

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

جامعة البليدة 1

Université Blida 1

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

Département de Biologie des Populations et des Organismes



Mémoire de fin d'études en vue de l'obtention du diplôme de Master II

En Science de la Nature et de la Vie

Option : Reproduction animale

Thème

Etude rétrospective et prospective de l'impact du syndrome de Cushing sur la fertilité chez les patients suivis au niveau du Centre Pierre et Marie Curie et l'hôpital « Mustapha Pacha » d'Alger centre.

Parenté par : M^{lle} OURRAD Sarah et M^{lle} RILI Amina

Soutenu le : 20/09/2017.

Devant le Jury :

M ^{me} DJAZOULI F/Z	Maître de conférences A	U.S.D. Blida	Présidente
M ^{lle} ZATRA Y	Maître assistante A	U.S.D. Blida	Examinatrice
M ^{me} SAYAD M	Maître de conférences B	U.S.D. Blida	Promotrice
M ^{me} ACHIR S	Maître de conférences A	CPMC	Co-promotrice

Année Universitaire 2016/2017

Remerciements

On remercie en premier lieu, **Dieu le tout puissant, le miséricordieux** de nous avoir illuminé et ouvert les portes du savoir et de nous avoir donné la force, le courage et la volonté pour surmonter les épreuves qu'on a rencontré tout le long de la réalisation de ce mémoire.

En préambule à ce manuscrit de mémoire, on tient à remercier sincèrement l'ensemble des personnes ayant permis sa réalisation, on exprime nos profondes gratitude à :

Notre promotrice M^{me} **SAYAD.M**, Maître de Conférences au Département de Biologie des Populations et des Organismes de la Faculté SNV de l'Université de Blida, pour son effort fourni, les conseils prodigués, sa patience et sa persévérance dans le suivi de ce travail.

Notre co-promotrice M^{me} **ACHIR.S**, Maître de conférences A en endocrinologie au niveau du Centre Pierre et Marie Curie, pour toutes les orientations et les conseils qu'elle nous a prodigués tout le long de ce travail.

Professeur **MIMOUNI.S**, chef de service d'endocrinologie au Centre Pierre et Marie Curie. De nous avoir accepté au sein de son service et de nous avoir assuré toutes les conditions afin qu'on puisse recruter les patients dans des meilleures conditions, pour l'intérêt que vous avez porté à notre travail, pour votre disponibilité, vos conseils et votre aide qui ont permis son aboutissement. Veuillez trouver ici l'expression de notre immense gratitude et à toute l'équipe du service.

Professeur **AMIR** de service d'anatomopathologie à l'hôpital Mustapha Pacha de nous avoir accepté au sein de son service et de nous avoir assuré toutes les conditions. Professeur **TERKMANI**, M^{me} **CHENOUF** et à toute l'équipe du service d'anatomopathologie à l'hôpital Mustapha Pacha, de nous avoir fait l'honneur de nous accueillir et de diriger la partie pratique de ce mémoire.

Professeur **HIMER** chef de service de laboratoire d'hormonologie au centre Pierre et Marie Curie. De nous avoir accepté au sein de son service et de nous avoir assuré toutes les conditions afin qu'on puisse travailler dans des meilleures conditions. Veuillez trouver ici l'expression de notre immense gratitude et à toute l'équipe du service.

On remercie **M^{me} DJAZOULI. F/Z**, d'avoir accepté de présider le jury de notre soutenance.

On remercie **M^{me} ZATRA. Y**, d'avoir accepté d'examiner notre travail.

On adresse nos remerciements à :

Tous les étudiants de notre promotion pour la bonne ambiance, les conseils et les encouragements.

Monsieur BESSAAD Amine.

Pour votre confiance, d'avoir accepté un jour de nous donner une chance pour nous mettre sur les rails, votre patience au jour le jour et votre pédagogie.

M^{me} CHAICHI et Mr LARBI DOUKARA

On tient à vous remercier infiniment pour l'intérêt que vous avez porté à notre travail, pour votre disponibilité, vos conseils et votre aide qui ont permis son aboutissement

En fin, nous ne pouvons achever ce mémoire sans exprimer notre gratitude à tous les professeurs de faculté S.N.V .Université de BLIDA1 pour leur dévouement et leur assistance tout au long de nos études universitaires.

Dédicaces

J'adresse en premier lieu ma reconnaissance à mon Dieu tout puissant, de me donner la santé et la volonté d'entamer et de terminer ce travail.

À ma très chère maman

A celle qui m'a donné la vie, qui a marqué chaque moment de mon existence avec son intarissable tendresse, à celle à qui je dois le meilleur de moi-même. Aucun mot, aucune expression aucun remerciement ne saurait exprimer ma gratitude et ma reconnaissance pour tout ce que tu m'avais offert, pour tout ce que tu avais enduré pour que je puisse être là où je suis maintenant.

A toi, je dédie ce travail en gage de mon amour et de mon respect les plus profonds. Puisse Dieu te préserver et faire de moi une fille à la hauteur de ton espérance. Puisse Dieu tout puissant t'accorder longue vie, santé et bonheur pour que notre vie soit illuminée pour toujours.

À ma chère sœur Lila

Je ne peux exprimer à travers ces lignes tous mes sentiments d'amour et de tendresse envers toi, j'espère que tu trouveras dans cette dédicace l'expression de mon affection pour toi.

Je te souhaite un avenir florissant et une vie pleine de bonheur, de santé et de prospérité. Que Dieu te protège et consolide les liens sacrés qui nous unissent.

À mes chers frères Karim et Mohamed

Aucune expression ne saurait témoigner de l'amour que je vous porte puisse Dieu vous procurer de bonheur et de réussite.

À toute ma famille

Votre aide et votre attachement familial resteront la lumière qui éclairera mon chemin. Je ne vous remercierais jamais assez pour ce que vous faites pour moi. Que ce travail soit le témoignage de mes sentiments les plus sincères et les plus affectueuses.

À tous mes amis

Vous êtes pour moi plus que des amis! Je ne saurais trouver une expression témoignant de ma reconnaissance et des sentiments de fraternité que je vous porte. Je vous dédie ce travail en témoignage de notre amitié que j'espère durera toute la vie. Dans l'impossibilité de citer tous les noms, mes sincères remerciements vont à tous ceux et celles, qui de près ou de loin, ont permis par leurs conseils et leurs compétences la réalisation de ce mémoire.

Sarah



Dédicaces

J'adresse en premier lieu ma reconnaissance a mon Dieu tout puissant, de me donné la santé et la volonté d'entamer et de terminer ce travail.

A mes chers parents

Aucun mot, aucune expression aucun remerciement ne saurait exprimer ma gratitude et ma reconnaissance pour tout ce que vous m'avez offert, pour tout ce que vous avez enduré pour que je puisse être là où je suis maintenant.

A mes chers frères Nacer-eddine et Merouane

*Aucune expression ne saurait témoigner de l'amour que je vous porte
Puisse Dieu vous procurer de bonheur et réussite*

A toute ma famille

Votre aide et votre attachement familial resteront la lumière qui éclairera mon chemin. Je ne vous remerciera jamais assez pour ce que vous faites pour moi ainsi que pour notre famille. Que ce travail soit le témoignage de mes sentiments les plus sincères et les plus affectueuses.

A toute mes chères amies

Vous êtes pour moi plus que des amis! Je ne saurais trouver une expression témoignant de ma reconnaissance et des sentiments de fraternité que je vous porte. Je vous dédie ce travail en témoignage de notre amitié que j'espère durera toute la vie. Dans l'impossibilité de citer tous les noms, mes sincères remerciements vont à tous ceux et celles, qui de près ou de loin, ont permis par leurs conseils et leurs compétences la réalisation de ce mémoire.

Amína



Liste des tableaux

Numéro	Titre	Page
I	Classification radio-anatomique des adénomes hypophysaires	12
II	Matériel non biologique	Annexe 01
III	Prospectus de la FSH	Annexe 01
IV	Prospectus de la LH	Annexe 01
V	Prospectus de l'œstrogène	Annexe 01
VI	Prospectus de la progestérone	Annexe 01
VII	Prospectus de la testostérone	Annexe 01
VIII	Prospectus de la prolactine	Annexe 01
IX	Prospectus de la TSH	Annexe 01
X	Prospectus de la FT4	Annexe 01
XI	Répartition des patients selon les années d'hospitalisation.	Annexe 01
XII	Répartition des patients selon les origines géographique	Annexe 01
XIII	Répartition des patients en fonction du sexe	Annexe 01
XIV	Répartition des patients en fonction de l'âge du début de la maladie	Annexe 01
XV	Répartition des patients en fonction de l'âge du début de la maladie et du sexe	Annexe 01
XVI	Répartition des patients selon l'étiologie du syndrome Cushing	Annexe 01
XVII	Répartition des patients selon l'étiologie du syndrome de Cushing et du sexe	Annexe 01
XVIII	Répartition des patients selon la localisation de l'adénome.	Annexe 01
XIX	Répartition des patients selon l'âge du début de la maladie et la localisation de l'adénome	Annexe 01
XX	Répartition des patients selon l'âge du début de la maladie, le sexe et la localisation de la tumeur	Annexe 01
XXI	Répartition des adénomes hypophysaires en fonction du volume	Annexe 01
XXII	Répartition des adénomes hypophysaire en fonction du volume et du sexe	Annexe 01
XXIII	Répartition des patients selon la localisation de la tumeur surrénalienne	Annexe 01
XXIV	Répartitions des patients selon les motifs de consultation chez le sexe féminin	Annexe 01
XXV	Répartition des patients selon les motifs de consultation chez le sexe masculin	Annexe 01
XXVI	Répartition des patients selon les signes cliniques	Annexe 01
XXVII	Les signes cliniques chez le sexe féminin	Annexe 01
XXVIII	Les signes cliniques chez le sexe masculin	Annexe 01
XXIX	Classification des indices de masse corporelle corporelle selon l'OMS (1998)	Annexe 01

XXX	Répartition des patients selon leur IMC	Annexe 01
XXXI	Tableau représentatif du coefficient de corrélation chez les deux sexes	71
XXXII	Les différents paramètres de dosages hormonaux avant et après l'intervention chez les patients ayant un adénome corticotrope (maladie de Cushing chez les deux sexes)	Annexe 01
XXXIII	Les différents paramètres de dosages hormonaux avant et après l'intervention chez les patients ayant un adénome surrénalienne chez les deux sexes	Annexe 01
XXXIV	Répartition des patients en fonction de l'évolution de la tumeur	Annexe 01
XXXV	Répartition des patientes en fonction de la reprise du cycle menstruel	Annexe 01
XXXVI	Répartition des patientes en fonction de la perte du poids	Annexe 01
XXXVII	Répartition des patientes en fonction de la restauration des axes	Annexe 01

Liste des figures

Chapitre I : Données bibliographiques

Figure 1 :	Organisation de l'axe corticotrope.....	4
Figure 2 :	Cible des hormones hypothalamiques et hypophysaires.....	6
Figure 3 :	Images de posthypophyse normale par coloration d'hématoxyline-éosine (GX400).....	7
Figure 4 :	Vue microscopique des cellules basophile du lobe intermédiaire par coloration d'hématoxyline-éosine.....	7
Figure 5 :	Rôle des gonadotrophines dans la reproduction.....	8
Figure 6 :	Situation et vascularisation des glandes surrénales.....	9
Figure 7 :	Représentation de la structure générale de la glande surrénale et de la sécrétion hormonale. Représentation des zones du cortex	10
Figure 8 :	Micro adénome hypophysaire intra-sellaire paramédian droit, hypointense en T2 et ne se rehaussant pas après injection de gadolinium.....	11
Figure 9 :	IRM hypophysaire, séquence coronale T1. Tête de flèche Macro-adénome hypophysaire : A) avant injection de gadolinium ; B) après injection de gadolinium.....	12
Figure 10 :	Axe corticotrope et physiopathologie de la maladie de Cushing.....	15
Figure 11 :	Symptôme d'obésité chez un patient atteint le syndrome de Cushing.....	16
Figure 12 :	Présentation clinique du syndrome de Cushing.....	19
Figure 13 :	Démarche devant un syndrome de Cushing.....	20
Figure 14 :	Vue sagittale de l'approche transsphénoïdale par voie endonasale ou rhinoseptale et Microadénomectomie sélective dans l'aileron droit de l'hypophyse.....	23

Chapitre II : Matériel et méthodes

Figure 15 :	Principe d'immuno-analyse.....	32
Figure 16 :	Technique immunohistochimique classique en trois couches faisant appel au couple Streptavidine-biotin anticorps secondaire biotinyl.....	45

Chapitre III : Résultats et discussions

Figure 17 :	Diagramme représentatif de la répartition des cas selon l'année d'hospitalisation	49
Figure18 :	Diagramme représentatif de la répartition des patients selon les origines géographiques.....	50
Figure 19 :	Diagramme représentatif de la répartition des patients selon le sexe.....	50
Figure 20 :	Diagramme représentatif de la répartition des patients en fonction de l'âge du début de la maladie.....	51
Figure 21 :	Diagramme représentatif de la répartition des patients en fonction de l'âge du début de la maladie et du sexe.....	52
Figure 22 :	Diagramme représentatif de la répartition des patientes en fonction de l'âge et du sexe.....	52
Figure 23 :	Diagramme représentatif de la répartition de la prévalence relative des étiologies du syndrome de Cushing.....	53
Figure 24:	Diagramme représentatif de la prévalence relative des étiologies et du sexe du syndrome de Cushing.....	53
Figure 25 :	Diagramme représentatif de la répartition des patients selon la localisation de l'adénome	54
Figure 26 :	Diagramme représentatif de la répartition des patients selon l'âge du débute de la maladie et la localisation de l'adénome.....	55
Figure 27 :	Diagramme représentatif de la répartition des patientes selon l'âge du début de la maladie et la localisation de l'adénome.....	55
Figure 28 :	Diagramme représentatif de la répartition des patients selon la tranche d'âge du début de la maladie et la localisation de l'adénome.....	56
Figure 29 :	Diagramme représentatif de la répartition des adénomes hypophysaires en fonction du volume.....	57
Figure 30 :	Diagramme représentatif de la répartition des adénomes hypophysaires en fonction du volume et du sexe.....	57
Figure 31 :	Diagramme représentatif de la répartition des cas selon la localisation de la tumeur surrénalienne.....	58
Figure 32 :	Diagramme représentatif de la répartition des patientes selon les motifs de consultation.....	58
Figure 33 :	Diagramme représentatif de la répartition des patients selon les motifs de consultation.....	59
Figure 34 :	Diagramme représentatif de la répartition des patients selon les signes cliniques.....	60

Figure 35 :	Diagramme représentatif de la répartition des signes cliniques chez les femmes.....	62
Figure 36 :	Diagramme représentatif de la répartition des signes cliniques chez les hommes	63
Figure 37 :	Diagramme représentatif de la répartition des patients selon l'IMC (Kg/m ²).....	64
Figure 38:	Diagramme représentatif des taux du cortisol et l'ACTH chez les patients en fonction de la taille des adénomes hypophysaires.....	65
Figure 39 :	Diagramme représentatif des taux du FSH, LH, la testostérone et la PRL chez les patients en fonction de la taille des adénomes hypophysaires.....	66
Figure 40 :	Diagramme représentatif des taux du FSH, LH, œstrogène, la progestérone, testostérone et la PRL chez les patientes en fonction de la taille des adénomes hypophysaires.....	67
Figure 41 :	Diagramme représentatif des taux du TSH et FT4 chez les patients en fonction de la taille des adénomes hypophysaires.....	68
Figure 42 :	Corrélation entre le volume tumoral et les taux des hormones chez les deux sexes.....	71
Figure 43 :	Corrélation entre le volume tumoral et le taux des hormones chez le sexe féminin.....	72
Figure 44 :	Corrélation entre le volume tumoral et le taux de la testostérone chez le sexe masculin.....	73
Figure 45 :	Diagramme représentatif des différents dosages hormonaux avant et après traitement chirurgical chez les patients de sexe masculin.....	75
Figure 46 :	Diagramme représentatif des différents dosages hormonaux avant et après traitement chirurgical chez les patients de sexe féminin.....	75
Figure 47 :	Diagramme représentatif des différents dosages hormonaux chez les patients atteints d'un adénome surrénalien avant et après la surrénalectomie.....	77
Figure 48 :	Présentation des taux hormonaux chez les patientes atteintes d'un adénome surrénalien avant et après la surrénalectomie.....	78
Figure 49:	Diagramme représentatif de la répartition des patients en fonction de l'évolution de la tumeur.....	81
Figure 50 :	Diagramme représentatif de la répartition des patientes en fonction de la reprise du cycle.....	82
Figure 51 :	Diagramme représentatif de la répartition des patients selon la perte du poids...	82
Figure 52:	Diagramme représentatif des restaurations des axes après traitement.....	83
Figure 53 :	Histologie de l'antéhypophyse normale après coloration d'hématoxyline-éosine (grossissement X100).....	84

Figure 54 :	Histologie de l'antéhypophyse normale après coloration d'hématoxyline-éosine (grossissement X200).....	84
Figure 55 :	Histologie d'un adénome corticotrope après coloration d'hématoxyline-éosine (grossissement X400).....	85
Figure 56 :	Histologie d'un adénome corticotrope après marquage avec anticorps anti-ACTH (grossissement X400).....	85
Figure 57 :	Histologie d'un adénome corticotrope après coloration d'hématoxyline-éosine (grossissement X400).....	86
Figure 58 :	Histologie d'un adénome corticotrope après marquage avec anticorps anti-ACTH (grossissement X400).....	86
Figure 59 :	Histologie d'un adénome corticotrope après coloration d'hématoxyline-éosine (grossissement X100).....	87
Figure 60 :	Histologie d'un adénome corticotrope après coloration d'hématoxyline-éosine (grossissement X400).....	87
Figure 61 :	Histologie d'un adénome corticotrope après marquage avec anticorps anti-ACTH (grossissement X200).....	88
Figure 62 :	Histologie d'un adénome corticotrope après marquage avec anticorps anti-ACTH (grossissement X400).....	88
Figure 63:	Histologie d'un adénome corticotrope après coloration d'hématoxyline-éosine (grossissement X100).....	89
Figure 64:	Histologie d'un adénome corticotrope après coloration d'hématoxyline-éosine (grossissement X400).....	89
Figure 65:	Histologie d'un adénome corticotrope après marquage avec anticorps anti-ACTH (grossissement X400).....	90
Figure 66 :	Histologie d'un adénome corticotrope après coloration d'hématoxyline-éosine (grossissement X400).....	90
Figure 67:	Histologie d'un adénome corticotrope après marquage avec anticorps anti-ACTH (grossissement X400).....	91
Figure 68 :	Histologie d'un adénome corticotrope après coloration d'hématoxyline-éosine (grossissement X100).....	91
Figure 69 :	Histologie d'un adénome corticotrope après coloration d'hématoxyline-éosine (grossissement X400).....	92
Figure 70:	Histologie d'un adénome corticotrope après marquage avec anticorps anti-ACTH (grossissement X400).....	92
Figure 71 :	Histologie d'un adénome corticotrope après marquage avec A : anticorps anti-	

	FSH, B : anti-LH, C : anti-PRL, D : anti-GH et E : anti-TSH (grossissement X400).....	93
Figure 72 :	Histologie d'un adénome corticotrope après marquage avec anticorps anti-Ki 67 (grossissement X400).....	94
Figure 73 :	Histologie d'un adénome corticotrope après marquage avec anticorps anti-P53 (grossissement X200).....	94
Figure 74 :	Histologie d'un adénome surrénalien après coloration d'hématoxyline-éosine (grossissement X200).....	95
Figure 75 :	Histologie d'un adénome surrénalien après coloration d'hématoxyline-éosine (grossissement X100).....	95
Figure 76 :	Histologie d'un adénome surrénalien après coloration d'hématoxyline-éosine (grossissement X200).....	96
Figure 77 :	Histologie d'un adénome surrénalien après coloration d'hématoxyline-éosine (grossissement X400).....	96
Figure 78:	Histologie d'un adénome surrénalien après coloration d'hématoxyline-éosine (grossissement X400).....	97
Figure 79 :	Histologie d'un adénome surrénalien après coloration d'hématoxyline-éosine (grossissement X100).....	97
Figure 80 :	Histologie d'un adénome surrénalien après coloration d'hématoxyline-éosine (grossissement X200).....	98
Figure 81 :	Histologie d'un adénome surrénalien après coloration d'hématoxyline-éosine (grossissement X400).....	98

Liste des abréviations

11 bHDS 2 : 11 β –Hydroxy-Stéroïde Déshydrogénase 2.

Ac : Anticorps.

ACTH : Hormone Adrénocorticotropine.

AFCE : Association francophone de chirurgie endocrinienne.

Ag : Antigène.

AIP : l' Aryl hydrocarbon receptor Interacting Protein.

AVP : Protéine Argénine, Vasopressine.

BrG1 : Protéine de la protéine SBP (S-ribonuclease binding protein)

CBG : Cortisol binding globulin

CLU : Cortisol libre urinaire.

CP/s : Coupe par Seconde.

CPMC : Centre Pierre et Marie Curie.

CRH : Hormone Corticolibérine.

DAB : Diaminobenzidine.

DHEA : Déhydroépiandrosterone.

E2 : Œstrogène.

ECL : Technique Eléctro-chimi-Luminescence.

ELSA : Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay.

FIV : Fécondation *In Vitro*.

FSH : Hormone folliculo-stimulante.

FT4 : Thyroxine Libre.

GCs : Les Gluco-Corticoides.

GH : Growth Hormone ou Hormone de croissance.

GnRh : Gonadotropin Releasing Hormone ou gonadolibérine.

GR : Récepteurs aux Glucocorticoides.

hCG : Hormone Chorionique Gonadotrope.

HDL : Lipoprotéine de Haute Densité.

HE : Coloration Hématoxyline-Eosine.

HTA : Hypertension Artérielle.

IGF-1 : Insulin-like Growth Factor -1.

IHC : immunohistochimie.

IL-1 / 2 / 6 : Interleukine-1/ 2 / 6.

IMC : Indice de Masse Corporelle (P/T2).

INF : Facteur de Nécrose Inflammatoire.

IRM : Imagerie Par Résonnance Magnétique.

LH : Hormone lutéinisante.

MR : Récepteurs aux Minéralocorticoïdes.

MSH : Mélanostimuline hormone.

N : Noyau.

NEM1 : Néoplasies Endocriniennes Multiples Type 1.

NPV : Noyau parventriculaire.

OMS : Organisation Mondiale de la santé.

OP'DDD : orthopara'-dichloro-diphényl-dichloréthane

P450scc = CYP11A1: sous-famille de la famille 11 du cytochrome P450 Un membre 1.

PBS : Phosphate-buffered saline .

PMA : Procréation Médicalement Assistée.

PMT : Photo-Multiplicateur.

POMC : Pro-opiomélanocortine.

PPNAD : Primary Pigmented Nodular Adrenocortical Disease.

PRKAR1A: Protéine kinase régulatrice dépendante des AMPC de type 1 Alpha.

PRL : Prolactine.

RIA : Technique Radio-Immunologique.

SC : Syndrome de Cushing.

Sd : Syndrome.

SNC : Système Nerveux Centrale.

T3 : Tri-Iodothyronine.

T4 : Thyroxine Totale.

TDM : Tomodensitométrie.

TNF : Facteur de Nécros Tumorale.

TSH : Hormone Thyro- Stimuline.

Introduction

L'infertilité du couple est définie par l'organisation mondiale de la santé (OMS) comme étant l'absence de grossesse chez un couple en âge de procréer (femme âgée de 18 à 45 ans) au bout de 24 mois de rapports sexuels réguliers sans contraception (**Brzakowski, 2009**).

L'infertilité constitue de nos jours un réel problème de santé publique, par sa fréquence et l'impact sur la qualité de vie (**Ounis, 2014**). Sa prévalence exacte est difficile à établir du fait du manque de données précises à l'échelle planétaire. Mais un certain nombre d'études estiment que le nombre de couples infertiles à travers le monde atteindrait des valeurs comprises entre 50 et 130 millions (**Mascarenhas et al., 2012 ; Agarwal et al., 2015**). En Algérie, on estime qu'environ 15% des couples en souffrent (**Bouzekrini, 2012**).

Parmi les causes les plus répandues d'infertilité, il y a les troubles hormonaux qui peuvent être dus à un dysfonctionnement gonadique (ovaires ou testicules) ou bien une atteinte hypothalamo-hypophysaire causée par plusieurs pathologies. Parmi ces pathologies, on peut citer le syndrome de Cushing qui est due à l'hyper-cortisolisme.

En raison du peu d'études réalisées sur l'impact des adénomes corticotropes et cortico-surrénaux sur la fertilité, notamment chez les patients Algériens, nous nous sommes intéressés à l'étude de l'impact de l'hyper-cortisolisme sur la fertilité. C'est dans cette optique que nous nous sommes posé la problématique suivante :

- La fertilité du couple est-elle influencée par le syndrome de Cushing ?
- Quels sont les facteurs de mauvais pronostics responsable de l'apparition du syndrome de Cushing ?

Afin de répondre à ces questions nous avons réalisé une étude rétrospective sur 12 ans (de 2005 à 2016) et une étude prospective de 6 mois (de Février à Juillet 2017) en procédant à une anamnèse pour chaque patient atteint du syndrome de Cushing, recensé au sein du service d'endocrinologie du Centre Pierre et Marie Curie d'Alger centre. Nous avons effectué l'analyse des paramètres suivants: sexe, âge, dosage hormonal (Cortisol, ACTH, LH, FSH, Testostérone, Œstradiol, Progestérone, PRL, TSH et FT4) et volume tumoral. Aussi, nous avons entrepris une étude histologique sur prélèvement d'adénomes hypophysaires et surrénaux afin de reconnaître les caractéristiques histologiques des adénomes corticotropes et cortico-surrénaux confirmant ainsi leur type.

Afin de mieux comprendre cette pathologie et ces répercussions sur la fertilité, nous avons abordé dans ce mémoire, en premier partie, la partie théorique qui nous a permis de construire une réflexion à travers les données bibliographiques. En second lieu, nous avons exposé la partie

Introduction

concernant les cas du syndrome de Cushing recensés ainsi que la méthodologie empreintée dans notre étude afin de répondre aux problématiques posées. Enfin, nous terminerons par l'interprétation des résultats analysés et ressortant avec une conclusion finale.

Résumé

Notre travail a porté sur la recherche de l'impact du syndrome de Cushing sur la fertilité chez 100 patients suivis au niveau du service d'endocrinologie du Centre Pierre et Marie Curie d'Alger. Nous avons abordé en premier lieu l'aspect épidémiologique, clinique ainsi que les complications de la maladie afin de déterminer son étiologie. Nous avons effectué une double étude : une étude rétrospective sur dossiers et une étude prospective basée sur des dosages hormonaux ACTH, Cortisol, PRL, LH, FSH, œstrogène, progestérone et testostérone, TSH et FT4 suivis d'une étude anatomo-pathologique des adénomes hypophysaires de six patients ayant subi une adénomectomie et des adénomes surrénaliens de deux patients ayant subi une surrénalectomie au niveau du service d'anatomopathologie de l'hôpital «Mustapha Pacha» d'Alger centre.

Notre étude rétrospective a montré une prédominance féminine à 84% avec deux pics de fréquence [20 à 30[ans et [30 à 40[ans. Les signes d'infertilité sont observés chez les deux sexes : avec prédominance de l'aménorrhée et d'hypogonadisme-hypogonadotrope biologique chez le sexe féminin (94,04% et 89,28% respectivement) alors que chez le sexe masculin, il y a prédominance d'hypogonadisme hypogonadotrope biologique, dysfonctionnement érectile et baisse de libido (81,25%, 75% et 62,50% respectivement). Les dosages hormonaux confirment le diagnostic d'hypogonadisme hypogonadotrope avec une baisse des hormones gonadiques (œstrogène, progestérone et testostérone), gonadotrophiques (FSH et LH). En revanche, les taux de la prolactine sont supérieurs aux normes. En cas du syndrome de Cushing les taux du cortisol sont élevés et en cas de maladie de Cushing les taux d'ACTH sont également élevés et encore plus élevés chez les macro-adénomes par rapport aux micro-adénomes. La chirurgie a permis de rétablir ces taux et de revenir ainsi à des valeurs proches des normes.

L'étude anatomo-pathologique nous a permis d'identifier la présence d'adénomes corticotropes et d'adénomes surrénaliens et avec l'immunomarquage positive à l'ACTH a confirmé le diagnostic histologique des adénomes corticotropes.

Mots clés : Syndrome de Cushing, infertilité, adénomes hypophysaire, adénomes surrénaliens, hormones gonadiques, hormones gonadotrophiques, étude anatomo-pathologique.

ملخص

ركز عملنا على البحث عن تأثير متلازمة كوشينغ على الخصوبة في 100 مريض يتبع في قسم الغدد الصماء في مركز بيبير وماري كوري في الجزائر العاصمة. تناولنا أولا الوبائية والسريية ومضاعفات المرض من أجل تحديد المسببات. أجرينا دراسة مزدوجة: دراسة استعادية عن السجلات ودراسة استطلاعية على أساس تحديد معدل الهرمونات ACTH، الكورتيزول، الاستروجين، البروجسترون، تستوستيرون، البرولاكتين وهرمونات الغدة الدرقية تليها دراسة أناتومو المرضية من الأورام الغدية الغدة النخامية من ستة مرضى استئصال الغدة الكظرية وأورام الغدة الكظرية من اثنين من المرضى في قسم علم الأمراض بمستشفى مصطفى باشا في مركز الجزائر العاصمة.

وأظهرت دراستنا بأثر رجعي الإناث إلى 84% مع اثنين من قمم تردد [20-30] سنة و[30-40] سنة. ويلاحظ علامات العقم عند كلا الجنسين: مع غلبة انقطاع الطمث ومستويات افراز هرمونات المناسل البيولوجي، عند الإناث (94.04% و 89.28% على التوالي)، في حين أن عند الذكور، هناك غلبة قصور الغدد التناسلية البيولوجي قصور الغدد التناسلية، عدم القدرة على الانتصاب وانخفاض الرغبة الجنسية (81.25%، 75% و 62.50% على التوالي). فحوصات هرمونية تؤكد تشخيص مستويات افراز هرمونات المناسل مع انخفاض في هرمونات الغدد التناسلية (الاستروجين والبروجسترون والتستوستيرون)، موجهة للغدد التناسلية (FSH و LH). من ناحية أخرى معدلات البرولاكتين أعلى من المعايير. إذا كان هرمون الكورتيزول كوشينغ معدلات متلازمة مرتفعة وفي حالة مرض كوشينغ مستويات ACTH هي أيضا عالية وأعلى من ذلك في أورام الكلى مقارنة بأورام الصغيرة. أعادت عملية جراحية هذه المعدلات والعودة بشكل جيد لقيم قريبة من المعايير. سمحت دراسة مرضية لنا لتحديد وجود أورام نخامية وأورام الغدد الكظرية مع المناعية إيجابية لوأكد ACTH التشخيص النسيجي لأورام نخامية .

الكلمات المفتاحية: متلازمة كوشينغ، العقم، أورام الغدة النخامية، أورام الغدة الكظرية، الهرمونات الغدد التناسلية، الهرمونات الغدد التناسلية، دراسة أناتومو المرضية.

Abstract

Our work focused on the search for the impact of Cushing's syndrome on fertility in 100 patients followed in the endocrinology department of the Pierre and Marie Curie center in Algiers. We first addressed the epidemiological, clinical and complications of the disease in order to determine its etiology. We carried out a double study: a retrospective study on records and a prospective study based on hormonal determinations ACTH, Cortisol, PRL, LH, FSH, Oestrogen, Progesterone and Testosterone, TSH and FT4 followed by an anatomo-pathological study of adenomas pituitary gland of six adenomectomy patients and adrenal adenomas of two patients adrenalectomized at the pathology department of the Mustapha Pacha Hospital in Algiers center.

Our retrospective study showed a female predominance of 84% with two frequency peaks [20 to 30[years and [30 to 40[years. Signs of infertility were observed in both sexes, with predominance of amenorrhea and biological hypogonadism-hypogonadotropic in females (94,04% and 89,28%, respectively), while in males predominantly hypogonadotropic hypogonadism, erectile dysfunction and decreased libido (81,25%, 75% and 62,50% respectively). Hormonal assays confirm the diagnosis of hypogonadotropic hypogonadism with a decrease in gonadal hormones (estrogen, progesterone and testosterone), gonadotrophic (FSH and LH). On the other hand, PRL rates are higher than standards. In the case of Cushing's syndrome, cortisol levels are high and in cases of Cushing's disease ACTH levels are also elevated and even higher in macro adenomas than in micro adenomas. Surgery resulted in the re-establishment of these rates and thus returned to values close to the norms. The anatomo-pathological study allowed us to identify the presence of corticotropic adenomas and adrenal adenomas and with the positive immunostaining to ACTH confirmed the histological diagnosis of corticotropic adenomas.

Key words: Cushing's syndrome, infertility, pituitary adenomas, adrenal adenomas, gonadal hormones, gonadotrophic hormones, anatomo-pathological study.

Sommaire

Introduction.....	1
Chapitre I : Données bibliographiques :	
I.1-Introduction sur l'infertilité	3
I.1.1- Causes d'infertilité chez un couple.....	3
I.2-Généralité sur l'axe hypothalamo-hypophysaire-surrénalien.....	4
I.2.1- Anatomie du système hypothalamo-hypophysaire.....	5
I.2.2- Physiologie du système hypothalamo-hypophysaire.....	5
I.2.3- Histologie l'antéhypophyse	6
I.2.4-Rôle de l'axe hypothalamo-hypophysaire dans la reproduction.....	8
I.2-Généralités sur les glandes surrénales	9
I.3.1- Rappel anatomique des glandes surrénales	9
I.3.2- Histologie et physiologie de la glande surrénale.....	10
I.4- Adénomes hypophysaires.....	11
I.4.1-Classification des adénomes.....	11
I.4.1.1- Syndrome de masse.....	11
I.4.1.2-Endocrinienne.....	12
I.4.1.3- Système de gradation des tumeurs (classification de HARDY).....	12
I.4.1.4- Classification fonctionnel des adénomes hypophysaires (OMS 2004).....	13
I.5-Syndrome de Cushing	14
I.5.1.-Diagnostic différentiel du syndrome de Cushing.....	14
I.5.2.-Physiopathologie de la maladie de Cushing.....	14
I.5.3-Causes génétiques du syndrome de Cushing.....	15
I.5.4-Symptômes du syndrome de Cushing.....	16
I.5.4.1.Anomalies morphologiques.....	16
I.5.4.2. Complications du syndrome de Cushing.....	17
I.5.4.3. Retentissement sur les autres axes hypothalamo-hypophysaires.....	19
I.5.5- Diagnostic de syndrome de Cushing	20
I.5.6-Interaction Cushing et grossesse.....	21
I.5.7-Syndrome de Cushing et infertilité	21
I.5.8-Syndrome de Cushing chez l'adolescent.....	22

I.5.9-Traitement du syndrome du Cushing.....	22
--	----

Chapitre II : Matériel et méthodes

II.1. Population d'étude.....	26
II.1.1-Une étude rétrospective.....	26
II.1.2.Une étude prospective.....	26
II.2- Matériels non biologiques.....	27
II.3- Matériels biologiques.....	27
II.4- Méthodes d'études.....	27
II.4.1- Méthodes des dosages hormonaux.....	27
II.4.2-Etude anatomo-pathologique	41
II.4.3- Les tests statistiques	48

Chapitre III: Résultats et discussions

III.1- Étude rétrospective et prospective.....	49
III.1.1- Description de la population.....	49
III.1.2 -Paramètres cliniques.....	58
III.1.3 -Paramètres para-cliniques (Le bilan biologique).....	65
III.1.4-Description de la population après le traitement	80
III.2- Etude anatomo-pathologique.....	84
Conclusion.....	99
Références bibliographiques.....	101

Annexes 01

Annexes 02

Annexes 03

Glossaire

- **Aménorrhée** : Plus souvent secondaire dans le cadre des consultations pour stérilité. Elle se définit par l'absence de règles durant plus de deux mois. Elle peut être normo-oestrogénique ou hypo-oestrogénique (**Zorn et Savale, 2005 ; Blanc et Boubli, 1993**).
- **Amyotrophie** : c'est la diminution du volume d'un muscle strié par réduction du nombre des fibres contractiles qui le constituent (**Larousse médicale, 2006**).
- **Anamnèse** : Ensemble des renseignements fournis au médecin par le malade ou par son entourage sur l'histoire d'une maladie ou les circonstances qui l'ont précédée (**Larousse médicale, 2006**).
- **Anovulation** : C'est l'absence totale d'ovulation. (**Zorn et Savale, 2005 ; Blanc et Boubli, 1993**).
- **Asthénospermie ou Asthénozoospermie** : L'asthénospermie se définit par moins de 50% des spermatozoïdes mobiles une heure après l'éjaculation ou une mobilité des spermatozoïdes fléchant inférieurs à 25% et moins de 30% de spermatozoïdes mobiles 3 heures après l'éjaculation (**OMS, 2004**).
- **Azoospermie** : L'azoospermie se définit comme l'absence de spermatozoïde dans un éjaculat lors de la réalisation d'au moins trois spermogrammes pratiqués dans des conditions optimales et à 3 mois d'intervalle (**World Health Organisation, 2000 ; Gainsi et al., 1990**).
- **Biopsie**: est un prélèvement d'un fragment de tissu sur un être vivant (**Asselah, 1999**).
- **Bosse de bison** : C'est l'accumulation du tissu adipeux au niveau de la nuque et dans le territoire splanchnique (**Tabarin et al., 2006**).
- **Dyslipidémie** : est une concentration anormalement élevée ou diminuée de lipides (cholestérol, triglycérides, phospholipides ou acides gras libres) dans le sang (**Reiner et al., 2012**).
- **Dysovulation** : C'est la présence de cycle où l'ovulation survient de façon sporadique (**Zorn et Savale, 2005 ; Blanc et Boubli, 1993**).
- **Ecchymose** : Tache cutanée résultant d'un épanchement de sang dû à une maladie (hémophile) ou traumatisme (**Larousse médicale, 2006**).

- **Erythrose** : Rougeur du visage due à une dilatation des vaisseaux, permanente ou survenant par accès (**Larousse médicale, 2006**).
- **Galactorrhée** : C'est toute production et émission de lait par les glandes mammaires dans une situation anormale (**Mesnard, 2013**).
- **Hirsutisme** : Développement chez la femme d'une pilosité excessive et d'aspect masculin (**Larousse médicale, 2006**).
- **Hypofertilité** : est la difficulté à concevoir, se traduisant par l'allongement du délai de conception. (**OMS, 2004**).
- **Hypogonadisme** : Insuffisance du fonctionnement des gonades (**Larousse médicale, 2006**).
- **Impuissance** : C'est l'impossibilité partielle ou totale d'accomplir l'acte sexuel ; elle est soit d'origine organique, fonctionnelle ou psychique (**OMS, 2004**).
- **Infertilité** : est l'incapacité de concevoir une grossesse et celle d'amener le produit de conception jusqu'à la naissance vivante. (**OMS, 2004**).
- **Mélanodermie** : Coloration généralisée de la peau et des muqueuses, brunâtre ou noirâtre, due à une surcharge diffuse en pigment mélanique (**Larousse médicale, 2006**).
- **Obésité facio-tronculaire** : l'obésité est localisée à la partie haute du corps, au niveau du tronc et en particulier du visage qui devient arrondi, bouffi et rouge (**Raffas, 2008**).
- **Oligospermie** : Elle se définit par une diminution du nombre de spermatozoïdes dans l'éjaculat inférieur à 20 millions par ml; elle est dite sévère si la numération est inférieure à 5 millions par ml (**OMS, 2004**).
- **Ostéopénie** : Diminution de la densité osseuse (**Larousse médicale, 2006**).
- **Ostéoporose** : Fragilité diffuse des os due à une déminéralisation par raréfaction de la matrice protéique (**Larousse médicale, 2006**).
- **Protéine Ki-67** : a été découverte en 1983 (**Cross, 2002 ; Scholzen et Endl, 2002 ; Scholzen et Gerdes, 2000**) et porte le nom de sa ville de découverte, Kiel. Il s'agit d'une protéine exprimée durant les phases G1, S et G2 ainsi que pendant la phase M. Longtemps inconnue, cette protéine correspond à une molécule de 345 à 395 kDa, donc beaucoup plus lourde que les autres protéines du cycle cellulaires telles que les cyclines ou la P53 (**Gerdes et**

Li, 1991). Elle contient des séries de nucléotides répétées qui correspondent vraisemblablement à l'épitope reconnu ensuite par l'anticorps Ki-67 (**Gerlach et Golding, 1997**).

- **Séborrhée** : La sécrétion excessive de sébum (matière grasse) par les glandes sébacées de la peau (**Gaubert, 1986**).

- **Spanioménorrhée** : Règles très espacées. Moins de quatre à cinq fois par an. Son aggravation peut parfois être progressive jusqu'à l'aménorrhée (**Zorn et Savale, 2005 ; Blanc et Boubli, 1993**).

- **Sporadique** : Qualifie ce qui touche seulement quelques individus au sein d'une population, cas par cas, sans qu'il se forme une chaîne de transmission continue (**Larousse médicale, 2006**).

- **Stérilité secondaire** : elle se dit lorsque après une ou plusieurs grossesses, il n'y en a pas après un délai de deux ans au moins (**OMS, 2004**).

- **Stérilité primaire** : lorsqu'il n'y a jamais eu de grossesse pendant au moins deux ans de vie conjugale consommée sans contraception. (**OMS, 2004**).

- **Stérilité** : est l'absence de survenue d'une grossesse après deux ans de rapports sexuels réguliers sans contraception (**OMS, 2004**).

- **Télangectasie** : Désignent différentes formes de dilatation de petits vaisseaux sanguins situés près de la surface de la peau, des muqueuses ou du blanc de l'œil, quand cette « dilatation vasculaire » est anormale par sa taille (0,5 à 1 millimètre de diamètre) et sa permanence (**Goldman, et Mitchel, 1995**).

- **Tératospermie ou Tératozoospermie** : Moins de 50% (ou moins de 30% selon l'OMS) des spermatozoïdes sont anormaux morphologiquement. Les spermatozoïdes humains présentent un fort pourcentage d'anomalies morphologiques. L'étude morphologique a été codifiée et quantifiée et la plupart des laboratoires utilisent la classification de David qui tient compte de poly malformation des spermatozoïdes (**Auger et Eustache, 2000 ; OMS. 2004**).

- **Vergetures** : sont des dépressions tissulaires cutanées, linéaires atrophiques, à la surface lisse ou plicaturée et de consistance molle. Leur couleur est souvent rouge violacé au début, pour apparaître blanc nacré en phase tardive. D'autres couleurs sont également possibles (**Hermanns et Piérard, 2006**).

I.1- Introduction sur l'infertilité:

Les troubles de la fertilité d'origine endocrinienne atteignent également la femme et l'homme. Dans les deux sexes, les fonctions gamétique et endocrine sont intimement intriquées. Le contrôle même de la fonction de reproduction est étonnamment semblable à quelques détails près : cellules gonadiques voisines dans leur fonctionnement et leur intrication, cellules hypophysaires gonadotropes particulières par leur sécrétion pulsatile de deux hormones identiques dans les deux sexes, Hormone Folliculo-Stimulante (FSH), Hormone Lutéinisante (LH) et le contrôle hypothalamique pulsatile par la gonadolibérine ou Gonadotropin Releasing Hormone (GnRH) (**Kretzer, 1997; Kousta et al., 1999**).

I.1.1- Les causes d'infertilité chez un couple:

Parmi les nombreuses étiologies des infertilités chez la femme, figurent à côté des causes tubaires (26%), les causes endocriniennes qui sont prédominantes (troubles de l'ovulation 32%). Il s'agit des anomalies du fonctionnement ovarien: perturbation de la maturation ou de la rupture folliculaire, anomalies du corps jaune et de la nidation (anovulations, dysovulations). Les anovulations liées à une cause hypothalamo-hypophysaire représentent 10%, les hyperprolactinémies 4%, les anomalies du mucus cervical 4 % et l'endométriose 4%. Les causes endocriniennes sont celles qui bénéficient du pronostic le plus favorable avec 50 à 70% de succès des traitements entrepris (**Thonneau, 1992**) tel que le syndrome de Cushing.

Si l'on explore la fécondité masculine par le spermocytogramme, l'étude de la mobilité, détermine le pourcentage de formes typiques, on retrouve : 21% d'oligo-asthénozoospermie, 17% d'asthénozoospermie, 10% de tératozoospermie, 9% d'azoospermie dont 6 % de cause sécrétoire. Une baisse du taux de testostérone secondaire à une atteinte testiculaire ou à un défaut de stimulation gonadotrope est responsable d'azoospermie ou d'oligo-asthénozoospermie.

On peut évaluer à 5% environ le nombre de cas d'hypogonadismes hypogonadotropes curables, notamment le syndrome de Cushing, par les traitements endocriniens appropriés, ce qui est peu gonadotropes au stimulus GnRH est accru par des taux croissants d'œstradiol, pour une même stimulation par la GnRH, une réponse plus importante de FSH et surtout LH est observée (**Thonneau, 1992**). L'axe mis en cause dans cette pathologie est l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien.

I.2- Généralité sur l'axe hypothalamo-hypophysaire-surrénalien:

L'axe corticotrope ou axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien constitue un axe endocrinien majeur. Il se compose de trois structures principales en interaction: l'hypothalamus, l'hypophyse et les glandes surrénales.

Une grande diversité de stimuli peut être à l'origine de l'activation de cet axe. Cette activation aboutit à la libération dans la circulation sanguine des hormones Glucocorticoïdes (GCs), responsables de la plupart des effets physiologiques.

L'activation de l'axe corticotrope est initiée par l'hypothalamus qui reçoit des informations du système limbique. Le noyau para-ventriculaire sécrète en réponse de Hormone Corticolibérine (CRH) et Protéine Argénine Vasopressine (AVP), stimulant la libération d'Hormone Adrénocorticotrope (ACTH) par l'antéhypophyse. Cette hormone stimule à son tour la sécrétion des glucocorticoïdes par les surrénales.

L'augmentation des GCs cible des sites impliqués dans le rétrocontrôle négatif (l'hypophyse antérieure, l'hippocampe, l'hypothalamus et le cortex frontal) en activant des récepteurs aux Minéralocorticoïdes (MR) et récepteurs aux Glucocorticoïdes (GR), limitant ainsi l'activité de l'axe corticotrope et la sécrétion des GCs (voir figure 1) (Akil, 2005 ; Lupien et McEwen, 2009).

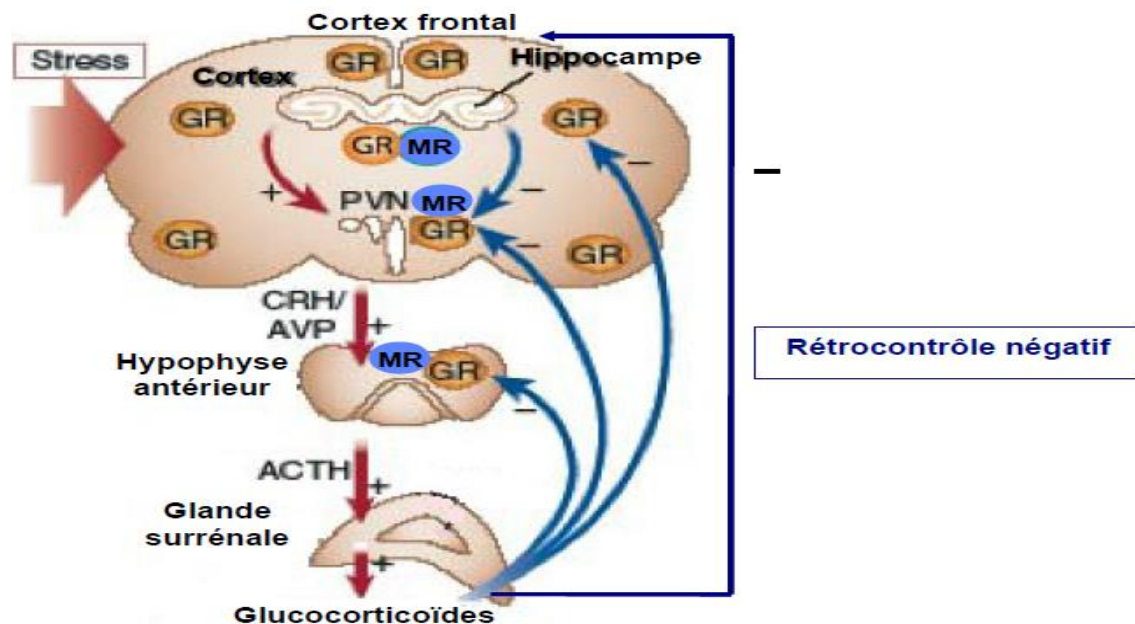


Figure 1: Organisation de l'axe corticotrope. NPV : noyau paraventriculaire ; AVP : arginine vasopressine ; CRH : corticolibérine ; ACTH : hormone adrenocorticotrope ; GR : récepteur aux glucocorticoïdes ; MR : récepteur aux mineralocorticoïdes (Akil, 2005 ; Lupien et McEwen, 2009).

I.2.1- Anatomie du système hypothalamo-hypophysaire :

L'hypothalamus, qui fait partie du diencéphale, loge dans le plancher du troisième ventricule. Il est limité en avant par le chiasma optique et en arrière par les corps mamillaires. La tige pituitaire traverse un diaphragme de la dure-mère pour rejoindre l'hypophyse (**Guenard et al., 2003**).

L'hypophyse, ou glande pituitaire est une petite glande endocrine de 500 mg située dans une loge osseuse à la base du crâne (selle turcique), immédiatement en dessous de l'hypothalamus. Elle est reliée à l'hypothalamus par la tige pituitaire (**Canfield et al., 1997**). Elle est constituée de deux parties : L'antéhypophyse ou adénohypophyse qui occupe 80% du volume, la partie intermédiaire (5% du volume) et la posthypophyse ou neurohypophyse qui occupe 20% du volume (**Riviere, 2015**).

I.2.2- Physiologie du système hypothalamo-hypophysaire :

L'hypothalamus est composé de plusieurs noyaux et de deux grandes populations de neurones : les neurones du système magnocellulaire à ocytocine et vasopressine et les neurones du système parvocellulaire. Ces neurones relâchent des facteurs de libération hypothalamiques ou des neurohormones. En connexion avec l'hypophyse il sécrète des neurohormones et intervient dans la régulation endocrinienne et du système nerveux autonome et dans la régulation des fonctions comportementales sexuelle, alimentaire, de défense, de stress et de thermorégulation (**Chrousos, 1995 ; Oelkers, 1996**). L'hypophyse est constituée de :

- La posthypophyse qui sécrète l'ocytocine et la vasopressine. Dont l'ocytocine a une action sur l'utérus et les cibles de la vasopressine sont les tubes collecteurs du rein (**Léger et al., 2010**).
- L'antéhypophyse, malgré sa petite taille, régule l'activité d'un grand nombre de glandes endocrines. Celui-ci libère ses neurohormones qui agissent sur les cellules endocrines de l'adénohypophyse qui sécrètent six sortes d'hormones différentes (voir figure 2) (**Léger et al., 2010**).

Puisque la pathologie étudiée dans notre travail fait appel à l'adénohypophyse, nous allons développer l'histologie de cette dernière.

