjacent, comme il a été démontré dans quelques travaux. (Selman et al. 1986)

2-LES CRITÈRES DE NORMALISATION DE L'ACROMEGALIE APRES UNE ADENOMECTOMIE TRANSSPHÉNOIDALE

Le premier paramètre de normalisation étudié a été les taux plasmatiques de GH. Historiquement, les premières séries dans la littérature employant la chirurgie transsphénoïdale dans l'acromégalie, considéraient comme normalisation des taux de GH < 10 µg/l (Hardy et al 1973). Postérieurement le seuil de normalité de ces valeurs plasmatiques isolées fut réduit à moins de 5 µg/l (Tucker et al 1980 ; Jaquet et al 1985). Des séries plus récentes ont proposé des valeurs < 3µg/l (Yamada et al 1996), < 2µg/l (Davis et al 1993) ou même < 0,5µg/l (Lindholm et al.1987). Ces valeurs doivent être rapportées aux techniques de mesure avec lesquelles elles ont été obtenues. Un taux plasmatique de GH de 1µg/l obtenu avec RIA polyclonal ne doit pas être comparé avec une même valeur de GH dosée par IRMA ou chimio-luminescence.

Ces premiers critères étaient néanmoins arbitraires, puisque dans une population normale, un dosage isolé de GH peut montrer une sécrétion pulsatile et instable, avec parfois des pics sécrétoires de 5 µg/l ou plus (Barkan.1989). Quelques travaux ont évidemment insisté sur cette variabilité et la nécessité de faire des rythmes circadiens. Ils ont donc établi un retour à cette variabilité et rythmicité comme un critère de normalisation après exérèse d'un adénome somatotrope (Jaquet et al.1980).

L'ensemble de ces données a été plus tard révisé avec l'introduction du dosage de IGF1. La sécrétion hépatique est sensée intégrer les effets de la GH sur 24 heures. Elle constituait ainsi une mesure plus stable de l'activité des cellules somatotropes normales et tumorales. Les taux de IGF1 ont été rapportés, dans ce but, à l'âge et au sexe des individus. Nous avons eu cette démarche dans notre étude, mais dans un but de simplification, nous avons finalement choisi une mesure arbitraire inférieure à 300 µg/l comme valeur normale. Cela nous a permis de constater que 15 patients parmi le **groupe A** et 12 patients dans le **groupe B** avaient en post-opératoire immédiat des valeurs au-dessous de ce seuil.

Pourquoi les taux de IGF1 ne permettent-ils pas de différencier à J8 de la chirurgie le groupe normalisé, de l'autre? Quelques auteurs ont étudié la cinétique de décroissance de l'IGF1 après chirurgie d'un adénome somatotrope et ont fixé une demi-vie de 72 heures.(Arosio et al .1988), d'autres ont proposé une normalisation 4 jours après(Kao et al .1992). Notre étude s'effectue au huitième jour et logiquement ne devrait pas être influencée par ce biais. D'autres auteurs n'ont pas retrouvé une capacité prédictive de l'IGF1 en postopératoire immédiat(Arafah et al.1987, Osman et al.1994). Le moment exact où ce dosage devrait être fait n'étant pas toujours bien précisé dans la littérature, nous considérons prudent de faire des dosages à 3 mois, et un an postopératoire la première année , puis annuellement.

Finalement, un troisième critère biologique qui ressort comme décisif dans notre travail est un test dynamique : le nadir de GH après charge orale de 75 g de glucose $< 1 \mu\text{g/l}$. Il est très important ,comme nous l'avons vu précédemment, de préciser la méthode de dosage. Dans notre travail, il s'agit d'une méthode immunoradiométrique de type sandwich . Quelques auteurs (Sheppard et al .1996) font la recommandation avec cette technique d'une suppression de GH à moins de $1 \mu\text{g/l}$ après HPO. Avec des techniques plus performantes comme la chimioluminescence ce niveau serait $< 0,057 \mu\text{g/l}$ chez les hommes et $< 0,71 \mu\text{g/l}$ chez les femmes (Melmed et al 1998).

Dans notre travail, sur 72 patients opérés , le nadir de GH $< 1 \mu\text{g/l}$ est le critère le plus spécifique(89%) en post-op immédiat , et le deuxième critère le plus sensible(75%) après celui de la GH moyenne $< 2 \mu\text{g/l}$, pour prédire le succès chirurgical à long terme. Il est certain que la neuroglyco-régulation met en jeu l'intégrité de l'axe hypothalamo-hypophysaire , et nous pensons , comme d'autres(Melmed et al. 1998) que le test de charge en glucose a un rôle essentiel dans le suivi et l'évaluation de l'acromégalie.

CONCLUSION

En conclusion, la présente analyse avait pour objectif de préciser les caractéristiques anatomiques des adénomes somatotropes, évalués par l'imagerie en résonance magnétique nucléaire . En fonction de cette description , nous avons recherché si la masse et l'invasivité des tumeurs ainsi définis , étaient prédictives du succès ou de l'échec de la neurochirurgie par voie transsphénoïdale. Du fait de la valeur relative des critères de guérison reposant sur une évaluation postopératoire précoce dans des taux de GH et de IGF1, seule l'évaluation tardive a permis de définir les groupes de patients en échec ou en rémission après chirurgie.

A deux ans de la chirurgie 38% des patients de notre série sont considérés comme normalisés en terme de GH , IGF1 et nadir de GH après charge orale de glucose . Lorsque de tels critères sont utilisés , le pourcentage des rémissions postchirurgicales varie entre 42-56 % des cas d'acromégalie dans la littérature(Davis et al.1993; Yamada et al.1996).

L'évaluation radiologique préopératoire du diamètre frontal de tels adénomes nous paraît être un paramètre prédictif d'échec dans 100% lorsqu'il dépasse les 30 mm. L'évaluation radiologique préopératoire peut également prédire 76% des echecs en cas d'envahissements et 74 % des succès en cas d'adénomes enclos. Nous devons donc intégrer ces paramètres comme éléments de pronostic concernant l'acte chirurgical.

BIBLIOGRAPHIE

BIBLIOGRAPHIE

PHYSIOPATHOLOGIE DES TUMEURS SOMATOTROPES

Barlier A, Gunz G, Zamora A, Morange Ramos I et al. Pronostic and therapeutic consequences of Gsα mutations in somatotrops adenomas. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 1998; 83 : 1604-1610.

DIAGNOSTIC ET TRAITEMENT

Barkan A. Acromegaly : diagnosis and treatment . In Medical Therapy of Endocrine Tumours . Endocrinology and Metabolism Clinics of North America vol 18 (2) June 1989:277-310.

Frohman L A . Clinical review 22. Therapeutic Options in acromegaly . Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 1991; (72) 6: 1175-79.

Jaquet P, Guibout M, Jaquet C, Grisoli F, Devolx BC, Dumas D, Bert J. Circadian regulation of growth hormone secretion after treatment in acromegaly. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 1980; 50:322-328.

Melmed S, Jakson I, Kleinberg D, Klibanski A . Current treatment guidelines for acromegaly. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 1998; 83(8); 2646-2652.

Osman IA, James RA, Chatterjee S, et al . Factors determining the long term outcome of surgery for acromegaly. Quarterly Journal of Medicine 1994 ; 87 : 617-623.

Sheppard MC, Stewart PM . Treatment options for acromegaly . Metabolism 1996;vol 45(8)suppl 1: 63-64.

Yamada S, Tadashi A, Takada K, Yasunori O, Shimizu T, Sawano S, Shishiba Y, Sano T. Retrospective analysis of long-term surgical results in acromegaly : preoperative and postoperative factors predicting outcome . Clinical Endocrinology 1996;45:291-298.

RESULTATS DE LA CHIRURURGIE TRANSSPHENOIDALE

Arafah B, Rozenzweig J , Fenstermaker , Salazar R , McBride CE, Selman W. Value of growth hormone dynamics and somatomedin C (insulin-like growth factor I) levels in predicting the long term benefit after transphenoidal surgery for acromegaly. JLabClinMed 1987;109(3):346-354.

Arosio M, Bazzoni J , Bochicchio D, Aragona A. , Faglia G. Slow decrease of IGF1 after adenectomy in Acromegaly. Advances in Biosciences 1988; 69: 261-263.

Bynke O, Karlberg BE, Kägedal B, Nilson OK, Early postoperative growth hormone levels predict the result of transphenoidal tumour removal in acromegaly. *Acta Endocrinologica* 1983 ;103:158-162.

Ezzat S, Forster M J, Berchtold P, Redelmeier D A, Boerlin V, Harris A G. Acromegaly. Clinical and biochemical features in 500 patients. *Medicine* 1994 ; vol 73 :223-239.

Fahlbusch R, Honegger J, Buchfelder M. Acromegaly: the place of the Neurosurgeon. *Metabolism* 1996; (45)Suppl 1:65-66.

Fukushima T, Takami M. Somatomedin C after transsphenoidal Surgery for Acromegaly : endocrinological follow up study in 67 patients . *Advances in Biosciences* , Pergamon Press.1988; 69: 261-263.

Klijn J.G. , Lamberts S W J , de Jong F H , van Dongen K J , Birkenhäger. Interrelationships between tumour size, age, plasma growth hormone and incidence of extrasellar extension in acromegalic patients. *Acta Endocrinologica* 1980; 95:289-297.

Kao P, Laws ER Jr, Zimmerman D. *Annals of Clin and Laborat Science* 1992; 22(2):95-99. Oyen WJG , Pieters GFFM , Meijer E , Laarhoven JV, Kloppenborg PWC , Smals AGH. Which factors predict the results of pituitary surgery in acromegaly? *Acta Endocrinologica (Copehn)* 1988; 117:491-498.