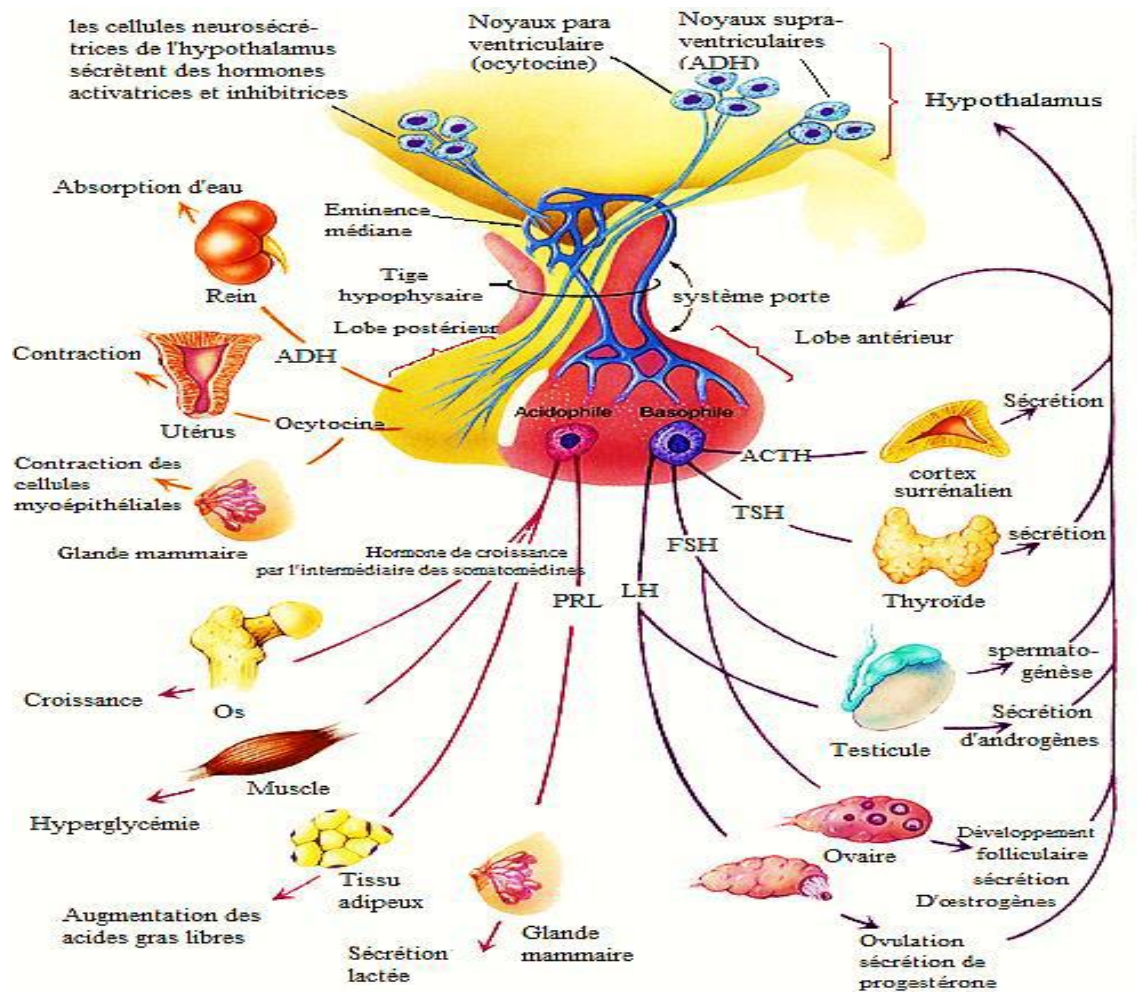


Figure 2 : Cibles des hormones hypothalamiques et hypophysaires (Benedetti et al., 2006).

I.2.3- Histologie l'antéhypophyse : Les cellules sont organisées en cordons ramifiés de cellules sécrétrices, entourés par un riche réseau de capillaires sinusoides, qui reposent sur un fin stroma renfermant des fibres de réticuline et de collagène (Kühnel, 1995). Elle peut être étudiée grâce à des colorations histochimiques différenciant les chromophiles (acidophiles ou basophiles) des chromophobes. Elle peut aussi être analysée par immunohistochimie, en détectant un antigène par un anticorps spécifique couplé à un système d'amplification (puis révélation chromogénique de la réaction) (voir figure 3). La microscopie électronique permettant d'identifier les 5 types cellulaires (voir figure 4) (Riviere, 2015). Les cellules de l'antéhypophyse sont :

a- Les cellules chromophiles : sont divisées en deux groupes en raison de leurs affinités lors de réactions histochimiques :

- Cellules basophiles : à cytoplasme bleu, responsables de la sécrétion de l'Hormone Thyro- Stimuline (TSH) des gonadotrophines LH et FSH ou de

l'hormone corticotropes à ACTH (**Kühnel, 1995**). Les cellules corticotropes (15 à 20%), elles sont volumineuses et polygonales. Les cellules gonadotropes représentent environ 10%, elles sont dispersées ou assemblées en petits amas et les cellules thyroïdiques sont moins nombreuses, ne représentant que 5% de la glande, elles contiennent de petites granulations qui tendent à se disposer à la périphérie de la cellule (**Trouillas et al., 2007**).

- Cellules acidophiles : à cytoplasme rouge, sécrètent Growth Hormone ou Hormone de croissance (GH) ou la Prolactine (PRL). Les cellules somatotropes (50%) elles sont habituellement volumineuses, de forme ovoïde ou polygonale. Les cellules lactotropes (25%) certains sont arrondies et polygonales. Le nombre et la taille de ces cellules augmentent au cours de la grossesse et pendant la lactation (**Trouillas et al., 2007**).

b-Cellules chromophobes : à cytoplasme clair semblent être, chez l'homme en tout cas, des cellules indifférenciées ou dégranulées (**Kühnel, 1995**).

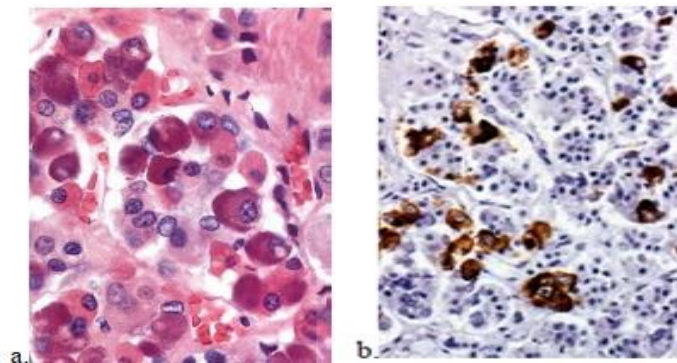


Figure 3- Images d'adénohypophyse normale a) après une coloration HE (GX 400), b) après l'étude IHC utilisant l'anticorps ACTH (GX100) (**Riviere, 2015**).



Figure 4 : Cordon adénohypophysaire. 1 : Cellule corticotrope ; 2: Cellule à prolactine ; 3: Cellule folliculostellaire ; 4: Lame basale du capillaire ; 5 : Capillaire ; 6 : Cellule somatotrope ; 7 : Lame basale cordonale ; 8 : Cellule gonadotrope (**Kujas, 2007**).

I.2.4- Rôle de l'axe hypothalamo-hypophysaire dans la reproduction :

La physiologie de l'axe gonadotrope nécessite la présence de neurones à (GnRH) fonctionnels. Ils ont une activité pulsatile, la GnRH est libérée dans le sang porte hypothalamo-hypophysaire et se lie aux récepteurs membranaires des cellules gonadotropes pour assurer deux rôles essentiels : la sécrétion mais aussi à la biosynthèse des sous-unités α et des sous-unités β des gonadotrophines, qui forment la LH et la FSH.

Chez la femme, lors du cycle, la LH se lie à son récepteur situé sur la membrane des cellules de la thèque et la FSH se lie à son récepteur situé sur les cellules de la granulosa, l'ovulation est la conséquence du pic de LH. Chez l'homme, la LH se lie à son récepteur situé sur la membrane des cellules de Leydig et stimule la sécrétion de testostérone. La FSH se lie à son récepteur situé sur la membrane des cellules de Sertoli et stimule la spermatogenèse (voir figure 5) (Duron, 2007).

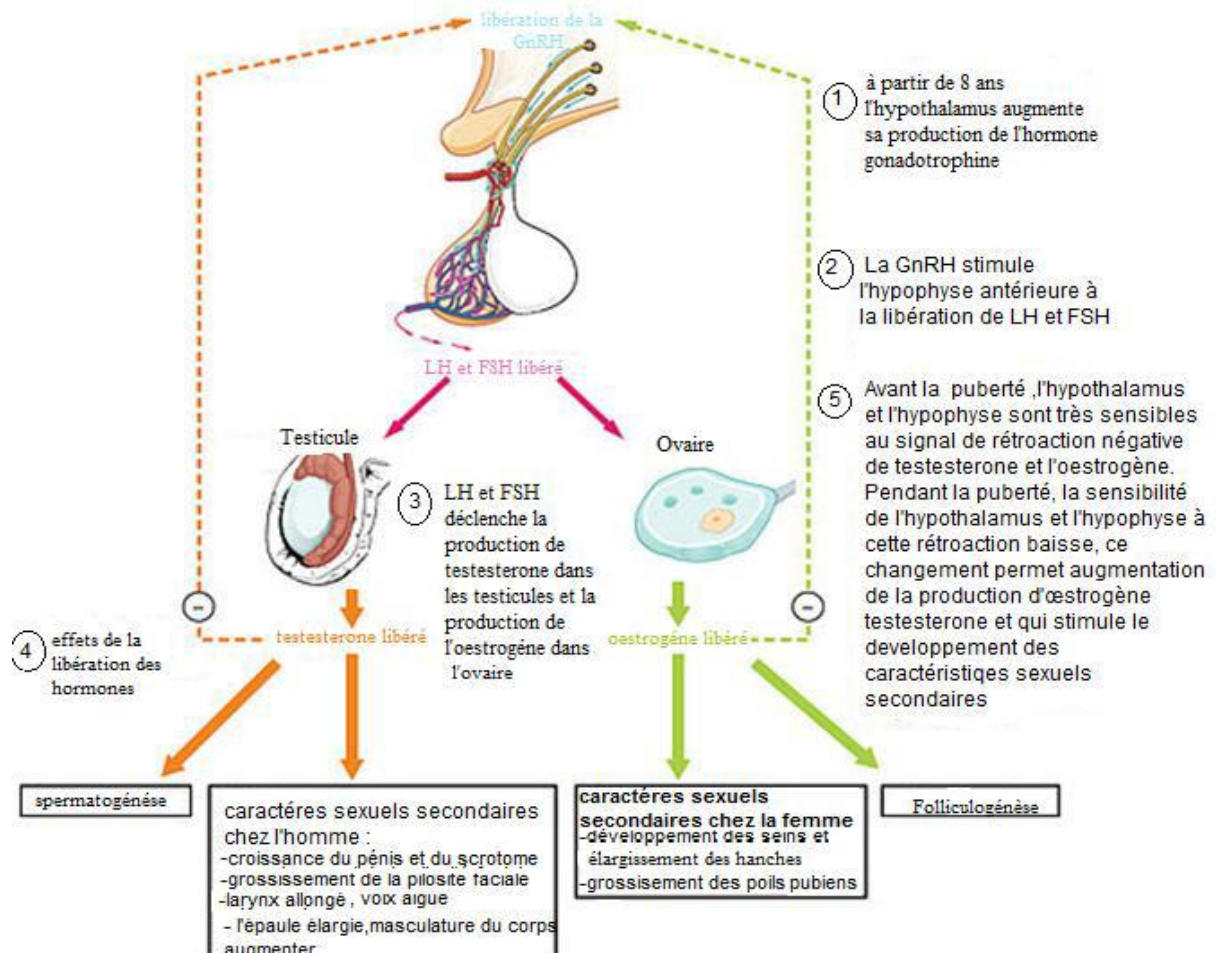


Figure 5: Rôle des gonadotrophines dans la reproduction (Everite et al., 2001).

I.3-Généralités sur les glandes surrénales :

I.3.1- Rappel anatomique des glandes surrénales:

Les glandes surrénales sont des glandes endocrines, situées à la partie supéromédiale du rein correspondant, dans l'espace retro-péritonéal de part et d'autre du rachis (voir figure 6). Au nombre de deux, l'une droite, l'autre gauche, elles ont en commun leur structure et leur situation dans la loge rénale (**Tissier et Hoang, 2007 ; Keith et al., 2001**).

La surrénale droite a une forme triangulaire, cependant la surrénale gauche a une forme allongée en virgule renversée. Elles mesurent environ 5cm de hauteur, 3cm de largeur et 1cm d'épaisseur et pèsent chacune 5g (**El Yaagoubi, 2014**).

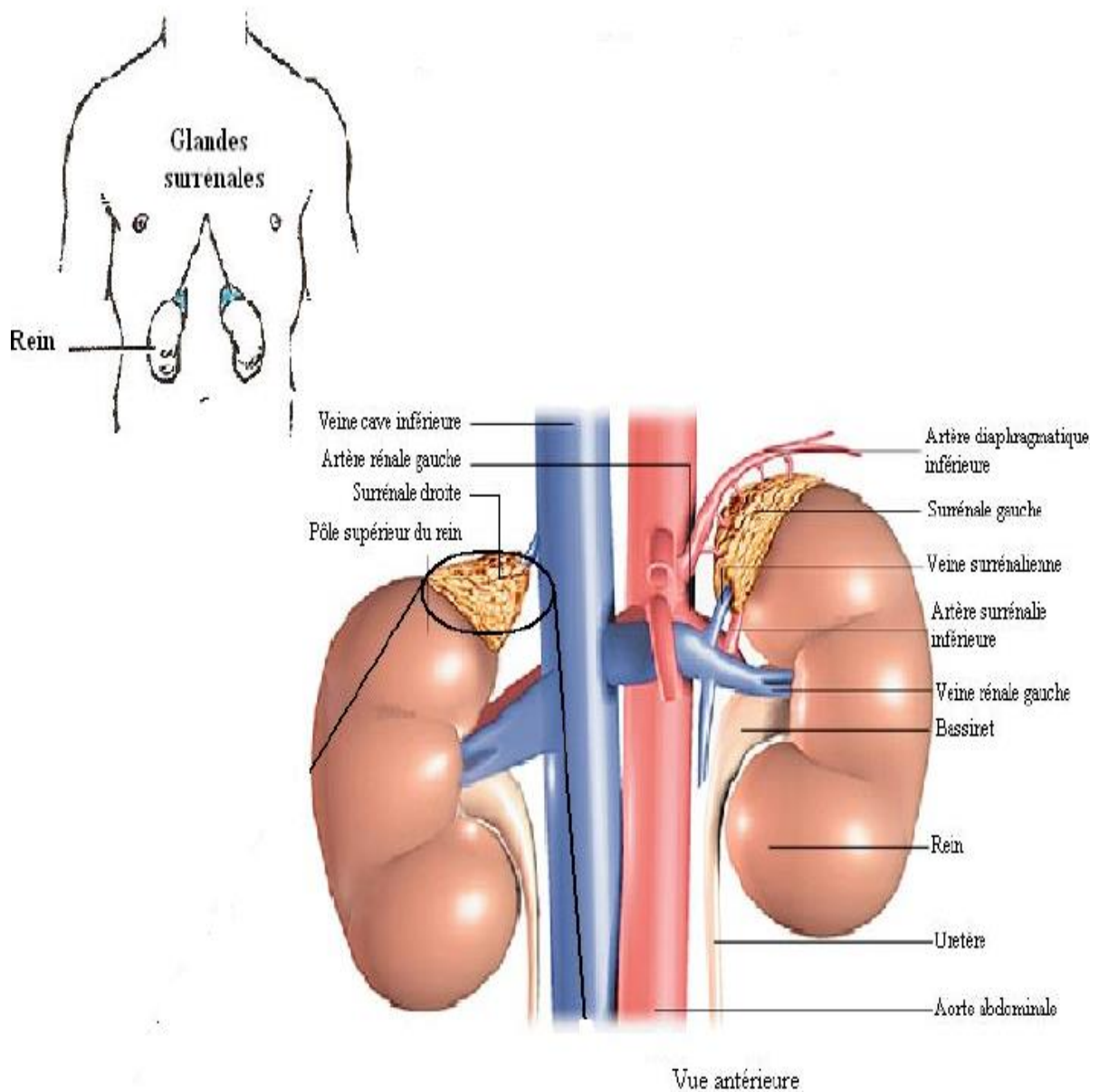


Figure 6: Situation et vascularisation des glandes surrénales (**Thomasson, 2013**).

I.3.2- Histologie et physiologie de la glande surrénale :

Les glandes surrénales sont constituées d'une mince capsule fibreuse résistante entourant un parenchyme friable. A la coupe, le parenchyme se compose de deux parties:

I.3.2.1- La zone périphérique :

Corticale, de couleur plus claire et de consistance ferme, elle est constituée de trois zones qui vont de la superficie vers la profondeur (voir figure 7) :

- a- **La zone glomérulée (15%)**: constituée d'amas arrondis ou semi-lunaires de cellules claires, elle sécrète les hormones minéralocorticoïdes et participe au système rénineangiotensine.
- b- **La zone fasciculée (75%)**: constituée de longs cordons de cellules polygonales, elle sécrète les hormones glucocorticoïdes.
- c- **La zone réticulée (10%)**: constituée de cordons de cellules anastomosées, elle sécrète les hormones sexuelles androgéniques.

I.3.2.2- La zone centrale :

Elle est constituée d'endocrinocytes groupés en amas ou en cordons autour du plexus veineux de la médulla et de neurones multipolaires, en amas ou isolés (Lorthioir et al., 2015).

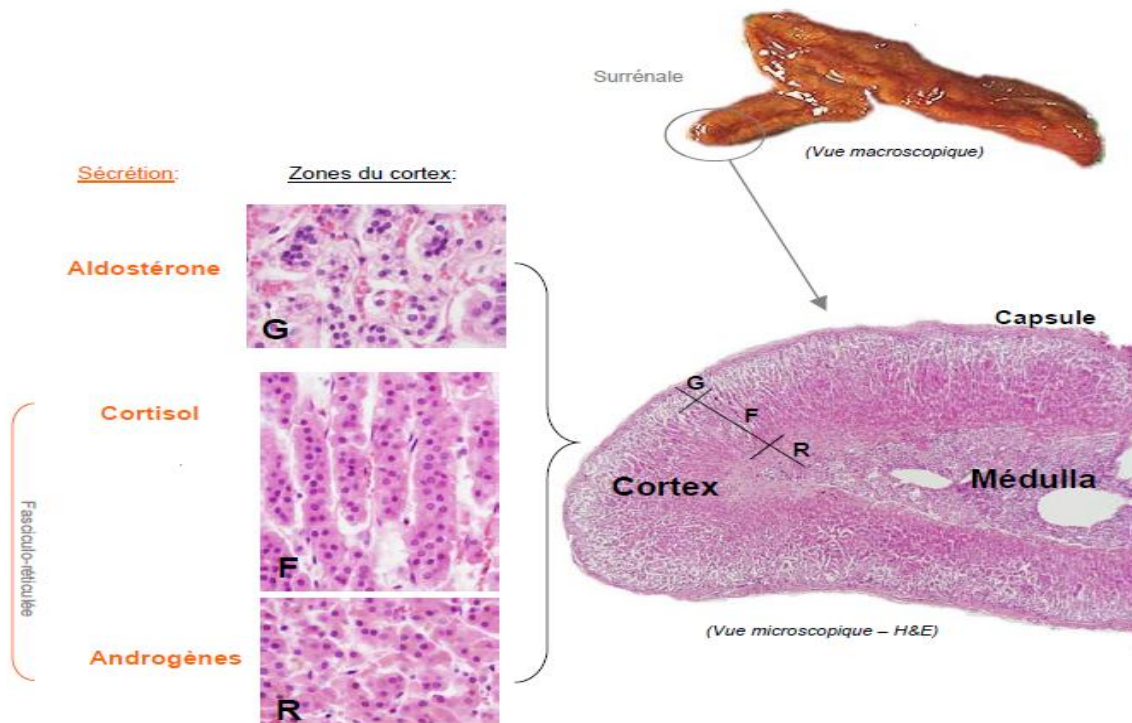


Figure 7 : Représentation de la structure générale de la glande surrénale et de la sécrétion hormonale. Représentation des zones du cortex : glomérulée (G), fasciculée (F), réticulée (R) (Mazzuco, 2005).

I.4- Adénomes hypophysaires:

Les adénomes hypophysaires sont des tumeurs bénignes bien différenciés, de croissance habituellement lente sur plusieurs années, développées de manière monoclonale à partir des cellules endocriniennes anté-hypophysaires (**Tabarin, 2000**).

On distingue les adénomes à prolactine (40-60%), les adénomes gonadotropes et adénomes non fonctionnels (30%), les adénomes somatotropes (10-16%), les adénomes thyrotropes (2%) et les adénomes corticotropes (10-15%) (**Fontana, 2009**) qui intéressent notre travail.

I.4.1. Classification des adénomes :

I.4.1.1. Syndrome de masse :

a- Microadénomes : Leurs diamètre est inférieur à 10 mm, ils sont intra-hypophysaire et une grande partie de l'hypophyse normale est conservée, à ce stade, les manifestations cliniques sont purement endocriniennes, dépendant du type d'hypersécrétion hormonale concerné (voir figure 8) (**Gaillard et Aniba, 2010**).

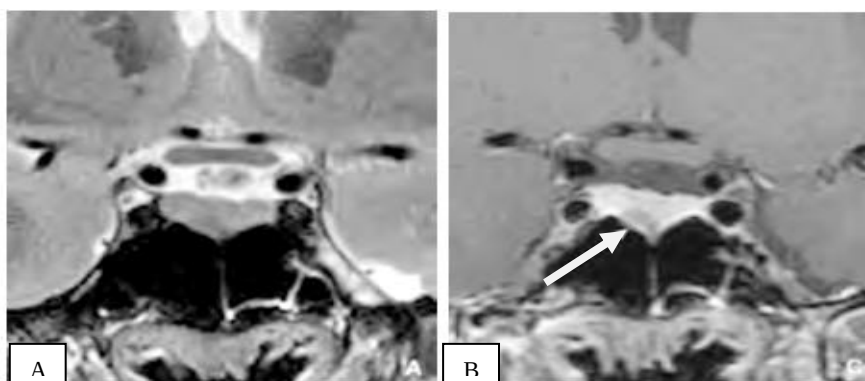


Figure 8 : Microadénome hypophysaire intra-sellaire paramédian droit, hypointense en T2 et ne se rehaussant pas après injection de gadolinium. A) coronal T2, B) coronal T1 après gadolinium (**Riviere, 2015**)

b- Macroadénomes : Leurs diamètre est supérieur à 10 mm. La tumeur occupe la presque totalité de la selle turcique qui s'est laissée déformer. Les manifestations endocriniennes dominant encore le tableau clinique. Il peut cependant exister des adénomes intrasellaires invasifs (voir figure 9) (**Gaillard et Aniba, 2010**).

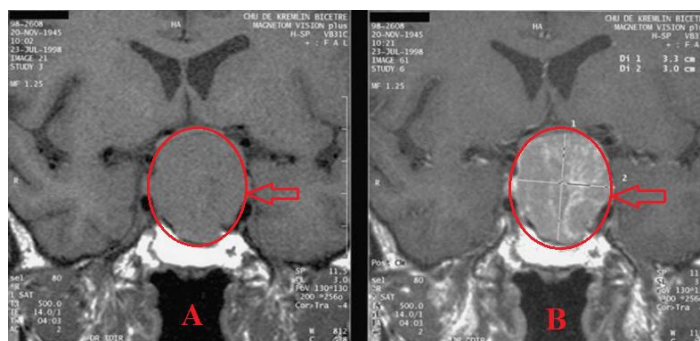


Figure 9: Imagerie par Résonnance Magnétique (IRM) hypophysaire, séquence coronale T1. Tête de flèche Macro-adénome hypophysaire : A) avant injection de gadolinium ; B) après injection de gadolinium (Ayuk *et al.*, 2004).

I.4.1.2 Endocrinienne :

a-Primitifs : Adénome corticotrope : responsable de la maladie de Cushing, adénome à prolactine, adénome somatotrope: responsable d'une acromégalie, adénome thyroïdrotrope : responsable d'un syndrome thyrotoxique pur avec ou sans goitre et adénome gonadotrope (Gérard *et al.*, 2006).

b-Secondaires : On a décrit l'hyperplasie ou l'adénome thyroïdrotrope, corticotrope, gonadotrope, respectivement secondaires à une insuffisance thyroïdienne, surrénale, gonadique primitives. Ces hyperplasies ou adénomes secondaires nécessitent seulement le traitement substitutif de l'insuffisance endocrinienne primitive (Gérard *et al.*, 2006).

I.4.1.3 Système de gradation des tumeurs (classification de HARDY) : (voir tableau I) :

Tableau I : Classification radio-anatomique des adénomes hypophysaires.

Selle turcique	Adénomes	Grades			
Normale	Lésion de quelques mm au sein de l'hypophyse	0 			
Normale	Microadénome < 10 mm	I 	Extension suprasellaire		
Élargie	Macroadénome > 10 mm enclos	II 	A	B	C
Élargie	Macroadénome avec envahissement localisé du plancher	III 			
Élargie	Macroadénome avec envahissement diffus du plancher	IV 			

(Gérard *et al.*, 2006)

I.4.1.4. Classification fonctionnel des adénomes hypophysaires selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) 2004 :

La classification repose essentiellement sur la technique immuno-histochimique, à la quelle restent toujours attachées les données ultra-structurales concernant la granularité (Asthagiri et Lopes, 2006):

a- Les adénomes non sécrétant:

On parle d'adénomes non fonctionnels, d'adénomes silencieux ou indifférenciés ou quiescents ; sur des critères ultra-structuraux (Kovacs, 1989). En effet, s'il s'agit bien de tumeurs hypophysaires généralement volumineuses et extensives, entraînant essentiellement une symptomatologie neuro-ophthalmologique, ayant un potentiel évolutif important ; posant avant tout un problème neurochirurgical, le tableau clinique endocrinien demeure discret et les dosages radio-immunologique écartent toute hypersécrétion hormonale (Tournaire et al., 1990).

b- Les adénomes sécrétant :

Les signes cliniques permettant d'évoquer le diagnostic d'adénome hypophysaire peuvent être classés en plusieurs rubriques en fonction du caractère sécrétant (Gaillard et Aniba, 2010) :

- **Adénome à prolactine :** Survenant principalement chez des adultes, ils sont 2 à 4 fois plus fréquents chez la femme que chez les hommes, ils accompagnent le plus souvent d'une aménorrhée et/ou galactorrhée chez la femme, de signes neuro-ophthalmologique, parfois de signes endocriniens et très rarement de gynécomastie chez l'homme (Trouillas et Girod, 1994).
- **Adénome gonadotrope :** Ils représentent actuellement la majorité des adénomes non fonctionnels, leur diagnostic biologique est relativement difficile à établir chez la femme, puisqu'ils se manifestent dans la période périménopausique, et sont par ailleurs plus fréquents chez l'homme (Kujas, 2007).
- **Adénome thyroïdrotrope :** Les adénomes hypophysaires élaborant de la TSH sont les adénomes sécrétant les plus rares (Trouillas et Girod, 1994).
- **Adénome somatotrope :** Les adénomes somatotropes s'expriment cliniquement par une acromégalie (Trouillas et Girod, 1994).
- **Adénome corticotrope (ACTH) :** Sous ce terme, on a coutume de désigner les adénomes, survenus au cours du syndrome de Nelson ou la maladie de Cushing (Trouillas et Girod, 1994).

I.5.Syndrome de Cushing :

Le syndrome de Cushing regroupe l'ensemble des manifestations cliniques secondaires à un excès chronique en hormones glucocorticoïdes (**Etxabe et Vazquez, 1994 ; Bolland et al., 2011**). Il a été décrit par Harvey Cushing pour la première fois en 1932 chez une femme jeune. Il est dit endogène quand il correspond à une hypersécrétion non freinable de glucocorticoïdes (**Tabarin et al., 2006**). Selon l'ACTH dépendance, on distingue 2 types de syndrome de Cushing endogène:

- **Le syndrome de Cushing-ACTH dépendant** : Les surrénales sont stimulées par une sécrétion excessive et inappropriée d'ACTH, qui est d'origine ectopique et sécrétée par une tumeur bénigne développée à partir de cellules corticotropes hypophysaires, c'est la maladie de Cushing ou l'ACTH est d'origine ectopique, produite par une tumeur endocrine non hypophysaire (syndrome de Cushing paranéoplasique). Une sécrétion ectopique de la CRH est très rarement associée (**Tabarin, 2000**).
- **Le syndrome de Cushing-ACTH indépendant** : La sécrétion surrénalienne est autonome, indépendante de l'ACTH. Il s'agit d'une tumeur surrénalienne unilatérale, bénigne (adénome corticosurrénalien), une tumeur maligne (cancer corticosurrénalien) ou d'une atteinte bilatérale primitive des surrénales (**Tabarin, 2000**).
- **Cushing iatrogène** : Il exista aussi un syndrome de Cushing exogène appelé « iatrogène ». Ils se rencontrent à la suite des corticothérapies prolongées à doses supraphysiologiques (**Drouin et Nahoul, 2005**).

I.5.1.Diagnostic différentiel du syndrome de Cushing :

I.5.1.2.Pseudo-Cushing : Les hypercorticismes d'entraînement se rencontrent lors de l'intoxication alcoolique chronique, du surpoids, du syndrome d'apnée du sommeil, du diabète non insulino-dépendant, de l'hypertension artérielle chronique primitive, du syndrome des ovaires polykystiques ou de dépression (**Orth et Kovacs, 1998**).

I.5.2.Physiopathologie de la maladie de Cushing:

Il est maintenant bien établi que la maladie de Cushing est liée à une hypersécrétion d'ACTH d'origine hypophysaire. La Pro-opiomélanocortine (POMC) est le précurseur protéique de l'ACTH qui subit dans la cellule corticotrope une maturation sous l'action des

enzymes convertases. L'ACTH est parmi les produits de maturation de la POMC qui agit sur la corticosurrénale. Son excès dans la maladie de Cushing conduit à une hypersécrétion de cortisol, de désoxycorticostérone et d'androgènes surrénaliens. Cette hypersécrétion chronique de cortisol est due à la résistance de l'adénome corticotrope plus ou moins marquée au rétrocontrôle physiologique du cortisol (voir figure 10) (Guignat, 2009).

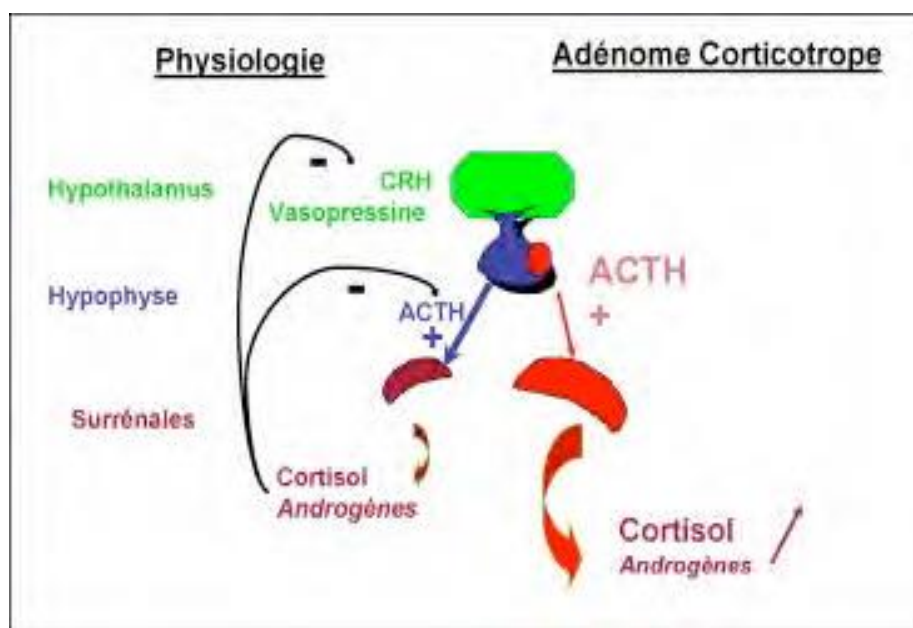


Figure 10: Axe corticotrope et physiopathologie de la maladie de Cushing (Guignat, 2009).

I.5.3. Causes génétiques du syndrome de Cushing :

Le syndrome de Cushing est sporadique, dans la presque totalité des cas. Il existe toutefois des situations très exceptionnelles où le syndrome de Cushing est d'origine génétique. En effet, certains syndromes de Cushing sont dus à une atteinte primitive bilatérale des surrénales, appelée Primary Pigmented Nodular Adrenocortical Disease (PPNAD), elle même due à une mutation d'un gène particulier Protéine kinase régulatrice dépendante des AMPC de type 1 Alpha (*PRKAR1A*). Il existe parfois des atteintes dans d'autres organes. Cette maladie génétique très rare s'appelle le complexe de Carney.

La Néoplasies Endocriniennes Multiples Type 1 (NEM1), de transmission autosomique dominante, associe des tumeurs parathyroïdiennes, pancréatiques et hypophysaires. Ces dernières, survenant dans 15-50 % des cas, environ 5 % des maladies de Cushing ont été décrites (Verges et al., 2002).

Le gène codant pour l'Aryl hydrocarbon receptor Interacting Protein (AIP) a récemment été trouvé à l'origine d'adénomes hypophysaires familiaux, avec une forte

prédominance d'adénomes somatotropes. Exceptionnellement, des adénomes corticotropes ont été décrits (Daly *et al.*, 2007; Elston *et al.*, 2009).

I.5.4.Symptômes de syndrome de Cushing

I.5.4.1.Anomalies morphologiques :

a-Prise pondérale : Cette obésité a une topographie faciotronculaire caractéristique, le visage devient arrondi, bouffi (voir figure 11 « A ») avec un comblement de l'espace préauriculaire et des creux sus-claviculaires (Tabarin *et al.*, 2006). Du fait que les glucocorticoïdes exercent sur les tissus adipeux à la fois une redistribution de la masse grasse mais aussi une augmentation de la sensibilité du tissu aux agents lipolytiques (catécholamines, glucagon ou hormone de croissance) (Richard *et al.*, 1997).



Figure 11: Symptôme d'obésité chez un patient atteint le syndrome de Cushing (A) avant l'intervention, (B) après l'intervention (photos originales).

b-Bosse de bison : Les glucocorticoïdes ont deux effets principaux, la redistribution de la graisse d'une part (accumulation au niveau de la face et du dos) et un effet permissif des agents lipolytiques, avec la libération des triglycérides à partir des tissus adipeux et du foie d'autre part (Richard *et al.*, 1997).

c-Amyotrophie : prédomine au niveau des racines des membres et de la sangle abdominale. Elle est responsable d'une fatigabilité lors de la montée. L'aspect grêle des membres inférieurs contraste avec l'adiposité faciotronculaire et l'abdomen protubérant par relâchement de la sangle abdominale. (Tabarin *et al.*, 2006)

d-Manifestations cutanées : la peau du visage est érythrosique avec des télangiectasies. Elle s'associe à une fragilité cutanéocapillaire, responsable d'une lenteur à la cicatrisation et d'ecchymoses survenant pour des traumatismes minimes. Les glucocorticoïdes retardent ou empêchent la cicatrisation de la peau du fait de l'action catabolique sur les fibroblastes.

De plus, ils inhibent la croissance des fibroblastes et la synthèse des mucopolysaccharides. **(Richard et al., 1997)**

e-Vergetures : La fragilité cutanée associée à l'accumulation des graisses est responsable de l'apparition de vergetures qui sont : larges, pourpres, de disposition horizontale sur les flancs et à la racine des membres ou radiaire en région mammaire et périombilicale **(Tabarin et al., 2006)**.

f-Augmentation des androgènes surrénaliens : est responsable chez la femme de séborrhée, d'acné, d'hirsutisme, de chute de cheveux, voire de véritables signes de virilisation (voix grave, hypertrophie clitoridienne) **(Boscaro et al., 2001)**.

g-Mélanodermie : l'apparition d'une mélanodermie qui est due en partie à un accroissement de la sécrétion de l'hormone mélanotrope ou Mélanostimuline hormone (MSH) et, en partie, à l'action mélanodermisante propre de l'ACTH **(Tabarin et al., 2006)**.

I.5.4.2. Complications du syndrome de Cushing :

a-Complications métaboliques :

- **Diabète** : des fortes doses de glucocorticoïdes provoque l'apparition d'une glycémie élevée à jeun, une résistance à l'insuline augmentée et une tolérance au glucose diminuée pouvant laisser apparaître un diabète dit cortisonique (peu sensible à l'insuline) **(Darmon et al., 2006)**. Les glucocorticoïdes permettent la protection des fonctions glucodépendantes du Système Nerveux Centrale (SNC). Ainsi la formation de glucose est stimulée, tandis que son utilisation périphérique dans les tissus adipeux, la peau, les fibroblastes est diminuée, ce qui permet son stockage sous forme de glycogène. De plus, les glucocorticoïdes facilitent la néoglucogenèse hépatique à partir des acides aminés ainsi qu'à partir du lactate et des lipides. Deux mécanismes apparaissent avec en premier lieu une facilitation de l'entrée des acides aminés dans les cellules hépatiques et de leur transformation en glucose en stimulant l'activité et la synthèse des transaminases hépatiques. Le second mécanisme est la stimulation de la synthèse d'enzymes nécessaires pour la gluconéogenèse **(Richard et al., 1997)**.
- **Dyslipidémie** : La perturbation du bilan lipidique est souvent associée au diabète, sous forme d'hyper-triglycérémie, hypercholestérolémie, hypoHDLémie, augmentant ainsi le risque cardiovasculaire. Les glucocorticoïdes ont deux effets principaux, la redistribution de la graisse d'une part **(Richard et al., 1997)** et un effet permissif des agents lipolytiques, avec la libération des triglycérides à partir des tissus adipeux et du foie d'autre part. Cette lipolyse va se traduire par une

libération d'acides gras et de glycérol (**Fain et al., 1983 ; Divertie et al., 1991**). Quant aux acides gras libres, ils inhibent l'utilisation du glucose par les tissus périphériques et constituent une source d'énergie. De plus, la synthèse hépatocytaire des triglycérides est probablement stimulée par les glucocorticoïdes.

b-Complications cardiovasculaires :

- **Hypertension artérielle (HTA):** L'hypercortisolisme est responsable des altérations des parois vasculaires, du muscle cardiaque, de la formation de la plaque d'athérome et il est probable qu'il soit à l'origine de l'augmentation de la production d'angiotensinogène. Cliniquement, cela se traduit par une hypertension artérielle et dans les formes évoluées, par une insuffisance cardiaque (**Boscaro et al., 2001**).
- **Complications thromboemboliques:** Les perturbations de la crase sanguine concourent à l'augmentation du risque d'accidents thromboemboliques artériels et veineux dans les hypercorticismes par une hypercoagulabilité et une inhibition du système fibrinolytique. (**Shibli-Rahhal et al., 2006**).

c-Complications infectieuses : Le risque de survenue des infections à long terme dans les états d'hypercorticisme est accru. Elles sont expliquées par l'action immunosuppressive et anti inflammatoire du cortisol à des taux élevés supraphysiologiques (**Alaika, 2015**). Les glucocorticoïdes diminuent le tissu lymphoïde ainsi que le nombre de lymphocytes et le nombre des éosinophiles. De plus, ils diminuent le nombre de plasmocytes et la production d'anticorps. En effet, ils agissent sur les différentes étapes cellulaires : inhibition de la reconnaissance antigénique, des mécanismes d'amplification de la phase effective de la réponse immunitaire (multiplication des lymphocytes par inhibition de la synthèse des cytokines pro-inflammatoires activées : IL-1, IL-6, IL-2, Facteur de Nécrose Inflammatoire (INF) et Facteur de Nécros Tumorale (TNF) (**Goulding et Guyre, 1993**).

d-Complications osseuses : L'expression de l'atteinte osseuse peut être limitée à des douleurs lombaires d'horaire mécanique. Des fractures pathologiques, costales ou des tassements vertébraux peuvent survenir chez les patients âgés ou lorsque l'hypercorticisme est intense. L'ostéopénie a une grande valeur diagnostique chez les patients jeunes et doit être recherchée par l'ostéodensitométrie (**Bertagna et al., 2008**)

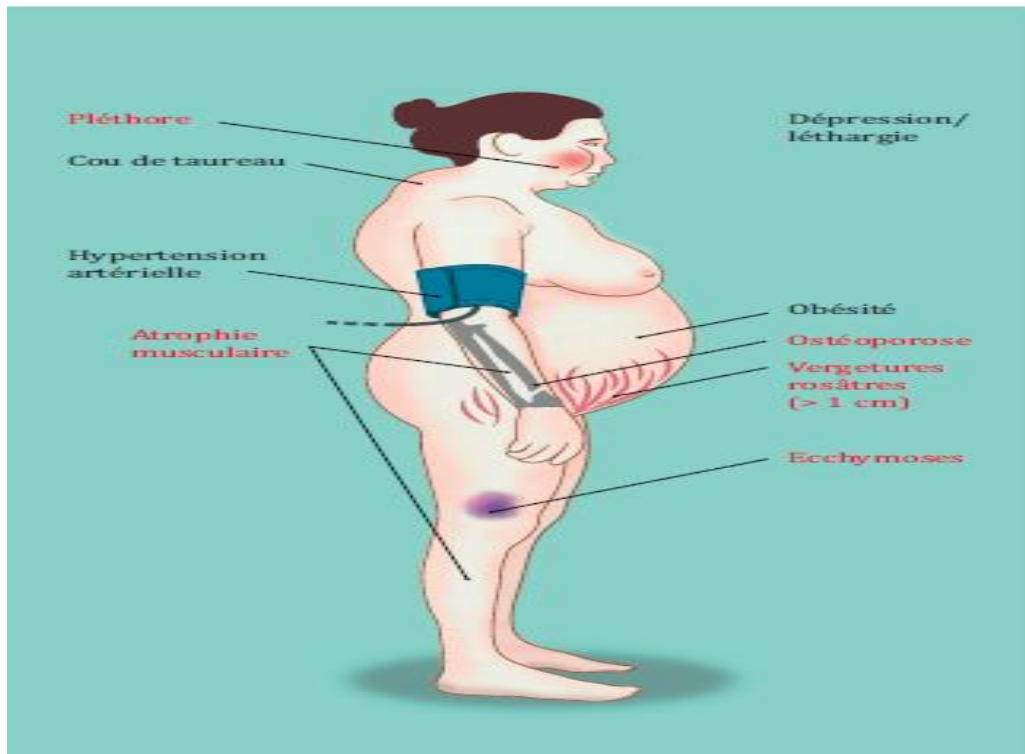


Figure 12: Présentation clinique du syndrome de Cushing. **En rouge:** signes cliniques relativement spécifiques. **En noir:** manifestations souvent présentes en cas de syndrome de Cushing, mais non spécifiques. (Meier et Biller, 1997)

e-Troubles psychiques : L'hypercorticisme peut aggraver ou révéler un trouble psychiatrique latent antérieur, des troubles du sommeil. Des symptômes de dépression et des troubles anxieux sont rencontrés chez environ la moitié des patients (Brue et Delemer, 2007).

I.5.4.3. Retentissement sur les autres axes hypothalamo-hypophysaires :

a-Axe gonadotrope : L'hypercorticisme peut induire un hypogonadisme hypogonadotrope responsables d'infertilité, d'une aménorrhée secondaire (80%) chez la femme et d'une baisse de la libido (90%), d'une dysfonction érectile et d'une atrophie testiculaire chez l'homme (Louiset et al., 2013). Il diminue ainsi la production des hormones sexuelles, soit directement par inhibition de la synthèse gonadique, soit indirectement par freinage de la sécrétion d'ACTH et donc de la synthèse d'androgènes surrénaliens qui conduit à une diminution de la synthèse d'œstrogènes et de testostérone par les gonades. De plus, ils diminuent également la sécrétion de la LH et de FSH (Goldfien, 2000).

b- Axe lactotrope : Une hyperprolactinémie modérée est retrouvée chez 25% des patients porteurs d'une maladie de Cushing probablement expliquée par la présence de cellules lactotropes (Trainer et al., 1993) ou liée au rôle antidopaminergique de la beta endorphine

secrétée par l'adénome qui agirait par une action paracrine sur l'hypophyse péritumorale. Dans le cas d'un macroadénome, cette hyperprolactinémie est expliquée par la compression de la tige pituitaire par l'adénome, levant l'inhibition de la sécrétion de prolactine par la dopamine (hyperprolactinémie de déconnexion) (**Brue et Delemer, 2007**).

c- Axe thyroïdote : La concentration sérique de TSH est en général diminuée probablement par un effet direct des glucocorticoïdes au niveau hypophysaire et hypothalamique. Les taux de Tri-Iodothyronine (T3) sont diminués par une inhibition de la conversion périphérique de la thyroxine totale (T4) par les glucocorticoïdes. Les taux de T4 libre sont normaux.. (**Mosnier-Pudar et al., 1994**).

d- Axe somatotrope : Par l'effet inhibiteur du cortisol sur les structures centrales de l'axe somatotrope, on note une diminution de la concentration de GH plasmatique. La concentration plasmatique d'Insulin-like Growth Factor -1(IGF1) est généralement normale, mais sa bioactivité est diminuée (**Brue et Delemer, 2007**).

I.5.5- Diagnostic de syndrome de Cushing :

Le diagnostic du syndrome de Cushing est souvent effectué en deux étapes, il faut d'abord confirmer l'hypersecretion de cortisol et la deuxième étape consiste à rechercher la cause de l'hypersecretion de cortisol (voir figure 13) (**Riviere, 2015**).

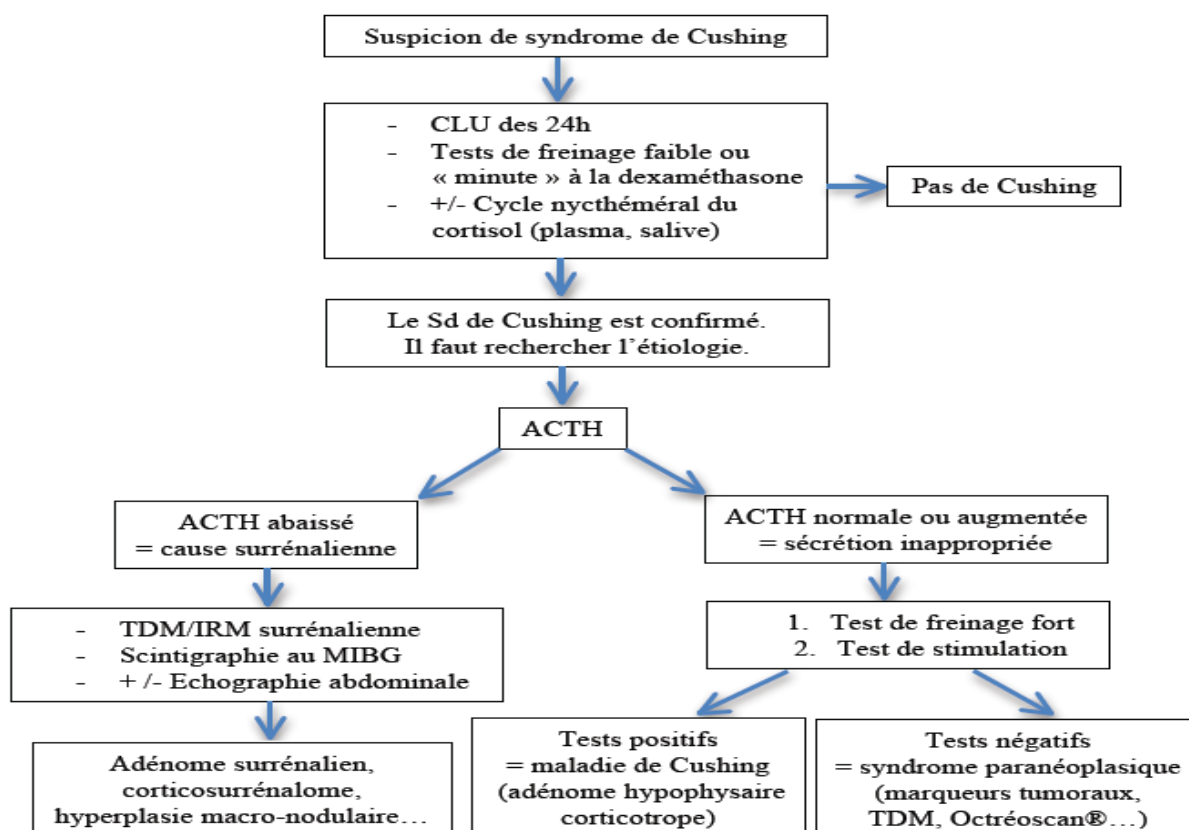


Figure 13: Démarche devant un syndrome de Cushing (**Riviere, 2015**).

I.5.6- Interaction Cushing et grossesse :

Il s'agit d'une entité rare du fait de l'infertilité induite par l'hypercorticisme, mais elle doit être reconnue précocement en raison de la morbidité maternelle particulière dominée par l'hypertension, et une morbidité et mortalité fœtales dominées par la prématurité, l'avortement spontané et le retard de croissance intra-utérin. Le pronostic fœtal semble amélioré par un traitement curatif du syndrome de Cushing.

L'élévation du Cortisol libre urinaire (CLU) des 24h doit être interprétée prudemment en raison de l'augmentation physiologique de la production de cortisol en particulier lors du 2ème et du 3ème trimestre de grossesse. De même, il existe une freination plus faible par la dexaméthasone, à l'origine de faux positifs en particulier pour le test de freinage minute. Les étiologies se partagent de manière grossièrement égale entre les tumeurs surrénaliennes et la maladie de Cushing. La performance de l'imagerie peut être diminuée dans la maladie de Cushing, puisqu'elle ne doit pas comporter d'administration de produit de contraste (**Tabarin et al., 2006 ; Lindsay et al., 2005**).

I.5.7- Syndrome de Cushing et infertilité :

L'hypercorticisme peut induire un hypogonadisme hypo gonadotrope ou un syndrome des ovaires poly kystiques responsables d'infertilité, d'une aménorrhée secondaire (80%) chez la femme et d'une baisse de la libido (90%), d'une dysfonction érectile et d'une atrophie testiculaire chez l'homme (**Louiset et al., 2013 ; Boscaro et al., 2001**).

La prévalence de la dysfonction érectile est deux fois plus importante dans la population des hommes infertiles (15 à 22 %) comparée aux hommes du même âge (7 à 9 %) (**Shindel et al., 2008**). Une dysfonction érectile sévère peut être une cause d'infertilité masculine mais elle est rare chez les hommes jeunes et doit faire l'objet d'une prise en charge globale car elle peut être le signe d'un refus de paternité ou de troubles psychologiques graves. Parmi les hommes infertiles, 15 à 20 % présentent des signes de dépression modérée ou sévère (**Nelson et al., 2008**) facteurs individuels : névroses, angoisse de performance, ignorance de la sexualité, syndrome dépressif, facteurs de personnalité, facteurs liés à l'identité de genre, phobies et peurs, et comorbidités organiques (diabète, HTA, dyslipidémie, hypogonadisme) (**Huyghe et al., 2013**) .

Une hyperprolactinémie modérée est retrouvée chez 25% des patients porteurs d'une maladie de Cushing. (**Trainer et al., 1993**) . Ce qui provoque une aménorrhée, galactorrhée, une infertilité et une baisse de la libido chez la femme et une baisse de la libido, des troubles érectiles et une gynécomastie chez l'homme (**Lassave, 2015**).

Hyperprolactinémie associant une insuffisance gonadotrope: chez l'homme, à l'interrogatoire, on note une disparition de la libido, une impuissance. À l'examen, la pilosité du visage est raréfiée. Le patient est généralement infertile. Chez la femme, l'aménorrhée, précédée parfois d'irrégularités menstruelles classiquement sans bouffées de chaleur est un signe fréquent. La patiente est généralement infertile (**Lassave, 2015**).

La fertilité des femmes obèses est diminuée. Cela est un fait confirmé par de nombreuses études. Le risque de mettre plus d'un an à concevoir est augmenté de 78% en cas d'obésité (**Cedrin-Durnerin, 2010**) et les femmes obèses ont trois fois plus de risque d'être confrontées à une infertilité que les femmes dont l'Indice Masse Corporelle (IMC) est normal (**Brewer et al., 2010**).

Une étude sur des patientes en Procréation médicalement assistée (PMA) recevant un don d'ovocyte (provenant de femmes sans surpoids), constitue un modèle idéal pour étudier le rôle de l'endomètre. Cette étude a montré que malgré un ovocyte a priori de bonne qualité, les patientes avec un IMC strictement supérieur à 25 présentaient un taux de grossesse évolutive significativement moindre (**Brewer et al., 2010**). Chez des femmes obèses ou en surpoids, la phase lutéale peut être raccourcie avec un cycle de l'endomètre perturbé, pouvant expliquer en partie le défaut d'implantation embryonnaire et la survenue de fausses couches spontanées (**Faure, 2012**).

I.5.8.Syndrome de Cushing chez l'adolescent :

Chez les adolescents ayant un syndrome de Cushing cette période de transition clé présente des défis particuliers. L'un des défis majeurs est de juguler l'hypercorticisme pour conserver l'image du patient, d'assurer une croissance et une puberté normale et de répondre à leurs préoccupations de sexualité et de fertilité (**Linglart et Visot, 2002**). Le syndrome de Cushing provoque chez l'adolescent un retard pubertaire et une diminution de la vitesse de croissance (**Essabah Haraj et al., 2015**).

I.5.9.Traitement du syndrome de Cushing:

I.5.9.1.Maladie de Cushing : Les moyens thérapeutiques utilisés seuls ou en association peuvent être chirurgicaux, pharmacologiques ou radiothérapiques, au niveau hypophysaire ou surrénalien. Compte tenu de l'étiologie de la maladie de Cushing, il semble logique de proposer des traitements à visée hypophysaire en premier (**Bradley, 2007**).

a-Traitement chirurgical :**➤ Chirurgie hypophysaire :**

Chirurgie par voie transsphénoïdale : La mise au point de la voie d'abord transsphénoïdale (voir figure 14) de l'hypophyse a permis un large développement de la chirurgie hypophysaire. Ce développement a été favorisé par l'introduction de l'amplificateur de brillance permettant le repérage peropératoire, et du microscope opératoire permettant d'améliorer considérablement la vision du contenu sellaire. Elle constitue l'approche thérapeutique principale de la maladie de Cushing (Newell-Price et Grossman, 1999 ; Reitmeyer et al., 2002 ; Bradley, 2007).

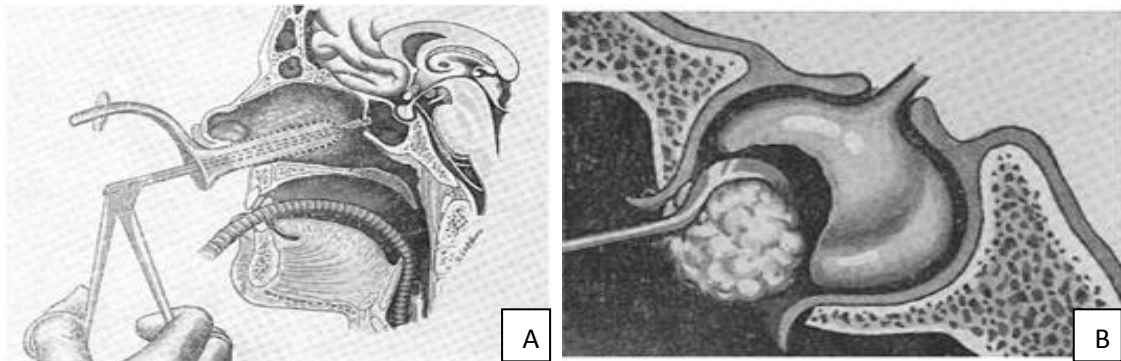


Figure 14: A : Vue sagittale de l'approche transsphénoïdale par voie endonasale ou rhinoseptale B : Microadénomectomie sélective dans l'aileron droit de l'hypophyse. (Echchiikhi, 2012).

-Chirurgie par voie haute intracrânienne : Elle est utilisée dans moins de 1% des cas, elle nécessite un volet crânien fronto-ptérional permettant l'accès à la tumeur dans sa portion suprasellaire après avoir soulevé le lobe frontal. Le risque de décès reste supérieur par rapport à la voie transsphénoïdale avec 20% des complications globales. (Tielmans et al., 1996).

➤ La chirurgie surrénalienne dans la maladie de Cushing :

La surrénalectomie bilatérale totale est le moyen le plus sûr pour supprimer l'hypercortisolisme. La voie d'abord est abdominale ou par double lombotomie. La laparoscopie ou coelioscopie est très intéressante dans la mesure où elle permet une récupération plus rapide, une réduction des douleurs et de l'iléus reflexe postopératoire avec possibilité de conversion en laparotomie en cas de difficulté opératoire (Tabarin et al., 2006).

b-Traitement médical :

- **Traitements médicaux dirigés contre l'axe corticotrope :** Différents traitements médicaux visant à diminuer la sécrétion hypophysaire d'ACTH ont été proposés. Leur point d'impact est soit hypophysaire, soit hypothalamique.

(Bradley et al., 2007) :

-**La bromocriptine (Parlodel®) :** Agent dopaminergique, qui pourrait inhiber en aigu la sécrétion d'ACTH (Slaoui et Marouane, 2003 ; Mosnier-Pudar et al., 1994). **La cyproheptadine (Périactine®) :** Par son action antisérotoninergique, elle permettrait une réduction de la sécrétion hypophysaire d'ACTH. De plus, des études in vitro ont montré un effet direct sur la libération d'ACTH par la cellule corticotrope (Tabarin et al., 2006). **Le valproate de sodium (Dépakine®) :** Son action gabaergique lui permettrait d'inhiber la sécrétion hypothalamique de CRH (Tabarin et al., 2006).

- **Traitement médical à visée surrénalienne :**

-**L'OP'DDD (Mitotane®) :** Il agit comme un inhibiteur enzymatique de la stéroïdogénèse au niveau de la (11 β –Hydroxy-Stéroïde Déshydrogénase 2) 11 β -hydroxylase, la 18 hydroxylase, l'hydroxy- stéroïde-déshydrogénase et de coupure de la chaîne latérale du cortisol. **2-Les dérivés imidazolés : Kétoconazole (Nizoral®), Etomidate :** Le kétoconazole (antifongique) inhibe la stéroïdogénèse surrénalienne et testiculaire à plusieurs niveaux. **3-Le métyrapone (Métopirone®) :** La métopirone* bloque la synthèse du cortisol en inhibant la 11 β -hydroxylase, qui permet la conversion du 11 désoxycortisol en cortisol (Tabarin et al., 2006 ; Boscaro et al., 2001).

c-La radiothérapie hypophysaire : La radiothérapie hypophysaire est utilisée dans le traitement de la maladie de Cushing soit en première intention, soit en complément de l'acte chirurgical (Mosnier-Pudar, 1998).

I.5.9.2. Tumeurs surrénaliennes:

a-Adénome de la corticosurrénale : une surrénalectomie totale unilatérale est réalisée par voie postérieure lombaire, ou, plus préférentiellement, par coelioscopie, devenue la technique de référence en cas de masse tumorale bénigne (Tabarin et al., 2006 ; Mosnier-Pudar, 1998 ; Newell-Price et al., 2006 ; Pugliese, 2007).

b-Corticosurrénalome : Le traitement est avant tout chirurgical. En dehors de l'existence de métastases, il est logique de proposer une surrénalectomie « à ciel ouvert » élargie à

l'environnement cellulo-grasieux de la surrénale, avec dissection du pédicule rénal, et si besoin, exérèse du rein. La voie d'abord sera antérieure si la tumeur est volumineuse, permettant l'exploration du foie, du pancréas et de la rate. Les mêmes précautions périopératoires que pour l'adénome surrénalien sont prises pour éviter toute décompensation aigüe de l'insuffisance corticotrope. Parfois, une courte préparation médicale par l' orthopara'-dichloro-diphényl-dichloréthane (*OP'DDD*) peut être effectuée pour réduire un hypercortisolisme intense. (Tabarin et al., 2006 ; Allolio et al., 2004).

I.5.9.3.Sécrétion ectopique d'ACTH : Le traitement de choix est, lorsqu'elle possible, l'ablation chirurgicale de la source d'ACTH, ce qui permet de contrôler l'hypercortisolisme. Cependant, le plus souvent, la tumeur n'est pas curable chirurgicalement du fait de son extension locale, régionale ou à distance (métastases), sauf en cas de carcinoïde bronchique dont le petit volume et la faible évolutivité permettent toujours une exérèse complète. En effet, devant une tumeur évidente mais non extirpable, le traitement palliatif fera appel, selon la nature de celle-ci, à la chimiothérapie et/ou à la radiothérapie. (Tabarin et al., 2006 ; Hernandez et al., 2006 ; De Matos et al., 2006).

I.5.10.Traitement en cas de grossesse : Le traitement de l'hypercorticisme diminue ces complications maternofoetales. Il doit être adapté à la sévérité de l'hypercorticisme et au stade de développement de la grossesse. Dans les formes mineures et peu évolutives qui sont les plus fréquentes, le traitement symptomatique de l'HTA et du diabète doit être instauré pendant la grossesse, alors que le traitement de l'adénome corticotrope pourra être envisagé après l'accouchement. Dans les formes sévères ou évolutives en début de grossesse, on discutera l'adénomectomie hypophysaire par voie rhinoseptale voire la surrénalectomie bilatérale par voie coelioscopique au cours du second trimestre de gestation (Casson, 1987 ; Ross, 1995) car les anticortisoliques sont tératogènes et donc contre-indiqués. Dans les formes sévères et évolutives en fin de grossesse, quelques auteurs ont rapporté la possibilité d'un traitement par la métopirone ou le kétoconazole et l'intérêt du déclenchement d'un accouchement prématuré (Hana, 2001). Dans tous les cas, les femmes en période d'activité génitale présentant une maladie de Cushing évolutive ou non contrôlée doivent avoir une contraception efficace. Dans les cas de maladie de Cushing préalable à une grossesse, la fonction corticotrope doit être évaluée après la grossesse pour dépister une éventuelle récurrence (Berwaerts, 1999).

II.1- Population d'étude:

Notre étude a porté sur une population de 100 patients, dont 66 porteurs d'adénomes hypophysaires de types corticotropes (maladie de Cushing), 26 porteurs d'adénomes surrénaliens (corticosurrénales), 2 paranéoplasiques et 6 iatrogènes (d'où 5 patients ont été dans notre étude prospective et 95 patients dans l'étude rétrospective), suivis dans le service d'endocrinologie du Centre Pierre et Marie Curie (CPMC) et le laboratoire d'anatomie et de cytologie pathologiques du Centre Hospitalo Universitaire Alger centre (Mustapha Pacha).

Le recrutement de patients a été effectué au moment de la consultation afin de procéder à une anamnèse. Une suspicion clinique d'adénomes confirmée par la biologie et/ou l'imagerie médicale a constitué le critère principal d'inclusion.

Les patientes ménopausées sont exclues de l'étude étant donné que notre sujet est accès sur la fertilité.

Le travail réalisé comporte deux parties :

➤ II.1.1-Une étude rétrospective :

Cette étude a été réalisée sur les dossiers de 95 patients hospitalisés au service d'endocrinologie du Centre Pierre et Marie Curie, sur une durée de 12 ans (allant de Janvier 2005 jusqu'à Janvier 2017). Nous avons recueilli les données sur dossiers en précisant : l'âge, le sexe, les antécédents personnels, le motif de consultation et le bilan hormonal (FSH, LH, testostérone, œstradiol et progestérone (pour les femmes), PRL, TSH, FT4 et principalement l'ACTH et le Cortisol) préopératoire et postopératoire de 3 mois. Un bilan radiologique préopératoire avec une IRM hypophysaire définissant le volume tumoral et une Densitométrie (TDM) abdominale définissant le volume tumoral des surrénales.

L'étude anatomopathologique a été précisée chez tous les patients opérés grâce à l'étude histologique des pièces opératoires qui a été complétée ultérieurement par une étude immunohistochimique pour les adénomes hypophysaires et les conclusions opératoires nous ont permis d'affirmer le diagnostic d'envahissement et de mentionner le volume tumoral.

➤ II.1.2- Une étude prospective :

Nous avons procédé à un interrogatoire de 5 patients hospitalisés pendant la période de notre stage (allant de Février 2017 jusqu'à Juillet 2017) dont 4 patients ayant un adénome hypophysaire et 1 patient ayant un adénome surrénalien, afin de préciser pour chaque patient :

II.1.2.1- Les caractéristiques sociodémographiques des patients : âge (en années) et sexe.

II.1.2.2- Les caractéristiques cliniques : Motif de consultation, IMC et les antécédents personnels.

II.1.2.3- Syndrome tumoral hypophysaire : céphalées, troubles visuels et troubles neurologiques.

II.1.2.4- Chez la femme : aménorrhée et spanioménorrhée.

II.1.2.5- Chez l'homme : dysfonctionnement érectile et gynécomastie.

II.1.2.6- Chez les 2 sexes : galactorrhée, baisse de la libido, stérilité, infertilité et signes d'insuffisance anté-hypophysaire.

II.1.2.7- Les données paracliniques :

a- Bilan radiologique : IRM cérébrale, TDM abdominale.

b-Bilan hormonal : FSH, LH, œstradiol, progestérone, testostérone, PRL, TSH, FT4 et principalement l'ACTH et le cortisol réalisés au niveau du laboratoire d'hormonologie du CPMC.

II.1.2.8- L'étude anatomopathologique des adénomes hypophysaires et surrénaliens récupérés, la technique utilisée étant une coloration standard Hématoxyline Eosine (HE). La technique utilisée dans l'étude immunohistochimique ayant recourt à des anticorps monoclonaux dirigés contre les épitopes suivants : ACTH, FSH, LH, GH, TSH, PRL et l'utilisation des marqueurs tumoraux suivants : P53 et Ki-67.

Remarque :

Pour les dosages des gonadotrophines (FSH ; LH), la progestérone et œstrogène chez les femmes on été effectué à la phase folliculaire du cycle ovarien.

II.2- Matériels non biologique (Tableau II voir annexe 1)

II.3- Matériel biologique : Plasma (Sang+Anticoagulant) et les pièces opératoires de quelques patients qui ont subits une intervention.

II.4- Méthodes d'études :

II.4 .1- Méthodes des dosages hormonaux :

II.4.1.1. Prélèvements sanguins :

Les prélèvements sanguins sont effectués après 12h de jeune, en dehors d'épisodes infectieux. Le sang veineux est prélevé par ponction sous garrot au niveau du pli du coude dans des tubes avec anticoagulant de type héparine. Ces prélèvements sont immédiatement

centrifugés à 3000 tours/min pendant 15 minutes en utilisant une centrifugeuse de marque nuve NF800 afin de récupérer le plasma et le conserver à -20°C.

Il est recommandé de doser les échantillons, les contrôles et les calibrés dans les 2 heures qui suivent leur mise en place sur les analyseurs.

II.4.1.2 Techniques du dosage :

Nous avons effectué trois méthodes du dosage :

- La méthode radio immunologique direct Technique Radio-Immunologique (RIA) pour : ACTH et Cortisol.
- La méthode immuno-analyse en chimiluminescence pour les paramètres suivants: LH et FSH.
- La méthode électro chimiluminescence pour : Œstrogène, progestérone, testostérone et la FT4, bien précisément ECL par compétition. La prolactine et la TSH exactement par Technique Eléctro-chimi-Luminescence (ECL) sandwich.

a- Technique radio-immunologique :

Les radio-immuno-dosages (RIA) ont ouvert la voie aux immuno-essais avec marqueurs, ont été appliquées pour la première fois en 1960 par Yallow et Berson.

Les méthodes par compétition reposent, comme leur nom indique, sur la compétition entre :

- L'antigène du liquide biologique ou d'une solution standard et l'anticorps marqué pour les sites de fixation de l'anticorps.
- Dans le milieu réactionnel, la concentration de l'anticorps est fixe, la concentration de l'antigène marqué fixe alors que la concentration de l'antigène non marqué est variable et la concentration combinée des antigènes marqués et non marqués est suffisante pour que les sites de fixation de l'anticorps soient saturés.
- Comme la quantité d'anticorps est limitée par rapport à l'antigène, les produits de la réaction vont se diviser en deux fractions : une fraction liée constituée de complexes anticorps-antigènes marqués et anticorps-antigènes non marqués, et une fraction libre, composée de l'antigène non marqué et l'antigène marqué.
- Dans les méthodes par compétition, la sensibilité dépend principalement du degré d'affinité de l'anticorps.

❖ **Dosage de l'ACTH :**

- **Principe du test :** C'est un dosage immuno-radiométrique à deux sites en phase solide. Deux anticorps monoclonaux ont été préparés contre stériquement sites antigéniques éloignés sur la molécule d'ACTH.

Le premier, spécifique à la partie N-terminale de l'ACTH, est recouvert de la phase solide ELSA avec le second spécifique pour la partie C-terminale de l'ACTH, radio marqué avec l'iode 125, est utilisé comme traceur. Les molécules d'ACTH présentes dans les étalons ou les échantillons à tester sont prises en sandwich entre les deux anticorps.

Suivant la formation du sandwich revêtu d'anticorps / antigène / anticorps iodé, le traceur non lié est facilement éliminé par une étape de lavage.

La radioactivité liée à l'ELSA est proportionnelle à la concentration d'ACTH présente dans l'échantillon.

- **Intérêt du test :** En pathologie, l'analyse quantitative de l'ACTH plasmatique présente un intérêt considérable pour l'exploration des maladies corticosurrénales, hyperplasie et hypercorticisme des glucocorticoïdes.
- **Protocol :** Tous les réactifs doivent être mis à température ambiante (18 à 25°C) au moins 30 minutes avant leur utilisation.

Distribuer le réactif dans des tubes Enzyme Linked ImmunoSarbent Assay (ELSA) qui sont également effectués à température ambiante.

Le dosage nécessite les groupes de tubes suivants:

- ✓ Groupe de calibrage O, pour la détermination de la liaison non spécifique.
- ✓ Groupe de contrôle, pour le contrôle des calibrateurs pour établir la courbe d'étalonnage.
- ✓ Groupes SX, pour les échantillons à doser.

Il est recommandé d'effectuer le dosage en trois exemplaires pour les calibrateurs et en double pour les échantillons.

Respecter l'ordre dans lequel les réactifs doivent être ajoutés:

- ✓ Distribuer 200 µL de calibrateurs, contrôler le plasma ou les échantillons dans des tubes ELSA appropriés.
- ✓ Ajouter 100µL d'anticorps monoclonal anti-ACTH 125I à chaque tube ELSA.

- ✓ Mélanger doucement chaque tube avec un mélangeur de type Vortex (figure 103 voir annexes 02).
- ✓ Incuber pendant 20 heures $\pm$ 2h à température ambiante (18-25°C).

-Lavez les tubes ELSA comme suit:

- ✓ Aspirer le contenu des tubes aussi complètement que possible avec un appareil d'aspiration (figure 104 voir annexe 02) .
- ✓ Ajouter 3 ml de solution de lavage à tous les tubes et les vider complètement.
- ✓ Répéter le processus deux fois plus pour obtenir des résultats fiables et reproductibles, les différentes étapes de lavage doivent être correctement exécutées.
- ✓ Dans la mesure du possible, les solutions d'incubation et de lavage doivent être éliminées.
- ✓ Si le lavage est effectué manuellement, la pointe du dispositif d'aspiration doit être placée directement au bas du tube ELSA.
- ✓ Mesurer la radioactivité liée à l'ELSA avec un compteur de scintillation gamma (figure 96 voir annexe 02)

Valeurs normales : 7.2-63.3 pg/ml.

❖ **Dosage du cortisol :**

- **Principe du test :** Le principe de l'analyse est basé sur la concurrence entre le cortisol et le cortisol marqué contenu dans des étalons ou des spécimens à analyser pour un nombre fixe et limité de sites de liaison d'anticorps liés à la phase solide (tubes revêtus). Après l'incubation, le traceur non lié est facilement éliminé par une étape de lavage. La quantité du cortisol marqué lié à l'anticorps est inversement liée à la quantité du cortisol non marqué initialement présent dans l'échantillon.

N.B: Les calibrateurs reconstitués doivent rester au moins 30 minutes après la reconstitution avant de continuer

- **Protocol :** Tous les réactifs doivent être mis à température ambiante (18-25°C) au moins 30 minutes avant leur utilisation. La distribution de réactifs est également effectuée à température ambiante. L'analyse nécessite les groupes de tubes suivants:
 - ✓ Groupe T, pour la détermination de l'activité totale.
 - ✓ Groupes calibrateurs, pour établir la courbe standard.
 - ✓ Groupe de référence, pour les contrôles externes.

- ✓ Groupes SX, pour les échantillons d'essai.

Il est recommandé d'effectuer l'analyse en double pour les groupes d'étalons, les témoins et les échantillons et respecter strictement l'ordre dont lequel les réactifs doivent être ajoutés.

- **Procédure de mesure du cortisol sérique :**

- ✓ Dispenser 20 μ L de calibres, témoins et échantillons à doser dans les tubes revêtus étiquetés de façon correspondante.
- ✓ Ajouter 500 μ L de 125 I -cortisol à chaque tube (et groupe T).
- ✓ Mélanger doucement chaque tube avec un mélangeur de type Vortex.
- ✓ Couvrir les tubes avec un film plastique.
- ✓ Incuber 2 heures à 37°C.
- ✓ Décanter le liquide de chaque tube du dosage et tapoter fermement le dessus de chaque tube contre le papier absorbant (à l'exception des tubes T).
- ✓ Laver une fois avec 1 ml d'eau distillée, secouer la grille à la main.
- ✓ Vider les tubes et appuyez fermement sur le papier absorbant.
- ✓ Laisser les tubes debout à l'envers pendant au moins 5 min.
- ✓ Mesurer la radioactivité restante liée aux tubes avec un compteur de scintillation gamma étalonné pour 125 iodes.

- **Valeurs normales :** 154-638 nmol/l.

b- Immuno-analyse en chimiluminescence :

- **Principe :** Immuno-analyse est basé sur la présence de complexes immuns formés au cours de l'antigène-anticorps (Ag-Ac), réaction résultant de la combinaison d'un déterminant antigénique d'un Ag dirigé contre cet épitope. En immuno-essais, les molécules étant testées sont des Ags.

La condition préalable est donc anticorps spécifiquement dirigé contre les antigènes à doser. Ces antigènes sont habituellement macromolécules exposera plusieurs épitopes. Ils sont composés d'une mosaïque de différents déterminants antigéniques dont seulement une ou deux seront utilisés dans la réaction de dosage immunologique. D'un point de vue technique, la concentration d'Ag est déterminée au moyen d'une courbe d'étalonnage en comparant le signal (de désintégration radioactive, absorbance, luminescence, etc.) obtenus à partir de l'échantillon à

analyser avec les signaux à partir de solutions standards ou des solutions d'étalonnage à des concentrations connues (voir figure 15) (Gauchez, 2010).

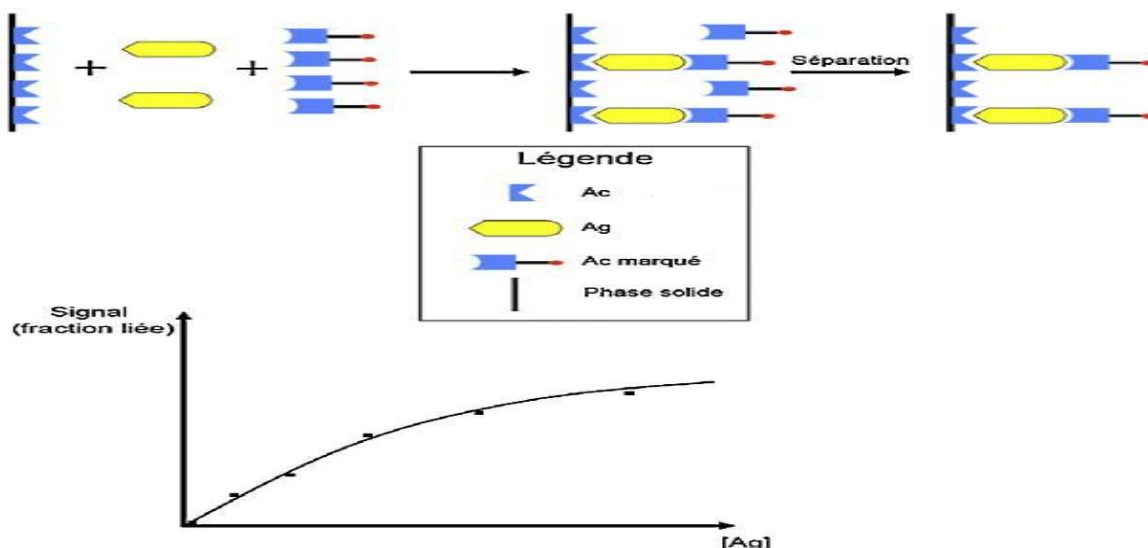


Figure 15: Principe d'immuno-analyse (Charrié, 2009).

- **Principe de l'appareil (IMMULITE 2000) :**

Le système IMMULITE 2000 est un automate à accès continu et aléatoire qui réalise des dosages d'immuno-analyse en chimiluminescence. Il utilise des billes en plastique recouvertes d'anticorps ou d'antigène spécifiques du dosage comme phase solide, un réactif marqué à la phosphatase alcaline et un substrat chimiluminescent.

La bille recouverte d'anticorps ou d'antigène est logée dans un dispositif breveté, l'unité-test. Cette unité-test sert de godet réactionnel pour la réaction immunologique, l'incubation et les procédures de lavage, ainsi que pour le développement de la réaction.

Le système IMMULITE 2000 automatise l'ensemble de la procédure de dosage. Après incubation de l'échantillon et du réactif marqué à la phosphatase alcaline, le mélange réactionnel est séparé de la bille lorsque l'unité-test est centrifugée à vitesse importante autour de son axe vertical (centrifugation axiale). La totalité du liquide (échantillon, excédent de réactif et solution de lavage) est transféré dans une chambre coaxiale de l'unité-test. Il ne reste plus de marqueur non lié à l'intérieur de l'unité avec la bille. Le marqueur lié est alors quantifié à l'aide d'un substrat dioxétane qui émet de la lumière. L'émission de lumière est mesurée au moyen d'un tube photomultiplicateur (PMT) et les résultats sont calculés pour chaque échantillon.

- **Les procédures du test :**

- ✓ L'opérateur charge les échantillons dans des portoirs pour godets d'échantillons identifiés par des codes-barres et place ceci sur une plate-forme de chargement.
- ✓ L'opérateur charge ensuite jusqu'à 5 unités de test identifiées par des codes-barres derrière chaque échantillon, dans un ordre quelconque, pour les tests souhaités sur cette échantillon.
- ✓ L'opérateur appuie sur la touche GO (sur le panneau d'affichage d'IMMULITE 2000) et les unités de test sont transportées dans le système pour l'identification des codes-barres puis amenées sur le carrousel d'incubation principal
- ✓ Le pipeteur distribue l'échantillon et le réactif marqué à la phosphatase alcaline. Le carrousel des réactifs accepte jusqu'à 12 dosages fixes.
- ✓ En fonction de type de dosage les unités de test sont incubées sur le carrousel principal à 37°C pendant 30 ou 60 minutes.
- ✓ Après incubation, les unités de test sont transportées vers la station de lavage/centrifugation, où les antigènes ou anticorps non liés sont éliminés.
- ✓ Le substrat est ajouté et les unités de test sont transférées vers la chaîne du luminomètre.
- ✓ Une incubation de 10 minutes à 37°C débute pour permettre au signal d'atteindre sa valeur maximale.
- ✓ La quantité de photons est mesurée au moyen d'un tube photomultiplicateur (PMT). Pour le comptage des photons, l'IMMULITE 2000 utilise les principes suivants :
 - Un filtrage automatique du signal lumineux accroît d'un facteur 100 la plage dynamique de système de mesure, ce qui permet des mesures précises tant pour des concentrations extrêmement élevées que pour des concentrations extrêmement basses.
 - Les coups par seconde (cp/s) sont convertis en concentration en analyte (doses) à l'aide de courbes maîtresses enregistrées.

- ❖ **Dosage de la FSH et de la LH:**

- **Domaine d'utilisation:** Pour le dosage quantitatif de l'FSH et de la LH dans le plasma. Ce test est réservé à un usage diagnostique *in vitro* avec l'analyseur IMMULITE 2000.

- **Intérêt du test :** aide au diagnostic et au traitement des troubles hypophysaire et gonadique chez les deux sexes.
- **Principe du test :** IMMULITE 2000 FSH et LH sont des dosages chimiluminescent immunométrique, en deux étapes, en phase solide.
- **Prospectus de l'hormone FSH** représenté dans le tableau III (voir Annexe 01).
- **Prospectus de l'hormone LH** représenté dans le tableau IV (voir Annexe 01)

C-Méthode d'électro-chimie-luminescence : ECLIA

L'ECL est un procédé au cours duquel des composés hautement réactifs sont produits à partir de précurseurs stables à la surface d'une électrode. Ces composés hautement réactifs réagissent les uns avec les autres, produisant de la lumière.

Le développement des dosages immunologiques d'ECL/origen est fondé sur l'utilisation d'un complexe de ruthénium et de tripropylamine. Le produit final de l'électro-chimiluminescence conduisant à l'émission de lumière à partir du complexe de ruthénium sont initiées électriquement plutôt que chimiquement. Ceci est obtenu en appliquant une tension aux complexes immunologiques liés aux microparticules tapissées de streptavidine.

L'avantage d'une initiation électrique de la réaction de chimiluminescence réside dans le fait que l'ensemble de la réaction peut être contrôlée avec précision.

❖ Dosage de l'œstrogène :

- **Domaine d'utilisation :** Test immunologique pour la détermination quantitative *in vitro* de l'œstrogène dans le plasma humain. Ce test par électro-chimiluminescence « ECLIA » s'utilise sur les analyseurs Elecsys 1010/2010 et MODULAR ANALYTICS E170 (module Elecsys) de Roche qui fait appel au principe de compétition en utilisant un anticorps poly-clonal spécifique dirigé contre le 17 β -œstradiol.
- **Principe de la méthode par compétition :** Ce principe est appliqué aux analytes de faibles poids moléculaire. Dans une première étape, l'échantillon et un anticorps anti-E2 marqué par un complexe de ruthénium sont réunis dans une cuvette. Après la première incubation, l'anticorps biotinylé et les microparticules paramagnétiques tapissées de streptavidine sont ajoutés, les sites de liaison encore libres de l'anticorps marqué sont occupés et un complexe anticorps-haptène est formé. Le complexe complet est lié à la microparticule par interaction entre la biotine et la streptavidine.

Après la deuxième incubation, le mélange réactionnel contenant les complexes immuns est transféré vers la cellule de mesure, les complexes immuns sont piégés de façon magnétique sur l'électrode, tandis que le réactif non lié et l'échantillon sont éliminés par le procell. Dans la réaction d'ECL, le conjugué est un dérivé du ruthénium et la réaction de chimiluminescence est stimulée électriquement pour produire de la lumière. La quantité de lumière produite est directement proportionnelle au taux de œstradiol présent dans l'échantillon.

- **Principe du test :** Principe de compétition, durée totale du cycle analytique : 18 minutes.
 - **1ère incubation :** une prise d'essai de 35 µl est incubée avec un anticorps anti-œstradiol spécifique biotinylé. Il se forme des immun-complexes en relation avec la concentration en œstradiol contenue dans l'échantillon.
 - **2e incubation :** un dérivé d'œstradiol marqué au ruthénium est ajouté dans la cuvette réactionnelle avec les microparticules tapissées de streptavidine et vient se fixer sur les sites encore disponibles de l'anticorps biotinylé avec formation d'un complexe anticorps-haptène. Le complexe est fixé à la phase solide par une liaison biotine-streptavidine.
 - Le mélange réactionnel est transféré dans la cellule de mesure, les microparticules sont maintenues au niveau de l'électrode par un aimant.
 - L'élimination de la fraction libre est effectuée par le passage de ProCell. Une différence de potentiel appliquée à l'électrode déclenche la production de luminescence qui est mesurée par un photomultiplicateur.
- ✓ Les résultats sont obtenus à l'aide d'une courbe de calibration. Une courbe de référence est mémorisée dans le code-barres du réactif et est réajustée, pour l'analyseur utilisé, par une calibration en deux points.
- **Intérêt du dosage :** Le dosage de l'œstradiol est utilisé pour déterminer les causes des troubles de la fertilité au niveau de l'axe hypothalamo-hypophysaire gonadotrope, en cas de gynécomastie, de tumeurs de l'ovaire ou des testicules produisant des estrogènes et en cas d'hyperplasie du cortex. Il est également utile pour le suivi de traitements de l'infertilité féminine et pour déterminer le moment de l'ovulation dans le cadre d'une fécondation *in vitro* (FIV).
- **Prospectus de l'hormone œstrogène** représenté dans le tableau V (voir Annexe 01).

❖ **Dosage de la progestérone :**

- **Domaine d'utilisation :** Test immunologique pour la détermination quantitative *in vitro* de la progestérone dans le sérum et le plasma humains. Ce test par électrochimiluminescence « ECLIA » s'utilise sur les analyseurs Elecsys 1010/2010 et MODULAR ANALYTICS E170 (module Elecsys) de Roch.

Ce dosage est effectué avec la méthode ECLIA par Compétition spécifique à la Progestérone.

- **Principe du test:** Principe de compétition. Durée totale du cycle analytique : 18 minutes.
 - **1ère incubation :** une prise d'essai de 30 µl est mise en présence d'un anticorps monoclonal anti-progestérone spécifique marqué à la biotine et d'un peptide-progestérone marqué au ruthéniuma, et incubée avec le danazol pour libérer la progestérone sérique. La progestérone endogène et la progestérone exogène entrent en compétition vis à vis des sites de liaison de l'anticorps.
 - **2e incubation :** Les microparticules tapissées de streptavidine sont ajoutées dans la cuvette réactionnelle. Le complexe immunologique est fixé à la phase solide par une liaison streptavidine-biotine. La quantité de progestérone fixée à la phase solide est inversement proportionnelle à la concentration en progestérone dans l'échantillon.
- ✓ Le mélange réactionnel est transféré dans la cellule de mesure, les microparticules sont maintenues au niveau de l'électrode par un aimant. L'élimination de la fraction libre est effectuée par le passage de ProCell. Une différence de potentiel appliquée à l'électrode déclenche la production de luminescence qui est mesurée par un photomultiplicateur.
- ✓ Les résultats sont obtenus à l'aide d'une courbe de calibration. Une courbe de référence est mémorisée dans le code-barres du réactif et est réajustée, pour l'analyseur utilisé, par une calibration en deux points.
- **Intérêt du dosage :** Le dosage de la progestérone est utilisé comme paramètre "fertilité" pour déterminer la période de l'ovulation et la phase lutéale.
- **Prospectus de l'hormone progestérone** représenté dans le tableau VI (voir Annexe 01)

❖ Dosage de la testostérone :

Le test Elecsys Testostérone fait appel à un principe de compétition utilisant un anticorps monoclonal spécifique dirigé contre la testostérone. La testostérone endogène, libérée par l'action de l'acide 8-anilino-1-naphthalène sulfonique (ANS) et du norgestrel, entre en compétition avec la testostérone exogène marquée au ruthénium pour les sites de liaison des anticorps anti-testostérone biotinylés.

- **Principe du test :** Principe de compétition. Durée totale du cycle analytique:18 minutes.
- **1ère incubation :** une prise d'essai de 50 µL est incubée avec un anticorps anti-testostérone biotinylé et un dérivé de testostérone marqué au ruthénium. Les sites de liaison de l'anticorps biotinylé sont occupés en partie par l'analyte de l'échantillon (en fonction de sa concentration) et en partie par les haptènes marqués au ruthénium pour former des immun-complexes.
- **2e incubation :** les microparticules tapissées de streptavidine sont ajoutées dans la cuvette réactionnelle. Le complexe immunologique est fixé à la phase solide par une liaison streptavidine-biotine.
- ✓ Le mélange réactionnel est transféré dans la cellule de mesure, les microparticules sont maintenues au niveau de l'électrode par un aimant. L'élimination de la fraction libre est effectuée par le passage de ProCell. Une différence de potentiel appliquée à l'électrode déclenche la production de luminescence qui est mesurée par un photomultiplicateur.
- ✓ Les résultats sont obtenus à l'aide d'une courbe de calibration. Celle-ci est générée, pour l'analyseur utilisé, par une calibration en 2 points et une courbe de référence mémorisée dans le code-barres du réactif.
- **Prospectus de l'hormone testostérone** représenté dans le tableau VII (voir Annexe 01)

❖ Dosage de la prolactine :

- **Domaine d'utilisation :** Test immunologique pour la détermination quantitative *in vitro* de la prolactine de la prostate dans le sérum et le plasma humains. Ce test par électro-chimiluminescence « ECLIA » s'utilise sur les analyseurs Elecsys 1010/2010 et MODULAR ANALYTICS E170 (module Elecsys) de Roche.

- **Principe de l'ECL sandwich :** La méthode sandwich est appliquée aux analytes de poids moléculaire plus élevé tels que (PRL).

Dans une première, l'échantillon du patient est mis en présence d'un réactif contenant un anticorps de la PRL biotinylé et un anticorps spécifique à la PRL marqué par le ruthénium dans une cuvette. Au cours d'une étape d'incubation de 9 minutes, les anticorps captent la TSH présente dans l'échantillon.

Dans une seconde étape, les microparticules paramagnétiques tapissées de streptavidine sont ajoutées. Au cours une seconde incubation de 9 minutes, les anticorps biotinylés se fixent à la surface recouverte de streptavidine des microparticules. Après une seconde incubation, le mélange réactionnel contenant les complexes immuns est transféré vers la cellule de mesure, les complexes immuns sont piégés de façon magnétique sur l'électrode, tandis que le réactif non lié et l'échantillon sont éliminés par le procell.

Dans la réaction d'ECL, le conjugué est un dérivé du ruthénium et la réaction de chimiluminescence est stimulé électriquement pour produire de la lumière. la quantité de lumière produite est directement proportionnelle au taux de PRL présent dans l'échantillon.

L'évaluation et le calcul de la concentration en antigène ou en analyse sont réalisés à partir de la courbe de calibration qui a été établie en utilisant des calibrateurs dont la concentration en antigène est connue.

- **Principe de test :** Méthode « sandwich ». Durée totale du cycle analytique : 18 minutes.
 - **1ère incubation :** une prise d'essai de 10 µl d'échantillon est mise en présence d'anticorps monoclonaux anti-prolactine spécifiques marqués à la biotine et d'anticorps monoclonaux anti-prolactine spécifiques marqués au ruthénium. Il se forme un « sandwich ».
 - **2e incubation :** les microparticules tapissées de streptavidine sont ajoutées dans la cuvette réactionnelle. Le complexe immunologique est fixé à la phase solide par une liaison streptavidine-biotine.
- ✓ Le mélange réactionnel est transféré dans la cellule de mesure, les microparticules sont maintenues au niveau de l'électrode par un aimant.

- ✓ L'élimination de la fraction libre est effectuée par le passage de ProCell. Une différence de potentiel appliquée à l'électrode déclenche la production de luminescence qui est mesurée par un photomultiplicateur.
- ✓ Les résultats sont obtenus à l'aide d'une courbe de calibration. Une courbe de référence est mémorisée dans le code-barres du réactif et est réajustée, pour l'analyseur utilisé, par une calibration en deux points.

- **Intérêt du dosage :** L'hyperprolactinémie (chez l'homme et la femme) est la cause principale de l'hypofertilité. Le dosage de la prolactine s'utilise dans le diagnostic de l'anovulation, de l'aménorrhée-galactorrhée, de la gynécomastie et de l'azoospermie. Il est également utile dans les cas de présomption de cancer du sein ou de tumeur hypophysaire. Le test Elecsys Prolactine utilise deux anticorps monoclonaux spécifiques de la prolactine. L'anticorps biotinylé du réactif 1 reconnaît l'extrémité N-terminale de la molécule. L'anticorps du réactif 2 marqué au ruthénium réagit probablement avec la partie médiane de la molécule.
- **Prospectus de l'hormone prolactine** représenté dans le tableau VIII (voir Annexe 01).

❖ **Dosage de la TSH :**

- **Domaine d'utilisation :** Test immunologique pour la détermination quantitative *in vitro* de la thyroestimuline (TSH) dans le sérum et le plasma humains. Ce test par électro-chimi-luminescence « ECLIA » s'utilise sur les analyseurs Elecsys 1010/2010 et MODULAR ANALYTICS E170 (module Elecsys) de Roche.
- **Principe du test :** Méthode « sandwich ». Durée totale du cycle analytique : 18 minutes.
 - **1ère incubation :** une prise d'essai de 50 µl est mise en présence d'un anticorps monoclonal anti-TSH spécifique biotinylé et d'un anticorps monoclonal anti-TSH spécifique marqué au ruthénium. Il se forme un « sandwich ».
 - **2ème incubation :** les microparticules tapissées de streptavidine sont ajoutées dans la cuvette réactionnelle.

- ✓ Le complexe immunologique est fixé à la phase solide par une liaison streptavidine-biotine. Le mélange réactionnel est transféré dans la cellule de mesure, les microparticules sont maintenues au niveau de l'électrode par un aimant.
- ✓ L'élimination de la fraction libre est effectuée par le passage de ProCell.
- ✓ Une différence de potentiel appliquée à l'électrode déclenche la production de luminescence qui est mesurée par un photomultiplicateur.
- ✓ Les résultats sont obtenus à l'aide d'une courbe de calibration. Celle-ci est générée, pour l'analyseur utilisé, par une calibration en 2 points et une courbe de référence mémorisée dans le code-barres du réactif.
- **Prospectus de l'hormone TSH** représenté dans le tableau IX (voir Annexe 01)

❖ **Dosage de la FT4 :**

- **Domaine d'utilisation :** Test immunologique pour la détermination quantitative *in vitro* de la thyroxine libre dans le sérum et le plasma humains. Ce test par électrochimiluminescence « ECLIA » s'utilise sur les analyseurs Elecsys et cobas e411.
- **Principe du test :** Principe de compétition. Durée totale du cycle analytique : 18 minutes
 - **1ère incubation :** une prise d'essai de 15 µL est mise en présence d'un anticorps anti-T4 spécifique marqué au ruthénium.
 - **2ème incubation :** La T4 biotinylée est ajoutée dans la cuvette réactionnelle avec les microparticules tapissées de streptavidine et vient se fixer sur les sites encore disponibles de l'anticorps marqué au ruthénium. Il se forme un complexe haptène-anticorps. Le complexe est fixé à la phase solide par une liaison biotine-streptavidine.
- ✓ Le mélange réactionnel est transféré dans la cellule de mesure, les microparticules sont maintenues au niveau de l'électrode par un aimant.
- ✓ L'élimination de la fraction libre est effectuée par le passage de ProCell. Une différence de potentiel appliquée à l'électrode déclenche la production de luminescence qui est mesurée par un photomultiplicateur.
- ✓ Les résultats sont obtenus à l'aide d'une courbe de calibration. Celle-ci est générée, pour l'analyseur utilisé, par une calibration en 2 points et une courbe de référence mémorisée dans le code-barres du réactif.
- **Prospectus de l'hormone FT4** représenté dans le tableau X (voir Annexe 01).

II.4.2.-Etude anatomo-pathologique :

L'anatomie pathologique (ou pathologie) est une discipline médicale qui étudie les lésions provoquées par les maladies, ou associées à celles-ci, sur les organes, tissus ou cellules, en utilisant des techniques principalement fondées sur la morphologie macroscopique et microscopique.

II.4.2.1.Etude histologique :**a- L'étude rétrospective :**

- ❖ **Les prélèvements biopsiques :** Les prélèvements utilisés proviennent des pièces d'exérèse chirurgicale fixées dans une solution de formol tamponnée à 10 %, coupées, incluses et archivées en blocs de paraffines. Les pièces utilisées pour les techniques histologiques correspondent à des adénomes hypophysaires corticotropes et des adénomes surrénaliens.
- ❖ **Réinclusion des blocs d'adénomes hypophysaires et surrénaliens :** Les blocs d'adénomes ont été réinclus en paraffine grâce à l'automate d'inclusion (thermo) (voir figure 95 annexe 02), dans cette étape, ont été utilisés des moules de métal (Lab-Tek) et des cassettes en plastiques sur lesquelles sont inscrites les indications des échantillons. Le moule, placé sur la plaque chauffante et rempli de paraffine chaude, ceci permet le placement optimal de l'échantillon sans que la paraffine se solidifie. La cassette portant la référence de l'échantillon est disposée sur le moule. L'ensemble est placé sur la plaque froide afin de durcir la paraffine emprisonnant ainsi l'échantillon et la cassette. Au bout de quelques minutes, le bloc de paraffine peut être démoulé (détaché du moule) le bloc est prêt à être débité en microtome selon l'épaisseur désirée.

b-L'étude prospective :

- ❖ **Identification des échantillons :** Les prélèvements adressés au service d'anatomopathologie du CHU MUSTAPHA PACHA sont accompagnés d'une fiche comportant les renseignements cliniques et personnels du patient à savoir le nom, le prénom, l'âge, le sexe et les antécédents. Chaque patient se voit attribué un numéro de dossier noté comme suit : D/N° de dossier /Mois/année.
- ❖ **Fixation :** Consiste à immerger le tissu dès qu'il est prélevé dans un liquide fixateur le plus utilisé est le formol aldéhyde à 10% (9 volumes d'eau distillée avec un volume de formol). Le formaldéhyde ou formol est un gaz incolore et

inflammable, utilisé le plus souvent sous forme de solution tamponnée en histopathologie. C'est un agent fixateur dit pontant puisqu'il va former des ponts méthylénique entre les chaînes protéiques entraînant la formation d'un gel permettant la stabilisation de la structure tissulaire. Le volume du fixateur doit représenter environ 10 fois le volume de la pièce.

La fixation permet : l'immobilisation des structures des tissus et ses composants dans un état semblable à l'état vivant, le durcissement des pièces, éviter l'autolyse en bloquant les enzymes endogènes responsables de la destruction des cellules, empêcher la putréfaction, préparer l'inclusion en paraffine et préserver la réactivité des cellules pour une étude immunohistochimique. La durée de la fixation dépend de la taille du prélèvement : au minimum 2 à 5 heures pour une biopsie et 48 heures pour une pièce opératoire.

- ❖ **Examen macroscopique :** Le prélèvement est soumis ensuite à un examen macroscopique qui constitue la première étape à réaliser dans l'étude histopathologique. Tout d'abord les fragments sont dénombrés, orientés, mesurés et leur aspect externe est décrit ; cela dans le but de localiser et d'observer la lésion, évaluer son étendue et éventuellement déterminer sa nature. Les fragments sont déposés dans des cassettes, perforées en plastique, spécifiques selon la nature du prélèvement : biopsie ou pièces d'exérèse préalablement disséquées pour obtenir un échantillonnage le plus représentatif de la lésion (les instruments utilisés sont bien tranchants, afin de ne pas écraser les tissus et donc éviter la formation d'artéfacts.). Ces cassettes comportent le numéro de dossier du patient et sont directement placées dans du formol avant leur passage dans l'appareil à circulation.
- ❖ **Circulation :** Cette procédure est réalisée grâce à un appareil de circulation (Leica) (voir figure 93 annexe 02), composant de 12 baignoires : 07 alcool, 02 xylène et 03 paraffine disposés en cercle, ce qui permet un transfert automatique du panier qui contient les cassettes, ceci se fait chaque 12h, d'un baignoire à une autre. Cette technique dure 24h et comporte 03 étapes importantes :
 - **Déshydratation :** Cette étape consiste à éliminer l'eau emprisonnée dans la cellule, en utilisant 07 baignoires d'alcool de degrés croissant 70° → 100°.
 - **Eclaircissement :** Cette étape assurée par un produit appelé xylène ($C_{10}H_{16}$) à l'aide de 02 baignoires ça consiste à éliminer l'alcool utilisé dans la

déshydratation. C'est ce qui permet une miscibilité entre l'alcool et la paraffine par conséquent préparer le tissu à l'imprégnation.

- **Imprégnation** : Cette étape consiste à remplacer l'eau des tissus, qui est assurée par 03 bains de paraffine liquide (point de fusion 56°C) et ceci pour pouvoir confectionner des coupes minces.

- ❖ **Inclusion** : Cette étape permet la réalisation des coupes fines et régulières, elle consiste à infiltrer et à enrober les tissus à examiner avec de la paraffine grâce à un appareil d'inclusion (Thermo) (figure 94 voir annexe 02). La paraffine fondue est placée dans de petits moules, mettre l'échantillon au milieu du moule, puis les déposer sur une plaque refroidissante ce qui permet la solidification de la paraffine ensuite on procède au démoulage pour obtenir des blocs contenant le prélèvement prêt à la confection (coupe).

- ❖ **Microtomie** : Les blocs de paraffine sont mis au réfrigérateur pour les refroidir, afin de pouvoir effectuer des coupes fines de 3µm en utilisant un microtome de marque (Leica RM2235) (voir figure 92 annexe 02).

- ❖ **Étalement** : Après avoir choisi le bon ruban (fragment tissulaire clair et sans plis). L'étalement se fait sur lame numérotée (N° du patient) au bain marie (PolyScience) (voir figure 100 annexe 02) à 52°C.

- ❖ **Préparation à la coloration** : Cette étape consiste à préparer les lames à recevoir la coloration. Pour cela, on doit passer par trois étapes :
 - **Etuage des lames**: Toutes les lames sont déposées dans l'étuve (memmert) (voir figure 95 annexe 02), à 60°C pendant 40 minutes, pour une meilleure adhérence du tissu. Cette étape est dite séchage, elle permet d'éliminer la couche d'eau qui se dépose entre la lame et le tissu. Pour mettre en évidence les lésions tissulaires, différents types de colorant peuvent être utilisés.
 - **Déparaffinage** : Pour cela, il est nécessaire de préparer le tissu. Tout d'abord les lames doivent être plongées dans un bain de xylènes pendant 30 minutes afin d'éliminer la paraffine des tissus. Cette étape permet une meilleure imprégnation de ces derniers par le colorant.
 - **Réhydratation** : S'en suit l'étape de la réhydratation dont le but est chasser le xylène du tissu et de le remplacer par l'eau étant donné que la plus part des

colorants sont de nature aqueuse. Elle se traduit par le passage dans trois bains d'alcool de degrés décroissant 95°, 80° et 70° deux minutes pour chacun. Enfin, les lames sont rincées à l'eau courante pendant 3 minutes. Cette étape comporte un haut risque de décollement du fragment dû aux forces de courants créés par la sortie de l'éthanol du tissu et l'entrée de l'eau.

❖ **Coloration à l'Hématoxyline et à l'Eosine (HE) :** C'est une coloration de routine où l'Hématoxyline colore les noyaux en bleu et l'Eosine colore le cytoplasme en rose. Pour cela les produits utilisés sont : Hématoxyline de Harris, les différenciateurs : eau acidulée (eau + quelques gouttes de HCL) et eau ammoniacale (eau + quelques gouttes de l'ammoniac NH_3), Eosine, alcool, Xylène. Les lames sont d'abord plongées dans un bain de l'Hématoxyline pendant 5 minutes, rincées à l'eau courante, puis plongées dans un bain d'eau acidulée qui permet l'élimination de l'excès de l'Hématoxyline et rincées avec de l'eau. Elles sont ensuite plongées dans un bain d'eau ammoniacale qui permet de bleuir le noyau puis rincées encore avec de l'eau. Les lames sont colorées à l'éosine pendant 1 à 2 minutes puis rincées avec l'eau courante. Enfin les lames sont séchées sur une plaque chauffante (SLIDE WARMER) (voir figure 101 annexe 02).

❖ **Montage :** C'est la fixation de la lamelle sur la lame colorée, en utilisant quelques gouttes de colle synthétique (EUKIT), ce qui confère une protection chimique, mécanique et physique.

II.4.2.2-Etude immuno -histochimique :

Est la méthode de choix pour localiser une hormone de façon précise dans un type cellulaire déterminé en utilisant des anticorps dirigés contre l'hormone en question. Cette méthode a permis de préciser la densité et la localisation de chaque variété de cellules endocrines. C'est par l'immunohistochimie que la démonstration de l'élaboration de deux hormones par une même cellule endocrine a pu être faite (**Echchikhi, 2012**). Elle consiste donc à mettre en évidence divers antigènes cellulaires ou extracellulaires grâce à des anticorps spécifiquement dirigés contre eux, sur les préparations immuno-cyto-chimiques ou sur des corps des tissus congelés, ou fixés et inclus en paraffine, les antigènes recherchés peuvent être des antigènes membranaires, cytoplasmiques ou nucléaires ou des protéines de la matrice cellulaire (voir figure 16).

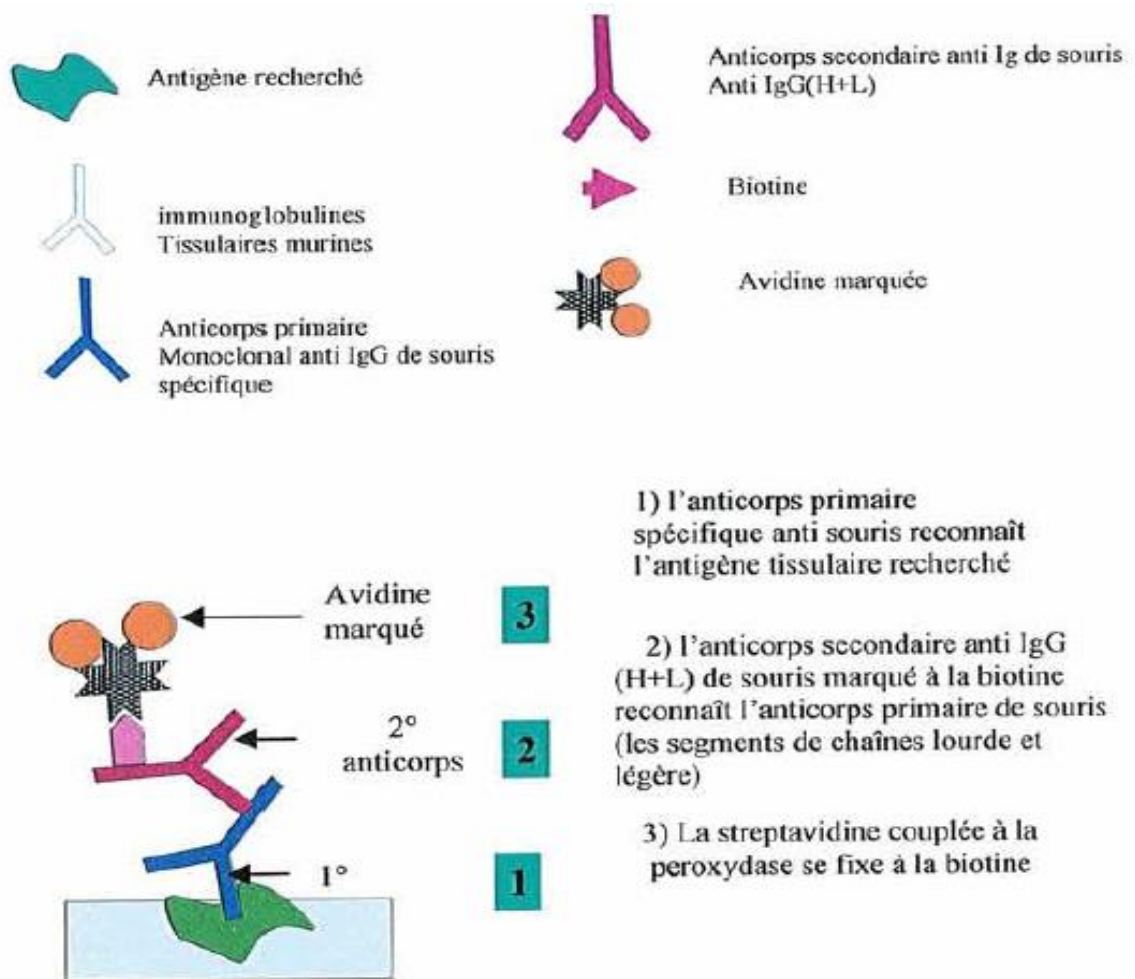


Figure 16: Technique immunohistochimique classique en trois couches faisant appel au couple Streptavidine-biotine/anticorps secondaire biotinylé (Contet-Audonneau, 2005).