Tindall G. , Oyesiku N , Watts N , Clark R , Christy J , Adams DA . Transphenoidal adenectomy for growth hormone secreting pituitary adenomas in acromegaly : outcome analysis and determinants of failure . *J Neurosurg* 1993; 78: 205-215.

Yamada S, Aiba T , Sano T , Kovaks K , Shishiba Y , Sawano S, Takada K. Growth hormone producing Pituitary adenomas : correlation between clinical characteristics and morphology. *Neurosurgery* 1993 .

REMISSION ET RECIDIVES

Davis DH, Laws ER, Ilstrup DM et al. Results of surgical treatment for growth hormone secreting pituitary adenomas. *Journal of Neurosurgery* 1993 ; 79 : 70-75.

Freda P, Warlaw SL , Post K D . Long Term endocrinological follow up evaluation in 115 patients who underwent transphenoidal surgery for acromegaly . *Journal of Neurosurgery* 1998; 89: 353-358.

Grisoli F , Leclercq T , Jaquet P et al . Transphenoidal surgery for acromegaly : long term results in 100 patients . *Surg Neurol* 23:513-519 1985.

Hardy J, Vezina JL.(1976)Transphenoidal surgery of intracranial neoplasm. In *Advances in Neurology*(ed RA Thomson and JR Gree) pp 261-274. Raven Press. New York

Lindholm J, Giwercman A, Astrup J, Bjerre P, Shakkebaek NE. Investigation of the criteria for assessing the outcome of treatment in acromegaly. *Clinical Endocrinology* 1987, 41 : 351-357.

Ross DA, Wilson CB . Results of transphenoidal microsurgery for growth hormone -secreting pituitary adenomas in a series of 214 patients . *Journal of Neurosurgery* 1985; 23:555-565.

Tucker HS, Grubb SR, Wigand JP et al. The treatment of acromegaly by transsphenoidal surgery. *Archives of Internal Medicine* 1980 ; 140 : 795-802.

IRM ET INVASION DU SINUS CAVERNEUX

Marro B., Zouaoui A, Sahel M., et al. MRI of pituitary adenomas in acromegaly. *Neuroradiology* 1997; 39:394-399.

Scotti G, Yu C-Y, Dillon W. et al. MR imaging of cavernous sinus involvement by pituitary adenomas. *American Journal of Radiology* 1988; 151 : 799-806.

IRM ET MICROINVASIONS

Selman WR, Laws ER, Scheithauer BW, Carpenter SM. The occurrence of dural invasion in pituitary adenomas. *J. Neurosurg* 1986; 64: 402-407 (abstract)

ANATOMOPATHOLOGIE

Kovacs K, Horvath E. Tumors of the Pituitary gland .Atlas of tumor pathology. Fascicle 21. Second Series. Washington DC. Armed Forces Institute of Pathology 1986.

Annexe 1

Noms	N°Dossier				Noms	N° Dossier
Aim	J 9602044				Gas	J 8923
Ala	G 84688				Ghi	J 93252
Alb	J 9301013				Gir	G89717
Amai	J 8987				Gue	J 9600295
Amad	J 9600332				Harr	J 9601537
Ant	J 92609				Iva	J 9602034
Are	J 93102				Lal	J 9179
Arm	J 89006				Le Bo	J 9600148
Ast	J 9500544				Lio	J 9600751
Bal	J 89336 G99862				Maht	J 9700727
Bartha	J 93797				Mart	J 9500625
Barthe	J 9600633				Mauc	J 9700598
Bar	J 9501438				Mico	G 412
Bat	G 87989				M'ma	J 931256
Bed	J 8805414 G 82382				Mout	J 9800039
Ber	J 9401087				Oru	J 92854
Berna	J 9500007 G 1956				Oum	J 9801133
Bern	J 9602508 G 19522				Pac	G 99847
Berth	G 93013				Par	G20418
Bertr	G 16679				Pau	J 911283
Bes	J 9800292 G 19775				Pav	J 9501757
Bia	J 9800968				Pel	J 9600648
Big	J 960851				Por	J 9601761
Bih	J 9801017				Poup	J 9600884
Bis	G 1931				Pre	J 9600799
Bou	G 83112				Rém	J 9600610
Boug	J 9600356				Ren	G 85591
Boul	J 9200973				Rom	J 9500685
Bul	J 9600203				Rub	J 9601056
Can	J 8917				Sab	J 9600127
Car	J 91192				Saini	J 9400652
Cas	J 9500159				Sain	J 9400830
Cassi	J 9700010				Sanc	J 9800523
Cast	92000229G 92425				Santo	G 93821
Chap	J 931341				Sem	J 98000336
Chekr	J 9600165				Set	J 9602561
Cur	J 9500679				Sma	J 9501300
Fleu	J 9500543				Sol	J 8700243
For	J 9800413				Syl	G 3325
Four	J 941633 G 3410				Val	J 9800717
					Vec	J 9601264
					Vel	J 9601220
					Ves	J 9401483
					Vis	J 9500187
					Yer	J 9800295