- ❖ **Protocole expérimental :** Avant d'appliquer le traitement d'immuno-réaction les échantillons doivent être passés par deux étapes :
 - ✓ Préparation des prélèvements par la technique histologique (voir la technique d'histologie jusqu'au séchage des lames sur une plaque chauffante).
 - ✓ Prétraitement des fragments.

Remarque : Les lames utilisées dans l'immunohistochimie sont des lames silanisées (chargées en molécules de silane qui assurent la bonne fixation des fragments sur les lames).

➤ **Prétraitement :**

Après la microtomie, on a obtenu des coupes fines de 3µm étalées sur des lames silanisées qui permettent l'adhérence du prélèvement car ces dernières subiront plusieurs traitements physiques, chimiques et thermiques, puis poser les lames dans un panier et les incubées pendant une nuit dans l'étuve à 55°C.

Retirer le panier de l'étuve et le faire passer dans 04 bains de Xylène pour le déparaffinage pendant 5 minutes pour chacun.

Concernant les lames de la P53 et Ki-67 il faut les passer dans un bain Marie qui a un PH=7 et une température de 95°C pendant 40 minutes à fin de démasquer les sites antigéniques.

Ensuit faire passé toutes les lames dans 04 bains d'alcool d'un ordre croissant pour la réhydratation pendant 5 minutes pour chacun. Puis rincer le panier à l'eau distillée pour l'éclaircissement et l'élimination de l'excès d'alcool.

Après le rinçage on dépose les lames sur un plateau humidifié, après les avoir sécher à l'aide d'un papier absorbant puis limiter la zone de l'échantillon pour ne pas gaspiller l'anticorps en utilisant le dacopen. Ensuite pour une bonne fixation des sites endogènes on utilise l'eau oxygénée (Peroxide Block) pendant 10 minutes puis rinçage à l'eau distillée.

➤ **Immuno-réaction :**

Déposer quelques gouttes de l'anticorps primaire [Monoclonal Mouse (Anti-ACTH, Anti-LH, Anti-FSH, Anti-TSH, Anti-GH, Anti-PRL) + Anti-body Diluent] sur la zone limitée sur les lames puis les incubées pendant une nuit dans le réfrigérateur en obscurité.

Le lendemain, après avoir retirer le plateau du réfrigérateur ,on remet les lames dans le panier et le faire passer dans 03 bains de solution tamponnée de lavage (PBS) et la laisser pendant 5 minutes dans le dernier bain de solution de lavage.

Après le rinçage, on remet les lames sur la plaque humide pour réaliser deux étapes importantes :

- ✓ **L'amplification :** Cette étape consiste à mettre l'anticorps secondaire (HRP Détection System-jaune-) pendant 10 minutes de temps en respectant la seule condition qui est gardé les lames en obscurité. Puis faire repasser les lames dans les 03 bains de la solution tamponnée de lavage PBS. Selon la marque utilisée Cell

marque l'anticorps secondaire se fait en deux temps pendant 10 minutes en obscurité.

- ✓ **La révélation :** Cette étape consiste à utiliser un révélateur nommé Diaminobenzidine (DAB) / Chromogène, pour préparer cela il faut réaliser une dilution qui est comme suit : 1ml de DAB + une goutte de chromogène. Mettre quelques gouttes de ce dernier sur notre échantillon, et le laisser réagir pendant 10 minutes dans un endroit obscur et pour s'assurer qu'une bonne réaction s'est présentée, une coloration marron apparaîtra et qui signifie la positivité du prélèvement. Ensuite passer au rinçage à l'eau distillée pour éliminer tout excès de DAB. Puis plonger les lames dans un bain de l'Hématoxyline Mayer pendant 30 secondes à 2 minutes, et en fin rincer les lames à l'eau courante pour éliminer l'excès du colorant Hématoxyline Mayer puis mettre ces lames dans un bain d'alcool de 90° pour que les lames seront séchées rapidement et seront prêtes pour le montage.
- **Montage :** C'est la fixation de la lamelle sur la lame colorée, en utilisant quelques gouttes de colle synthétique (EUKIT), ce qui confère une protection chimique, mécanique et physique et rend les lames prêtes à l'observation.

II.4.3- Les tests statistiques

Les différents tests statistiques effectués sont de type statistiques descriptives ; test de T ; coefficient de corrélation. La fréquence relative, la moyenne et l'écart type ont été calculés avec le logiciel Excel 2007.

II.4.3.1- Calcul des fréquences relatives :

La fréquence relative est calculée par la loi suivante :

$$f_i = \frac{n_i}{n} * 100$$

f_i : Fréquence relative exprimée en (%).

n_i : Somme des observations.

n : Nombre total de patients.

II.4.3.2-Calcul de la moyenne et de l'écart type :

A-La moyenne est calculée par la loi suivante :

$$\bar{x} = 1/n \sum_{i=1}^n x_i$$

$\bar{x}$: Valeurs numérique des observations.

n : Nombre total des patients

B-L'écart type est calculé par la loi suivante :

$$S_n = \sqrt{1/n \sum_{i=1}^n (X - \bar{X})^2}$$

S_n : Ecart type.

$\bar{X}$: Moyenne

La corrélation entre les différents paramètres est estimée grâce au coefficient de corrélation dont l'équation est la suivante :

$$r = \frac{cov(X,Y)}{\sigma_x \sigma_y}$$

Où : σ_x et σ_y représentent respectivement l'écart type de variable x et y .

Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel SPSS, afin de comparer les moyennes des taux hormonaux avant et après le traitement.

La différence entre deux moyennes comparées est systématiquement significative si la probabilité « p » est égale ou inférieure à 5% :

- $p > 0.05$: la différence entre les deux moyennes est non significative (NS).
- $p < 0.05$: la différence entre les deux moyennes est significative (S).
- $p < 0.01$: la différence entre les deux moyennes est très significative (TS).
- $p < 0.001$: la différence entre les deux moyennes est hautement significative (HS).

III.1-Etude rétrospective et prospective :

III.1.1- Description de la population :

III.1.1.1- Répartition selon l'année d'hospitalisation : Les résultats sont représentés dans le tableau XI (voir annexe 1) et la figure 17.

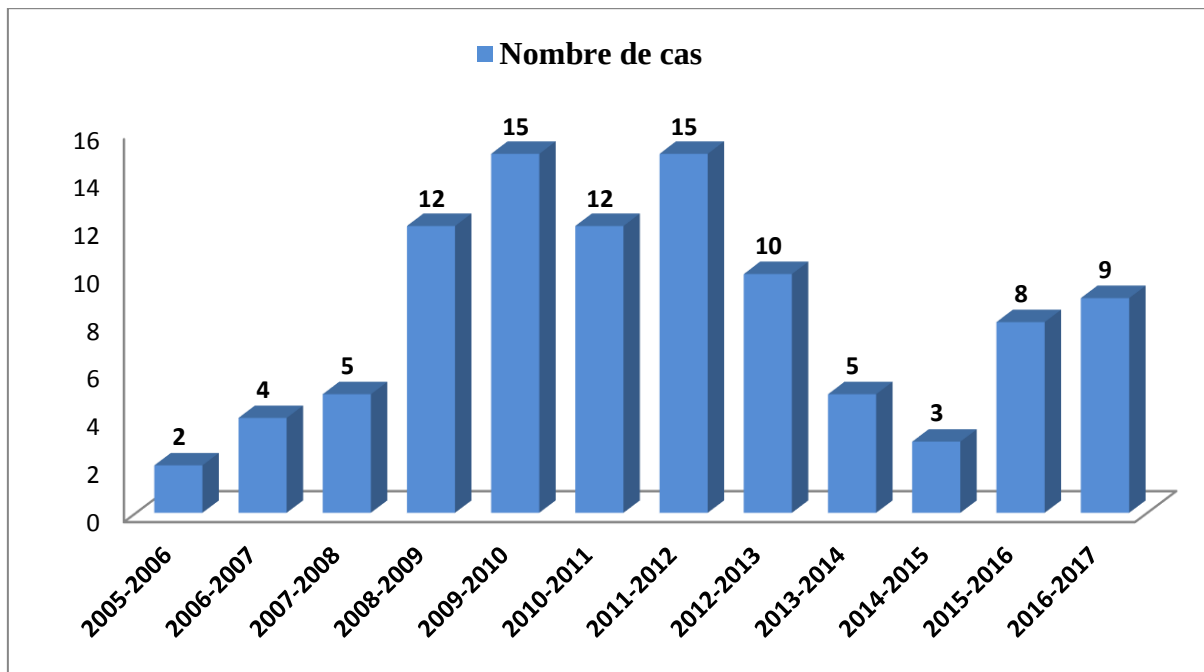


Figure 17 : Diagramme représentatif de la répartition des cas selon l'année d'hospitalisation.

Nous avons constaté que le plus grand nombre de cas d'hospitalisation pour le syndrome de Cushing est observé en [2009-2010] et en [2012-2013] avec 15 cas, alors qu'en [2005-2006] il y a eu le plus faible nombre de cas enregistré. On remarque aussi un nombre de cas égal entre [2008-2009] et [2010-2011] et entre [2007-2008] et [2012-2013].

Il est rapporté dans la littérature que cette pathologie est rare. En effet, l'étude de **Etxabe et Vazquez (1994)** et celle de **Lindholm, (2001)** menée au Danemark et en Espagne, a montré une incidence de la maladie de Cushing d'environ 2 cas par million d'individus par an et d'une prévalence d'environ 40 cas par million d'individus. Selon **Etxabe et Vazquez (1994)** ; **Bolland et collaborateurs (2011)**, le syndrome de Cushing endogène est une maladie rare dont l'incidence est très mal connue et a été estimée entre 1,8 et 2,5 cas par million et par an et sa prévalence est beaucoup plus élevée dans des populations à risque, comme les patients diabétiques obèses et/ou mal équilibrés. Selon **Legmann et collaborateurs (2003)**, leur incidence est de l'ordre de 10 cas par million et par an.

III.1.1.2- Répartition des patients selon les origines géographiques : Les résultats sont représentés dans le tableau XII (voir annexe 1) et la figure 18.

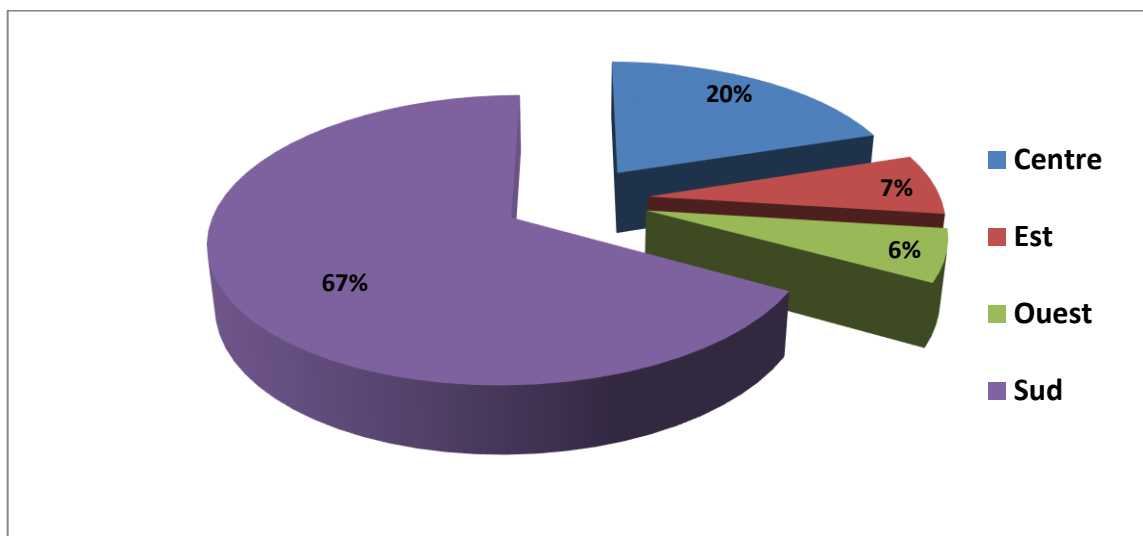


Figure 18: Diagramme représentatif de la répartition des patients selon les origines géographiques.

Nous avons remarqué que la répartition des origines géographiques des patients Algériens est composée de quatre origines distinctes, dont la plus dominante est celle du sud avec un pourcentage de 67% ça est peut-être du aux mariages consanguins connus dans cette région ainsi l'absence de structure suivis par le centre avec un pourcentage de 20% et les zones Est et Ouest qui ont un faible pourcentage 7% et 6% respectivement.

III.1.1.3- Répartition des patients selon le sexe : Les résultats sont représentés dans le tableau XIII (voir annexe 1) et la figure 19.

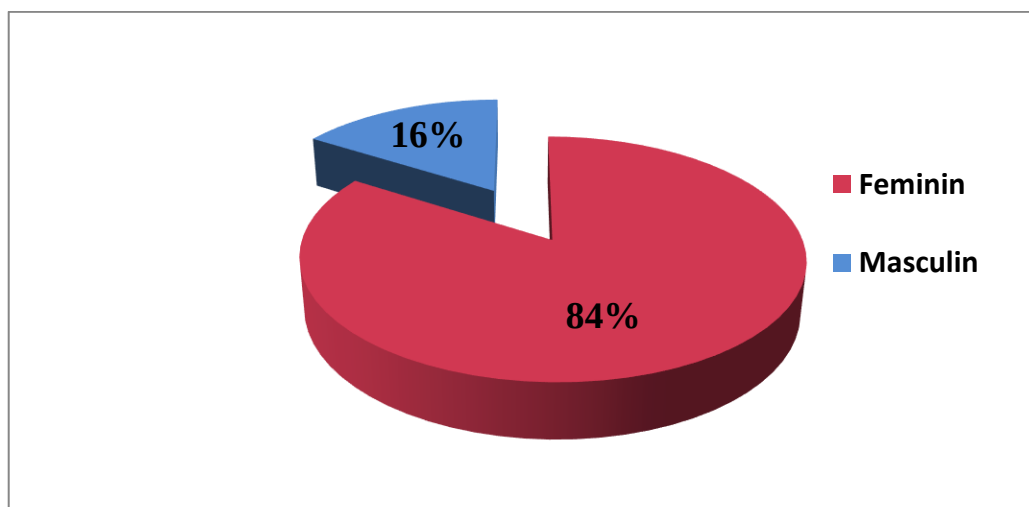


Figure 19: Diagramme représentatif de la répartition des patients selon le sexe.

On note une nette prédominance féminine (84 femmes / 16 hommes) avec un sexe ratio F/H de 5,25/1. Ces données sont en accord avec celles de la littérature, en effet, d'après **Etxabe et Vazquez (1994)**, le syndrome de Cushing survient préférentiellement chez la femme (sexe ratio F/H de 3/1 à 10/1), d'après **Bertagna et collaborateurs (1995)** ; **Girard et collaborateurs (1997)** ; d'après **Tabarin (2000)**, les adénomes à ACTH concernent 5 femmes pour un homme et en fin d'après **Lacroix et collaborateurs (2015)**, le syndrome de Cushing prédomine chez les femmes avec un rapport de 3:1 vis à vis des hommes.

III.1.1.4- Répartition des patients en fonction de l'âge du début de la maladie: Les résultats sont représentés dans le tableau XIV (voir annexe 1) et la figure 20.

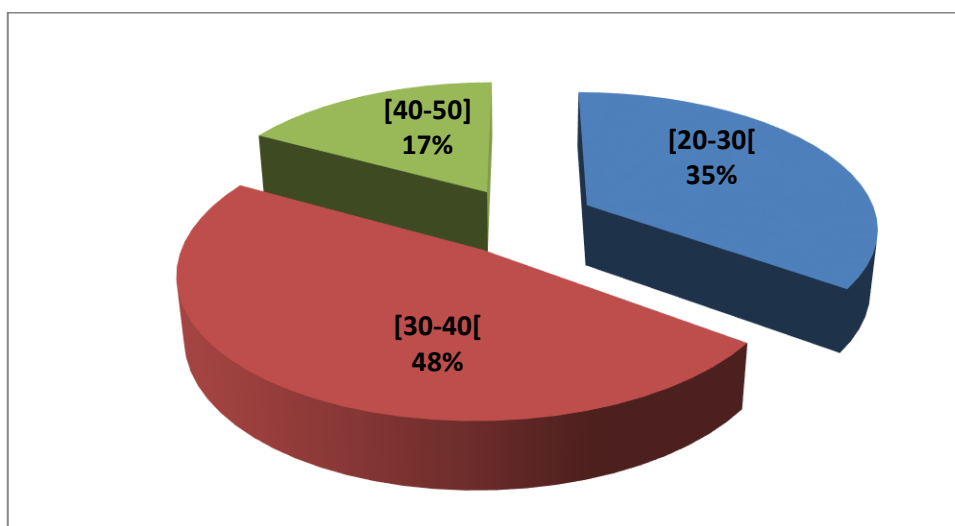


Figure 20: Diagramme représentatif de la répartition des patients en fonction de l'âge du début de la maladie.

L'âge moyen de nos patients est de 32,29 ans avec des extrêmes allant de 20 à 50 ans. Nous avons remarqué deux pics de fréquences : [20-30[ans et [30-40[ans avec un pourcentage de 35% et 48% respectivement. Alors que la tranche d'âge [40-50] ans représente seulement 17%. Nos résultats vont dans le même sens que la littérature. En effet, le syndrome de Cushing survient généralement entre 20 et 40 ans (**Valassi et Santos, 2011**), selon plusieurs d'autres auteurs, l'âge moyen de découverte est entre 30 à 40 ans (**Mongiat et al., 2004**) et d'après **Kadiri et collaborateurs (1994)**, la moyenne d'âge est de 31 ans.

III.1.1.5-Répartition des patients en fonction de l'âge du début de la maladie et du sexe : Les résultats sont représentés dans le tableau XV (voir annexe 1) et les figures 21 et 22.

❖ **Masculin :**

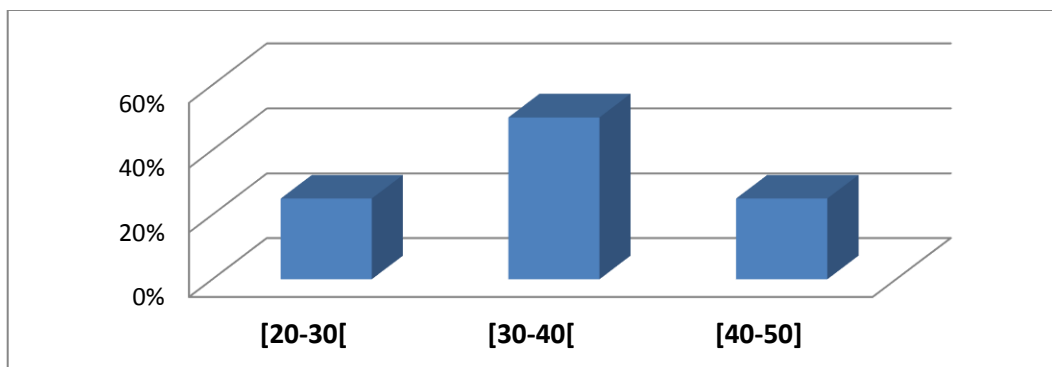


Figure 21: Diagramme représentatif de la répartition des patients en fonction de l'âge du début de la maladie du début de la maladie et du sexe.

Nous avons constaté que chez le sexe masculin la prédominance de la tranche d'âge [30-40[ans avec un taux de 50% suivit par les tranches d'âge [20-30[ans et [40 à 50] ans avec un pourcentage de 25% .Aucune étude semblable n'a été effectuée pour pouvoir comparer nos résultats.

Féminin :

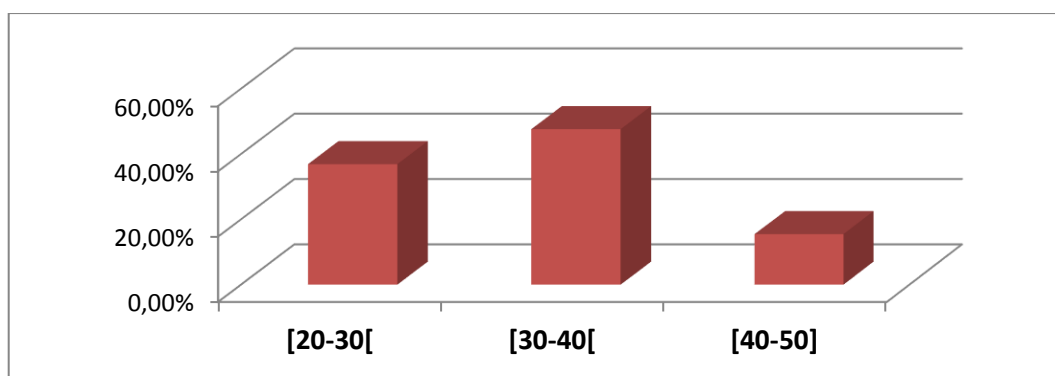


Figure 22: Diagramme représentatif de la répartition des patientes en fonction de l'âge du début du la maladie et du sexe.

Nous avons constaté que chez le sexe féminin la prédominance de la tranche d'âge [30-40[ans avec un pourcentage de 47.61% suivit par la tranche d'âge [20-30[ans avec un taux de 36,90% et nous avons recensé seulement 15.47% de patientes ayant une tranche d'âge [40-50] ans.

En effet, selon **Valassi et Santos (2011)**, le syndrome de Cushing survient préférentiellement chez la femme entre 20 et 40 ans,

III.1.1.6- Répartition de la prévalence relative des étiologies du syndrome de Cushing : Les résultats sont représentés dans le tableau XVI (voir annexe 1) et la figure 23.

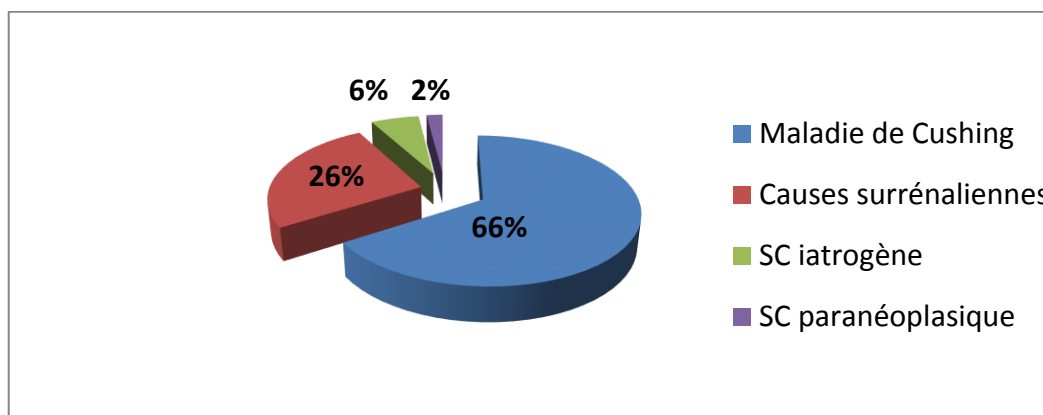


Figure 23: Diagramme représentatif de la répartition de la prévalence relative des étiologies du syndrome de Cushing.

La maladie de Cushing est l'étiologie la plus fréquente avec un pourcentage de 66%, les causes surrénaliennes surviennent en deuxième lieu avec un pourcentage de 26%, ensuite les causes iatrogène et paranéoplasique qui représentent 6% et 2% respectivement. En effet, selon **Bremont** et collaborateurs (1996), un adénome hypophysaire corticotrope est responsable de la maladie de Cushing dans 68% des cas. Selon **Lacroix** et collaborateurs (2015), l'ACTH-dépendantes représentent 75% dont la maladie de Cushing représente 65% et la production ectopique d'ACTH 10% ACTH-indépendantes dont les adénomes surrénaliens, carcinomes, hyperplasie représentent 25%.

III.1.1.7- Répartition de la prévalence relative des étiologies et du sexe du syndrome de Cushing : Les résultats sont représentés dans le tableau XVII (voir annexe 1) et la figure 24.

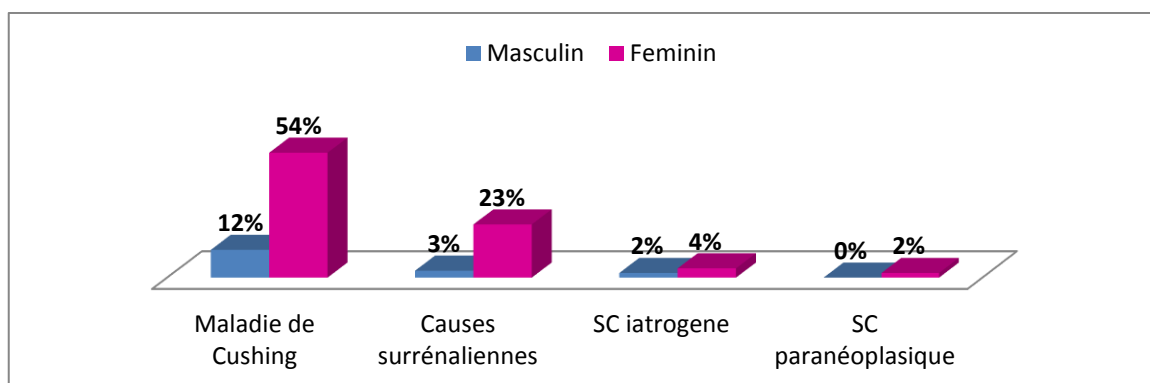


Figure 24: Diagramme représentatif de la prévalence relative des étiologies et du sexe du syndrome de Cushing.

Nous avons constaté la présence majoritaire des femmes entre toutes les étiologies du syndrome de Cushing. Ceci est corroboré par les données de la littérature. En effet, selon **Chapuis et Derome (1994)** ; **Bremont et Luton (1998)**; **Piex (1991)**, ont trouvé qu'il existe une nette prépondérance féminine (3 à 4 pour 1) pour les syndromes de Cushing. Selon **Etxabe et Vazquez (1994)**, la maladie de Cushing survient préférentiellement chez la femme (sexe ratio F/H de 3/1 à 10/1). La prédominance féminine dans le syndrome de Cushing quelle que soit son étiologie est retrouvée dans différentes séries de la littérature (**Tabarin et al., 2006** ; **Boscaro et al., 2001** ; **Shibli-Rahhal et al., 2006**).

III.1.1.8- Répartition des patients selon la localisation de l'adénome: Les résultats sont représentés dans le tableau XVIII (voir annexe 1) et la figure 25.

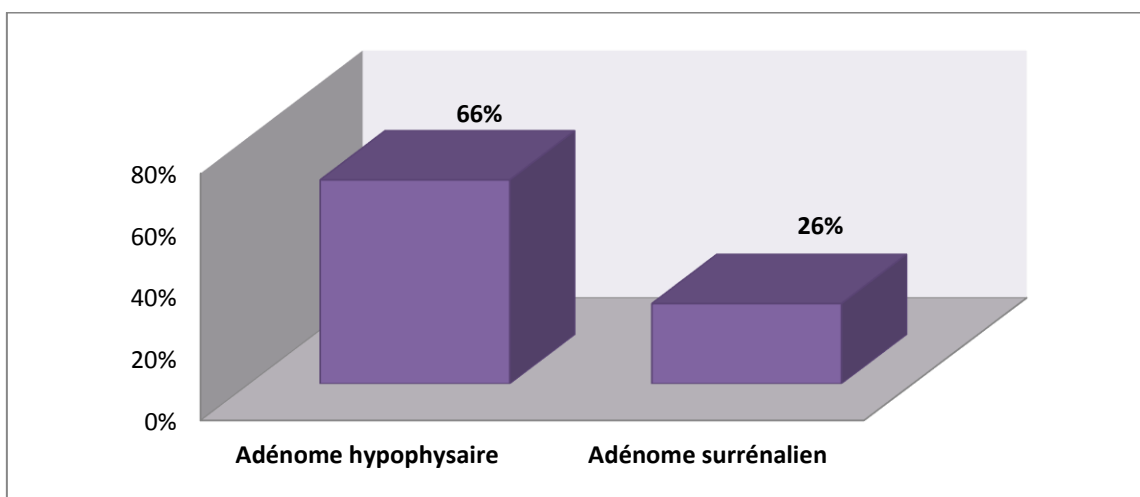


Figure 25: Diagramme représentatif de la répartition des patients selon la localisation de l'adénome.

Nous avons constaté la présence majoritaire des adénomes hypophysaires chez les deux sexes. En effet, selon **Etxabe et Vazquez (1994)**, la maladie de Cushing est la plus fréquente (65-70%) des causes endogènes du syndrome de Cushing de l'adulte.

III.1.1.9- Répartition des patients selon l'âge du début de la maladie et la localisation de l'adénome : Les résultats sont représentés dans le tableau XIX (voir annexe 1) et la figure 26.

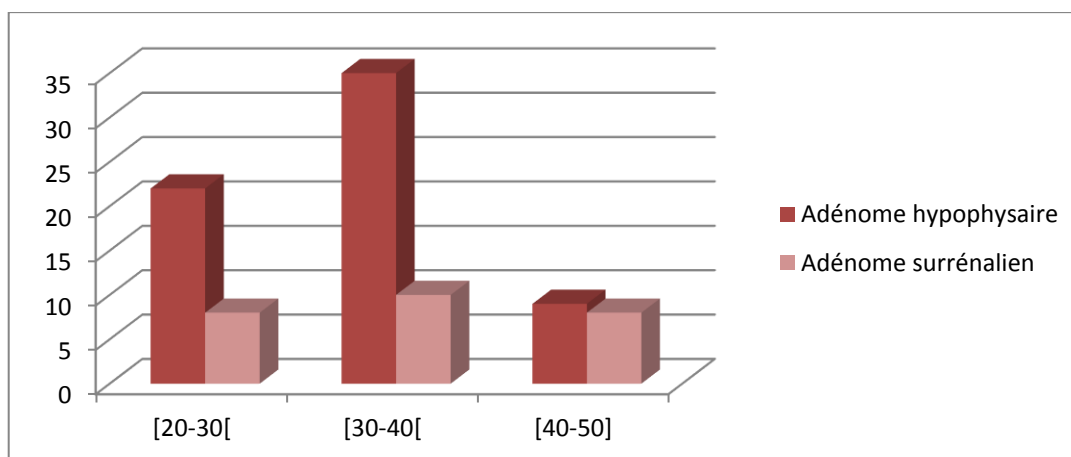


Figure 26: Diagramme représentatif de la répartition des patients selon l'âge du début de la maladie et la localisation de l'adénome.

Nous avons constaté la présence majoritaire des adénomes hypophysaires chez toutes les tranches d'âges. En effet, selon **Etxabe et Vazquez (1994)**, la maladie de Cushing est la plus fréquente (65-70%) des causes endogènes du syndrome de Cushing de l'adulte.

III.1.1.10- Répartition des patients selon l'âge du début de la maladie, le sexe et la localisation de l'adénome : Les résultats sont représentés dans le tableau XX (voir annexe 1) et les figures 27 et 28.

❖ **Féminin :**

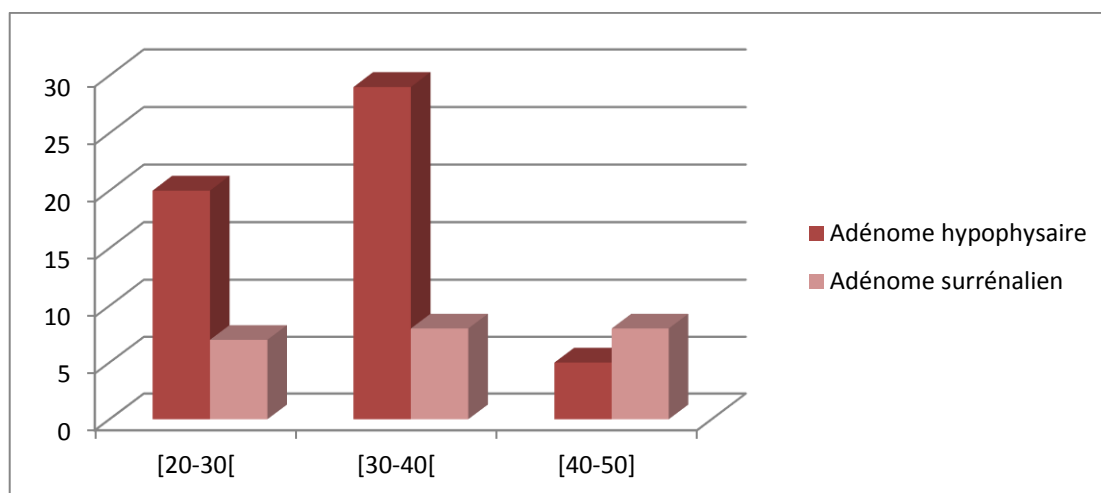


Figure 27 : Diagramme représentatif de la répartition des patientes selon l'âge du début de la maladie et la localisation de l'adénome.

Chez le sexe féminin nous avons constaté que les adénomes hypophysaires sont majoritaires chez des femmes de tranches d'âge [20-30[ans et [30-40[ans par contre on remarque une prédominance des adénomes surrénaliens dans la dernière tranche d'âge [40-50] ans.

La maladie de Cushing survient préférentiellement chez la femme entre 20 et 40 ans (**Valassi et Santos, 2011**). Pour les adénomes corticotropes l'âge moyen des patients concernés se situe entre 25 et 45 ans. (**Tabarin, 2000**). Certaines études ont démontré que la prévalence des tumeurs surrénaliennes est généralement entre 40 et 60 ans (**Else et al., 2014**).

❖ **Masculin :**

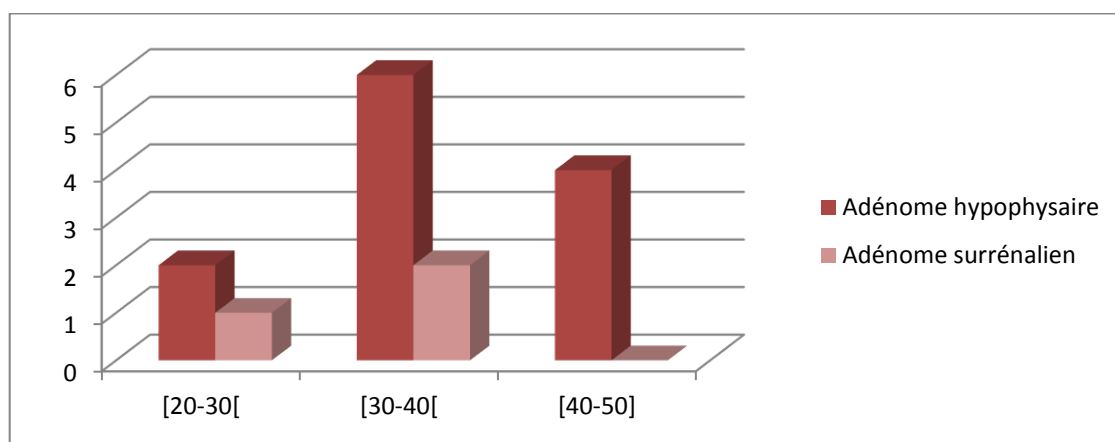


Figure 28: Diagramme représentatif de la répartition des patients selon la tranche d'âge du début de la maladie et la localisation de l'adénome.

Chez le sexe masculin nous avons constaté une prédominance des adénomes hypophysaires dans toutes les tranches d'âge. Aucune étude semblable n'a été effectuée pour pouvoir comparer nos résultats. Aucune étude semblable n'a été effectuée pour pouvoir comparer nos résultats.

III.1.1.11- Répartition des adénomes hypophysaires en fonction du volume : Les résultats sont représentés dans le tableau XXI (voir annexe 1) et la figure 29.

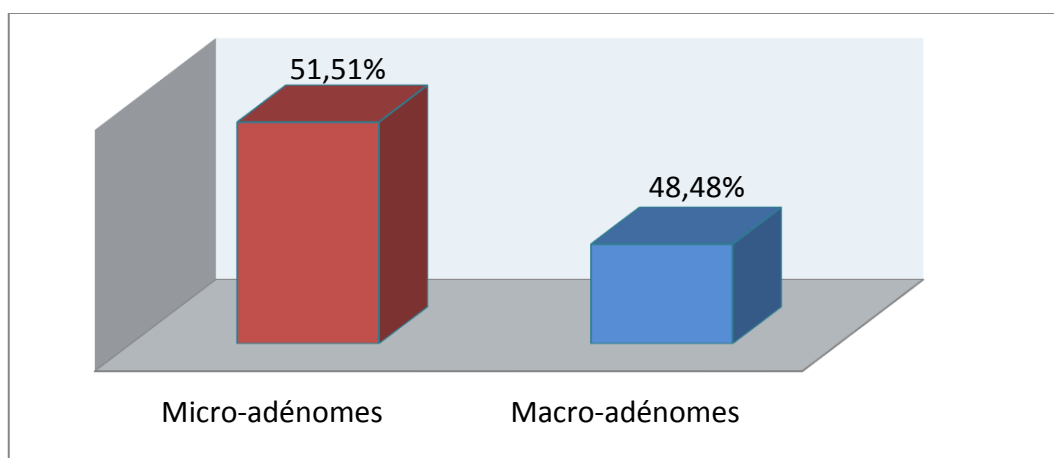


Figure 29: Diagramme représentatif de la répartition des adénomes hypophysaires en fonction du volume.

Nous avons constaté une présence majoritaire des micro-adénomes hypophysaires avec un pourcentage de 51.51% contrairement aux macro-adénomes qui représentent 48,48%. En effet, d'après **Haouata (2011)**, a trouvé que l'IRM hypophysaire a montré un aspect de micro-adénome dans 59% des cas et un macro-adénome ou une lésion atypique dans 41% des cas. A contrario, selon Les **Linglart et Visot (2002)** les macro-adénomes sont rares.

III.1.1.12- Répartition des adénomes hypophysaires en fonction du volume et du sexe : Les résultats sont représentés dans le tableau XXII (voir annexe 1) et la figure 30.

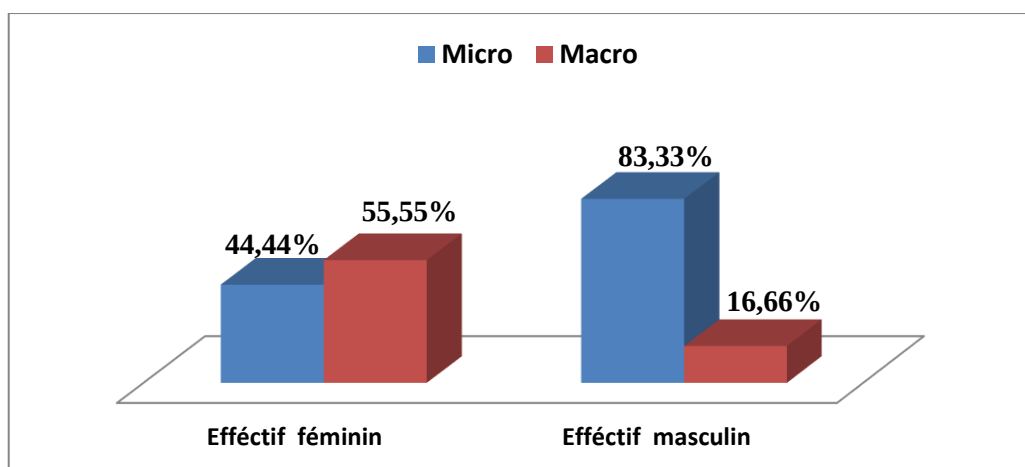


Figure 30: Diagramme représentatif de la répartition des adénomes hypophysaires en fonction du volume et du sexe.

Nous avons constaté la prédominance des macro-adénomes chez les femmes avec un pourcentage de 55,55% par rapport au pourcentage de 44,44% pour les micro-adénomes contrairement à la littérature, ça est peut-être expliqué par le biais de recrutement. Tandis que chez les hommes on remarque une présence majoritaire des micro-adénomes avec un pourcentage de 83,3% devant un faible pourcentage des macro-adénomes qui est de 16,66%. Aucune étude semblable n'a été effectuée pour pouvoir comparer nos résultats.

III.1.1.14- Répartition des patients selon localisation de la tumeur surrénalienne : Les résultats sont représentés dans le tableau XXIII (voir annexe 1) et la figure 31.

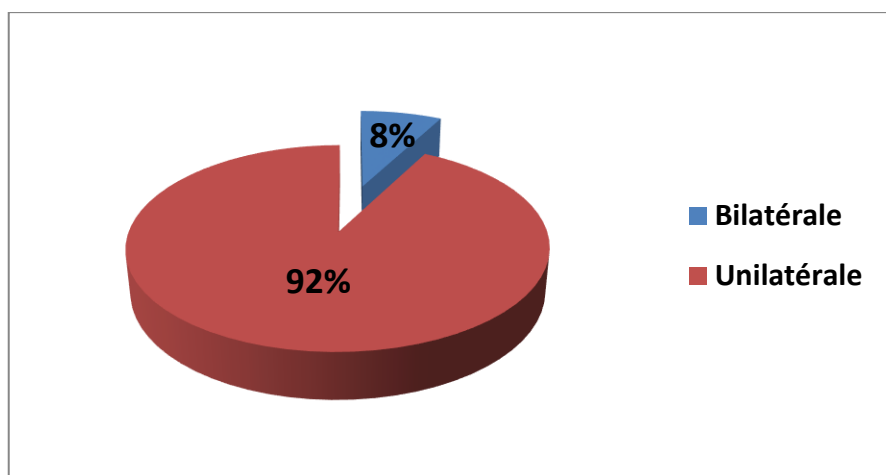


Figure 31 : Diagramme représentatif de la répartition des cas selon la localisation de la tumeur surrénalienne.

Nous avons mentionné que la localisation unilatérale est la plus prédominante avec 92% des cas par contre la localisation bilatérale représente seulement 8% des cas. Nos résultats sont en accord avec celle de la littérature. En effet, dans la série de l'AFCE la localisation unilatérale prédominante retrouvée dans 90,5% des cas et bilatérale dans 9,5% des cas. En effet, selon **Cherki** et collaborateurs (2003), le caractère unilatéral est également prédominant avec 94% des cas, bilatéral dans 6% des cas.

III.1.2- Paramètres cliniques :

III.1.2.1- Répartition des patients selon les motifs de consultation : Les résultats sont représentés dans le tableau XXIV et XXV (voir annexe 1) et les figures 32 et 33.

➤ Féminin :

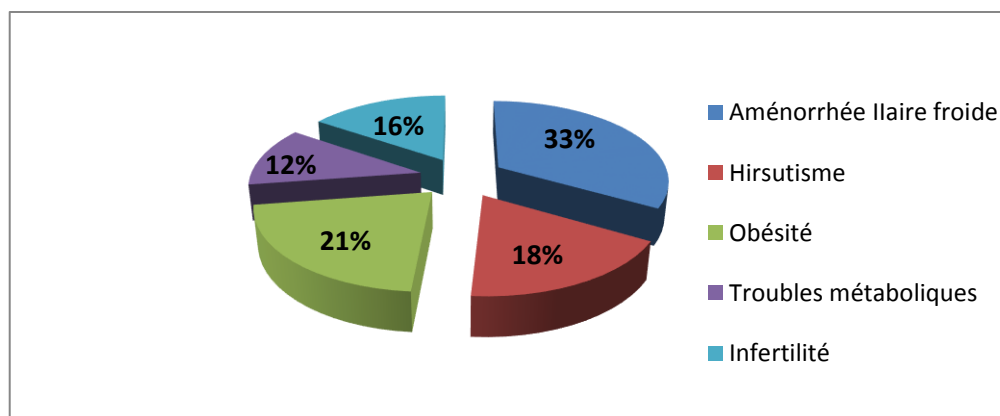


Figure 32: Diagramme représentatif de la répartition des patientes selon les motifs de consultation.

Nous avons mentionné que l'aménorrhée II^{aire} froide est le motif de consultation le plus fréquent avec un pourcentage de 33% tandis que l'obésité prend le deuxième lieu avec un pourcentage de 21%, alors que les motifs de consultation les moins fréquents sont : l'hirsutisme, l'infertilité et les troubles métaboliques qui représentent les pourcentages suivants respectivement 18%, 16% et 12%. Aucune étude semblable n'a été effectuée pour pouvoir comparer nos résultats. Aucune étude semblable n'a été effectuée pour pouvoir comparer nos résultats.

❖ **Masculin :**

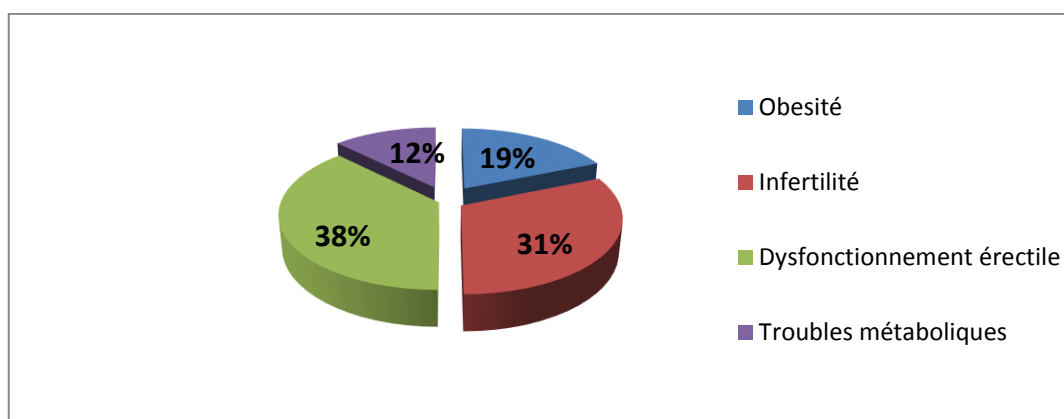


Figure 33 : Diagramme représentatif de la répartition des patients selon les motifs de consultation.

Nous avons remarqué que le motif de consultation chez le sexe masculin le plus fréquent est celui de dysfonctionnements érectiles avec un pourcentage de 37%, suivis par l'infertilité avec un pourcentage de 31%. En suite on a enregistré que l'obésité et les troubles métaboliques qui représentent 19% et 13% respectivement. Aucune étude semblable n'a été effectuée pour pouvoir comparer nos résultats.

III.1.2.2- Répartition des patients selon les signes cliniques: Les résultats sont représentés dans le tableau XXVI (voir annexe 1) et la figure 34.

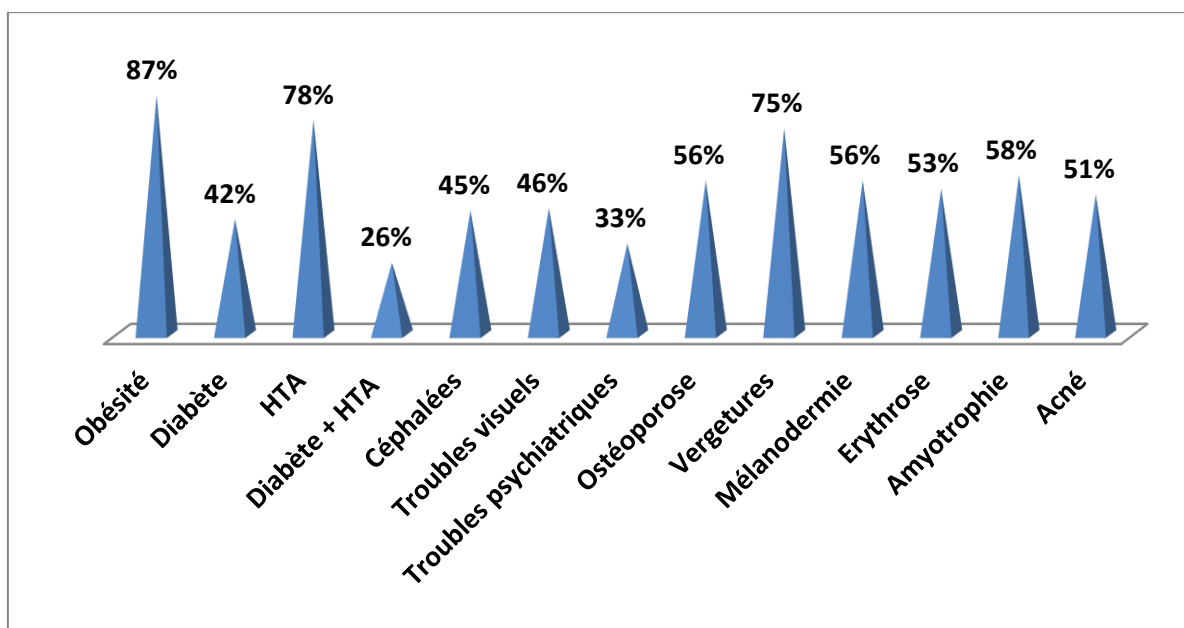


Figure 34: Diagramme représentatif de la répartition des patients selon les signes cliniques.

Nous avons constaté que les symptômes varient d'une façon étonnante puisque le pourcentage le plus élevé est pour les paramètres les plus abondants et qui sont comme suit : obésité, HTA et vergetures (87%, 78%, 75% respectivement).

Tandis que pour les paramètres les moins dominants: acné, amyotrophie, érythrose, mélanodermie, ostéoporose, diabète, troubles visuels et céphalées. En final les paramètres qui présente le pourcentage le plus faible cela signifie les peu dominants sont : Troubles psychiatriques et (Diabète +HTA).

Ces différents signes sont cités dans la littérature. En effet, selon **Newell-Price** et collaborateurs (2006), la prise de poids constitue la principale circonstance de diagnostic du syndrome de Cushing, retrouvée dans 92% selon **Shibli-Rahhal** et collaborateurs (2006), elle est considérée le signe le plus fréquent d'hypercorticisme. L'obésité est présente dans 90% des cas de syndrome de Cushing (**Newell-Price et al., 2006; Boscaro et al., 2001**).

Le cortisol favorise l'insulinorésistance, augmente la néogluco- genèse et inhibe le captage du glucose par les tissus périphériques. Un diabète est retrouvé dans les séries les plus récentes chez 20 à près de 50 % des patients et des troubles de la tolérance glucidique dans 9 à 65 % des cas (**Giordano et al., 2011; Alexandraki et al., 2011; Faggiano et al., 2003; Mancini et al., 2004**).

L'hypertension artérielle est présentée chez la majorité des patients, avec une prévalence autour de 70% des cas de syndrome de Cushing quelle que soit son étiologie,

elle est en règle générale modérée, plus rarement, elle peut être sévère, responsable d'une insuffisance cardiaque **(De Matos et al., 2006 ; Newell-Price et al., 2006)**.

Le syndrome tumoral endocrânien (céphalées + troubles visuels) retrouvé dans 52% **(Slaoui et Marouane, 2003)** et dans 23,8% **(Slaoui, Marouane, 2003 ; Selvais et al., 1997)**. Il constitue une complication grave des tumeurs hypophysaires par la menace neurologique et ophtalmologique qu'il engendre. Il se manifeste par des céphalées avec des troubles visuels. Sa fréquence est variable ; selon la littérature, ils sont présents dans 10 à 50% des cas de maladie de Cushing en effet, des céphalées isolées ont été retrouvées dans 48,4% des cas de maladie de Cushing prouvée chirurgicalement **(Reitmeyer et al., 2002)**.

Le volume de l'adénome hypophysaire, a son importance, la zone au pourtour de l'hypophyse est très exiguë, toute modification de volume de celle-ci entraînant une compression des structures aux alentours. Si la taille de l'adénome est importante, on peut voir apparaître de nombreux maux de tête et des troubles de la vision **(Melmed, 2006)**.

L'érythrose faciale est fréquente et évocatrice du syndrome de Cushing, retrouvée dans 80% des cas **(Boscaro et al., 2001)**. Concernant deux études faites sur la maladie de Cushing, elle est présente dans 52,3% **(Slaoui et Marouane, 2003 ; Selvais et al., 1997)**. Et chez 86% des patients **(Slaoui et al., 1999)**. Le syndrome de Cushing par adénome cortico-surrénalien rapporte ce signe dans 70% des cas de tumeurs surrénaliennes **(Slaoui, Marouane, 2003 ; Chalendar et Tourniaire, 1998)**.

Les vergetures : leur prévalence dans le syndrome de Cushing est autour de 70% quelle que soit son étiologie **(Slaoui et Marouane, 2003)**. Elles ont concerné 68% des cas de maladie de Cushing **(Slaoui et Marouane, 2003 ; Selvais et al., 1997)**, et entre 40% à 50% des cas des adénomes surrénaliens **(Slaoui et Marouane, 2003)**.

Amyotrophie : sa prévalence dans le syndrome de Cushing est de 35 à 65% **(Shibli-Rahhal et al., 2006 ; Slaoui et Marouane, 2003)**. On trouve une amyotrophie dans 64% des cas de syndrome de Cushing **(Boscaro et al., 2001)**. Et une prévalence de 61,9% chez les patients présentant une maladie de Cushing. **(Slaoui et Marouane, 2003)**.

L'ostéoporose selon la littérature est présente chez la majorité des patients, avec une prévalence autour de 50% des cas de syndrome de Cushing quelle que soit son étiologie **(Slaoui et Marouane, 2003 ; Newell-Price et al., 2006)**.

Au cours du syndrome de Cushing, plusieurs études ont récemment confirmé des données déjà anciennes, montrant la grande fréquence des troubles psychiques au cours des hypercorticismes. Les chiffres varient de 30 à 50% **(Nieman et Ilias, 2005)**.

III.1.2.3- Répartition des signes cliniques chez les femmes : Les résultats sont représentés dans le tableau XXVII (voir annexe 1) et la figure 35.

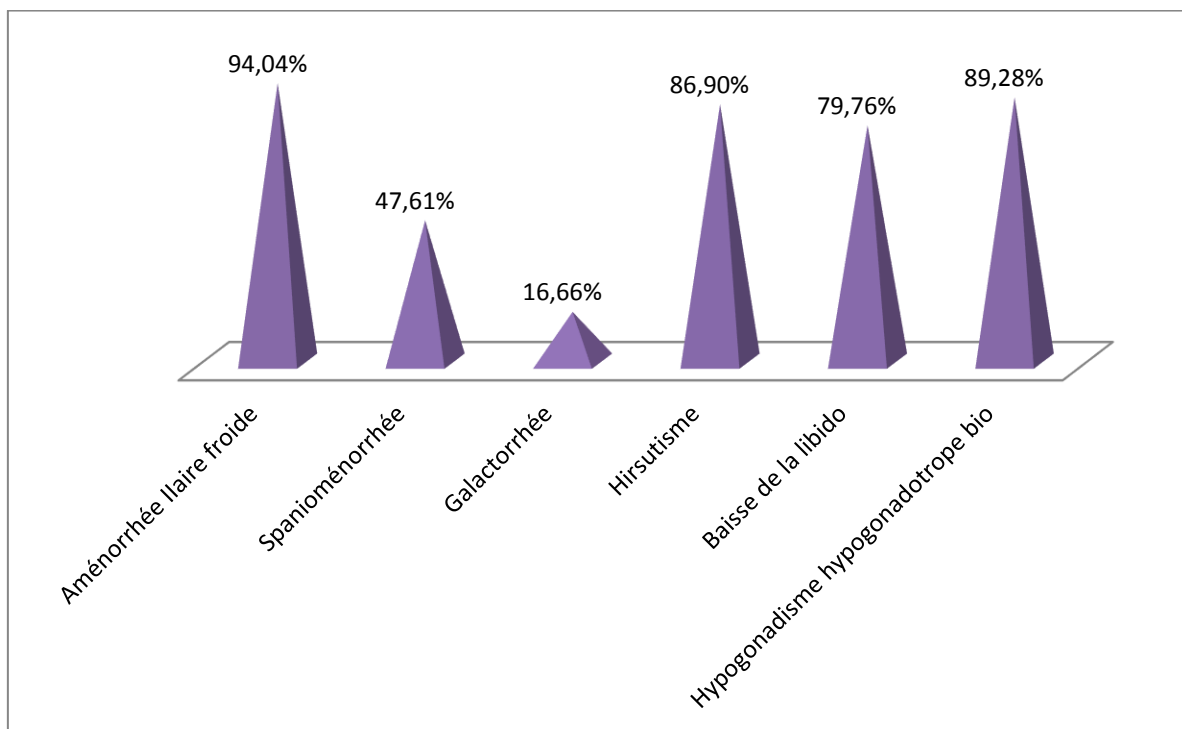


Figure 35: Diagramme représentatif de la répartition des signes cliniques chez les femmes.

Nous avons remarqué que les signes cliniques chez les femmes sont spécifiques à elles avec des pourcentages significatifs parlant en premier lieu sur les signes les plus fréquenté qui sont : Aménorrhée II^{aire} froide, hypogonadisme hypogonadotrope biologique ainsi que l'hirsutisme. Tandis pour les autres signes sont des signes moins fréquents qui sont comme suit : Baisse de la libido, spanioménorrhée et galactorrhée. Notre étude est renforcée par celles de la littérature en effet, selon **Lado-Abeal** et collaborateurs (1998), ont trouvé que dans le syndrome de Cushing, 80 % ont des troubles du cycle, dont un tiers des femmes une spanioménorrhée et un tiers une aménorrhée

Selon **Louiset** et collaborateurs (2013), ont trouvé que l'hypercorticisme peut induire un hypogonadisme hypo gonadotrope ou un syndrome des ovaires poly kystiques responsables d'infertilité, d'une aménorrhée secondaire (80%) chez la femme et d'une baisse de la libido (90%)

Selon **Mongit-Artus** et collaborateurs (2004), l'hypercorticisme est responsable d'une suppression de la fonction gonadotrope chez la femme avec oligoaménorrhée et troubles de l'ovulation. Selon la littérature, ces troubles sont présents avec la même fréquence dans toutes les étiologies du syndrome de Cushing, ils sont de l'ordre de 70 à 80% il s'agit de troubles menstruels à type d'oligospanioménorrhée ou d'aménorrhée surtout

Selon **Newell-Price** et collaborateurs (2006), ont trouvé une diminution de la libido à 90% et des règles irrégulières à 80% des cas. Selon **Tabarin (2000)**, a trouvé une spanioménorrhée, aménorrhée secondaire et infertilité chez la femme (50-70 %).

L'hirsutisme a une prévalence majeure de l'ordre de 50 à 90% avec une légère prédominance dans les tumeurs surrénaliennes (**Nieman et Ilias, 2005**).

III.1.2.4- Répartition des Signes cliniques chez les hommes : Les résultats sont représentés dans le tableau XXVIII (voir annexe 1) et la figure 36.

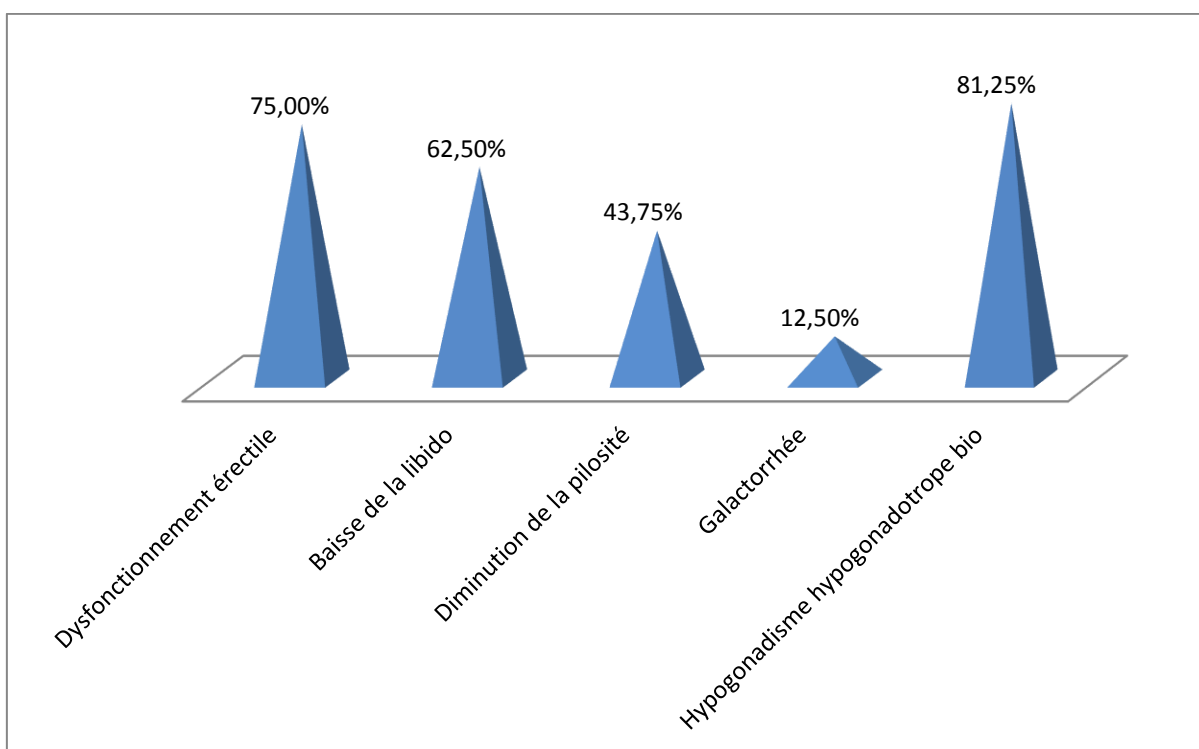


Figure 36: Diagramme représentatif de la répartition des signes cliniques chez les hommes.

Nous avons observé que chez le sexe masculin les signes les plus fréquents sont hypogonadisme hypogonadotrope biologique et dysfonctionnement érectile qui représente un pourcentage de 81,25% et 75% respectivement, en second lieu on mentionne une baisse de la libido, diminution de la pilosité et une galactorrhée qui représentent respectivement les pourcentages suivants : 62.50%, 43.75% et 12.50%.

Chez l'homme, l'hypercorticisme est responsable d'un effondrement de la sécrétion de la testostérone non compensée par l'augmentation des androgènes surrénaliens, d'où la baisse de la libido, une dysfonction érectile voire l'atrophie testiculaire. (**Mongit-Artus et al., 2004**).

L'hypercorticisme peut induire un hypogonadisme hypo gonadotrope, d'une baisse de la libido (90%), d'une dysfonction érectile et d'une atrophie testiculaire chez l'homme (Louiset *et al.*, 2013).

Tabarin (2000), a trouvé une baisse de la libido, impuissance et régression testiculaire chez l'homme 50% à 75 % des cas.

III.1.2.5- Répartition des patients selon l'IMC (Kg/m²): Les résultats sont représentés dans le tableau XXX (voir annexe 1) et la figure 37.

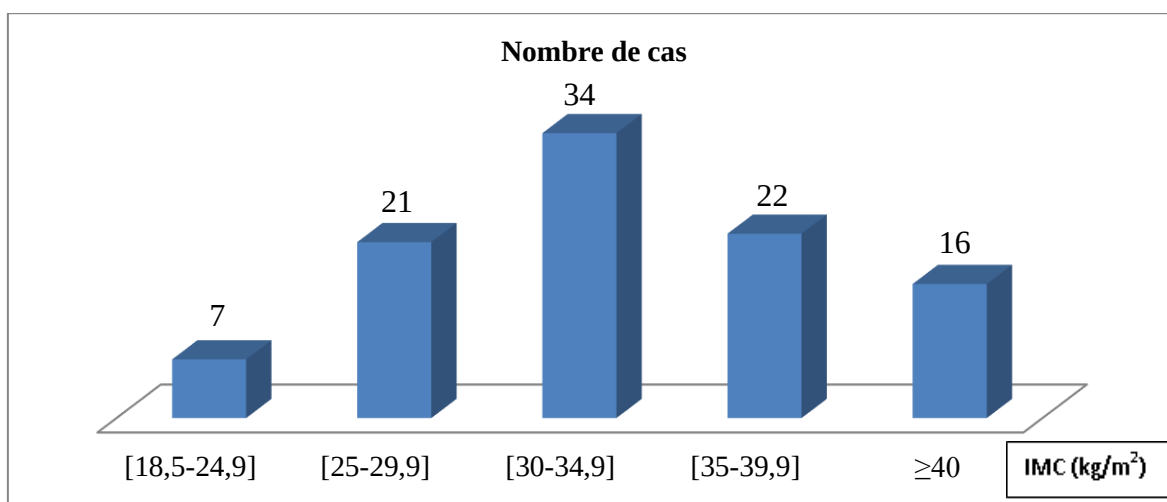


Figure 37: Diagramme représentatif de la répartition des patients selon l'IMC (Kg/m²).

L'IMC moyen a été de 33.89 kg/m² avec un maximum de 56.27 et un minimum de 21 kg/m². Le nombre de cas représentant un poids normal est de 7 cas et de 21 cas pour une obésité pondérale tandis que pour le nombre de cas représentant une obésité varie selon sa classification : obésité classe I : 34 cas, obésité classe II : 22cas, obésité classe III : 16 cas selon la classification de l'OMS (1998) (voir tableau XXIX annexe 1).

Selon Affes et collaborateurs (2016), ont trouvé que l'IMC moyen était de 31,2 kg/m² avec une obésité dans 52,4 %.

III.1.3-Paramètres paracliniques « Le bilan biologique » :

III.1.3.1- Corrélation entre les différents paramètres de dosages du cortisol et de l'ACTH en fonction de la taille des adénomes : Les sont représentés dans la figure 38.

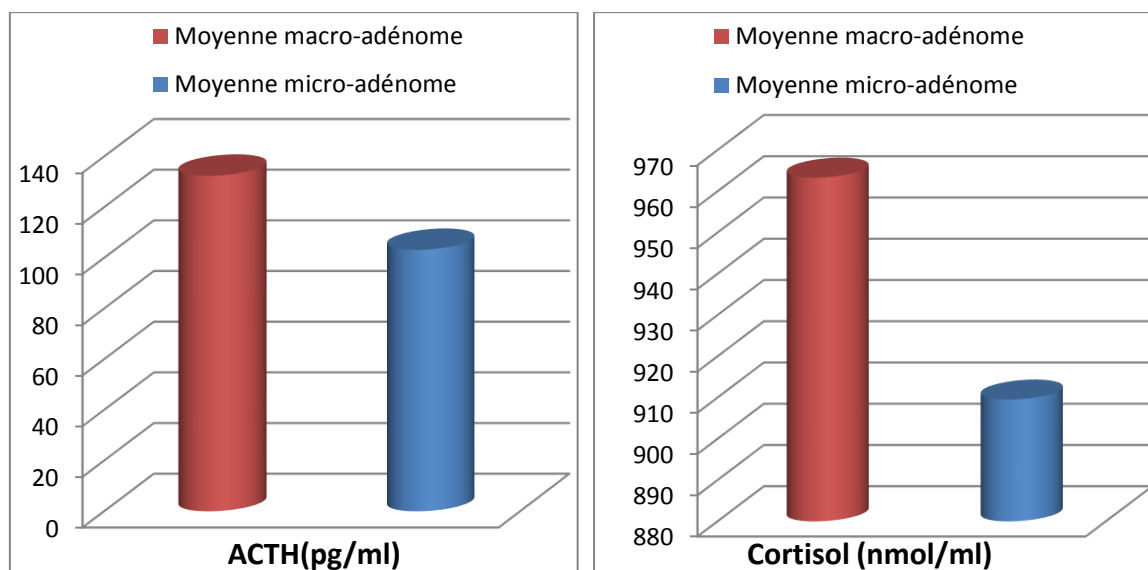


Figure 38: Diagramme représentatif des taux du cortisol et l'ACTH chez les patients en fonction de la taille des adénomes hypophysaires.

Nous remarquons que les taux hormonaux du cortisol et de l'ACTH chez les patients sont tous supérieurs aux normes, et encore plus élevés chez les macro-adénomes par rapport aux micro-adénomes indépendamment du sexe. Les deux dosages hormonaux vont dans le même sens (une hypersécrétion du cortisol accompagné d'un taux très élevé d'ACTH chez les deux sexes). Ces troubles des signes endocriniens très importants sont probablement dus à l'hypersécrétion pituitaire. Aussi, nous supposons que les macro-adénomes peuvent fournir un excès d'hormone très important par rapport aux micro-adénomes. Ces résultats supposent aussi que le taux d'hormone est corrélé à la taille de l'adénome.

Nos résultats sont renforcés par l'étude de **Haouata et collaborateurs (2011)** qui indiquent que la cortisolémie de base et celle après freination standard étaient également comparables entre les 2 groupes. La cortisolémie après freination forte était plus élevée dans le groupe [macroadénome] mais sans différence significative. L'ACTH moyenne était par contre significativement plus élevée dans le groupe [macroadénome] (154 pg/mL vs 93 pg/mL $p = 0,04$). Aucun facteur clinique ni biologique n'est prédictif de la taille de l'adénome corticotrope dans la maladie de Cushing. Une attention doit toujours être portée au taux d'ACTH qui peut orienter vers une certaine taille tumorale.

III.1.3.2- Corrélation entre les différents paramètres de dosages hormonaux en fonction de la taille des adénomes hypophysaire et du sexe : Les résultats des taux d'hormones en fonction de la taille de la tumeur selon le sexe sont représentés dans les figures 39 et 40.

➤ Masculin :

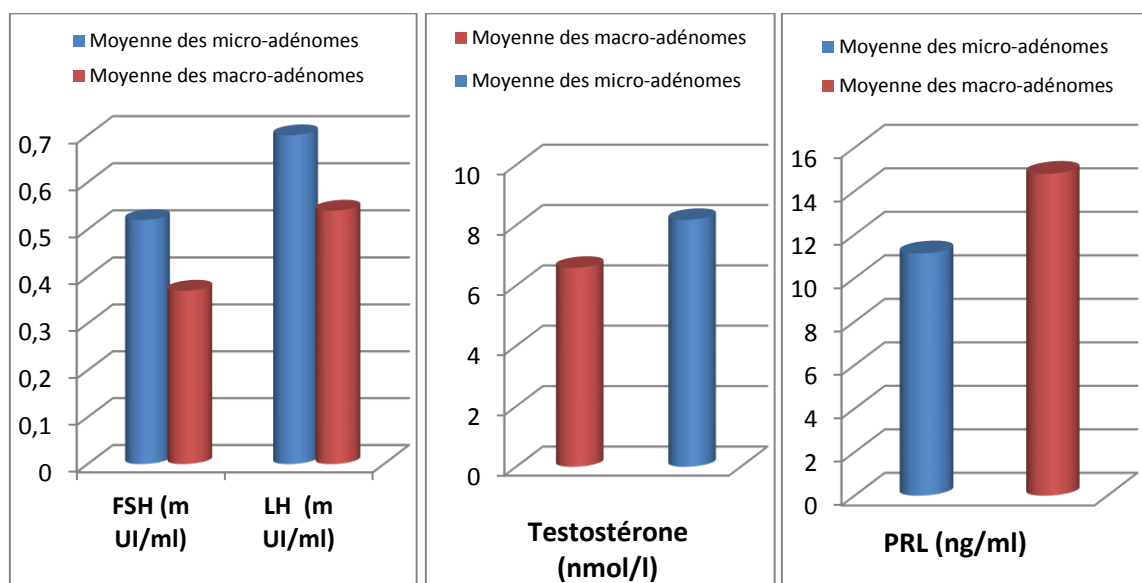


Figure 39 : Diagramme représentatif des taux du FSH, LH, la testostérone et la PRL chez les patients en fonction de la taille des adénomes hypophysaires.

La figure ci-dessus présente des taux bas de FSH, LH et la testostérone qui se trouvent inférieurs aux normes et encore plus bas chez les macro-adénomes par rapport aux micro-adénomes. Par contre la PRL est dans les normes et on remarque qu'elle est plus élevée chez les macro-adénomes par rapport aux micro-adénomes.

Selon **Lado-Abeal** et collaborateurs (1998), Chez l'homme, les deux niveaux d'atteinte fonctionnelle centrale et périphérique liés à l'excès de cortisol expliquent la diminution de la pulsatilité hypothalamique et le blocage de la synthèse de testostérone.

Le cortisol a un effet inhibiteur sur les structures centrales de l'axe gonadotrope se traduisant par un abaissement de la testostérone circulante associé à une faible réponse des gonadotrophines au LH-RH (**Raff et al., 1998**).

Une hyperprolactinémie modérée est retrouvée chez 25% des patients porteurs d'une maladie de Cushing probablement expliquée par la présence de cellules lactotropes (**Trainer et al., 1993**) ou liée au rôle antidopaminergique de la beta endorphine sécrétée par l'adénome qui agirait par une action paracrine sur l'hypophyse péritumorale. Dans le cas d'un macroadénome, cette hyperprolactinémie est expliquée par la compression de la tige pituitaire par l'adénome, levant l'inhibition de la sécrétion de prolactine par la dopamine (hyperprolactinémie de déconnexion) (**Brue et Delemer, 2007**).

❖ Féminin:

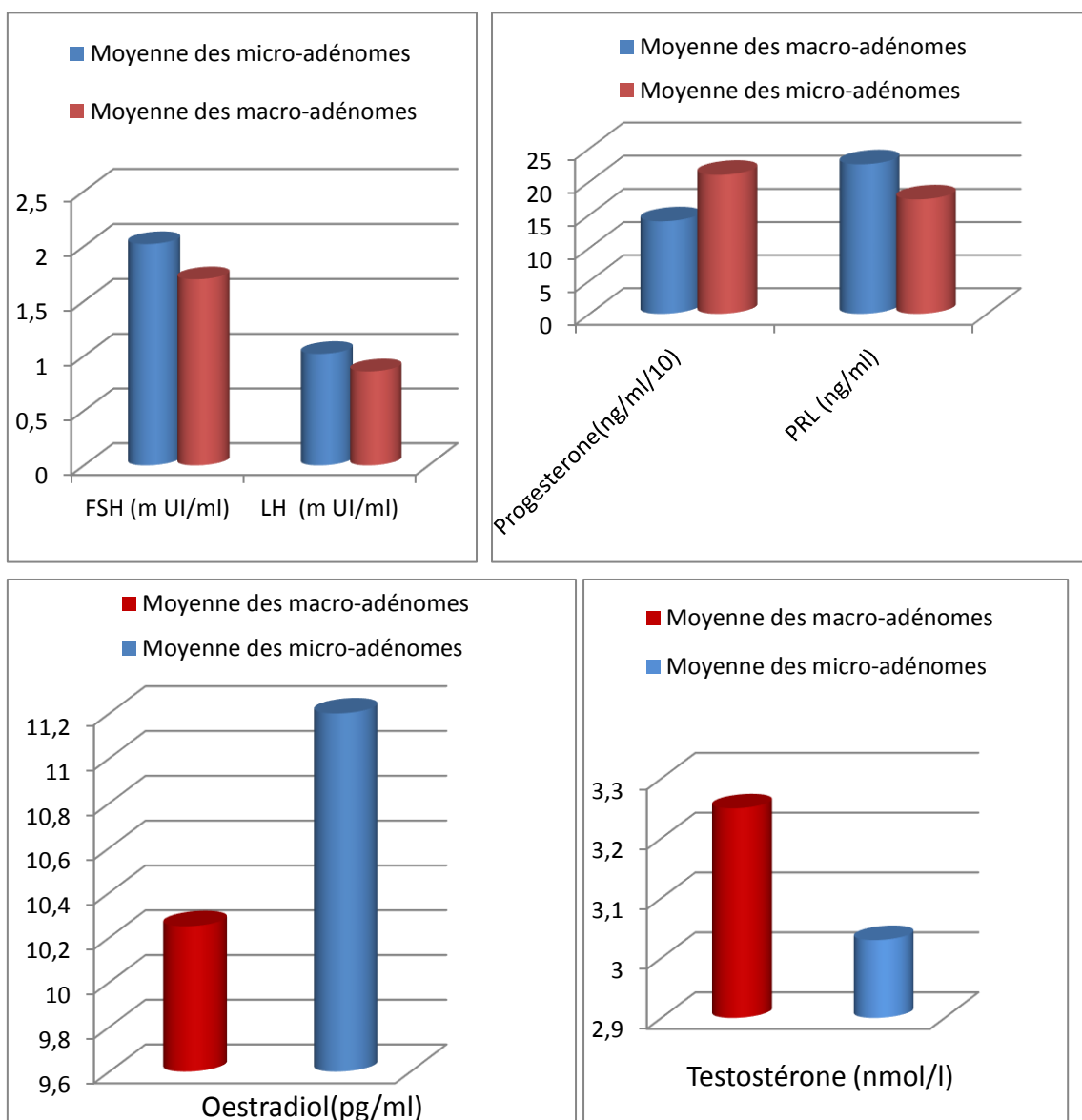


Figure 40: Diagramme représentatif des taux du FSH, LH, œstrogène, la progestérone, testostérone et la PRL chez les patientes en fonction de la taille des adénomes hypophysaires.

D'après le graphe ci-dessus, les valeurs de FSH, LH, œstrogène et la progestérone des patientes atteintes sont plus bas par rapport aux valeurs normales et encore plus bas chez les macro-adénomes que les micro-adénomes. Par contre on remarque que la testostérone et la PRL sont supérieures aux normes et encore plus élevées chez les macro-adénomes par rapport aux micro-adénomes.

Une hyperprolactinémie modérée est retrouvée chez 25% des patients porteurs d'une maladie de Cushing probablement expliquée par la présence de cellules lactotropes (Trainer et al., 1993) ou liée au rôle antidopaminergique de la beta endorphine sécrétée

par l'adénome qui agirait par une action paracrine sur l'hypophyse péritumorale. Dans le cas d'un macroadénome, cette hyperprolactinémie est expliquée par la compression de la tige pituitaire par l'adénome, levant l'inhibition de la sécrétion de prolactine par la dopamine (hyperprolactinémie de déconnexion) (**Brue et Delemer, 2007**).

L'hyperprolactinémie entraîne une perturbation du fonctionnement de l'axe hypophyso-gonadique tant par une action centrale en réduisant la pulsatilité sécrétoire GnRH (**Sauder et al., 1984**) que par l'induction d'un état d'hypo-œstrogénie au niveau ovarien (**Demura et al., 1982**).

En effet, le cortisol en excès entraîne une inhibition de la sécrétion des gonadotrophines au niveau hypothalamique. Il existe des récepteurs du cortisol sur les neurones sécrétant la GnRH. Il est possible que la stéroïdogénèse ovarienne soit également bloquée par l'excès de cortisol car des récepteurs du cortisol ont été observés sur les cellules de granulosa (**Lado-Abeal et al., 1998**).

III.1.3.3- Corrélation entre les différents paramètres de dosages hormonaux en fonction de la taille des adénomes hypophysaire: Les résultats sont représentés dans la figure 41 :

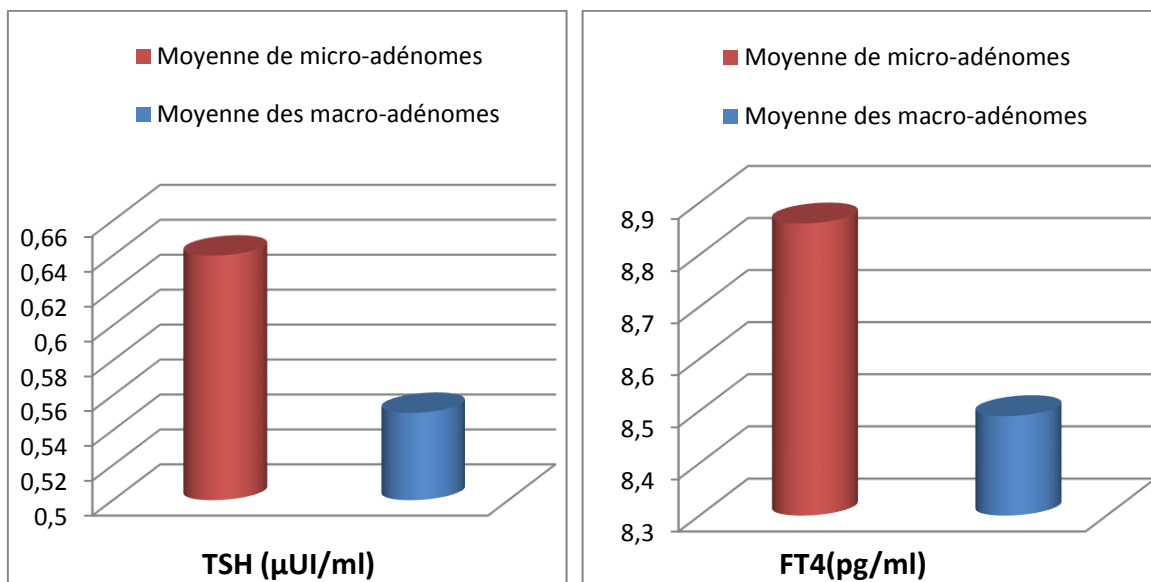


Figure 41: Diagramme représentatif des taux du TSH et FT4 chez les patientes en fonction de la taille des adénomes hypophysaires.

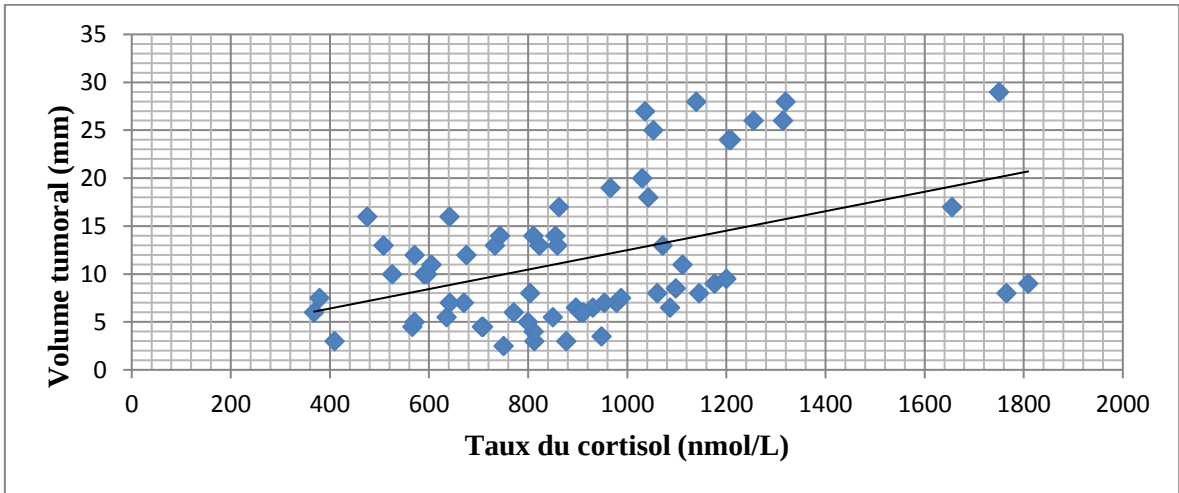
La figure ci-dessus présente des taux bas de la TSH et la FT4 qui se trouvent être inférieurs aux normes indépendamment du sexe et encore plus bas chez les macro-adénomes par rapport aux micro-adénomes.

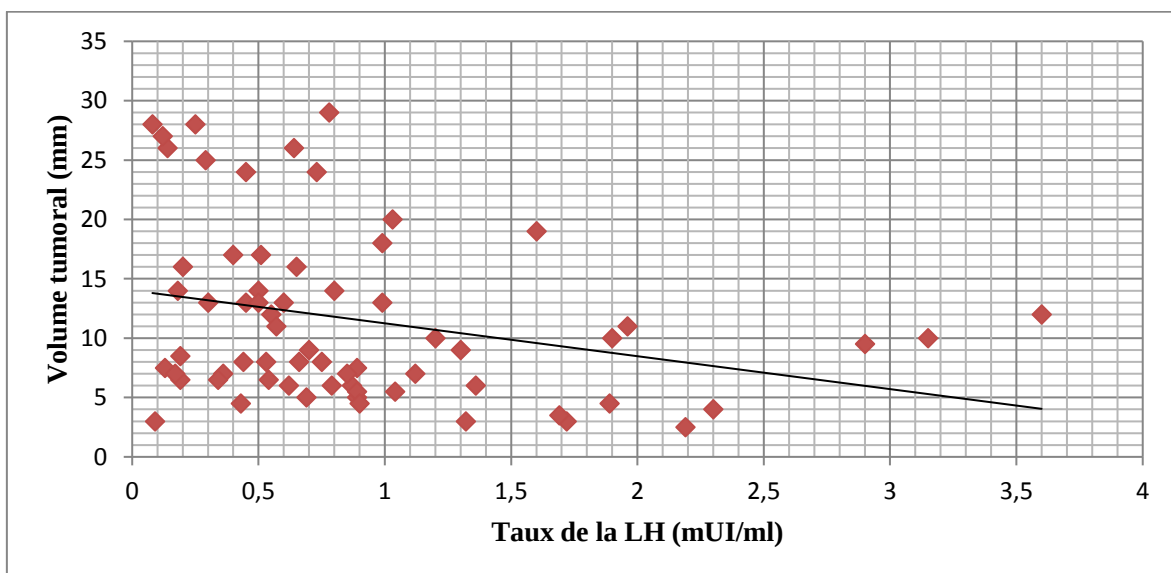
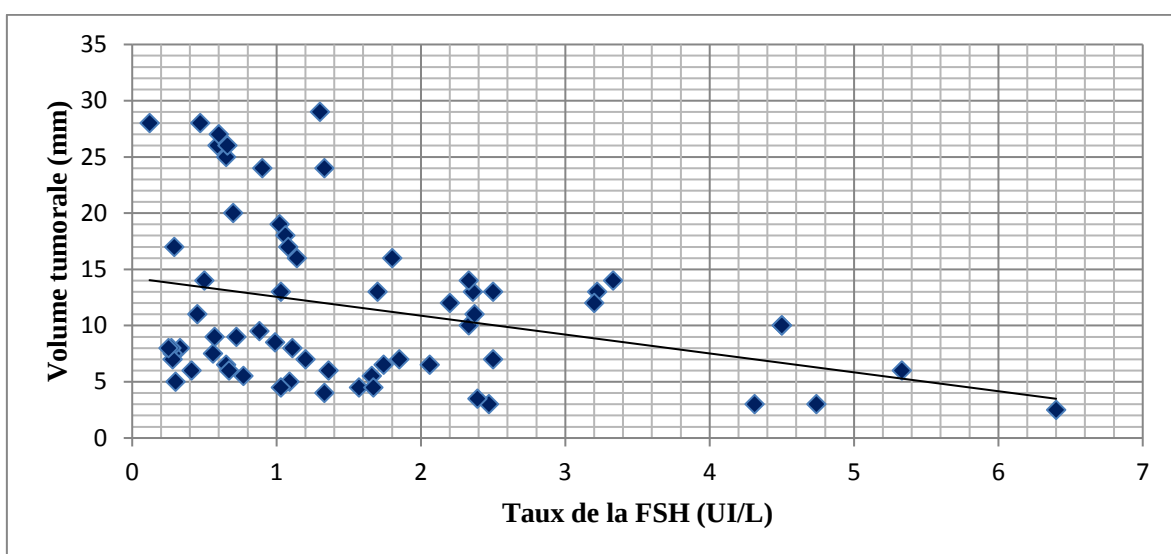
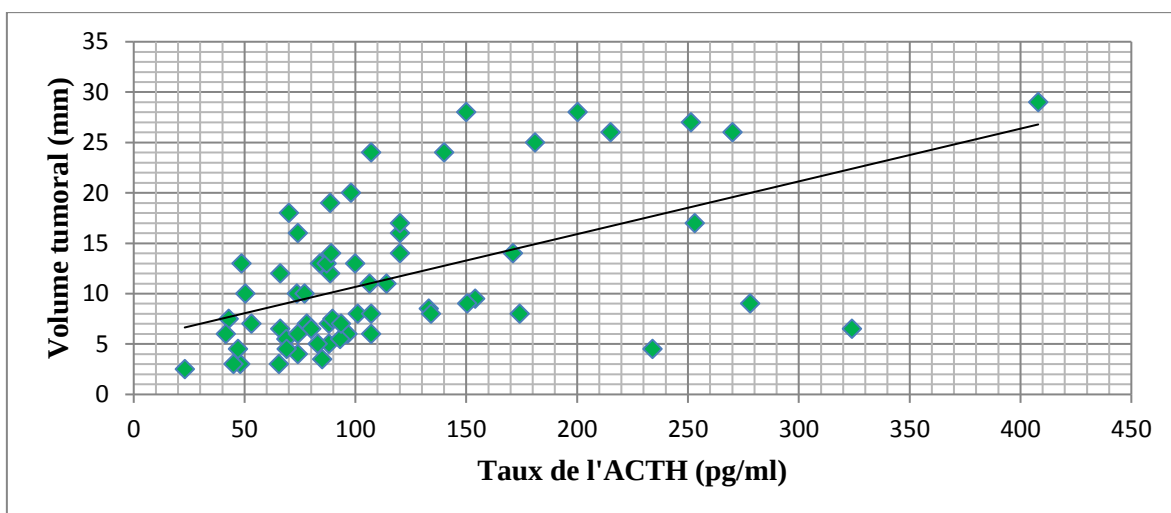
La concentration sérique de TSH est en général diminuée probablement par un effet direct des glucocorticoïdes au niveau hypophysaire et hypothalamique. **(Mosnier-Pudar et al., 1994).**

Le tableau ci-dessous représente le coefficient de corrélation entre la taille des tumeurs et les différents dosages hormonaux.

Tableau XXXI: Tableau représentatif du coefficient de corrélation chez les deux sexes

Hormones	Femmes		Hommes	
	Micro	macro	Micro	Macro
Cortisol	0.50	0,85	0.80	1
ACTH	0.40	0,70	0.79	1
FSH	-0.65	-0,73	-0.51	-1
LH	-0.23	-0.47	-0.48	-1
Œstrogène	-0.55	-0.59	***	***
Progestérone	-0.29	-0.30	***	***
Testostérone	0.45	0.66	-0.97	-1
PRL	0.51	0.73	0.71	1
TSH	-0.40	-0.57	-0.50	-1
FT4	-0.65	-0.72	-0.55	-1





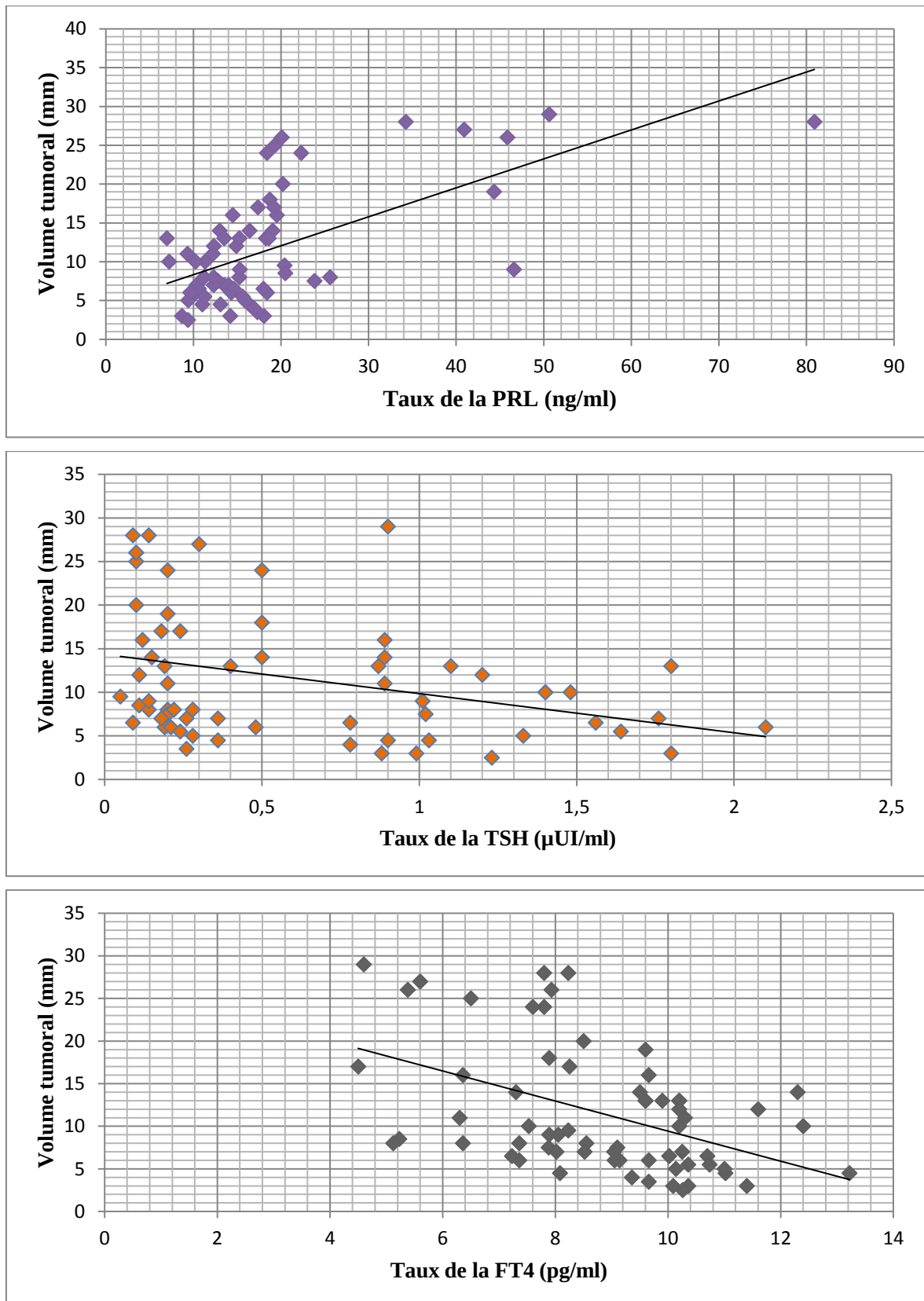


Figure 42: Corrélation entre le volume tumoral et le taux des hormones chez les deux sexes.

❖ Féminin :

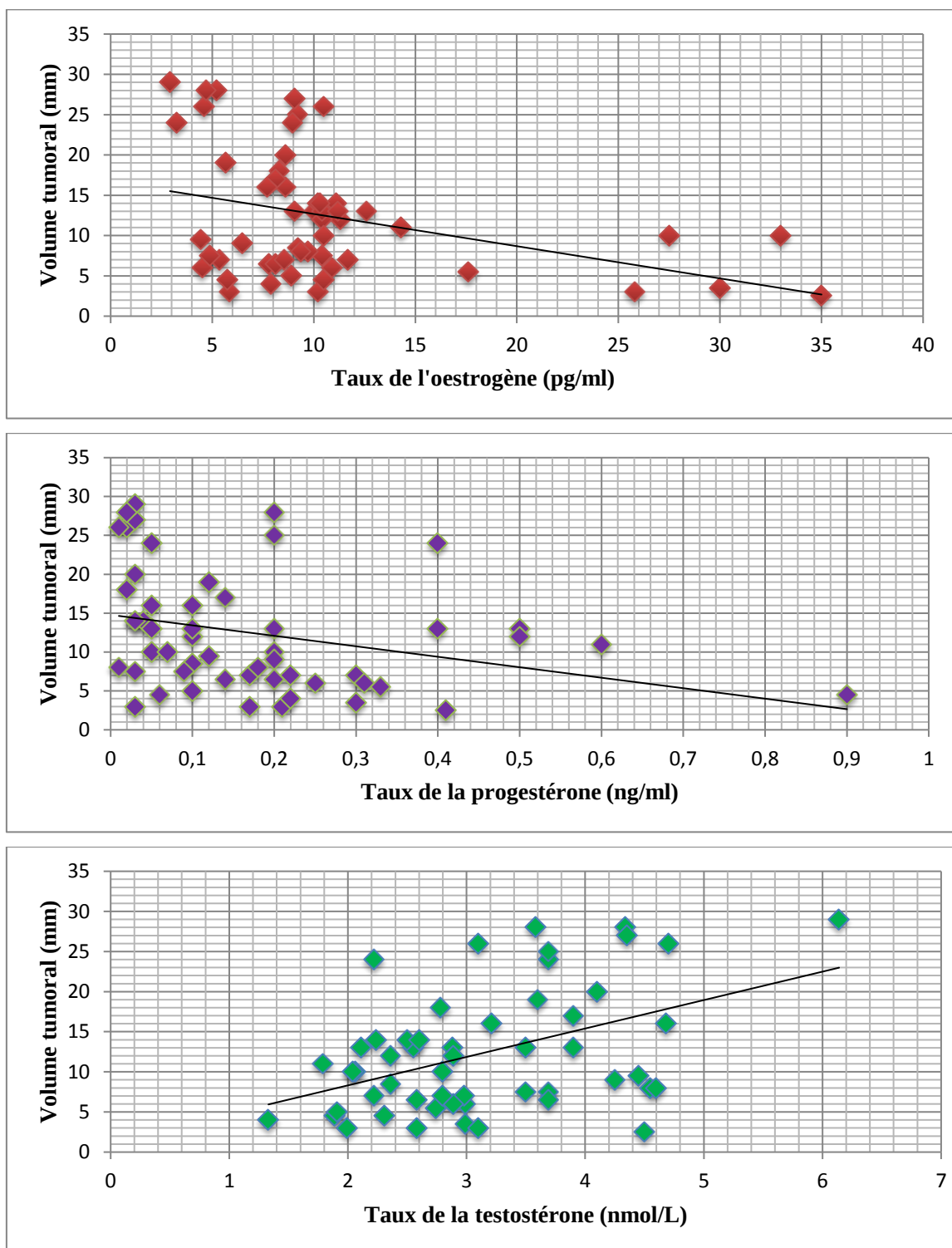


Figure 43 : Corrélation entre le volume tumoral et le taux des hormones chez le sexe féminin.

❖ Masculin :

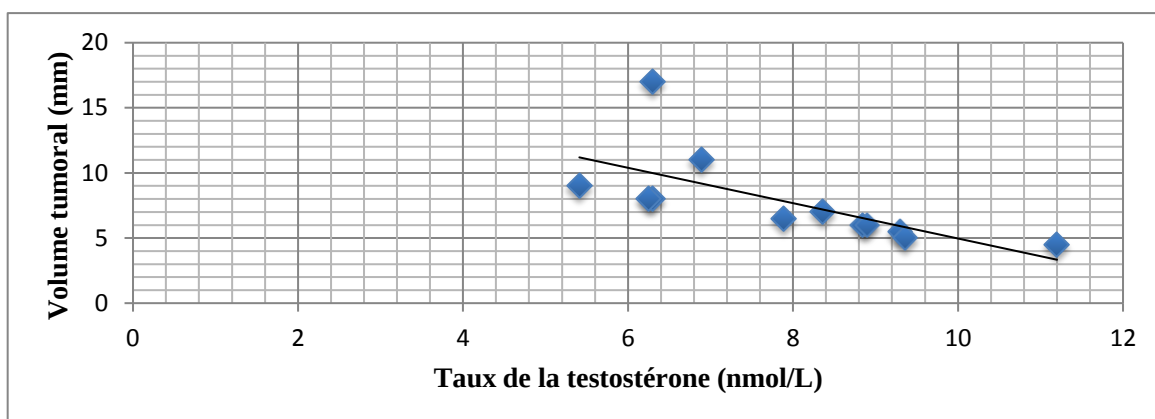


Figure 44 : Corrélation entre le volume tumoral et le taux de la testostérone chez le sexe masculin.

Les patientes femmes ont une corrélation positive entre le cortisol ($r=0.50$), l'ACTH ($r=0.40$), la PRL($r=0.51$) et la testostérone ($r=0.45$) avec présence de micro-adénomes. Une corrélation positive est également observée entre le cortisol ($r=0.85$), l'ACTH ($r=0.70$), la PRL($r=0.73$) et la testostérone ($r=0.66$) avec les macro-adénomes, alors qu'une corrélation négative est remarquée pour l'œstrogène ($r=-0.55$), la progestérone ($r=-0.29$) avec les micro-adénomes. Une corrélation négative est remarquée aussi pour l'œstrogène ($r=-0.59$), la progestérone ($r=-0.30$) avec les macro-adénomes.

Chez le sexe masculin, il est observé une corrélation positive entre le cortisol ($r=0.80$), l'ACTH ($r=0.79$) et la PRL ($r=0.71$). Par contre, une corrélation négative est constatée entre la testostérone ($r=-0.97$) avec les micro-adénomes. Une corrélation totale avec le cortisol, ACTH et la PRL ($r=1$) avec les macro-adénomes. Pour LH, FSH, TSH et FT4 la corrélation est négatives indépendamment du sexe et de la taille tumorale.

Un hypogonadisme hypogonadotrope est fréquent, secondaire à l'effet inhibiteur du cortisol. En cas de sécrétion importante d'ACTH ou dans les cancers corticosurrénaux, la sécrétion excessive de DHEA peut entraîner des signes d'hyperandrogénie chez la femme, les cancers corticosurrénaux peuvent également sécréter des œstrogènes responsables de gynécomastie et d'insuffisance gonadotrope chez l'homme, de métrorragies chez la femme et des hyperprolactinémies modérées ont été rapportées (**Drouin et Nahoul, 2005**).

Les glucocorticoïdes diminuent la production des hormones sexuelles, soit directement par inhibition de la synthèse gonadique, soit indirectement par freinage de la sécrétion d'ACTH et donc de la synthèse d'androgènes surrénaliens qui conduit à une diminution de

la synthèse d'œstrogènes et de testostérone par les gonades. De plus, ils diminuent également la sécrétion de la LH et de FSH (**Goldfien, 2000**).

Un volume important de l'adénome peut empêcher la fabrication des hormones normalement synthétisées par l'hypophyse. Il survient alors un ou des déficits hypophysaires, et/ou une hyperprolactinémie (problème de transport de la dopamine qui normalement freine la synthèse de prolactine (**Drouin et Nahoul, 2005**)).

Par ailleurs, selon **Brue (2006)** et **Chanson et Salenave (2008)**, lorsque l'adénome hypophysaire a un volume important, il peut comprimer les cellules voisines, dans l'hypophyse, qui contrôlent la sécrétion d'autres hormones. Ces hormones seront alors produites en quantité insuffisante, ce qui crée d'autres symptômes. Ainsi, une diminution des hormones produites par la thyroïde (hypothyroïdie), par les glandes surrénales (insuffisance surrénale) ou sexuelles est fréquente.

Dans la littérature, il est aussi observé que les adénomes hypophysaires provoquent une insuffisance de sécrétion hormonale liée à la compression de la glande par l'adénome (**Brassier, 1994**).

Il existe généralement une bonne corrélation entre le taux de prolactine plasmatique et le volume de l'adénome (**Riviere, 2015**).

A contrario, **Scheithauer** et collaborateurs (**2006**) indiquent qu'il n'existe pas de corrélations étroites et constantes entre l'importance des signes endocriniens et la taille de l'adénome.

III.1.3.4- Comparaison entre les différents paramètres de dosages hormonaux avant et après l'intervention chez les patients ayant un adénome corticotrope (maladie de Cushing) chez les deux sexes : Les résultats sont représentés dans le tableau XXXII (voir annexe 1) et la figure 45 et 46.

➤ **Masculin :**

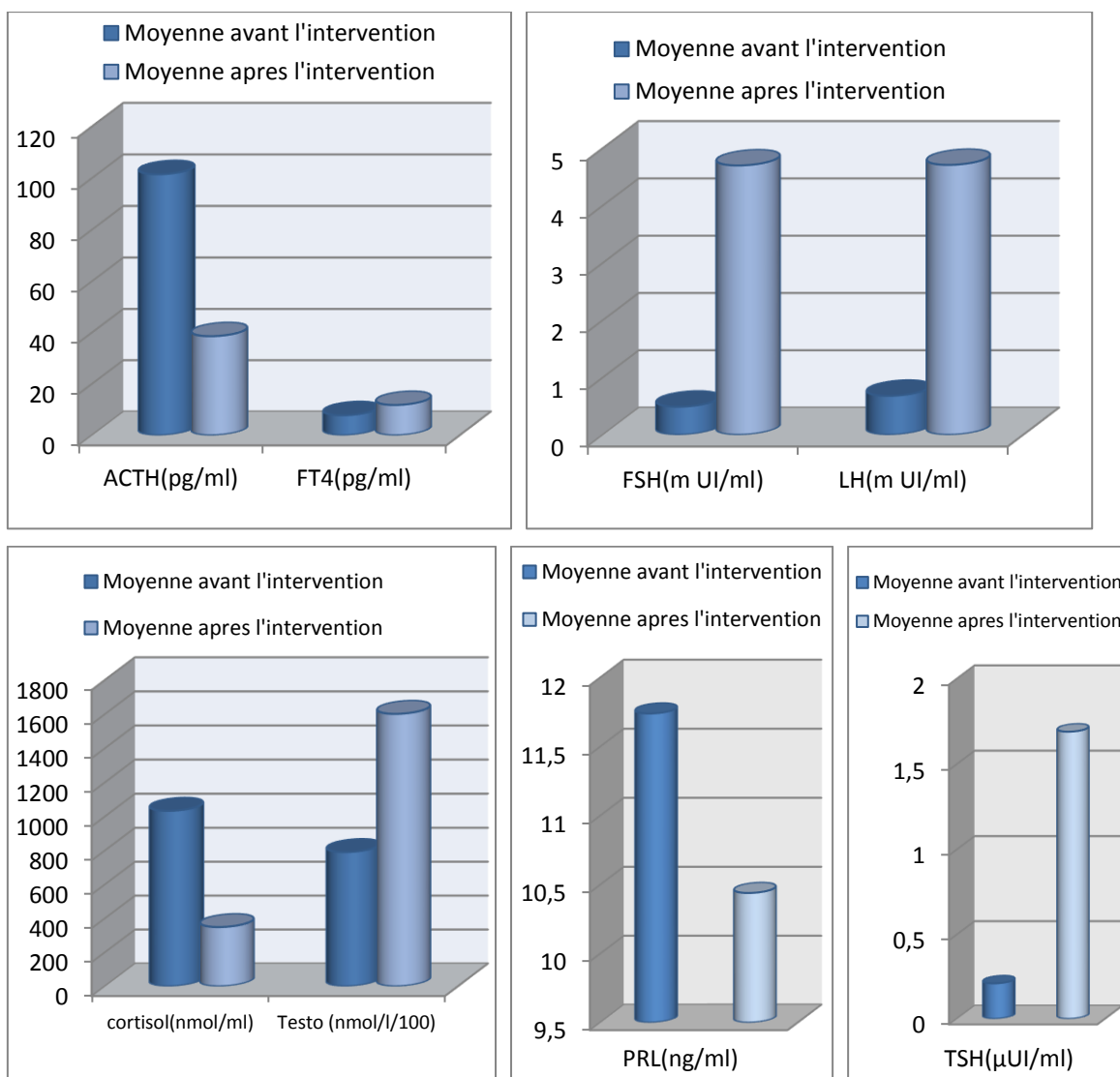


Figure 45 : Diagramme représentatif des différents dosages hormonaux avant et après traitement chirurgical chez les patients de sexe masculin.

D'après le graphe ci-dessus, les valeurs du cortisol, ACTH et la PRL des patients ont été fortement vue à la baisse après le traitement chirurgical, ce qui démontre le bon effet de l'exérèse de l'adénome sur le bon rétablissement de ces valeurs vers l'état normal. Pour la FSH, LH, TSH et FT4 et la testostérone ont été vue à la hausse après l'intervention chirurgicale. Globalement, les valeurs hormonales sont rétablies aux intervalles des normes ce qui prouve l'efficacité de l'intervention chirurgicale, se qui est de bonne augure pour la fertilité des patients dont :

-Le cortisol : a eu une diminution du taux après chirurgie avec une différence très significative ($p=0.002$).

-L'ACTH: a eu une diminution du taux après chirurgie avec une différence non significative ($p=0.19$).

- **Hormones gonadotrophiques** : Pour FSH et la LH il y eu une augmentation des taux à des valeurs qui rentre dans l'intervalle des normes requises avec une différence non significative ($p=0.21$) et ($p=0.44$) respectivement.

- **Hormones gonadiques** : Pour les taux de la testostérone ont baissés avec une différence significative ($p=0.04$).

- **Hormone PRL** : a eu une diminution du taux après chirurgie avec une différence non significative ($p=0.32$).

- **Hormone TSH et FT4** : Pour la TSH et la FT4 leur taux ont augmentés après chirurgie avec des différences non significatives ($p=0.41$) et ($p=0.29$) respectivement.

➤ **Féminin:**

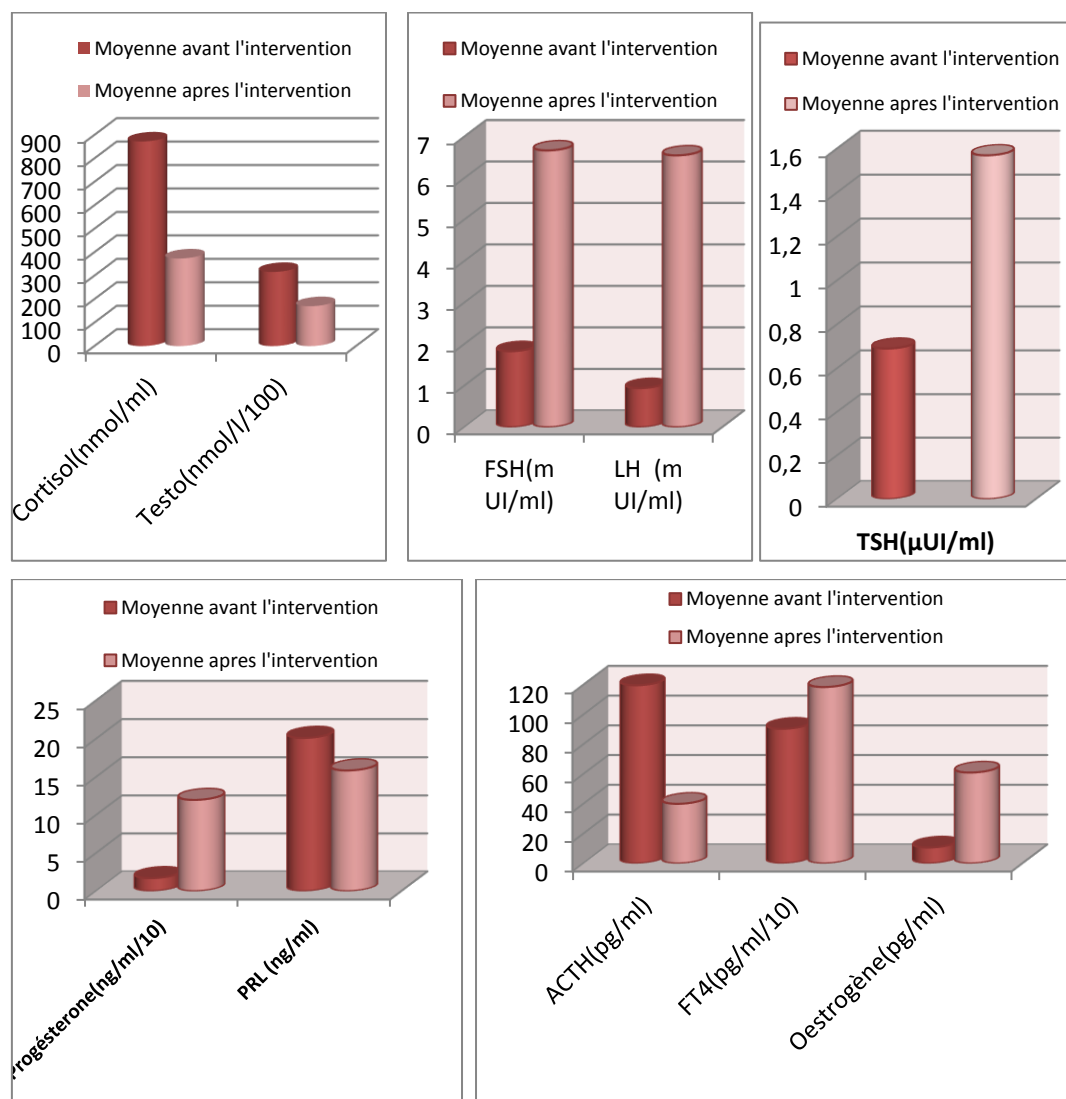


Figure 46: Diagramme représentatif des différents dosages hormonaux avant et après traitement chirurgical chez les patients de sexe féminin.

D'après le graphe ci-dessus, les valeurs du cortisol, ACTH, PRL et la testostérone des patientes ont été fortement vue à la baisse après le traitement chirurgical, ce qui démontre le bon effet de l'exérèse de l'adénome sur le bon rétablissement de ces valeurs vers l'état normal. Pour la TSH et FT4 nous remarquons quelques changements des valeurs mais elles restent dans les normes. Par contre, les valeurs de la FSH, LH et des hormones gonadiques (œstradiol et la progestérone) ont été vue à la hausse après l'intervention chirurgicale. Globalement, les valeurs hormonales sont rétablies aux intervalles des normes ce qui prouve l'efficacité de l'intervention chirurgicale, se qui est de bonne augure pour la fertilité des patientes dont :

-**Le cortisol** : a eu une diminution du taux après chirurgie avec une différence significative ($p=0.03$).

-**L'ACTH** : a eu une diminution du taux après chirurgie avec une différence non significative ($p=0.10$).

-**Hormones gonadotrophiques** : Pour FSH et la LH il y eu une augmentation des taux à des valeurs qui rentre dans l'intervalle des normes requises avec une différence non significative ($p=0.21$) pour la FSH et une différence significative pour la LH ($p=0.04$).

- **Hormones gonadiques** : Pour l'œstrogène et la progestérone ont augmenté leur taux après chirurgie avec une différence hautement significative pour l'œstrogène ($p=0.001$) et une différence non significative pour la progestérone ($p=0.12$), par contre les taux de la testostérone ont baissés avec une différence non significative ($p=0.23$).

-**Hormone PRL** : a eu une diminution du taux après chirurgie avec une différence significative ($p=0.02$).

Hormone TSH et FT4 : Pour la TSH et la FT4 leur taux ont augmentés après chirurgie avec des différences non significatives ($p=0.31$) et ($p=0.19$) respectivement.

III.1.3.5- Comparaison entre les différents paramètres de dosages hormonaux avant et après l'intervention chez les ayant un adénome surrénalien chez les deux sexes. Les résultats sont représentés dans le tableau XXXIII (voir annexe 1) et les figures 47 et 48.

➤ **Masculin :**

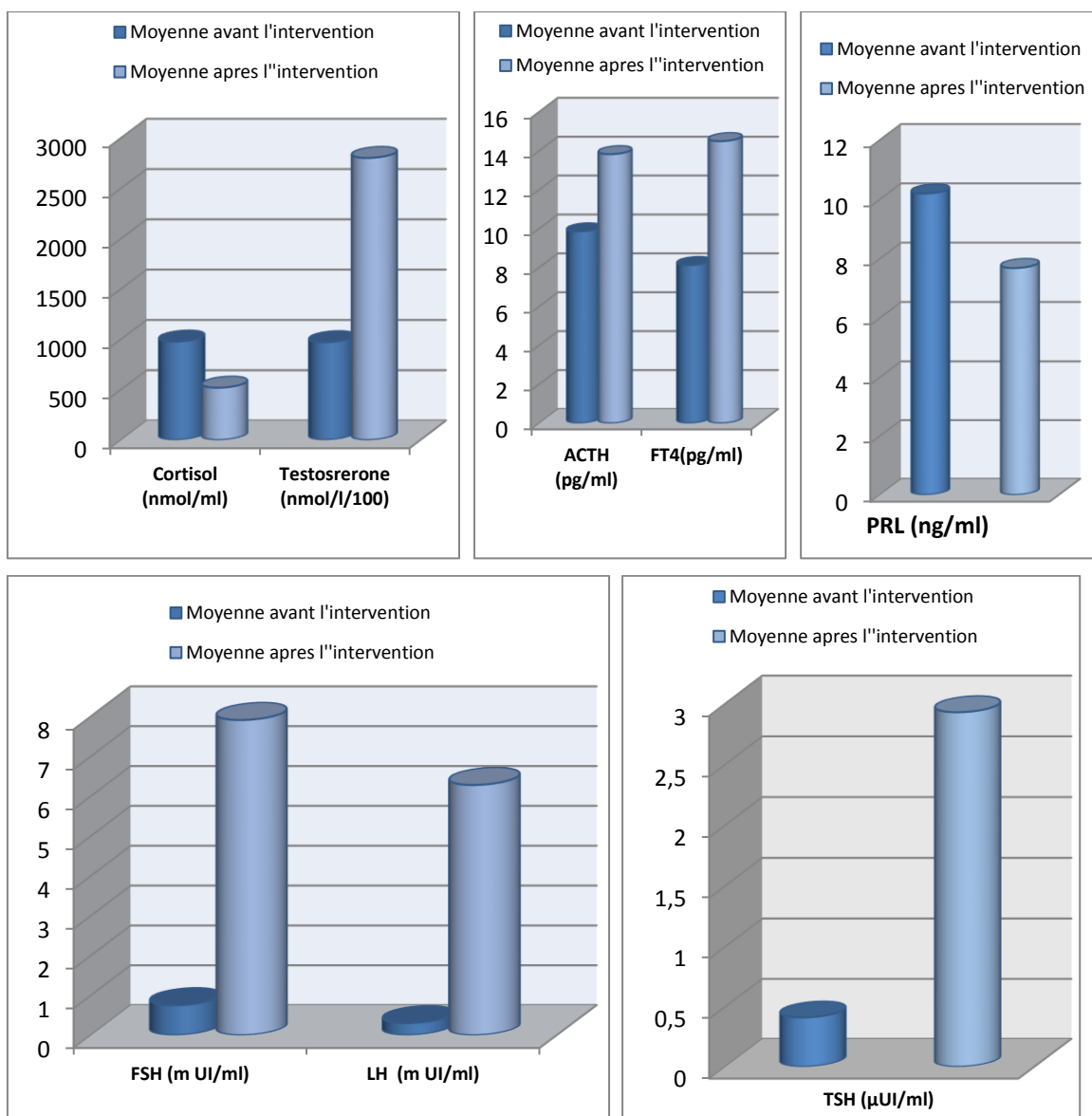


Figure 47: Diagramme représentatif des différents dosages hormonaux chez les patients atteints d'un adénome surrénalien avant et après la surrénalectomie.

D'après le graphe ci-dessus, les valeurs du cortisol et la PRL des patients ont été fortement vue à la baisse après le traitement chirurgical, ce qui démontre le bon effet de l'exérèse de l'adénome sur le bon rétablissement de ces valeurs vers l'état normal. Pour l'ACTH, FSH, LH, la testostérone, la TSH et FT4 ont été vue à la hausse après l'intervention chirurgicale. Globalement, les valeurs hormonaux sont rétablie aux intervalles des normes ce qui prouve l'efficacité de l'intervention chirurgicale, se qui est de bonne augure pour la fertilité des patients dont :

-Le cortisol : a eu une diminution du taux après chirurgie avec une différence non significative ($p=0.13$).

-L'ACTH: a eu une augmentation du taux de après chirurgie avec une différence non significative ($p=0.36$).

-Hormones gonadotrophiques : Pour FSH et la LH il y eu une augmentation des taux à des valeurs qui rentre dans l'intervalle des normes requises avec une différence non significative ($p=0.41$) et ($p=0.34$) respectivement.

- Hormones gonadiques : Les taux de la testostérone ont augmenté après chirurgie avec une différence non significative ($p=0.32$).

-Hormone PRL : Il y a une diminution du taux de PRL après chirurgie avec une différence non significative ($p=0.10$).

Hormone TSH et FT4 : Pour la TSH et la FT4 leur taux ont augmentés après chirurgie avec une différence non significative ($p=0.53$) et ($p=0.6$) respectivement.

➤ **Féminin :**

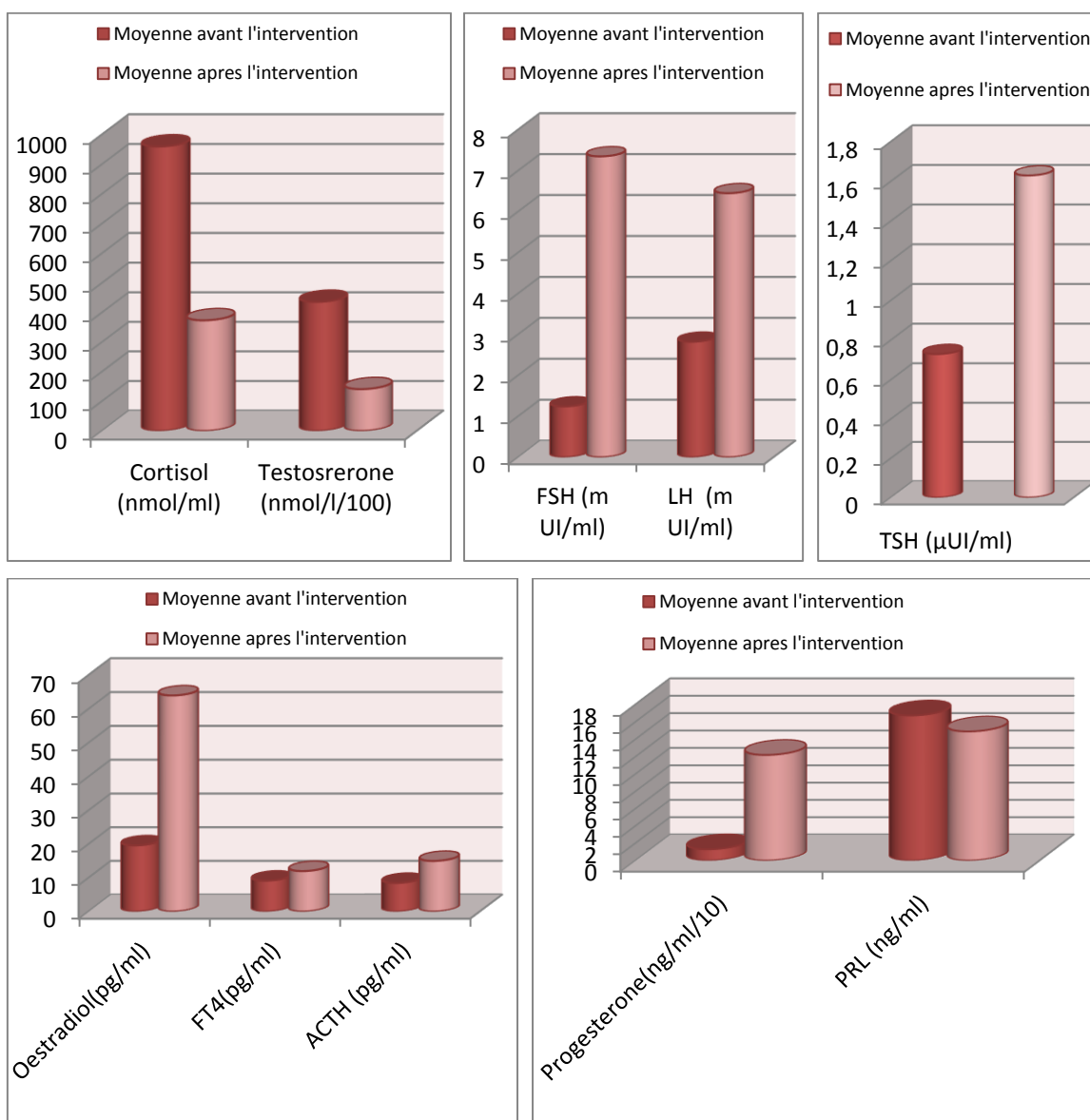


Figure 48: Présentation des taux hormonaux chez les patientes atteintes d'un adénome surrénalien avant et après la surrénalectomie.

D'après le graphe ci-dessus, les valeurs du cortisol, PRL et la testostérone des patientes ont été fortement vue à la baisse après le traitement chirurgical, ce qui démontre le bon effet de l'exérèse de l'adénome sur le bon rétablissement de ces valeurs vers l'état normal. Pour la TSH et FT4 nous remarquons quelques changements des valeurs mais elles restent dans les normes. Par contre, les valeurs de l'ACTH, FSH, LH et des hormones gonadiques (œstradiol et la progestérone) ont été vue à la hausse après l'intervention chirurgicale. Globalement, les valeurs hormonaux sont rétablie aux intervalles des normes ce qui prouve l'efficacité de l'intervention chirurgicale, se qui est de bonne augure pour la fertilité des patientes.

La sécrétion hypophysaire d'ACTH est freinée par un rétrocontrôle, ce qui induit un arrêt de la sécrétion du cortisol et d'androgènes de la partie non tumorale de la surrénale adjacente à la tumeur, et de la surrénale controlatérale responsable d'une atrophie de la glande controlatérale dans 50% des cas (**Legmann et al., 2003**).

Le cortisol a un effet inhibiteur sur les structures centrales de l'axe gonadotrope se traduisant par un abaissement de la testostérone circulante associé à une faible réponse des gonadotrophines au LH-RH (**Raff et al., 1998**).

-**Le cortisol** : Il y a une diminution du taux du cortisol après chirurgie avec une différence non significative ($p=0.33$).

- **L'ACTH**: Il y a une augmentation du taux de l'ACTH après chirurgie avec une différence non significative ($p=0.09$).

- **Hormones gonadotrophiques** : Pour FSH et la LH il y eu une augmentation des taux à des valeurs qui rentre dans l'intervalle des normes requises avec une différence non significative ($p=0.11$) et ($p=0.24$) respectivement.

- **Hormones gonadiques** : Pour l'œstrogène et la progestérone ont augmenté leur taux après chirurgie avec une différence non significative ($p=0.12$) et ($p=0.2$), respectivement par contre les taux de la testostérone ont baissés avec une différence significative ($p=0.03$).

- **Hormone PRL** : Il y a une diminution du taux de PRL après chirurgie avec une différence non significative ($p=0.13$).

- **Hormone TSH et FT4** : Pour la TSH et la FT4 leur taux ont augmentés après chirurgie avec une différence non significative ($p=0.21$) et ($p=0.09$) respectivement.

III.1.4-Description de la population après le traitement :

III.1.4.1-Répartition des patients en fonction de l'évolution de la tumeur. Les résultats sont représentés dans le tableau XXXVI (voir annexe 1) et la figure 49.

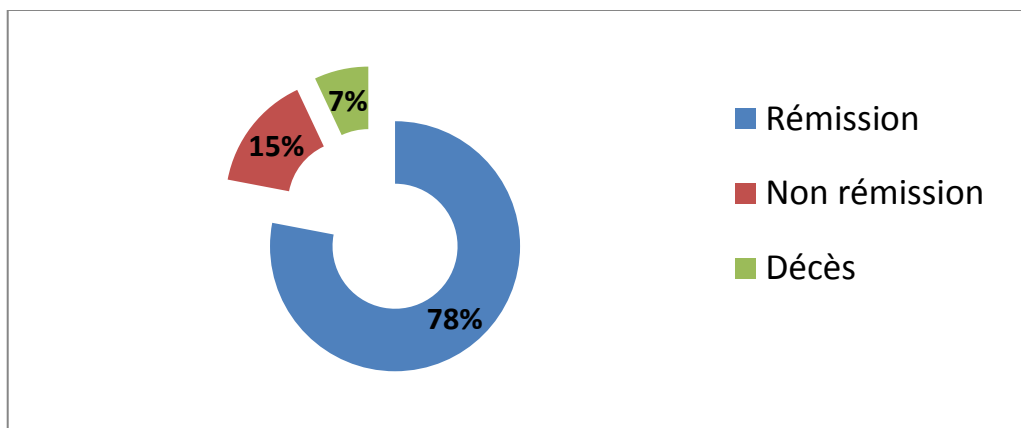


Figure 49: Diagramme représentatif de la répartition des patients en fonction de l'évolution de la tumeur.

Dans notre série, le taux de rémission est estimé à 78% et nous déplorons 7% de décès. Selon **Gaillard** et **Aniba (2010)** les complications postopératoires dont la mortalité est 6%.

La chirurgie permet d'obtenir une rémission, terme plus appropriée que « guérison » est dans 70 à 80% des cas (**Hammer et al., 2004 ; Tabarin, 2000**) malgré leur histologie le plus souvent bénigne, les adénomes hypophysaires se caractérisent par une grande variété évolutive, voire pour certains une agressivité potentielle souffrant de l'absence de marqueur histologique. Ceci a pour corollaire des profils cliniques et un pronostic très variables, ainsi qu'une prise en charge thérapeutique diversifiée et parfois complexe. Enfin, la question se pose quant à savoir si la chirurgie hypophysaire doit être considérée ou non comme une « sur-spécialité » neurochirurgicale, certaines publications mettant en exergue la relation directe entre d'une part l'efficacité et le moindre taux de complications et d'autre part le nombre d'interventions pratiquées annuellement dans ce domaine par le neurochirurgien (**Barker et al., 2003**) ainsi que l'appréciation de la qualité de vie des patients.

Les complications en font une maladie grave évoluant vers la mort en l'absence de traitement efficace, d'où le caractère déterminant du diagnostic précoce. La mortalité est augmentée la première année après le diagnostic (**Lindholm et al., 2001 ; Hammer et al., 2004**).

Selon l’OMS, un adénome hypophysaire peut ne pas être totalement guéri par l’opération. Ceci dépend de plusieurs paramètres : le type d’adénome, sa taille, ses caractéristiques de développement, l’importance du taux sanguin de l’hormone éventuellement sécrétée en excès, l’âge et le sexe. Lorsque les paramètres les plus favorables sur le plan pronostique sont réunis, les chances de succès de l’opération peuvent atteindre 90 à 95 %. À l’inverse, ce pourcentage ne peut guère dépasser 20% si plusieurs caractéristiques défavorables s’associent. Par ailleurs, une nouvelle opération peut, le cas échéant, être discutée bien que la première ait été un échec. Parfois, un traitement médical peut-être efficace pour empêcher un adénome de se développer à nouveau. Enfin, une radiothérapie pourra le cas échéant être envisagée.

III.1.4.2-Répartition des patientes en fonction de la reprise du cycle menstruel: Les résultats sont représentés dans le tableau XXXV (voir annexe 1) et la figure 50.

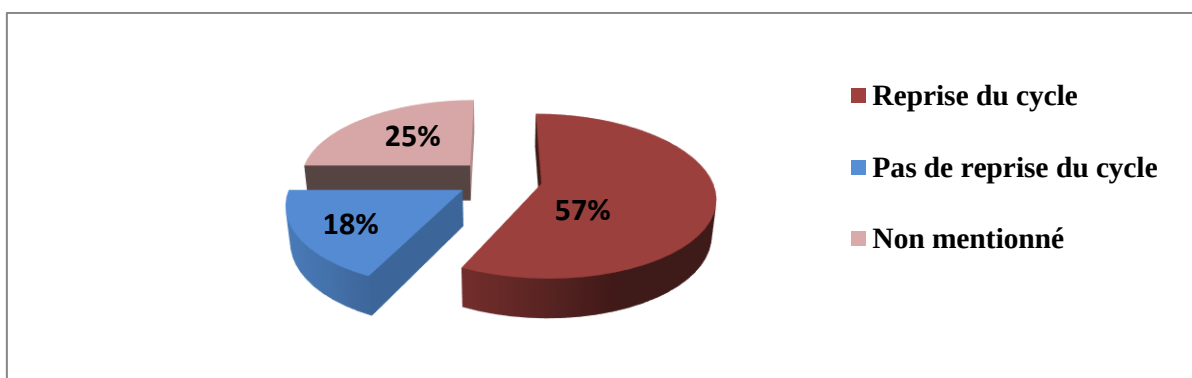


Figure 50: Diagramme représentatif de la répartition des patientes en fonction de la reprise du cycle.

On a mentionné que la majorité des femmes ont repris leur cycle menstruel après le traitement soit chirurgical ou médicamenteux avec un pourcentage de 57%. Aucune étude semblable n’a été effectuée pour pouvoir comparer nos résultats.

III.1.4.3-Répartition des patientes en fonction de la perte du poids : Les résultats sont représentés dans le tableau XXXVI (voir annexe 1) et la figure 51

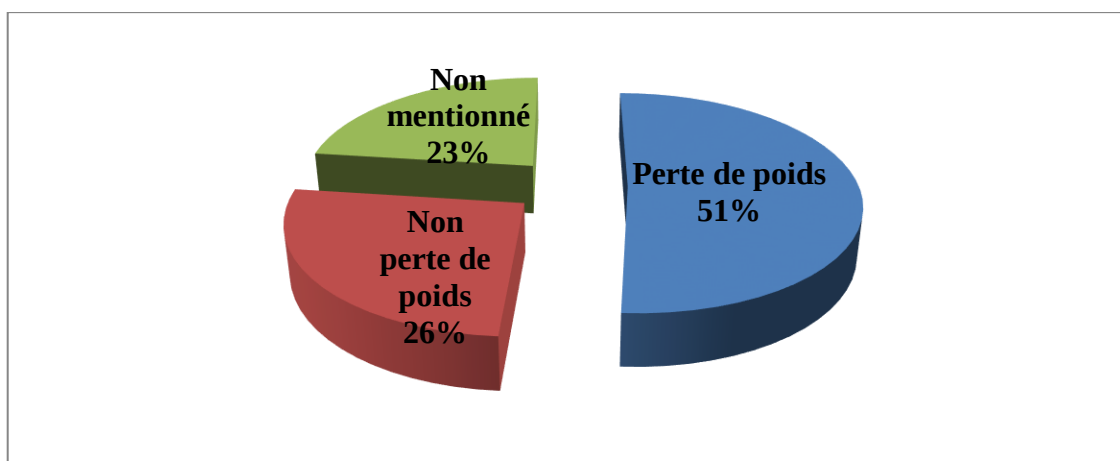


Figure 51: Diagramme représentatif de la répartition des patients selon la perte du poids

On a mentionné que la majorité de nos patients ont perdu du poids après le traitement soit chirurgical ou médicamenteux avec un pourcentage de 51. La littérature n'offre pas des études comparatives avec les quelles on peut discuter nos résultats.

III.1.4.4-Répartition des patientes en fonction de la restauration des axes : Les résultats sont représentés dans le tableau XXXVII (voir annexe 1) et la figure 52.

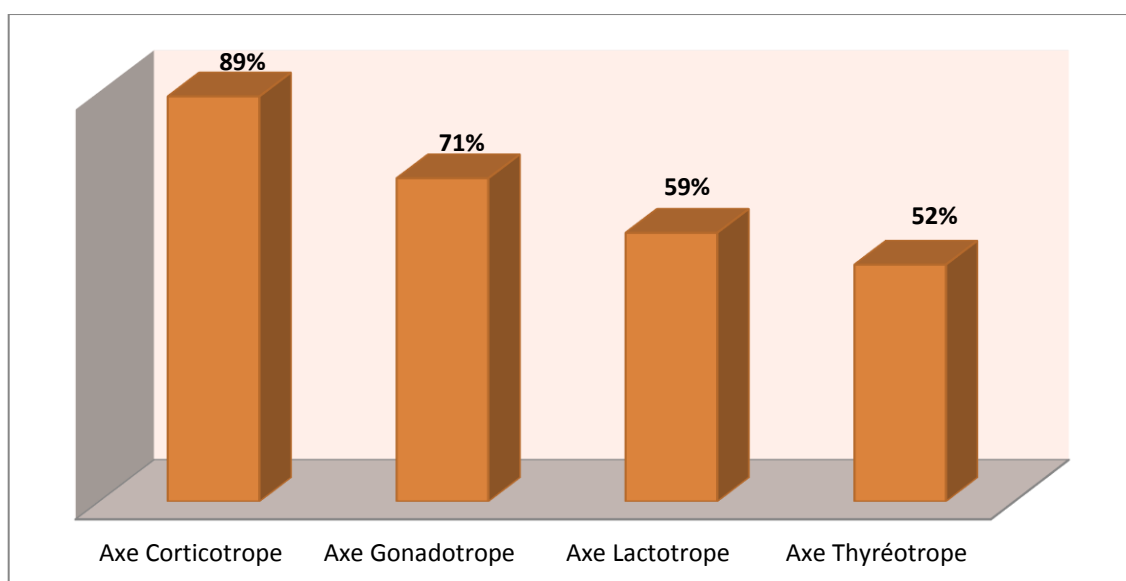


Figure 52: Diagramme représentatif des restaurations des axes après traitement

Nous avons constaté que l'axe corticotrope a connu une restauration maximale qui est de 89% après traitement suivi de l'axe gonadotrope avec un pourcentage de 71%. Tandis que les pourcentages 59%, 52% appartiennent aux axes lactotrope et thyroïdienne respectivement.

III.2. Etude anatomopathologique :

III.2.1- Examen à HE pour une antéhypophyse normale :

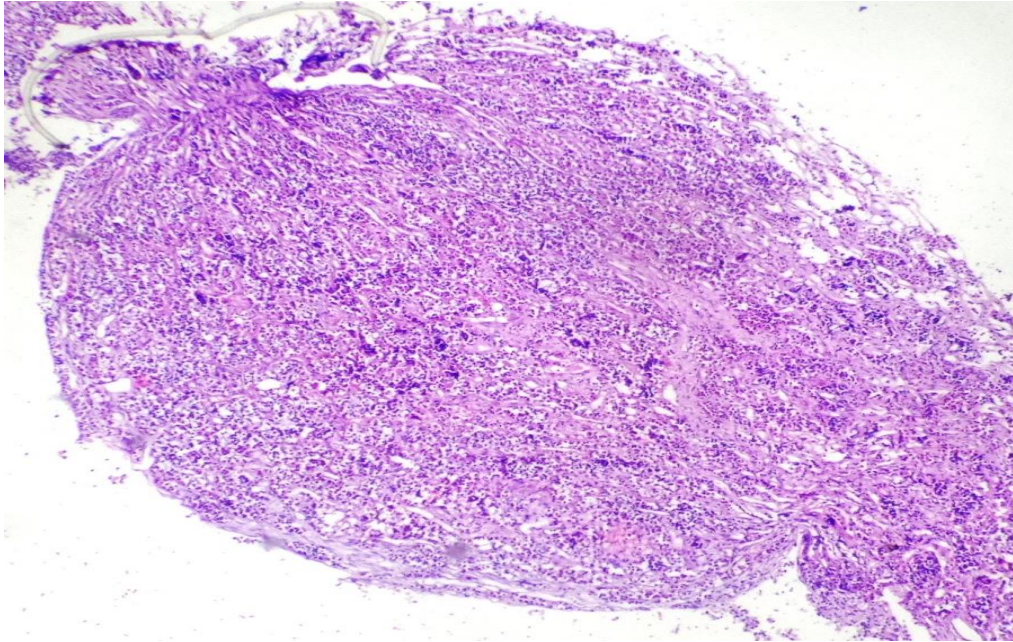


Figure 53 : Histologie de l'antéhypophyse normale après coloration d'HE (GX100).

Parenchyme hypophysaire normal fait d'un mélange cellulaire organisé en petit amas séparé de fine travée de fibrose réticulinaire.

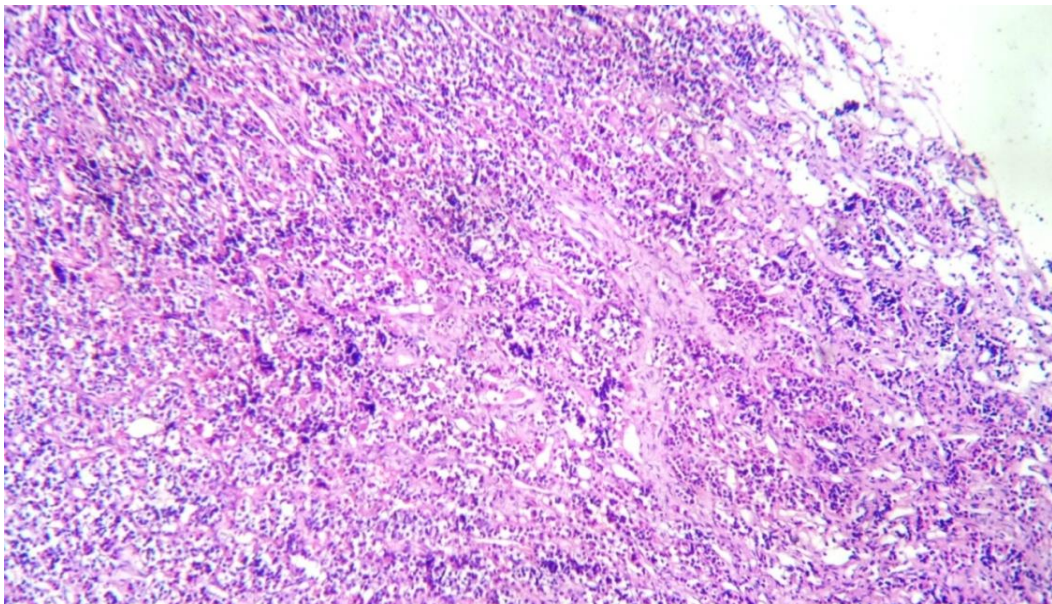


Figure 54: Histologie de l'antéhypophyse normale après coloration d'HE (GX200).

A un plus fort grossissement: Parenchyme hypophysaire normal fait d'un mélange cellulaire organisé en petit amas séparé de fine travée de fibrose réticulinaire.

III.2.2- Examen à l'hématoxyline-éosine et immunohistochimie pour les adénomes corticotropes :

➤ Patient N° 01 :

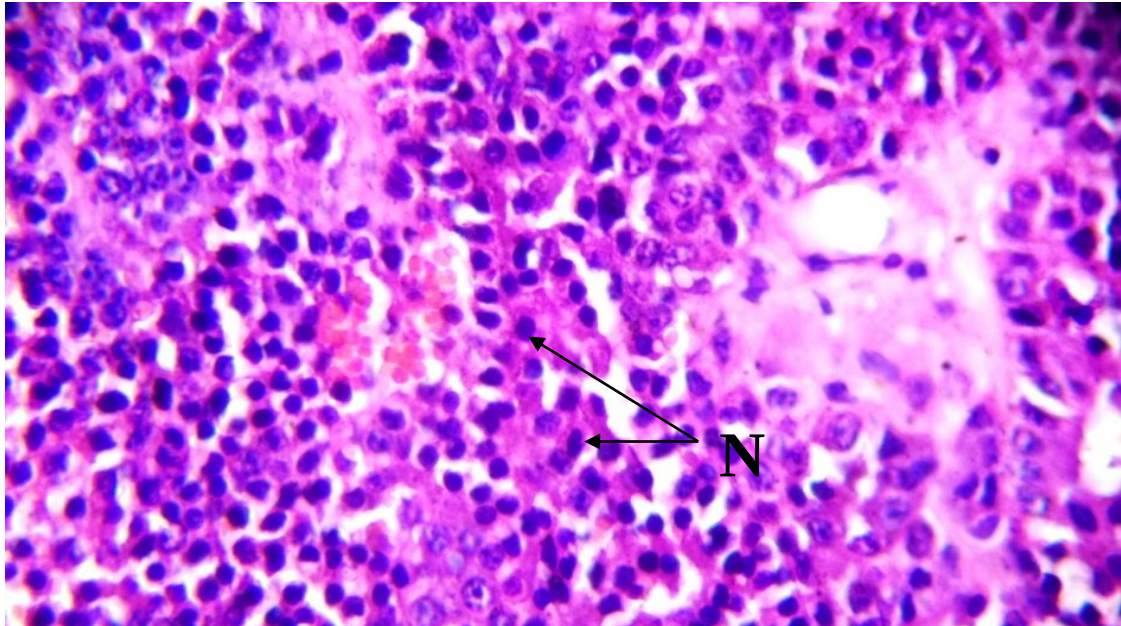


Figure 55: Histologie d'un adénome corticotrope après coloration d'HE (G X400).

A un plus fort grossissement les cellules sont monotones assez régulières à noyau rond et à cytoplasme + /- abondant éosinophile. ➤ Noyaux.

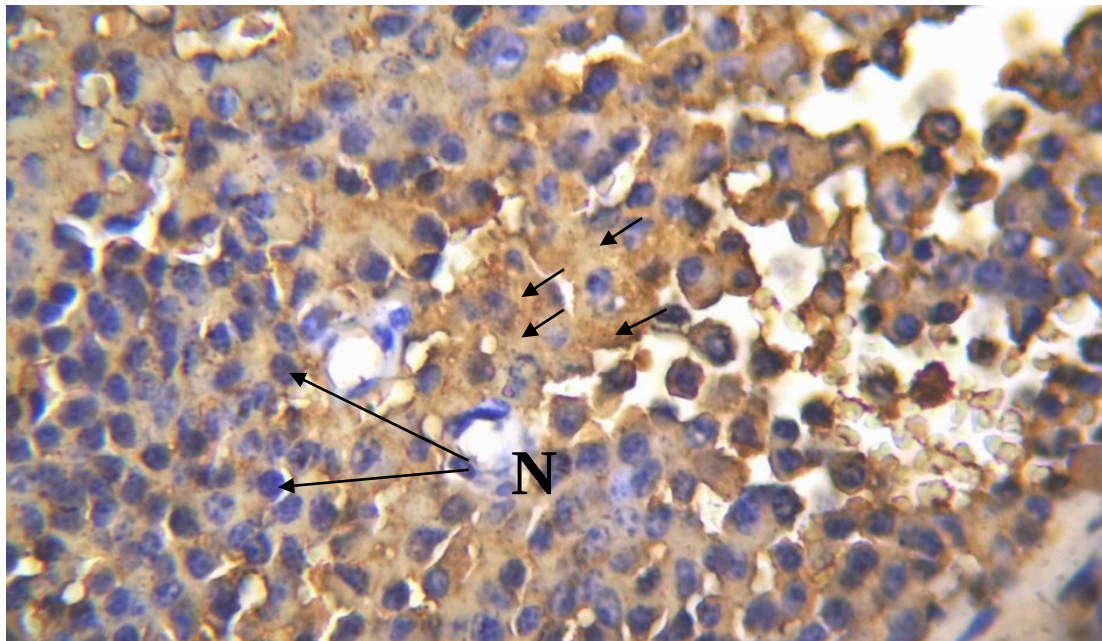


Figure 56: Histologie d'un adénome corticotrope après marquage avec anticorps anti-ACTH (GX400)

A un plus fort grossissement : positivité diffuse cytoplasmique à l'anticorps ACTH ➤.

➤ Patient N° 02 :

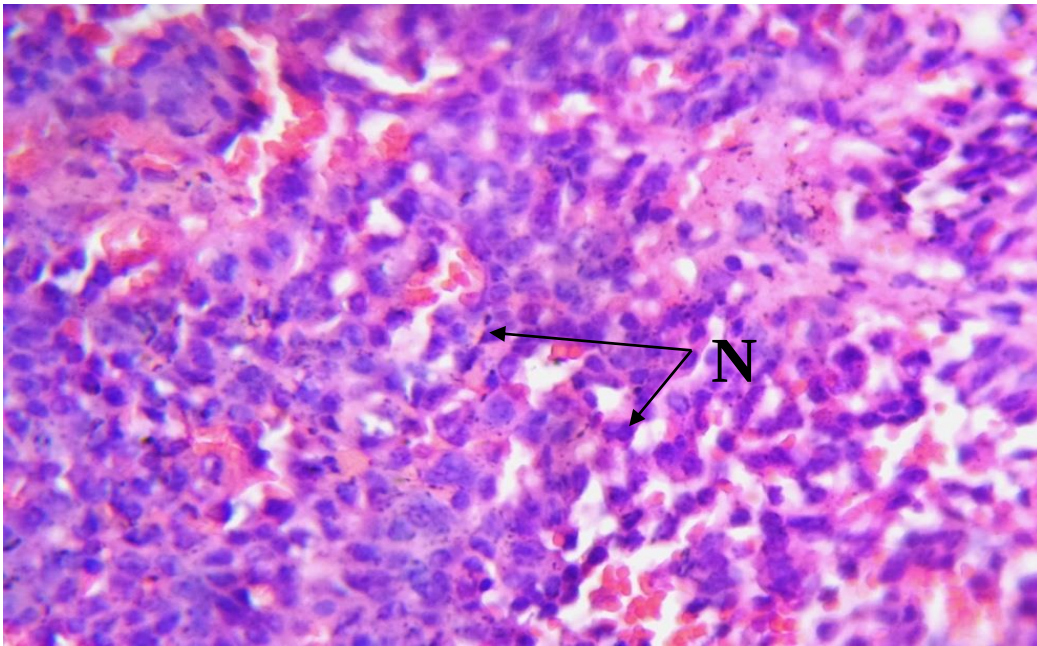


Figure 57: Histologie d'un adénome corticotrope après coloration d'HE (GX400).

A un plus fort grossissement les cellules sont à noyau globuleux siège d'une discrète anisocaryose et à cytoplasme +/- abondant éosinophile.

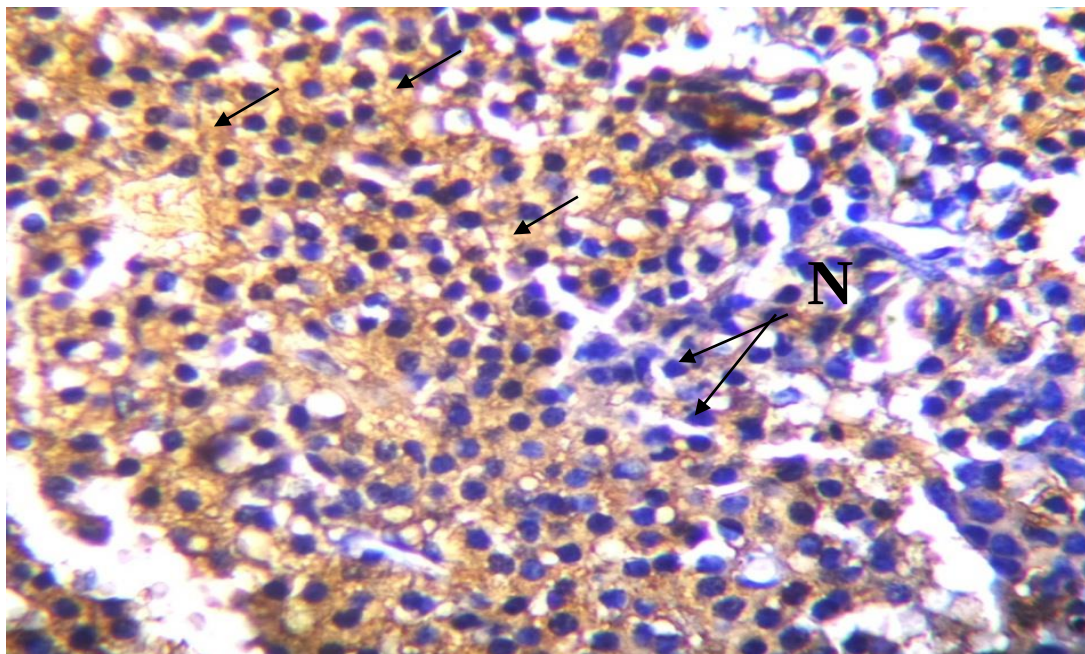


Figure 58: Histologie d'un adénome corticotrope après marquage avec anticorps anti-ACTH (GX400).

L'étude IHC utilisant l'anticorps ACTH montre une positivité diffuse cytoplasmique +/- marquée des cellules tumorales ↙.

➤ Patient N° 03 :

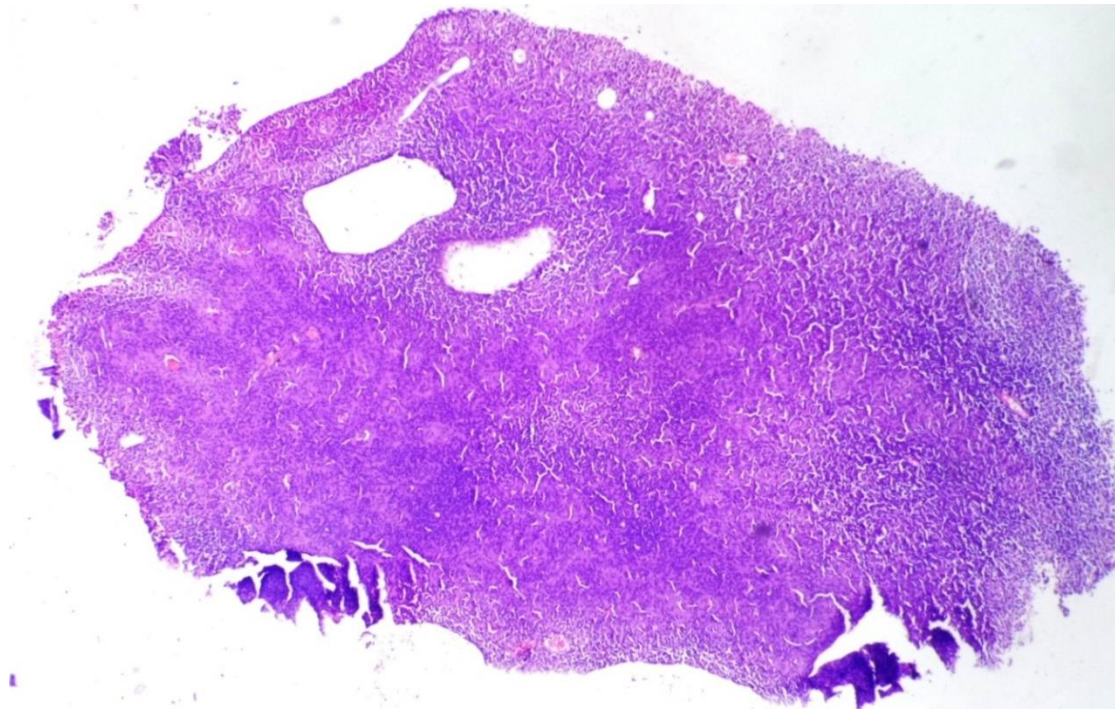


Figure 59: Histologie d'un adénome corticotrope après coloration d'HE (G X100).

Prolifération en nappe diffuse de cellules épithéliales entrecoupée de structure vasculaire.

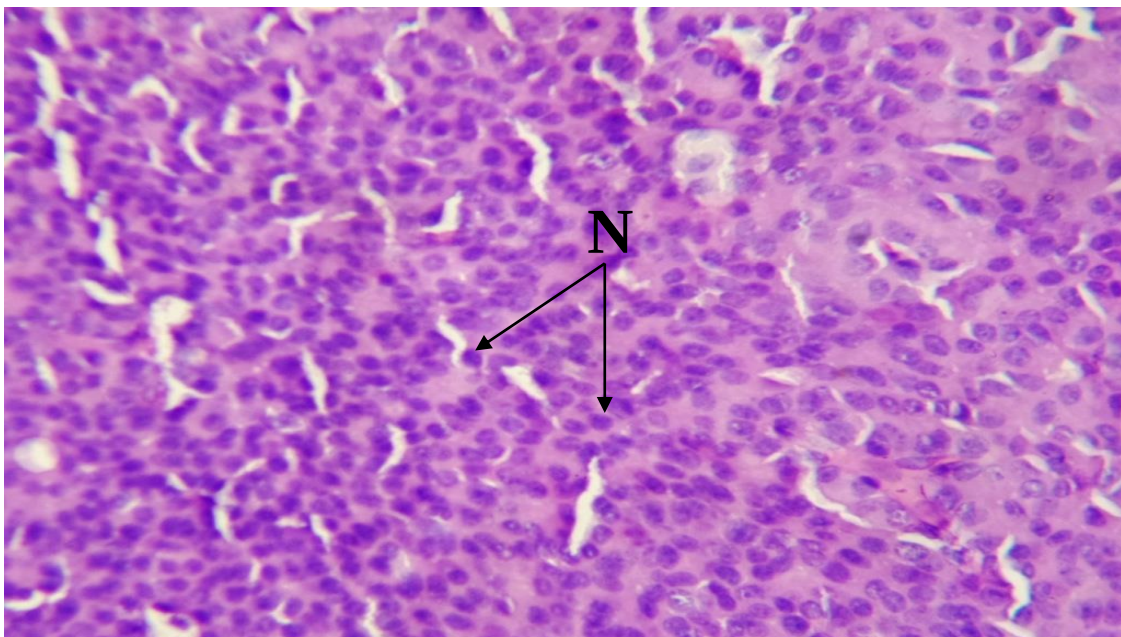


Figure 60: Histologie d'un adénome corticotrope après coloration d'HE (GX400).

A un plus fort grossissement les cellules sont monotones assez régulières à noyau rond et à cytoplasme +/- abondant éosinophile ↗ Noyaux.

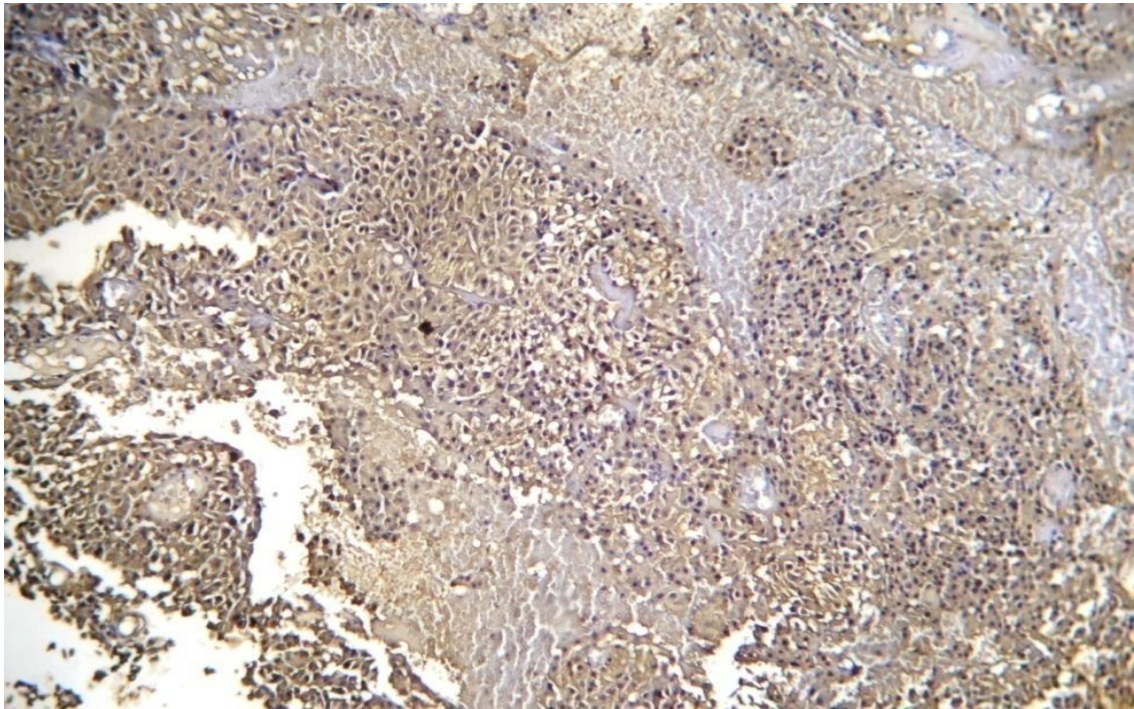


Figure 61: Histologie d'un adénome corticotrope après marquage avec anticorps anti-ACTH (G X200)

L'étude IHC utilisant l'anticorps ACTH montre une positivité diffuse cytoplasmique modérée des cellules tumorales.

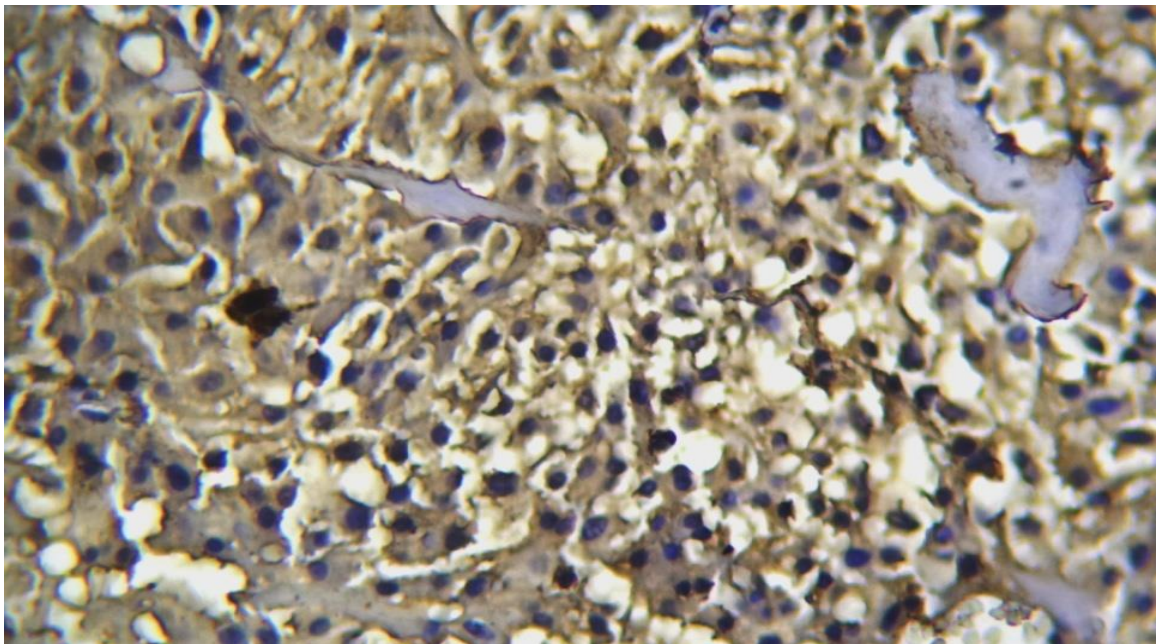


Figure 62: Histologie d'un adénome corticotrope après marquage avec anticorps anti-ACTH (GX400)

A un plus fort grossissement : positivité diffuse cytoplasmique à l'anticorps ACTH.

➤ Patient N° 04 :

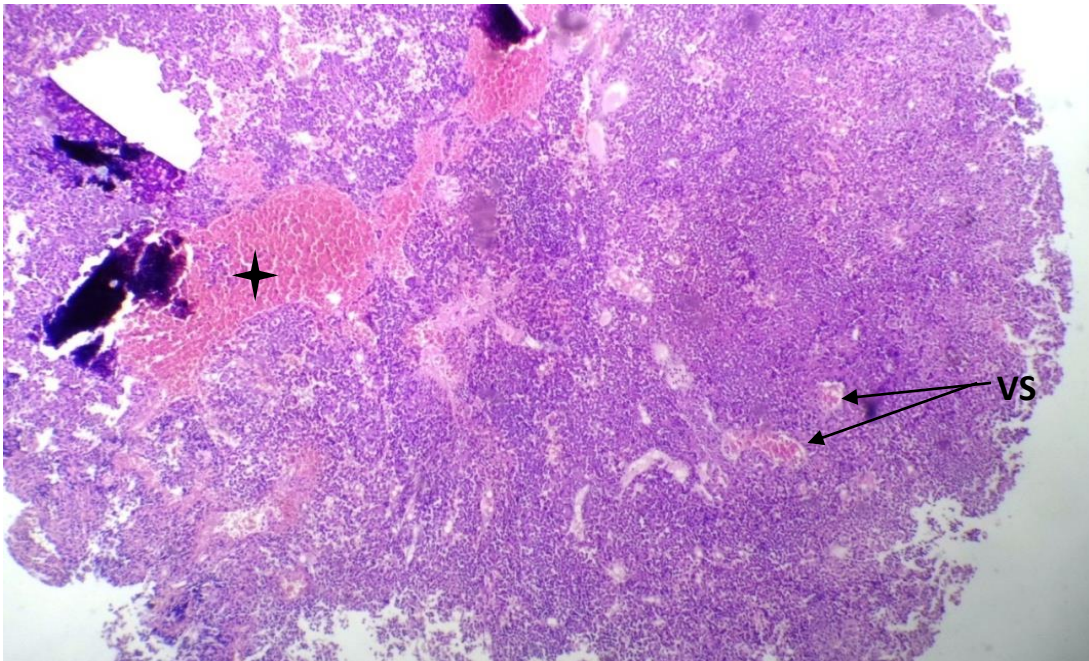


Figure 63: Histologie d'un adénome corticotrope après coloration d'HE (G X100).

Prolifération en nappe diffuse de cellules épithéliales entrecoupée de nombreuses structures vasculaires (VS) avec suffusion hémorragique✦

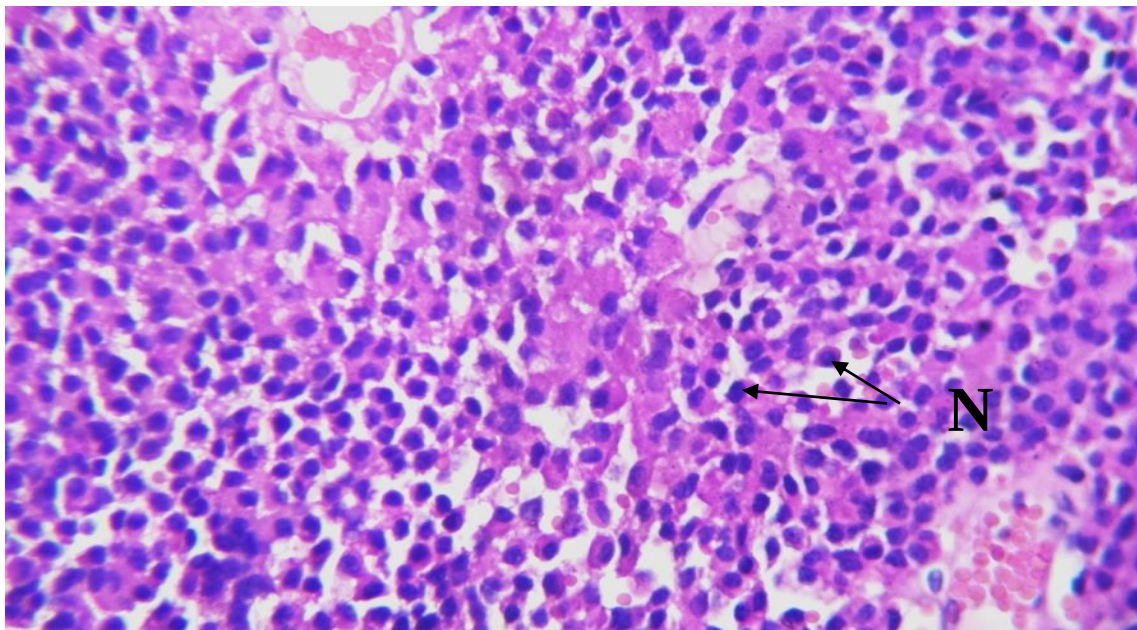


Figure 64: Histologie d'un adénome corticotrope après coloration d'HE (G X400).

A un plus fort grossissement les cellules sont monotones régulières à noyau rond ↗ et à cytoplasme + /- abondant éosinophile.

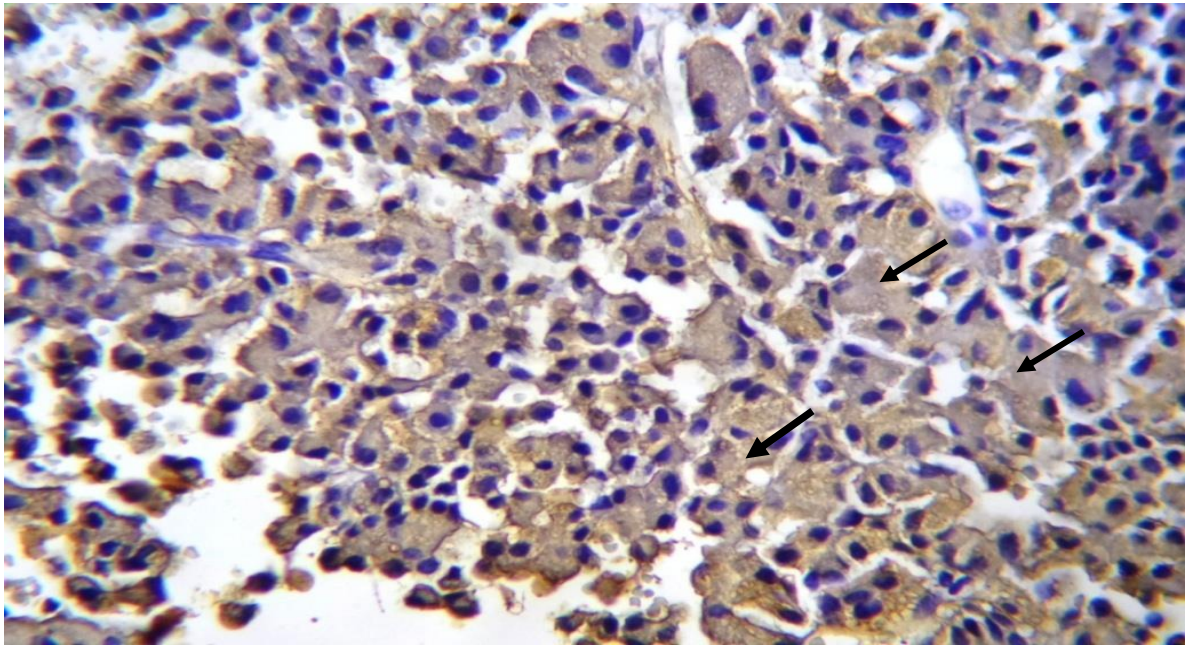


Figure 65: Histologie d'un adénome corticotrope après marquage avec anticorps anti-ACTH (G X400).

L'étude IHC utilisant l'anticorps ACTH montre une positivité diffuse cytoplasmique d'intensité modérée des cellules tumorales. ↙

➤ **Patient N° 05 :**

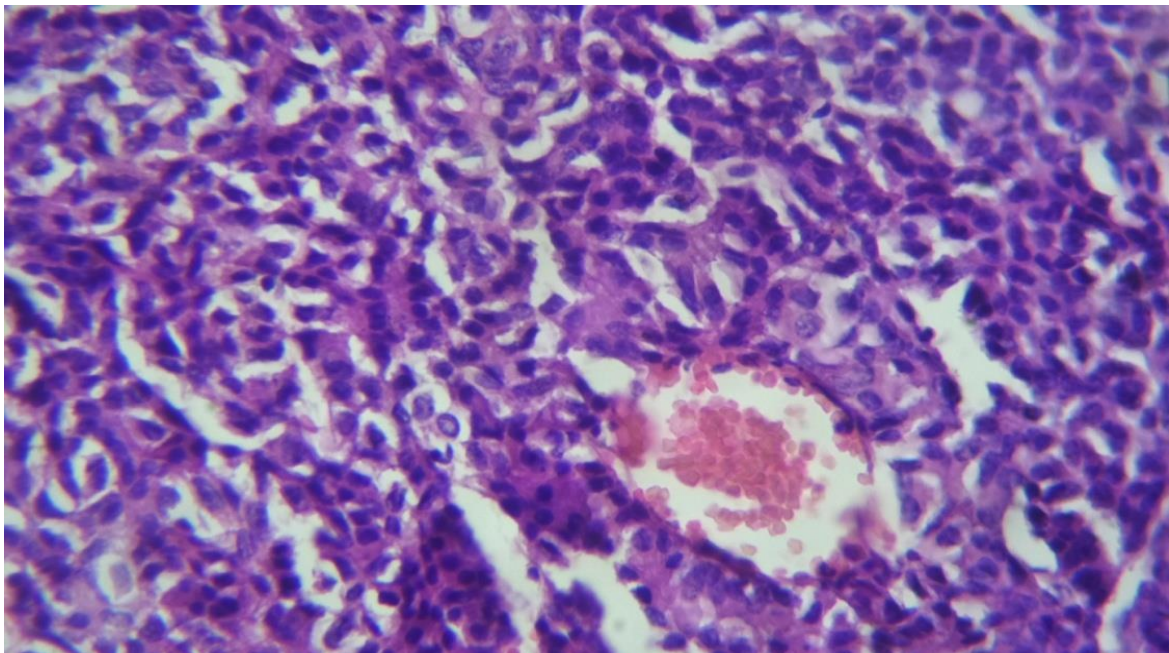


Figure 66: Histologie d'un adénome corticotrope après coloration d'HE (G X400).

Prolifération de cellules épithéliales monotones assez régulières à noyau rond et à cytoplasme + /- abondant éosinophile.

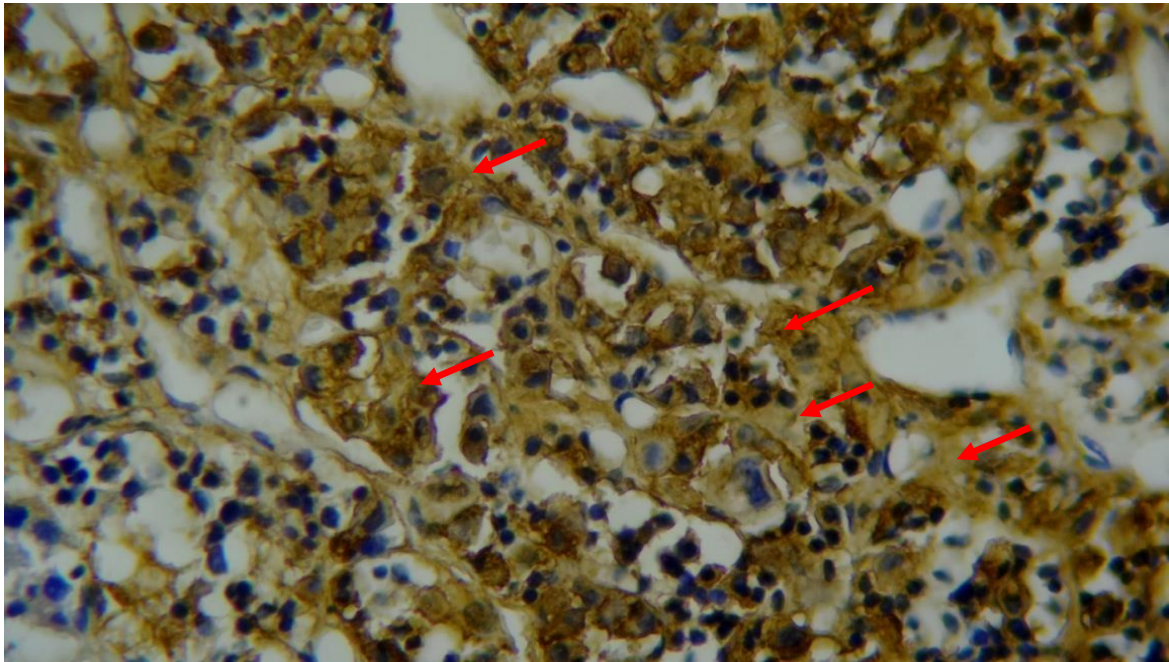


Figure 67: Histologie d'un adénome corticotrope après marquage avec anticorps anti-ACTH (G X400)

L'étude IHC utilisant l'anticorps ACTH montre une positivité cytoplasmique diffuse des cellules tumorales d'intensité marquée  .

➤ **Patient N° 06 :**

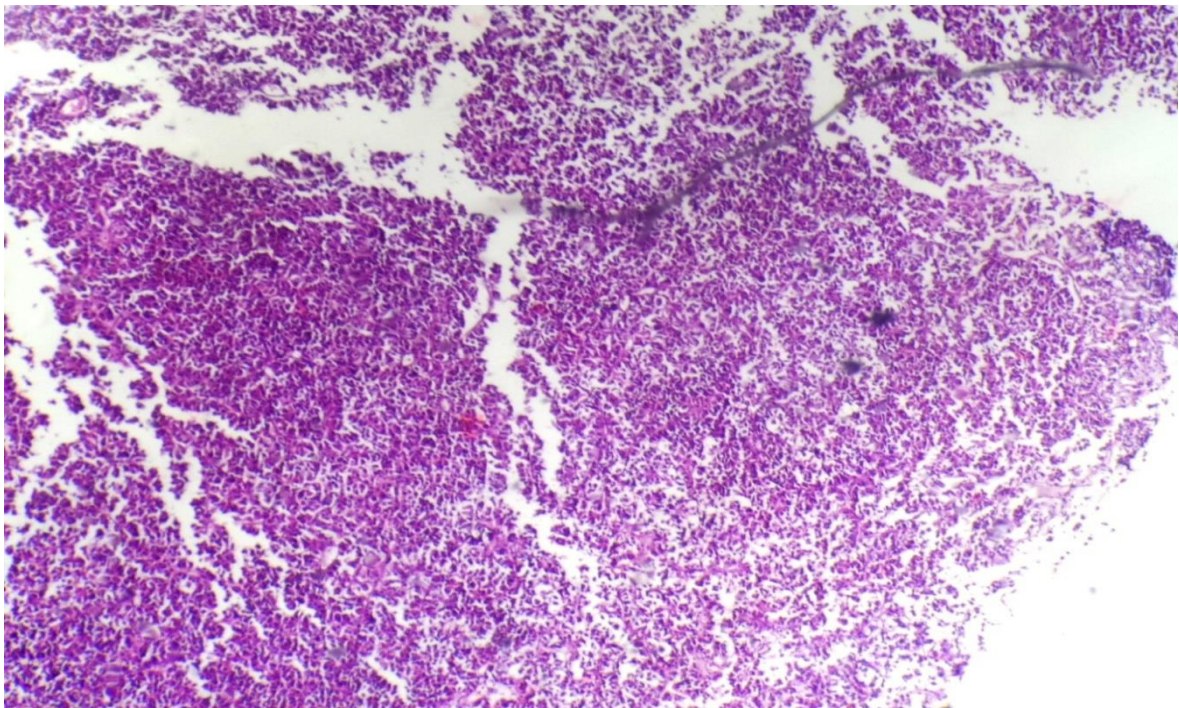


Figure 68: Histologie d'un adénome corticotrope après coloration d'HE (G X100).

Prolifération en nappe diffuse de cellules épithéliales homogènes.

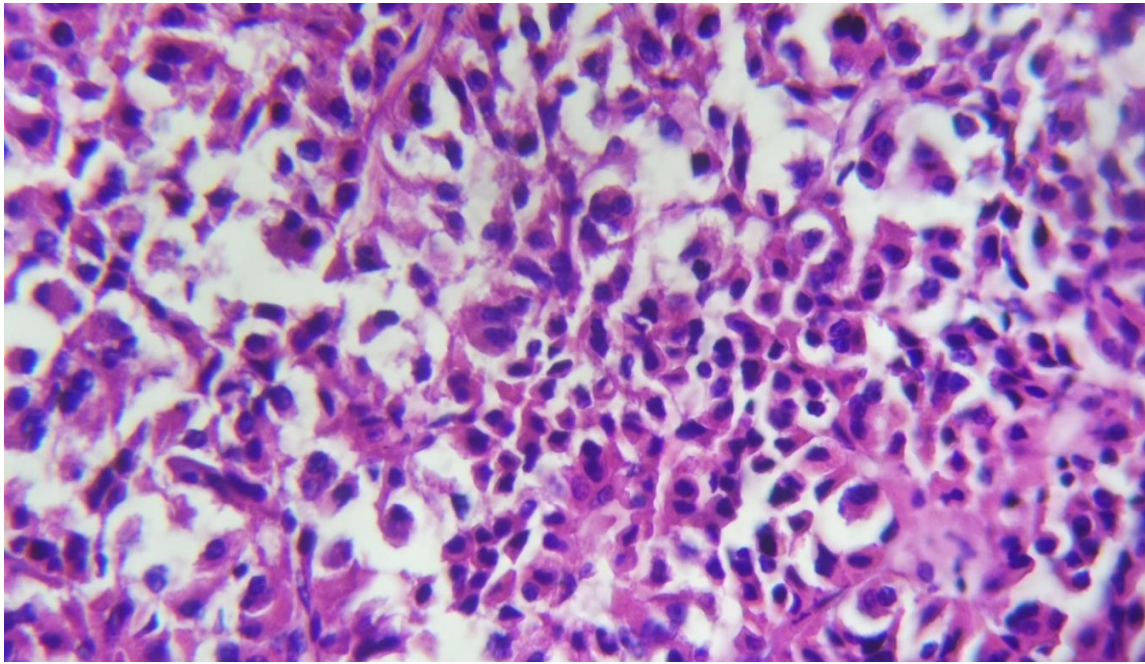


Figure 9: Histologie d'un adénome corticotrope après coloration d'HE (G X400).

A un plus fort grossissement les cellules sont monotones assez régulières à noyau rond et à cytoplasme + /- abondant éosinophile.

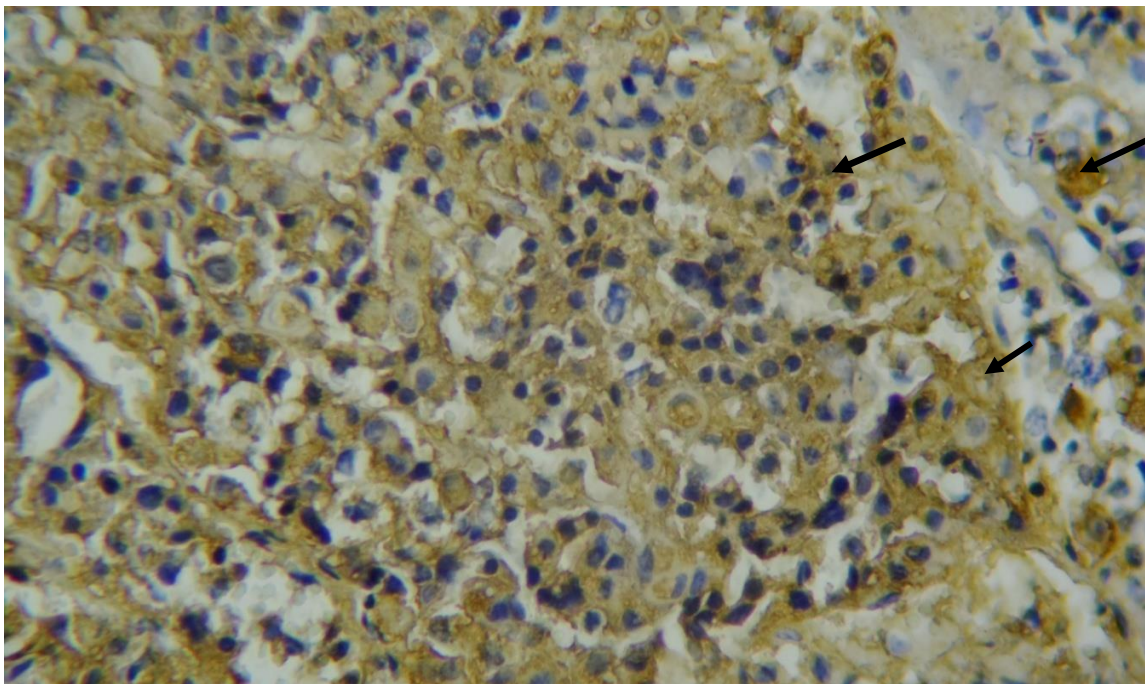


Figure 70: Histologie d'un adénome corticotrope après marquage avec anticorps anti-ACTH (GX400)

L'étude IHC utilisant l'anticorps ACTH montre une positivité diffuse cytoplasmique des cellules tumorales d'intensité +/- marquée  .

Après traitement des lames par les anticorps anti-FSH, anti-LH, anti-TSH, anti-GH et anti-PRL on a obtenu les mêmes résultats pour tous les patients et qui sont représenté dans les figures suivantes :

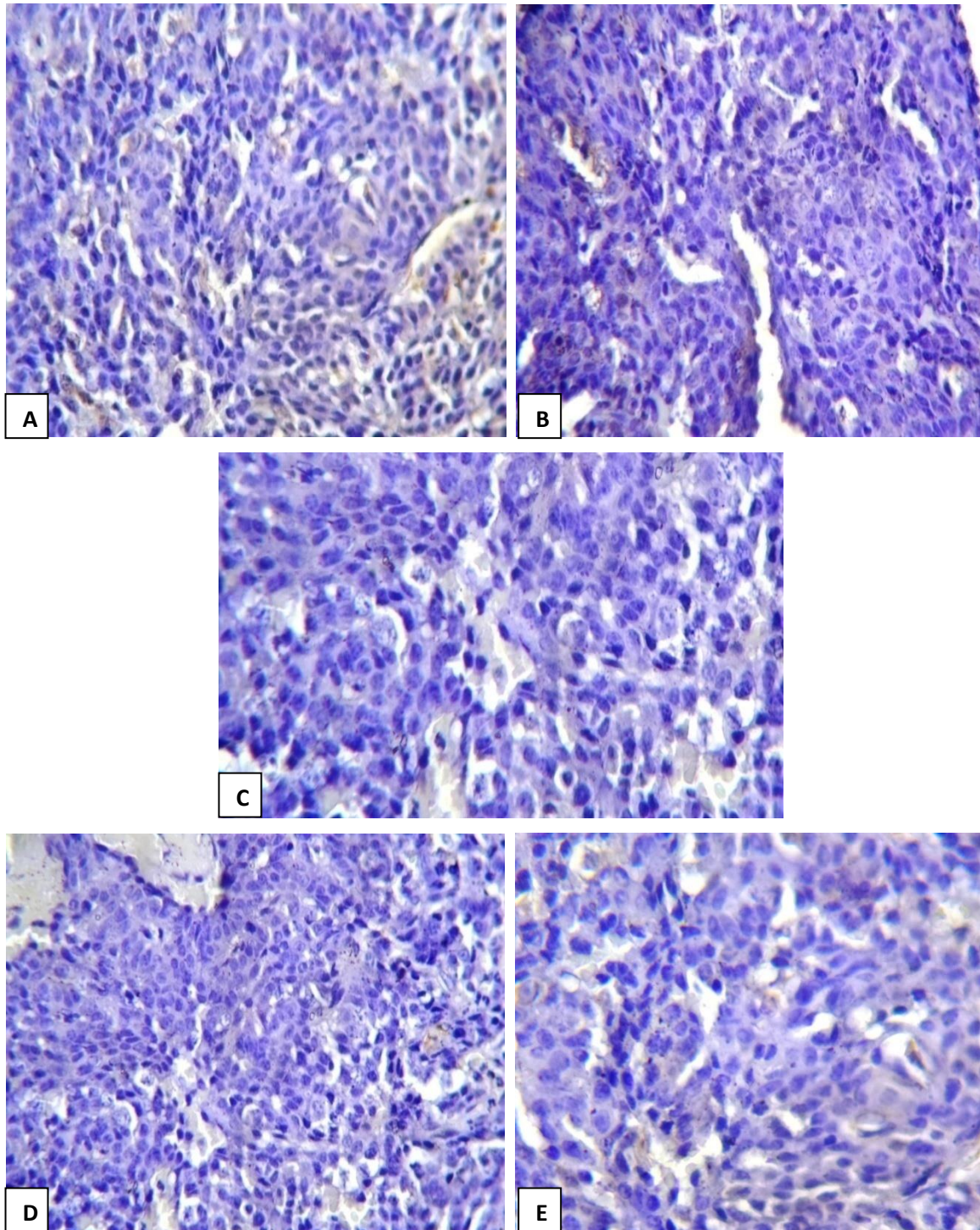


Figure 71: Histologie d'un adénome corticotrope après marquage avec **A** : anticorps anti-FSH, **B** : anti-LH, **C** : anti-PRL, **D** : anti-GH et **E** : anti-TSH (GX400).

Le marquage aux anticorps anti-FSH, anti-LH, anti-TSH, anti-GH et anti-PRL montre une négativité des cellules tumorales à ces anticorps.

La protéine Ki67 est exprimée dans le noyau au cours des différentes phases du cycle cellulaire (G1, S, G2 et M). Ki67 permet de repérer les cellules engagées dans le cycle de prolifération. Le résultat (score) est exprimé en pourcentage de cellules tumorales marquées.

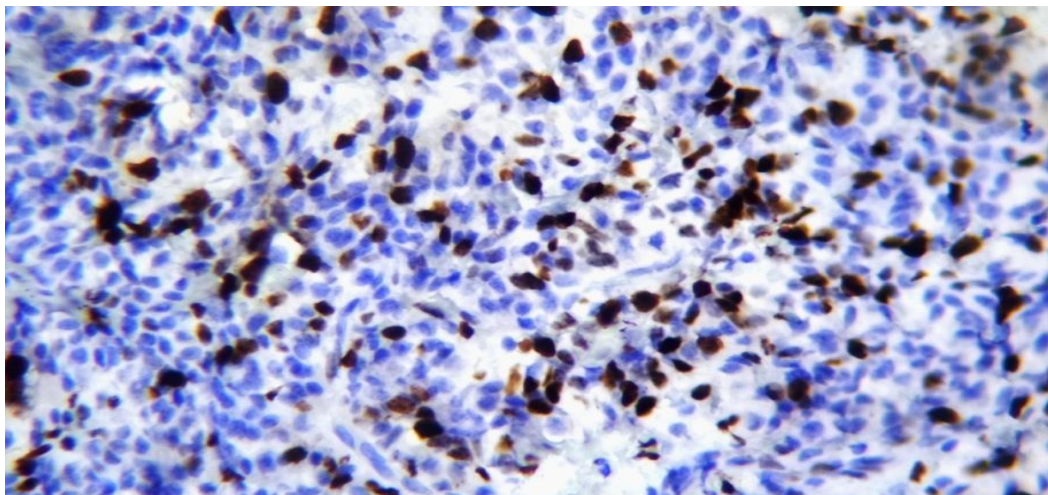


Figure 72: Histologie d'un adénome corticotrope après marquage avec anticorps anti-Ki67 (G X400).

L'étude IHC utilisant l'anticorps Ki67 montre une positivité nucléaire estimée à 40% témoin du caractère agressif et atypique de l'adénome.

Le gène p53 est un gène suppresseur de tumeurs : ce rôle transformant a été confirmé par l'inhibition de la croissance *in vitro* de cellules tumorales par le type sauvage du gène p53.

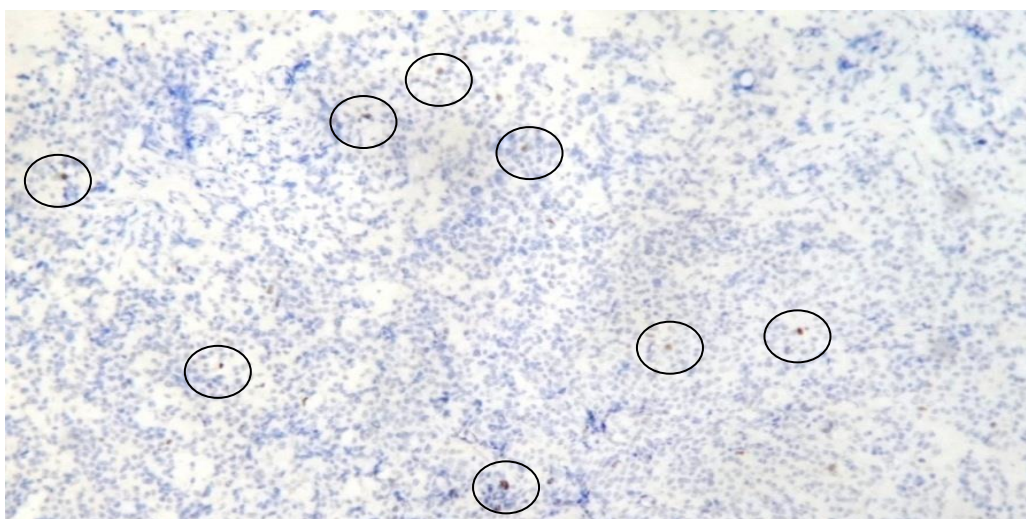


Figure 73: Histologie d'un adénome corticotrope après marquage avec anticorps anti-P53 (GX200).

L'étude IHC utilisant l'anticorps P53 montre une positivité nucléaire témoin du caractère agressif et atypique de l'adénome.

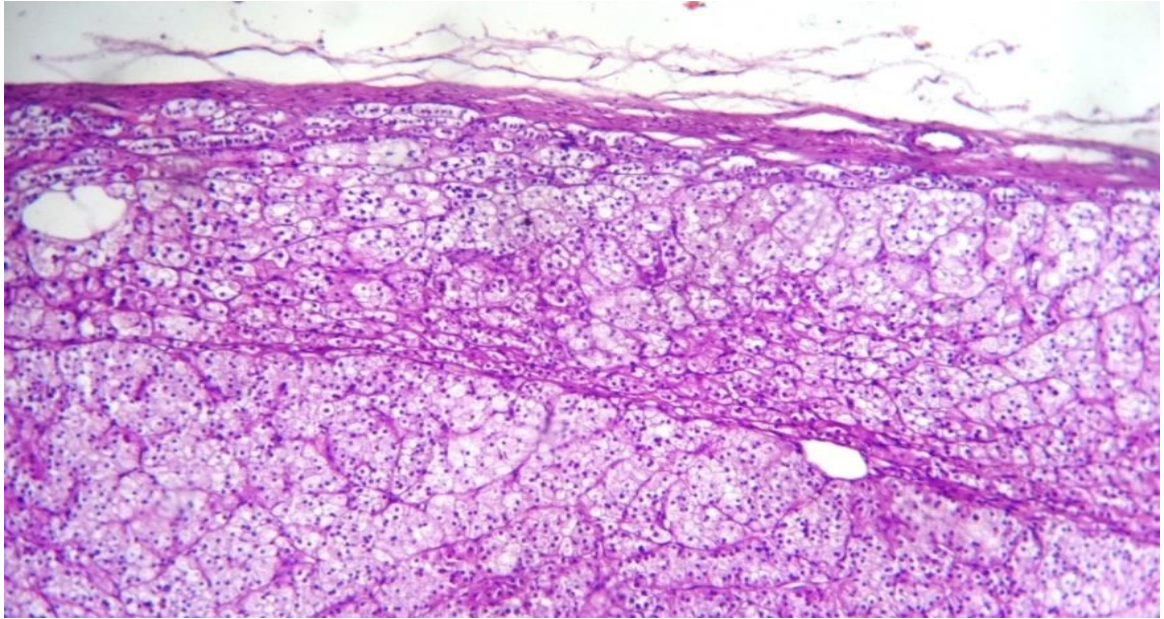
III.2.3- Examen à HE pour les adénomes surrénaliens :**➤ Patient N° 01 :**

Figure 74: Histologie d'un adénome surrénalien après coloration d'HE (G X200).

Hyperplasie surrénalienne diffuse faite d'une expansion de la zone fasciculée.

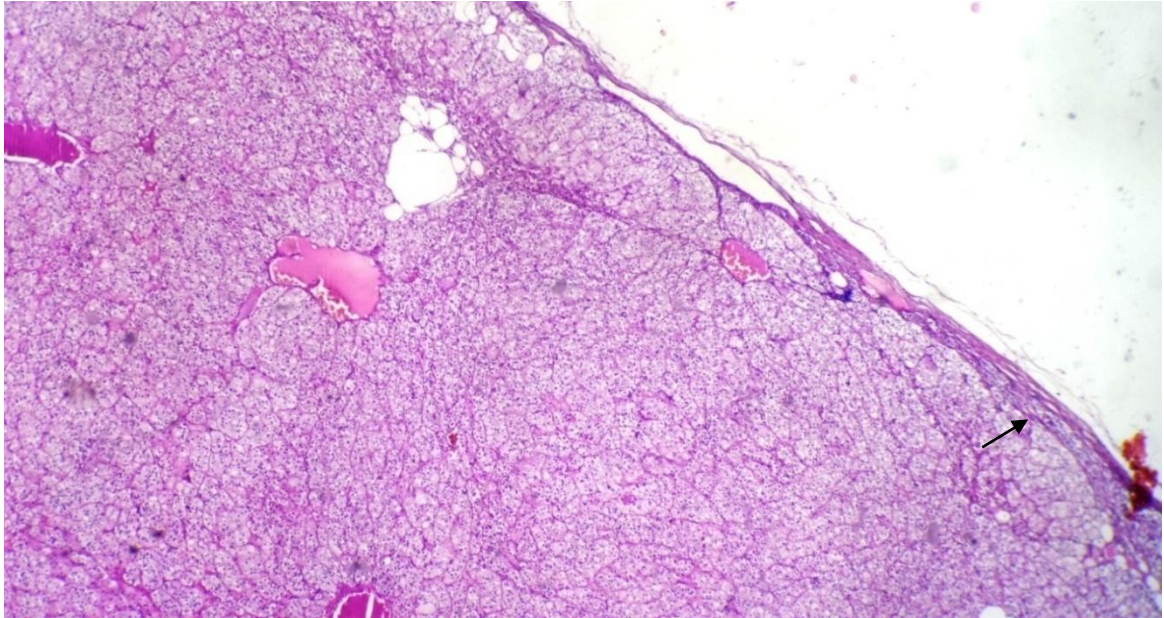


Figure 75: Histologie d'un adénome surrénalien après coloration d'HE (GX100).

Hyperplasie surrénalienne diffuse faite d'une expansion de la zone fasciculée au dépend d'un parenchyme surrénalien atrophique ↗

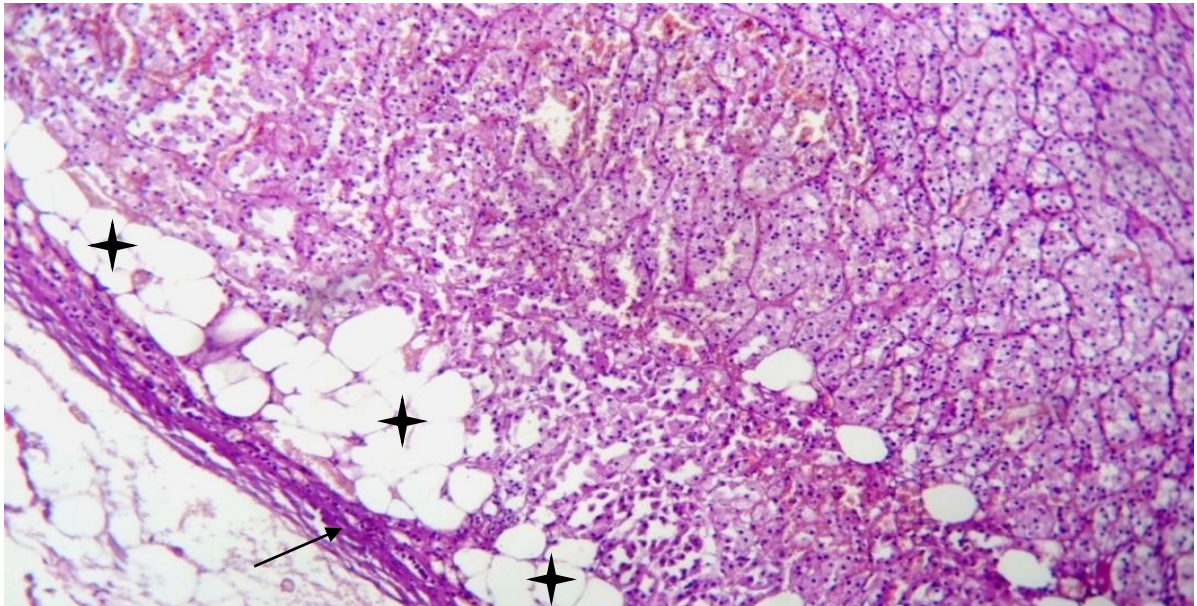


Figure 76: Histologie d'un adénome surrénalien après coloration d'HE (GX200).

Hyperplasie surrénalienne diffuse faite d'une expansion de la zone fasciculée disposée en travées au dépend d'un parenchyme surrénalien atrophique → avec foyers de métaplasie graisseuse ✦

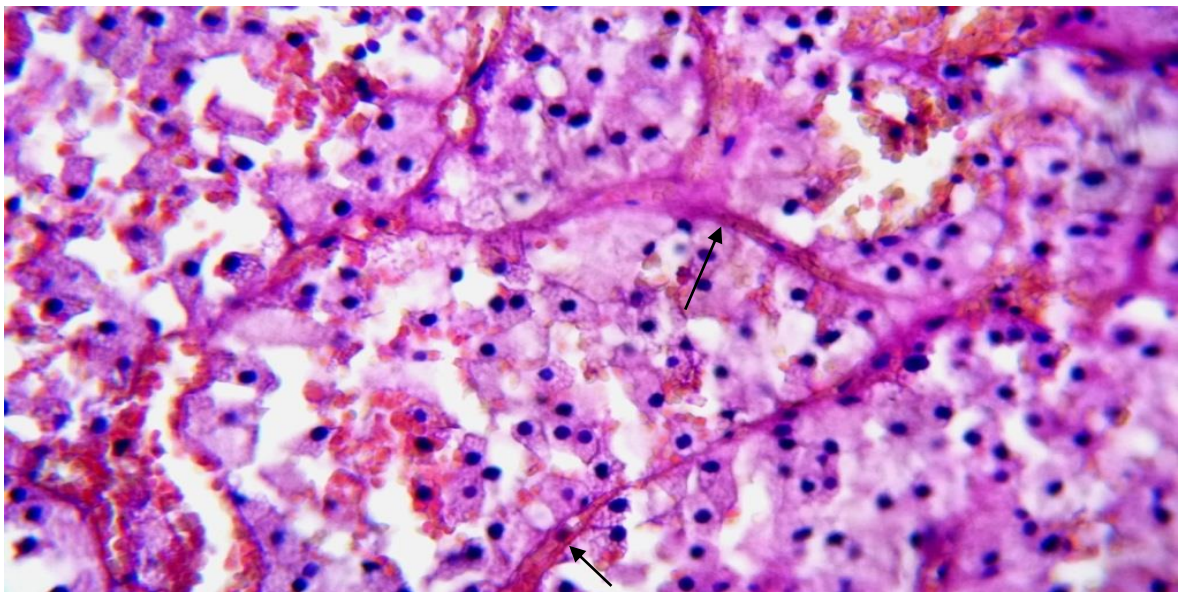


Figure 77: Histologie d'un adénome surrénalien après coloration d'HE (GX400).

Hyperplasie surrénalienne faite de travées de cellules régulières à noyau rond et à cytoplasme clair séparées d'une fine vascularisation ↗ sur un mode neuroendocrinien

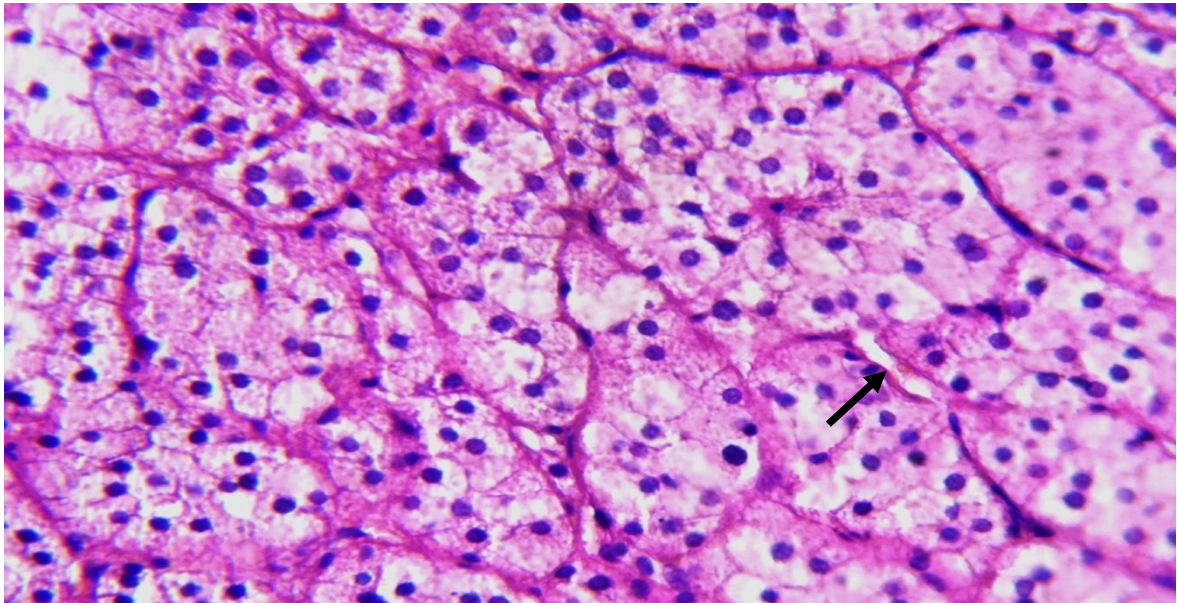


Figure 78: Histologie d'un adénome surrénalien après coloration d'HE (GX400).

Hyperplasie surrénalienne faite de travées de cellules régulières à noyau rond et à cytoplasme clair séparées d'une fine vascularisation  sur un mode neuroendocrinien.

➤ **Patient N° 02 :**

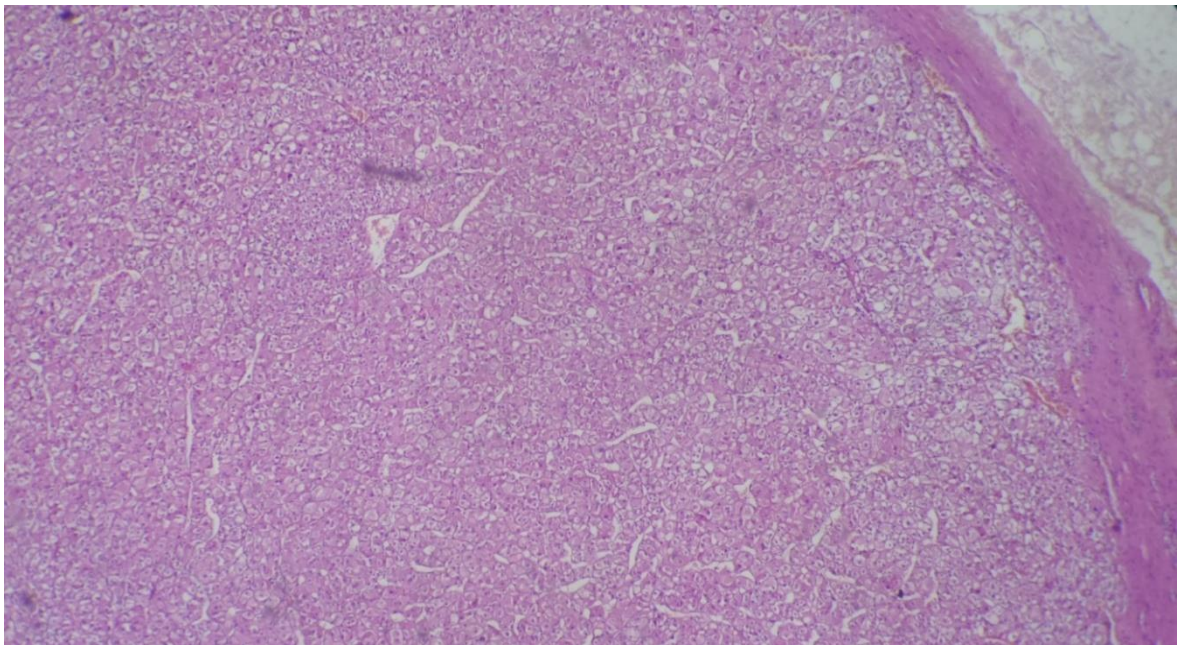


Figure 79: Histologie d'un adénome surrénalien après coloration d'HE (GX100).

Adénome surrénalien encapsulé fait d'une prolifération de cellules à cytoplasme éosinophile et clair.

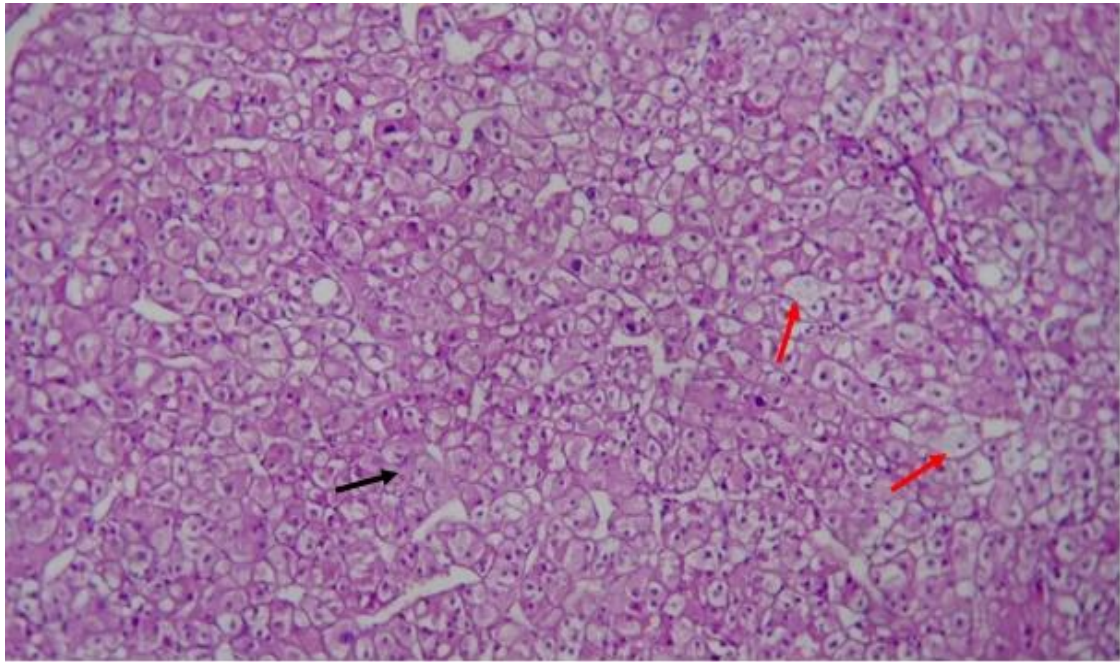


Figure 80: Histologie d'un adénome surrénalien après coloration d'HE (GX200). Prolifération trabéculaire de cellules à cytoplasme éosinophile et clair .

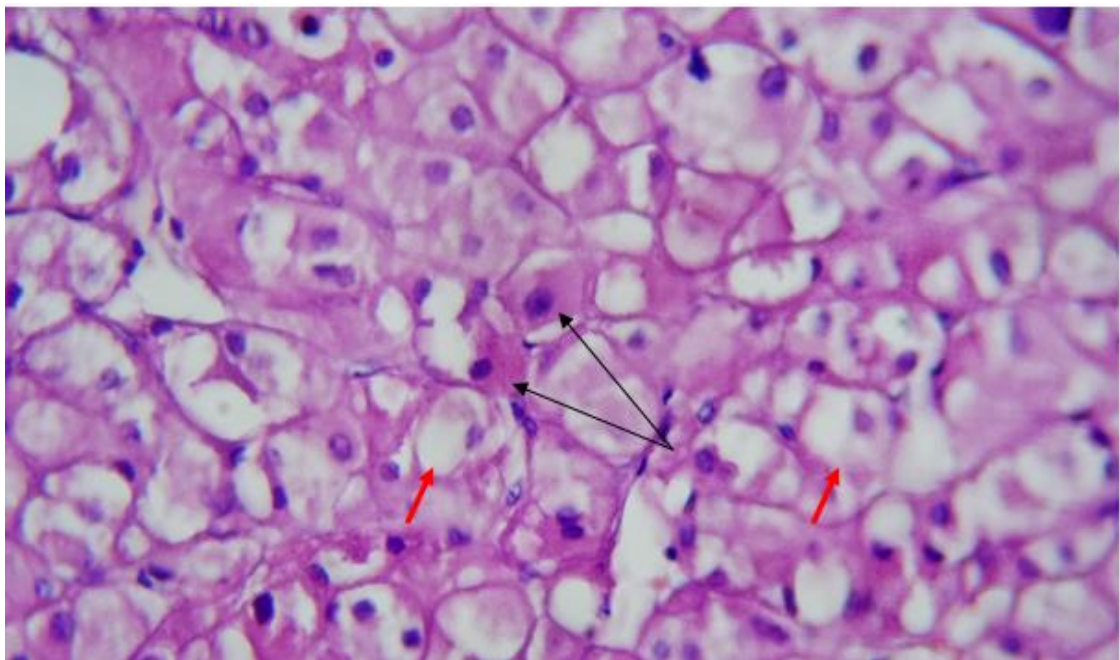


Figure 81: Histologie d'un adénome surrénalien après coloration d'HE (G X400).

Mélange de cellules à cytoplasme éosinophile et clair .

Conclusion

Conclusion

Notre étude portant sur l'incidence de l'infertilité chez 100 patients atteints du syndrome de Cushing suivis au niveau du service d'endocrinologie du CPMC et l'hôpital Mustapha Pacha d'Alger, avait pour but d'aborder l'aspect épidémiologique, clinique et les complications de cette maladie, afin de déterminer ses causes et d'évaluer son incidence. Le travail réalisé dans le cadre de ce mémoire a comporté une double étude : rétrospective et prospective, qui nous ont permis d'observer les résultats suivants :

- Dans la première partie, nous avons constaté que le nombre de cas observés par an est faible dans notre série, qui est due probablement à la rareté de cette maladie.
- Egalement, nous avons constaté une nette prédominance des groupes d'âge du début de la maladie compris entre [20-30[ans et [30-40[ans avec un pourcentage de 35% et 48% respectivement, ainsi qu'une nette prépondérance de la maladie de Cushing due à un adénome hypophysaire avec un pourcentage de 66%, avec une majorité de patients de sexe féminin ce qui est démontré dans la littérature.
- L'analyse des paramètres cliniques a montré une présence majoritaire de micro-adénomes, avec des signes d'infertilité différents selon le sexe. En effet, Il est constaté, chez les patientes atteintes du syndrome de Cushing la présence et d'une aménorrhée secondaire froide (94,04 %), d'une baisse de la libido (79,76%), d'une galactorrhée (16,66%) et d'hypogonadisme hypogonadotrope biologique (89,28%), alors que chez les patients hommes, les signes les plus observés sont : dysfonctionnements érectiles (75%), baisse de la libido (62,50%), diminution de la pilosité (43,75%) et l'hypogonadisme hypogonadotrope biologique (81,25%). Ces signes étant déjà rapportés dans la bibliographie, ils attestent leur présence dans notre série, de l'hypofertilité de ces patients.
- Les taux hormonaux gonadiques (Œstrogène, progestérone et testostérone), les hormones gonadotrophiques (FSH et LH) et les hormones thyroïdiennes (TSH et FT4) sont en majorité en dessous des normes requises ; alors que le cortisol, l'ACTH et la PRL sont vue à la hausse indépendamment du sexe et de la taille des tumeurs hypophysaire. En cas d'adénomes surrénaliens les taux hormonaux gonadiques (Œstrogène, progestérone et testostérone), les hormones gonadotrophiques (FSH et LH), l'hormone thyroïdienne (TSH) et l'ACTH sont en dessus des normes, le cortisol est élevée par contre la PRL et FT4 étaient dans les normes. L'étude de corrélation nous a permis de confirmer les résultats par rapport aux paramètres hormonaux.

Conclusion

- Le traitement a permis de restaurer les axes : corticotrope à (89%), gonadotrope à (71%), lactotrope à (56%) et thyroïdiques à (52%). On a enregistré également que 57% des femmes ont repris leur cycle menstruel et 51% des patients ont perdu du poids après un intervalle de 3 mois.
- L'étude anatomo-pathologique nous a permis d'identifier la présence d'adénome surrénalien et d'adénomes hypophysaires et la technique immuno-histochimique nous a permis d'identifier la présence d'adénome de type corticotrope par un marquage cytoplasmique positive à l'ACTH. En fin, l'utilisation d'autres techniques plus « spécialisées » telles que l'utilisation des marqueurs tumoraux comme la Ki-67 et la P53 peuvent orienter le diagnostic.

En perspective, nous pourrions élargir notre étude sur effectif plus importantes, incluant des patients présentant des tumeurs caractéristiques (récidivantes et non récidivantes, invasives et non invasives, micro et macroadénomes) et appliquer de nouvelles techniques telles que Tétrachrome d'Héland au bleu d'Alizarine acide qui permettrait d'apprécier l'organisation histologique générale normale et pathologique de l'hypophyse et des surrénales.

Références bibliographiques

-A-

- Affes L., Mnif F., Bensalah D., Ammar M., Naifer M., Charfi N., Abid M., (2016). Syndrome de Cushing à propos de 82 cas. *J. Annales d'Endocrinologie*, 77: 329–371.
- Aiba M., Hirayama A., Iri H., Ito Y., Fujimoto Y., Mabuchi G., (1991). Adrenocorticotrophic hormone-independent bilateral adrenocortical macronodular hyperplasia as a distinct subtype of Cushing's syndrome, enzyme histochemical and ultrastructural study of four cases with a review of the literature. *J. Clin Pathol*; 9(3):334-40.
- Agarwal A., (2015). Infertilité masculine . *J. Reprod. Biol Endocrinol*, 13:37.
- Akil H., (2005). Stressed and depressed. *J. Nature médecine*, 11(2): 116-118.
- Alaïka O., (2015). La maladie de Cushing : quelle prise en charge ? « Résultats et facteurs prédictifs ». Thèse pour le diplôme d'état de doctorat en médecine .Pp 195.
- Alexandraki KI., Kaltsas GA., Voulgiotis AI., Papaioannou TG., Trisk L., Zilos A., (2011). Specific electrocardiographic features associated with Cushing's disease. *J. in Endocrinol (Oxf)*, 74:558-64.
- Allolio B., Harner S., Weismann D., Fassnacht M., (2004). Management of adrenocortical carcinoma. *J. Clin Endocrinol (Oxf)*, 60, p: 273-87.
- Asthagiri A., Lopes MB., (2006). Neuropathological consideration of pituitary adenomas. *J. Front. Horm. Res.*, 34 :206-35.
- Auger J., Eustache F., (2000). Standardisation de la classification morphologique des spermatozoïdes humains selon la méthode de David modifiée. *Andrologie* n°4, 358-373.
- Ayuk J., Clayton RN., Holder G., Sheppard MC., Stewart PM., Bates AS., (2004). Growth hormone and pituitary radiotherapy, but not serum insulin-like growth factor- I concentrations, predict excess mortality in patients with acromegaly. *J. Clin. Endocrinol. Metab*, 89:1613-7.

-B-

- Barillier H., (2007). La stérilité féminine. Prise en charge actuelle en France. Thèse Pour obtenir le grade de docteur en pharmacie. Pp 213.
- Barker FG., Klibanski A., Swearingen B., (2003). Transsphenoidal surgery for pituitary tumors in the United States, 1996-2000 : mortality, morbidity, and the effects of hospital and surgeon volume. *J. Clin. Endocrinol. Metab*, 88 : 4709-19.
- Benedetti F., Helen S., Mayberg., Tor D., Wager., Christian S., Stohler., and Jon-Kar Z., (2006). Neurobiological Mechanisms of the Placebo Effect. *J. Neuroscience*, 25(45): 10390-10402.

- **Bertagna X., Bertherat J., Bouvattier C., Brue T., Chabre O., (2008).**Syndrome de Cushing : protocole national de diagnostic et de soins, *J. Haute Autorité de santé*.**4(3):**16-18.
- **Bertagna X., Raux-Demay MC., Guilhaume B., Girard F., Luton JP., (1995).** Cushing's disease. In : The pituitary. Cambridge . *J. Blackwell Science*, 478-545.
- **Berwaerts J. ; (1999).** Adénomes hypophysaires et grossesse. *J. Gynecol. Endocrinol*, 13: 175.
- **Blanc C., Boubli L., (1993).**Gynécologie - 2ème éd. - Paris : Pradel.
- **Bolland MJ., Holdaway IM., Berkeley JE., Lim S., Dransfield WJ., Conaglen JV., (2011).** Mortality and morbidity in Cushing's syndrome in New Zealand. *J. Clin. Endocrinol. (Oxf)*, 75: 436-42.
- **Boscaro M., Barzon L., Fallo F., Sonino N., (2001).** Cushing's syndrome. *J. The lancet*, vol 357, March 10; p: 783-791.
- **Bradley A., (2007).** Medical management of Cushing disease. *J. Neurosurg. Focus*, 23(3); E 10 (medscape.com/viewarticle/566310).
- **Braissier P., Davies DL., McLaren EH., Teasdale GM., (1994).** Ten year follow up of microprolactinoma treated by transsphenoidal surgery. *J. B M J*, 309: 1409-1410.
- **Bremont C., Luton IP., (1998).** Syndromes de Cushing. Dans: la revue du praticien, *J.Paris monographie Tome.*, 48: 738-743.
- **Bremont C., Mosnier R-Pudarm., Luton J., (1996).**Maladie du cushing. *J. Rev. prat. (Paris)*, 46 :1490-7.
- **Brewer CJ., Balen AH., (2010).** The adverse affects of obesity on conception and implantation, *J.Reproduction.*, volume 140,p.347-364.
- **Brue E., (2006).** Learning Group Leadership: *J. An. Experiential. Approach* .P 181:182.
- **Brue T., Delemer B., (2007).** Diagnostic et prise en charge des hyperprolactinémies – Consensus d'experts de la Société française d'endocrinologie (SFE). *J. Ann. Endocrinol.* 68 : e8–e14.
- **Brzakowski Melani., (2009).** Epidémiologie du couple infertile. *J. de gyneco-obst et biologie de la reproduction* 2;38, hors-série 1-f9-f18.

-C-

- **Canfield., Marro B., Zouaoui A., Sahel M., Crozat N., Gerber S., Sourour N., Sag P., Marsault C., (1997).** MRI of pituitary adenomas in acromegaly.Neuroradiology., 39, 6, p. 394-399.
- **Casson IF, (1987).** Pathologie hypophysaire et grossesse. *J. Clin. Endocrinol*; 27: 423.

- **Cedrin-Durnerin L., (2010).** Obésité et infertilité. *J. Réalités en gynécologie - obstétrique*, volume 148,4p
- **Chalendar D., Tourniaire J., (1998).** Le syndrome de Cushing par adénome cortico-surrénalien. *J. Rev Fr. Endocrinol*, 6; p : 29.
- **Chanson P., Salenave S., (2008).** Acromegaly. *Orphanet J. Rare. Dis.* ; 3:17.
- **Chapuis Y., Derome P., (1994).** Hypercortisolisme. Dans: Chirurgie des glandes surrénales, Monographie de l'association française de chirurgie, Paris: *J. Arnette.*, 34-60.
- **Cherki S., Causeret S., Lifante GC., Mabrut JY., Sin S., Berger N., Peix JL., (2003).** Traitement actuel des pheochromocytomes : a propos de 50 cas. Dans : *J. Annales de Chirurgie* v 128, Issue 4, Pages 232 236.
- **Chrousos G.P., (1995).** The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and immune mediated inflammation. *J. New England Journal of Médecine.*, 332, 1351-1361.
- **Contet-Audonneau K., (2005).** Les signaux non diseres en immunohistichimie sur tissus de souris. étude comparative de systèmes de révélation application à l'étude des effets du delai de fixation sur les indices de prolifération tumorale. Thèse pour le diplôme d'état de doctorat en médecine. Pp 115.
- **Cross S., (2002).** "Detection of the Ki-67 antigen in fixed and waxembedded sections with the monoclonal antibody *in*. MIB 1. D. McCormick H. Chong, C. Hobbs, C. Datta & P. A. Hall. *Histopathology* 1993; 22; 355-360." *Histopathology* 4 1 (3A): 172.

-D-

- **Daly AF., Vanbellinghen JF., Khoo SK., Jaffrain-Rea ML., Naves LA., Guitelman MA., (2007).** Aryl hydrocarbon receptor-interacting protein gene mutations in familial isolated pituitary adenomas: analysis in 73 families. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*,92(5):1891-6.
- **Darmon P., Dadoun F., Boullu-Ciocca S., Grinon M., Alessi MC., Dutour A., (2006).** Insulin résistance by hydrocortisone is increased in patients with abdominal obesity. *J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 291:995-1002.
- **De Matos LL., Trufelli DC., Das Neves-Pereira JC., Danel C., Riquet M., (2006).** Cushing's syndrome secondary to bronchopulmonary carcinoid tumor: Report of two cases and literature review. *J. Lung Cancer*,53 ; p: 381-386.
- **Demura R., Ono M., Demura H., Shizume K., Oouchi H., (1982).** Prolactin directly inhibits basal as well as gonadotropin-stimulated secretion of progesterone and 17 beta-estradiol in the human ovary. *J Clin Endocrinol Metab* ; 54 (6) : 1246-1250.
- **Dictionnaire Larousse médical, édition 2006.**
- **Divertie GD., Jensen MD., Miles JM., (1991).** Stimulation of lipolysis in humans by physiological hypercortisolemia. *J. Diabetes.*, 40:1228-1232.

- **Drouin A., Nahoul K., (2005).** Actualités des investigations biologiques pour le diagnostic du syndrome de Cushing. *J. Immuno-analyse & Biologie Spécialisée*, **20**; p : 86-91.

- **Duron F., (2007).** Endocrinologie Niveau DCEM1 - Examen National Classant, page 162-185.7.

-E-

- **Echchiikhi Y., (2012).** Les adénomes hypophysaires : Aspect épidémiologique, classification, traitement chirurgicale et évolution à long terme (à propos de 452 cas). Thèse Pour l'obtention du doctorat en médecine. Pp225.

- **El Yaagoubi S., (2014).** Les tumeurs surrénaliennes (A propos de 32 cas). Thèse pour l'obtention du doctorat en médecine. Pp 212.

- **Else T., Williams AR., Sabolch A., Jolly S., Miller BS., and Hammer GD., (2014).** Adjuvant therapies ad patient and tumor characteristics associated with survival of adult patients with adrenocortical carcinoma Dans: *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 4 vol. 99. pp. 455 61.

- **Elston MS., McDonald KL., Clifton-Bligh RJ., Robinson BG., (2009).** Familial pituitary tumor syndromes. *J. Nat Rev Endocrinol.*, 5(8):453-61.

- **Essabah Haraj N., El Aziz S., Chadli1 A., (2015).** Le syndrome de cushing chez l'adolescent: à propos de 18 patients. *J.Pan African Medical.*, 22:347 doi:10.11604 / pamj .2015. 22.347.8135.

- **Etxabe J., Vazquez JA., (1994)** .Morbidity and mortality in Cushing's disease: an epidemiological approach. *J. Clinical Endocrinology*, 40, 479-484.

- **Everitt., Fainstein Day P., Guitelman M., Artese R., (2001).** Retrospective multicentric study of pituitary incidentalomas. *J. Pituitary*; 7 :145-8.

-F-

- **Faggiano A., Pivonello R., Spiezia S., De Martino MC., Filippella M., DiSomma C., (2003).** Cardiovascular risk factors and common carotidarterycaliber and stiffness in patients with Cushing's dise ase during active disease and 1 year after disease remission. *J. Clin. Endocrinol Metab*; 88:2527-33.

- **Fain JN., Scow RO., Chernick SS., (1983).** Effects of glucocorticoids on metabolism of adipose tissue in vitro. *J. Biol. Chem.*, 238:54-58.

- **Faure C., (2012).** Fausse couches spontanées et obésité, Médecine de la reproduction, *J. Gynécologie endocrinologie*, p.1-8.

- **Fontana E., (2009).** Epidémiologie des adénomes hypophysaires : étude dans une agglomération urbaine de suisse. *J. Rev Med Suisse.*, 5:2172-2174.

-G-

- **Gaillard S., Aniba K., (2010).** Aspects neurochirurgicaux des adénomes hypophysaires. *J. EMC (Elsevier Masson), Endocrinologie-Nutrition.*, 10- 023-F-10.
- **Gainsi E., Fourn L., Akpo C., (1990).** Stérilité masculine et infection urétrale au CNHU de Cotonou. *J. Médecine d'Afrique Noire* ; 37 (9).
- **Gérard Y., Melliez H., Mouton Y., (2006).** Yazdanpanah , *J. Revue Neurologique* Vol 162, N° 1 janvier pp. 62-70 Doi : RN-01-2006-162-1-0035-3787-101019-200509181.
- **Gerdes J., Li L., (1991).** "Immunobiochemical and molecular biologic characterization of the cell proliferation-associated nuclear antigen that is defined by monoclonal antibody Ki-67." *Am J Pathol* 138(4): 867-73.
- **Gerlach C., Golding M., (1997).** "Ki-67 immuno expression is a robust marker of proliferative cells in the rat." *Lab Invest* 77(6): 697-8.
- **Giordano R., Picu A., Marinazzo E., D'Angelo V., Berardelli R., Karamouzis I., (2011).** Metabolic and cardiovascular outcomes in patients with Cushing's syndrome of different aetiologies during active disease and 1 year after remission. *J. Clin. Endocrinol. (Oxf)*, 75: 354-60.
- **Girard N., Mugnier M., Dufour H., Trouillas J., Brue T., Raybaud C et al., (1997).** Magnetic resonance imaging findings in Cushing's disease. *Int. J. Neuroradiol.*, 3 : 319-326.
- **Goldfien A., (2000).** Corticostéroïdes et antagonistes surrénaliens. In: BG Katzung. *Pharmacologie fondamentale et clinique, 7ème ed. Padoue, Piccin.* 655-671.
- **Goldman S., Mitchel P., (1995).** Sclerotherapy treatment of varicose and telangiectatic leg veins (2nd ed.). St. Louis: Mosby. ([ISBN](#) 0-8151-4011-8).
- **Goulding NJ., Guyre M., (1993).** Glucocorticoids, lipocortins and the immune response. *J. Cur. Opin. Immunol.*, 5:108:113.
- **Guenard., Colao AM., Di Sarno A., Cappabianca P et al., (2003).** Withdrawal of long-term cabergoline therapy for tumoral and nontumoral hyperprolactinemia. *N Engl. J. Med.*, 349 ;21 : 2023-33.
- **Guignat L., (2009).** Adénome corticotrope. *J. La Presse Médicale.*, 38(1):125-132.

-H-

- **Hammer GD., Tyrrell B., Lamborn R., (2004).** Transsphenoidal microsurgery for Cushing's disease: initial outcome and long-term results. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 89 :6348-57.
- **Hana V., (2001).** Pathologie hypophysaire et grossesse. *J. Clin. Endocrinol* ; 54: 277.

- **Haouata., (2011).**Confrontation clinique, biologique et radiologique dans la maladie de Cushing.*J. Elsevier Masson (Hypophyse – Neuroendocrinologie / Annales d’Endocrinologie* 72 ; 358–374).
- **Hermanns JF., Piérard GE., (2006).** High resolution epiluminescence colorimetry of striae distensae. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.*, **20**, 282-287.
- **Hernandez I., Espinosa AL., Mendoza V., Cheng S., Molina M., Sosa E., Mercado M., (2006).** Ectopic ACTH-Secreting Syndrome: A Single Center Experience Report with a High Prevalence of Occult Tumor. *J. Arch. Med. Research*, **37**, p: 976-980.
- **Huyghe E., Bonal M., Daudin M., Droupy S., (2013).** Dysfonctions sexuelles et infertilité. *J. Elsevier Masson. Progrès en urologie* 23, 745—751.

-K-

- **Kadiri A., Hafidi A., Chraibi A., Chennaoui A., (1994).**Les adénomes hypophysaires corticotropes au Maroc : Analyse de 30 cas. *Revue française. J. Endocrinol. Clin.*, 35 :3.
- **Keith L., Moore- Arthur F., (2001).** Dalley. Anatomie médicale : Aspects fondamentaux et applications techniques, 4ème édition, p 285-289.
- **Kousta E., White DM., Cela E., Mccarthy MI., Franks S., (1999).** The prevalence of polycystic ovaries in women with infertility. *J. Hum Reprod.*, 14 : 2720-2723.
- **Kovacs K., Lloyd RV., Horvath E., (1989).** Silent somatotrope adenomas at the human pituitary. A morphologic study of three cases including immunocytochemistry, electron microscopy in vitro examination, and in situ hybridization ; 124 :345-353.
- **Kretzer DM., (1997).** Male infertility. *J. Lancet.*, 349:787-790.
- **Kühnel W., Roos J., (1995).** Atlas de poche d'histologie : cytologie, histologie et anatomie microscopique à l'usage des étudiants .*J. Paris : Flammarion Médecine-Sciences.* P.116-119.
- **Kujas M. (2007).** Histologie et cytology des adénomes hypophysaire. *J. Encycl. Med. Chir.*, 10-017-C-10:1-17.

-L-

- **Lacroix A., Feelders RA., Stratakis CA., Nieman LK., (2015).** Cushing’s syndrome. *J. Lancet.*, 386(9996):913–27.
- **Lado-Abeal J., Rodriguez-Arnan J., Newell-Price JD., Perry LA., Grossman AB., Besser GM ., (1998).** Menstrual abnormalities in women with Cushing’s disease are correlated with hypercortisolemia rather than raised circulating androgen levels. *J Clin Endocrinol Metab*; 83 : 3083-3088.
- **Lassave J., (2015).** Chirurgie endoscopique de l’adénome hypophysaire : Qualité de vie rhinologique. Thèse Pour obtenir le grade de docteur en médecine. Pp.85.

- **Léger JM., Caudie C., Petiot P., (2010).** Peripheral neuropathy associated with IGM monoclonal gamopathy., 21 :55-62
- **Legmann P., Charleux F., Dessout Monsoro B., Bahurel H., Gouya H., Vignaux O., Oudjit A., Augui J., (2003).** .Imagerie des surrénales. *J. Encycl. Méd. Chir. (Editions scientifiques et médicales),Paris, endocrinologie- nutrition*, 10-014-D-10,15 p.
- **Lindholm J., (2001).** Incidence and late prognosis of Cushing's syndrome: a populationbased study. *J. Clin. Endocrinol Metab.*, 86:117-123.
- **Lindsay JR., Jonklaas J., Oldfield EH., Nieman LK., (2005).**Cushing's syndrome during pregnancy: personal experience and review of the literature. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **90**; p: 3077-83.
- **Linglart A., Visot A., (2002).** La maladie de Cushing chez l'enfant et l'adolescent. *J. Neurochirurgie.*, 48 (2-3): 271-280.
- **Lorthioir A., Rafat C., Amar L., Bobrie G, Azizi M., (2015).** Hypertension associée aux sténoses de l'artère rénale et aux atteintes rénales parenchymateuses. *J. Clin. Endocrinol Metab.*, 17-23
- **Louiset E., Duparc C., Young J., Renouf S., Tetsi Nomigni M., Boutelet I., et al., (2013).** Intraadrenalcorticotropin in bilateral macronodular adrenal hyperplasia. *J. New Engl Med.*, 369:2115-25.
- Lupien S., McEwen B., (2009).** Effects of stress troughout the lifespan on the brain, behaviour or cognition. *J. Nature review neuroscience.*, 10(6): 434-445.

-M-

- **Mancini T., Kola B., Mantero F., Boscaro M., Arnaldi G., (2004).** High cardiovascular risk in patients with Cushing's syndrome according to WHO/ISH guide lines. *J. Clin Endocrinol (Oxf)*;61:768-77.
- Mascarenhas MN., (2012).**Infertilité masculine: mécanismes, causes et exploration. *J. PLoS. Med.* 9:1.
- **Mazzuco TL., (2005).** Contribution de l'expression anormale de récepteurs couplés aux protéines G à la tumorigenese cortico-surrénalienne. Thèse pour obtenir le grade de Docteur. Discipline : Biologie Cellulaire et Moléculaire. Pp 195.
- **Meier CA., Biller BM., (1997).** Clinical and Biochemical evaluation of Cushing's syndrome. *J. Endocrinol. Metab. Clin. North. Am.*, 26(4):741-62.
- **Melmed S., (2006).** World Health Organization Classification of pituitary tumors What is new. *J. Acta. Neuropathol.*, 111 (1):78-79.
- **Mesnard E., (2013).** La production de lait de jument en France : généralité, typologie des élevages et pathologie dominante. Thèse pour obtenir le grade de Docteur vétérinaire. Pp.161.

- **Mongiat Artus P., Miquel C., Meria P., Hernigon A., Duclos JM., (2004).** Tumeurs sécrétantes de la corticosurrénale. *J. Annale d'urologie*, vol. 38, p148-172.
- **Mosnier-Pudar H., (1998).** Syndrome de Cushing. *J.EMC (Elsevier, Paris), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine*, 3-0560, 1998.
- **Mosnier-Pudar H., Guilhaume B., Billaud L., Thomopoulos P., Bertagna X., Luton J-P., (1994).** Syndrome de Cushing. *J. Encycl. Méd. Chir (Paris- France).Endocrinologie-Nutrition*, 10-015-B-10.10 p.

-N-

- **Nelson CJ., Shindel AW., Naughton CK., Ohebshalom M., Mulhall JP., (2008).** Prevalence and predictors of sexual problems, relationship stress, and depression in female partners of infertile couples. *J. Sex. Med.* 2;5(8):14.
- **Newell-Price J., Bertagna X., Grossman AB., Nieman LK., (2006).** Cushing's syndrome. *J. The lancet*, vol 367, May 13; p: 1605-17.
- **Newell-Price J., Grossman H., (1999).** Diagnosis and management of Cushing's syndrome. *The lancet*, vol 353, June 19; p: 2087-88.
- **Nieman LK., Ilias I., (2005).** Evaluation and treatment of Cushing's syndrome. *J. The American Journal of Medicine*, 118; p: 1340-1346.

-O-

- **Oelkers W., (1996).** Adrenal insufficiency. *J. New England Journal of Medecine.*, 335, 1206-1212.
- **OMS., (2003-2004).** Présentation de l'infertilité. Serono:1-2.
- **Orth D., Kovacs W., (1998).** The Adrenal cortex. In: Wilson, Foster, Kronenberg, Larsen, editors. *Williams textbook of endocrinology*. Saunders, 9th Ed; p. 517-664.

-P-

- **Pugliese R., (2007).** Outcomes of laparoscopic adrenalectomy. Clinical experience with 68 patients. *J. Surg Oncol*, doi:10.1016 / j. suronc..09.004.

-R-

- **Raff H., Raff JL., Findling JW., (1998).** Late-night salivary cortisol as a screening test for Cushing's syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 83 ; p: 2681-6.
- **Raffas H., (2008).** Le syndrome de Cushing : A propos de 8 cas dans un service de médecine interne hôpital militaire d'instruction Mohammed. Pp.204.
- **Reiner Z., Catapano AL., De Backer G., (2011).** Guidelines for the management of dyslipidaemias: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European

Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS) . *J.Eur. Heart* . ;32:1769-818.

- **Reitmeyer M., Vance ML., Laws ER., (2002).** The neurosurgical management of Cushing's disease. *J. Molecular and cellular Endocrinology*, **197**; p: 73-79.
- **Richard D., Atkinson G., Waterhouse J., (1997).** Biological rhythms & exercise. *J. Oxford University Press*. 86:117-123
- **Rivier LD., (2015).** Etude en IRM des macroadénomes hypophysaires corticotropes silencieux. Thèse pour le diplôme d'état de doctorat en médecine .Pp.100.
- **Ross RJM., (1995).** Pathologie hypophysaire et grossesse. *Eur. J. Endocrinol*; 132: 722.

-S-

- **Sauder SE., Frager M., Case GD., Kelch RP., Marshall JC., (1984).** Abnormal patterns of pulsatile luteinizing hormone secretion in women with hyperprolactinemia and amenorrhea : responses to bromocriptine. *J. Clin. Endocrinol Metab* ; 59 (5) : 941- 948.
- **Scheithauer BW., Gaffey TA., Liolyd RV., Sebo TJ., Kovacs K., Horvath E., Yapicier O., Young WF., Meyer FB., Kuroki T., Riehle DL., and Laws ER., (2006).** Pathology of pituitary adenomas and carcinomas. *J. Neurosurg.*, 59 (2):341-353.
- **Scholzen T., Endl E., (2002).** The Ki-67 protein interacts with members of the heterochromatin protein 1 (HP1) family: a potential role in the regulation of higher-order chromatin structure. *J. Pathol* 196(2): 1 3 5-44.
- **Scholzen T., Gerdes J., (2000).** The Ki-67 protein: from the hown and the unknown. *J Ce11 Physiol* 182(3): 3 1 1-22.
- **Selvais PL., Donckier JE., Meier., (1997).** Tableau clinique actuel de la maladie de Cushing. *J. Louvain Méd.*, **116** (8); p : 293-299.
- **Shibli-Rahhal A., Van Beek M., Schlechte Janet A., (2006).** Cushing's syndrome. *J. Clinics in Dermatology*, vol 24, p: 260-265.
- **Shindel AW., Nelson CJ., Naughton CK., Ohebshalom M., Mulhall JP. (2008).** Sexual function and quality of life in the male partner of infertile couples: prevalence and correlates of dysfunction. *J. Urol*; 179 (3):1056-9.
- **Slaoui B., Marouane F., (2003).** Syndrome de Cushing: clinique, paraclinique et attitude thérapeutique (A propos de 21 cas) Thèse pour l'obtention du Doctorat en Médecine. Rabat, n°57.Pp 201.

-T-

- **Tabarin A., (2000).** La maladie de Cushing. *Paris J. John Libbey Eurotext.*,p 86:117-123

- **Tabarin A., Collet D., San Galli F., Maire JP., Loiseau H., (2006).** Syndrome de Cushing. *J. EMC (Elsevier SAS, Paris), Endocrinologie-Nutrition*, 10-015-B-10.
- **Thomasson R., (2013).** Effets ergogéniques, métaboliques et hormonaux des glucocorticoïdes chez l'homme et l'animal. Thèse pour obtenir le grade de Docteur. Discipline : Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives. Pp 252.
- **Thonneau P., (1992).** Female and male infertility risk factors: results of a case control study. *Hum Reprod* ; 7 : 55-58.
- **Tielmans D., Assayag M., Villary-Monod M., (1996).** Adénomes hypophysaires : bilan tumoral et fonctionnel et abords thérapeutiques. *J. Rev Méd Interne*, **17**, 1996 ; p : 901-909.
- **Tissier F., Hoang C., (2007).** Anatomie, embryologie et histologie de la surrénale. Encyclopédie médico-chirurgicale.. *J. Elsevier Masson SAS, Paris endocrinology nutrition.*, 10- 014- A- 10.
- **Tournaire J., Chalendar D., Treluyer C., Trouillas J., (1990).** Les adénomes hypophysaires dits « silencieux » . *J. Endocrinal Clin* ., 31 ; 303-308.
- **Trainer PJ ., Lawri HS., Verhelst J., (1993).** Transsphenoidal resection in Cushing's disease : undetectable serum cortisol as the definition of successful treatment. *J. Clin. Endocrinol* ., 38: 73-78.
- **Trainer PJ., Lawri HS., Verhelst J., (1993).** transsphenoidal resection in Cushing's disease : undetectable serum cortisol as the definition of successful treatment . *J. Clin. Endocrinol* ; 38: 73-78.
- **Trouillas J., Catala M., Girod C., (2007).** Anatomie et histology de l'hypophyse humaine., *J. Encycl. Med. Chir.*, 10-017-B-10:1-16.
- **Trouillas J., Girod C., (1994).** Adénome hypophysaire : Histologie et cytologie, *J. Encycl. Med. Chir.*, 10-023-A-10:1-14.

-V-

- **Valassi E., Santos A., (2011).** The European Registry on Cushing's syndrome:a 2-year experience. Baseline demographic and clinical characteristics. *Eur J Endocrinol*;165:383–92.
- **Verges B., Boureille F., Goudet P., Murat A., Beckers A., Sassolas G., (2002).** Pituitary disease in MEN type 1 (MEN1): data from the France-Belgium MEN1 multicenter study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 87(2):457-65.

-W-

- **World Health Organisation (WHO), (2000).** Laboratory manual for the examination of human semen and semen-cervical mucus interaction. Edition Cambridge university press.

-Z-

- **Zorn JR., Savale M., (2005).** Stérilité du couple – *J. Paris : Masson.* p.88:11-100.

Annexe 01

Tableau II : Matériel non biologique

Appareillage	Matériel et verreries	Réactifs
-Appareil de circulation. -Appareil d'inclusion. -Microtome. -Etuve. -Plaque chauffante. -Bain marie. -Réfrigérateur. -Microscope. -Centrifugeuse. -Compteur de scintillation Gamma calibré pour 125 iodes. - Cobas e411. -Immulite 2000 XPi. -Appareil d'aspiration discontinue. -Agitateur (Vortex).	-Cassettes -Lames d'étalement -Lames silanisées -Lamelles -Panier de lames -Tubes secs -Une pince -Des micropipettes -Embouts jaunes et bleus. -Moules en métal -Des plateaux -Compresse -Tubes héparine -Portoir des tubes. - Papier absorbant - Tubes à essai en plastique jetables -Para film. -Barrettes.	-Formol à 10% -Alcool à 70%,80%,90% et 100%. -Xylène -Paraffine -Hématoxyline Harris -Hématoxyline Mayer -Eosine -Eukitt -Solution tompa (PBS) -Eau distillée et eau de robinet -Calibrateurs. - Anticorps I monoclonal (mousse anti ACTH). - Dilution des anticorps. - Peroxide block. - Iode radioactive

Tableau III : Prospectus de la FSH

Référence Catalogue	L2KFS2 (200 tests) L2KFS6 (600 tests)
Code Produit	FSH
Code Couleur	Gris Clair
Cycle d'incubation	1 × 30minutes
Volume nécessaire	50 µl de plasma
Conservation	7 jours à 2-8°C ou 2 mois à -20°C
Matériel fourni	Cartouche de billes FSH (L2FS12) : Avec code-barres. 200 billes revêtues d'un monoclonale murin anti-FSH. Stable à 2-8°C jusqu'à la date de péremption. L2KFS2 :1 cartouche / L2kFS6 :3 cartouches Cartouche à réactif FSH (L2FSA2) : Avec code barres 11.5ml de phosphatase alcaline (intestin de vœu) conjuguée à un anticorps monoclonal murin anti-FSH dans un tampon, avec conservateur. Stable à 2-8°C jusqu'à la date de péremption. L2KFS2 :1 cartouche / L2kFS6 :3 cartouches Ajusteur FSH (LFSL, LFSH) : 2 flacons d'ajusteurs (haut et bas) de 3.0

Annexe 01

	ml chacun contenant de la FSH dans une matrice de sérum non humain avec conservateur. stable à 2-8°C pendant 30jours après ouverture, ou 6 mois (aliquoté) à -20°C
Valeurs normales	Femmes : phase folliculaire : 3,0 – 14,4 mUI/ml phase ovulatoire : 5,8 - 21 mUI/ml Phase lutéale : 1,2 – 9,0 mUI/ml Hommes : 0,7 - 11,1 mUI/ml

Tableau IV : Prospectus de la LH

Référence Catalogue	L2KLH2 (200 tests) L2KLH6 (600 tests)
Code Produit	LH
Code couleur	Rouge
Cycle d'incubation	1×30minutes
Volume nécessaire	75 µl de plasma
Conservation	2 semaines à 2-8°C ou 2 mois à -20°C
Matériel fourni	Cartouches de billes LH(L2LH12): avec code-barres. 200 billes revêtues d'un anticorps monoclonal murin anti-LH .stable de 2-8°C jusqu'à la date de péremption. L2KLH2 :1cartouche / L2KLH6 :3cartouches Cartouche à réactif LH (L2LHA2): avec code barre 11.5 ml d'un réactif composé d'anticorps polyclonal de chèvre anti LH marqué à la phosphatase alcaline (intestin de veau) dans un tampon. stable de 2-8°C jusqu'à la date de péremption. L2KLH2/ 1 cartouche / L2KH6 :3 cartouches Ajusteur LH (LLHL, LLHH) , 2 flacons d'ajusteur (haut et bas) lyophilisés contenant de la LH dans une matrice de sérum non humain .reconstitué chaque flacon avec 4,0 ml d'eau distillée ou dés ionisée. Stable de 2-8°C pendant 30 jours après reconstitution, ou 6 mois (aliquotés) à -20°C
Valeurs normales	Femmes : Phase folliculaire : 1,1-11,6 mUI/ml Phase ovulatoire: 17-77 mUI/ml Phase lutéale : ND- 14,7 mUI/ml Hommes : 0.8-7,6 mUI/ml

Annexe 01

Tableau V: Prospectus de l'œstrogène

Référence catalogue	LKE22 (200 tests), LKE26 (600 tests)
Code produit	E2
Code couleur	Rose foncé
Cycle d'incubation	18 minutes
Volume nécessaire	35µl de plasma
Conservation	Conservation entre 2 et 8°C. Ranger le coffret Elecsys Œstradiol II en position verticale, de manière à ce que toutes les microparticules soient rassemblées lors de l'homogénéisation qui précède l'analyse.
Stabilité	Avant ouverture, entre 2 et 8°C : jusqu'à la date de péremption indiquée Après ouverture, entre 2 et 8°C : 12 semaines. Sur Elecsys 2010 et cobas e411 : 8 semaines. Sur Elecsys 1010 : 4 semaines (conservation alternée au réfrigérateur et dans l'appareil entre 20 et 25°C, flacons ouverts au maximum 20 heures).
Matériel fourni	Microparticules tapissées de streptavidine, 1 flacon contenant 6,5 ml (bouchon transparent). Microparticules tapissées de streptavidine 0,72 mg/ml ; capacité de liaison : 470 ng de biotine/mg de microparticules.
Réactif 1	Anticorps anti-œstradiol biotine (bouchon gris). 1 flacon contenant 8 ml : anticorps poly-clonal (de lapin) anti-œstradiol marqué à la Biotine 45 ng/ml ; mestérolone 130 ng/ml ; tampon MES 50 mmol/l, pH 6,0 ; conservateur.
Réactif 2	Peptide œstradiol Ru (bpy) 2/3 (bouchon noir) 1 flacon contenant 8 ml : dérivé d'œstradiol marqué au ruthénium 2,75 ng/ml ; tampon. MES 50 mmol/l, pH 6,0 ; conservateur.
Valeurs normales	Femme : Phase folliculaire : 12.5-166 pg/ml Phase ovulatoire : 85.5-498 pg/ml Phase lutéale : 43.8-211 pg/ml Homme: 7.63-42.6 pg/ml

Tableau VI: Prospectus de la progestérone.

Cycle d'incubation	18 minutes
Volume nécessaire	30µl
Conservation	Conservation entre 2 et 8°C. Ranger le coffret Elecsys Progestérone II en position verticale, de manière à ce que toutes les microparticules soient rassemblées lors de l'homogénéisation qui précède l'analyse

Annexe 01

Stabilité	Avant ouverture, entre 2 et 8°C : jusqu'à la date de péremption indiquée Après ouverture, entre 2 et 8°C : 12 semaines Sur Elecsys 2010 : 8 semaines Sur Elecsys 1010 : 4 semaines (conservation alternée au réfrigérateur et dans l'appareil entre 20 et 25°C, flacons ouverts au maximum 20 heures).
Matériel fourni	Microparticules tapissées de streptavidine, 1 flacon contenant 6,5 ml (bouchon transparent). Microparticules tapissées de streptavidine 0,72 mg/ml , Conservateur
Réactif 1	Anticorps anti-progestérone biotine, 1 flacon contenant 10 ml (bouchon gris) : anticorps anti-progestérone monoclonal de souris marqué à la biotine 0,15 mg/l ; tampon phosphate 25 mmol/l, pH 7,0 ; conservateur.
Réactif 2	Peptide progestérone Ru (bpy) 2/3. 1 flacon contenant 8 ml (bouchon noir) : peptide-progestérone synthétique marqué au ruthénium et couplé à de la progestérone végétale, 10 ng/ml ; tampon phosphate 25 mmol/l, pH 7,0 ; conservateur.
Valeurs normales	Femme : Phase folliculaire : 0.2-1.5 ng/ml Phase ovulatoire : 0.80-03 ng/ml Phase lutéale : 1.70-27 ng/ml Homme: 0.20-1.40 pg/ml

Tableau VII: Prospectus de la testostérone.

Référence catalogue	L1KTW2 (200tests), L1KTW6 (600 tests).
Code produit	TES
Code couleur	Vert foncé
Cycle d'incubation	15 minutes
Volume nécessaire	50µl de sérum ou plasma
Conservation	Conservation entre 2 et 8°C. Ranger le coffret Elecsys Testostérone en position verticale, de manière à ce que toutes les microparticules soient rassemblées lors de l'homogénéisation qui précède l'analyse.
Stabilité	Avant ouverture, entre 2 et 8°C : jusqu'à la date de péremption indiquée Après ouverture, entre 2 et 8°C : 12 semaines. Sur Elecsys 2010 : 8 semaines Sur Elecsys 1010 : 4 semaines (conservation alternée au réfrigérateur et dans l'appareil entre 20 et 25°C, flacons ouverts au maximum 20 heures).

Annexe 01

Matériel fourni	Microparticules tapissées de streptavidine, 1 flacon contenant 6,5 ml (bouchon transparent). Microparticules tapissées de streptavidine 0,72 mg/ml ; Conservateur
Réactif1	AC anti-testostérone biotine, 1 flacon contenant 8 ml (bouchon gris) : anticorps monoclonal de souris anti-testostérone marqué à la biotine 55 ng/mL ; tampon phosphate 40 mmol/L ; pH 7,0 ; conservateur.
Réactif 2	Peptide-testostérone Ru (bpy) 2/3 1 flacon contenant 8 ml (bouchon noir) : dérivé de testostérone marqué au ruthénium 3 ng/mL ; ANS/Norgestrel ; tampon phosphate 40 mmol/L ; pH 7,0 ; conservateur.
Valeurs normales	Femme : 0.22-2.90 nmol/ml Homme : 9.90-27.8 nmol/ml

Tableau VIII: Prospectus de la prolactine.

Références catalogue	LKPR2 (200 tests), LKPR6 (600 tests)
Code produit	PRL
Code couleur	Bleu foncé
Cycle d'incubation	18 minutes
Volume nécessaire	10µl plasma
Conservation	Conservation entre 2 et 8°C. Ranger le coffret Elecsys Prolactine en position verticale, de manière à ce que toutes les microparticules soient rassemblées lors de l'homogénéisation qui précède l'analyse.
Stabilité	Avant ouverture, entre 2 et 8°C : jusqu'à la date de péremption indiquée Après ouverture, entre 2 et 8°C : 12 semaines Sur E170/Elecsys 2010 : 8 semaines. Sur Elecsys 1010 : 4 semaines (conservation alternée au réfrigérateur et dans l'appareil entre 20 et 25°C, flacons Microparticules tapissées de streptavidine, 1 flacon contenant 6,5 ml (bouchon transparent))
Matériel fourni	Microparticules tapissées de streptavidine, 0,72 mg/ml, capacité de liaison : 470 ng de biotine/mg de microparticules. Conservateur ouverts au maximum 20h.
Réactif 1	Anticorps anti-prolactine biotine, 1 flacon contenant 10 ml (bouchon gris) : anticorps (monoclonaux de souris) anti-prolactine marqués à la biotine, 1,6 mg/l ; tampon phosphate 50 mmol/l, pH 7,0 ; conservateur.

Annexe 01

Réactif 2	Anticorps anti-prolactine Ru (bpy) 2/3 , 1 flacon contenant 10 ml (bouchon noir) : anticorps (monoclonaux de souris) anti-prolactine marqués au ruthénium 0,3 mg/l ; tampon phosphate 50 mmol/l, pH 7,0 ; conservateur.
Valeurs normales	Femme : 4.49-23.3 ng/ml Homme : 4.04-15.2 ng/ml

Tableau IX : Prospectus de la TSH

Référence catalogue	LKRT2 (200 tests). LKRT6 (600 tests)
Code produit	RTH
Code couleur	Vert foncé
Cycle d'incubation	18 minutes
Volume nécessaire	50µl de plasma
Conservation	Conservation entre 2 et 8°C. Ranger le coffret Elecsys TSH en position verticale, de manière à ce que toutes les microparticules soient rassemblées lors de l'homogénéisation qui précède l'analyse
Stabilité	Avant ouverture, entre 2 et 8°C : jusqu'à la date de péremption indiquée Après ouverture, entre 2 et 8°C : 12 semaines. Sur Elecsys 2010 et cobas e411 : 8 semaines (conservation alternée au réfrigérateur et dans l'appareil entre 20 et 25°C, flacons ouverts au maximum 20 heures).
Réactif 1	Anticorps anti-TSH~biotine. 1 flacon (bouchon gris) contenant 14 ml : anticorps (monoclonal de souris) anti-TSH marqué à la biotine 2,0 mg/l ; tampon phosphate 100 mmol/l, pH 7,2 ; Conservateur
Réactif 2	Anticorps anti-TSH~Ru (bpy) 2/3, 1 flacon (bouchon noir) contenant 12 ml : anticorps monoclonal (souris/humain) anti-TSH marqué au ruthénium 1,2 mg/l ; tampon phosphate 100 mmol/l, pH 7,2 , Conservateur.
Valeurs normales	0.27-4.20 µUI/ml

Tableau X: Prospectus de l'hormone FT4

Référence catalogue	LKFT42 (200 tests), LKFT46 (600 tests)
Code produit	F4
Code couleur	Vert fonce
Cycle d'incubation	18 minutes
Volume nécessaire	15µl de plasma

Annexe 01

Conservation	Conservation entre 2 et 8°C. Ranger le coffret Elecsys FT4 en position verticale, de manière à ce que toutes les microparticules soient rassemblées lors de l'homogénéisation qui précède l'analyse.
Stabilité	Avant ouverture, entre 2 et 8°C : jusqu'à la date de péremption indiquée Après ouverture, entre 2 et 8°C : 12 semaines. Sur Elecsys 2010 et cobas e 411 : 6 semaines (conservation alternée au réfrigérateur et dans l'appareil entre 20 et 25°C, flacons ouverts au maximum 20 heures)
Matériel fourni	Microparticules tapissées de streptavidine, 1 flacon contenant 12 ml (bouchon transparent) . Microparticules tapissées de streptavidine 0,72 mg/ml
Réactif 1	AC anti-T4~Ru (bpy) 2/3. 1 flacon contenant 18 ml (bouchon gris) : anticorps (poly-clonaux de mouton) anti-T4 marqués au ruthénium 50 ng/mL, tampon phosphate 100 mmol/L, pH 7,0 ; conservateur.
Réactif 2	T4~biotine (bouchon noir), 1 flacon contenant 18 ml : T4 biotinylée 2,5 ng/mL, tampon phosphate 100 mmol/L, pH 7 ; conservateur.
Valeurs normales	9.30-17 pg/ml

Tableau XI : Répartition des patients selon les années d'hospitalisation.

Les années	Nombre de cas	Pourcentages
[2005-2006]	2	2%
[2006-2007]	4	4%
[2007-2008]	5	5%
[2008-2009]	12	12%
[2009-2010]	15	15%
[2010-2011]	12	12%
[2011-2012]	15	15%
[2012-2013]	10	10%
[2013-2014]	5	5%
[2014-2015]	3	3%
[2015-2016]	8	8%
[2016-2017]	9	9%
Total	100	100%

Tableau XII : Répartition des patients selon les origines géographiques.

Région	Nombre de cas	Fréquence relative
Centre	20	20%
Est	7	7%
Ouest	6	6%
Sud	67	67%

Tableau XIII : Répartition des patients en fonction du sexe.

Sexe	Effectif	Fréquence relative %
Féminin	84	84 %
Masculin	16	16 %
Total	100	100%

Annexe 01

Tableau XIV: Répartition des patients en fonction de l'âge du début de la maladie.

Tranches d'âges	Effectif	Fréquence relative %
[20-30[	35	35%
[30-40[	48	48%
[40-50]	17	17%
Total	100	100%

Tableau XV: Répartition des patients en fonction de l'âge du début de la maladie et du sexe.

Tranches d'âges	Féminin	Fréquence relative %	Masculin	Fréquence relative %
[20-30[	31	36.90%	4	25%
[30-40[	40	47.61%	8	50%
[40-50]	13	15.47%	4	25%
Total	84	100%	16	100%

Tableau XVI: Répartition des patients selon l'étiologie du syndrome de Cushing.

Etiologie	Effectif	Fréquence relative %
Maladie de cushing	66	66%
Iatrogène	6	6%
Paranéoplasique	2	2%
Causes surrénaliennes	26	26%
Total	100	100%

Tableau XVII: Répartition des patients selon l'étiologie du syndrome de Cushing et du sexe.

Etiologie	Effectif féminin	Fréquence relative %	Effectif masculin	Fréquence relative %
Maladie de cushing	54	54%	12	12%
Iatrogène	4	5%	2	1%
Paranéoplasique	2	2%	0	0%
Causes surrénaliennes	23	23%	3	3%
Total	84	100%	16	100%

Tableau XVIII: Répartition des patients selon la localisation de l'adénome.

Type de l'adénome	Nombre de cas
Adénome hypophysaire	66
Adénome surrénalien	26

Tableau XIX : Répartition des patients selon l'âge du début de la maladie et la localisation de l'adénome.

Tranche d'âge	Adénome hypophysaire	Adénome surrénalien
[20-30[	22	8
[30-40[	35	10
[40-50]	9	8
TOTAL	66	26

Annexe 01

Tableau XX : Répartition des patients selon l'âge du début de la maladie, le sexe et la localisation de l'adénome.

Tranche d'âge F	Adénome hypophysaire	Adénome surrénalien	Tranche d'âge M	Adénome hypophysaire	Adénome surrénalien
[20-30[	20	7	[20-30]	2	1
[30-40[	29	8	[31-40]	6	2
[40-50]	5	8	[41-50]	4	0
TOTAL	54	23	TOTAL	12	3

Tableau XXI : Répartition des adénomes hypophysaires en fonction du volume

Volume	Nombre de cas	Fréquence relative
Microadénome	34	51,51%
Macroadénome	32	48,48%
Total	66	100%

Tableau XXII: Répartition des adénomes hypophysaires en fonction du volume et du sexe.

Volume	Féminin	Fréquence relative	Masculin	Fréquence relative
Microadénome	24	44,44	10	83,33
Macroadénome	30	55,55	02	16,66
Total	54	100%	12%	100%

Tableau XXIII : Répartition des patients selon la localisation de la tumeur surrénalienne :

Localisation	Unilatérale	Bilatérale
Nombre de cas	24	2
Fréquence relative %	92,30	7.69%

Tableau XXIV : Répartition des patients selon les motifs de consultation chez le sexe féminin

Signes	Nombre de cas	Fréquence relative%
Aménorrhée	28	33%
Hirsutisme	15	17,85%
Obésité	18	21,42%
Troubles métaboliques	10	11,90%
Infertilité	13	15,47%

Tableau XXV : Répartition des patients selon les motifs de consultation chez le sexe masculin.

Signes	Nombre de cas	Fréquence relative%
Obésité	3	18,75%
Infertilité	5	31,25%
Troubles érectiles	6	37.50%
Troubles métaboliques	2	12,50%

Annexe 01

Tableau XXVI : Répartitions des patients selon les signes cliniques.

Antécédents personnels	Pourcentage (%)
Obésité	87 %
Diabète	42 %
HTA	78 %
Diabète + HTA	26 %
Céphalées	45 %
Troubles visuels	46 %
Troubles psychiatriques	33 %
Ostéoporose	56 %
Vergetures	75 %
Mélanodermie	56 %
Erythrose	53 %
Amyotrophie	58 %
Acné	51 %

Tableau XXVII: Signes cliniques chez le sexe féminin.

Signe clinique	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Aménorrhée	79	94,04%
Spanioménorrhée	40	47,61%
Galactorrhée	14	16,66%
Hirsutisme	73	86,90%
Baisse de la libido	67	79,76%
Hypogonadisme hypogonadotrope biologique	75	89,28%

Tableau XXIII : Signes cliniques chez le le sexe masculin.

Signe clinique	Nombre de cas	Pourcentage
Galactorrhée	2	12,5%
Baisse de la libido	10	62,5%
Diminution de la pilosité	7	43,75%
Hypogonadisme hypogonadotrope biologique	13	81,25%
Dysfonctionnement érectile	12	75%

Tableau XXIX : Classification des indices de masse corporelle selon l'OMS (1998) :

18,5-24,9	Poids normal
25-29,9	Surcharge pondérale
30-34,9	Obésité de classe I
35-39,9	Obésité de classe II
>40	Obésité de classe III

Tableau XXX : Répartition des patients selon leurs IMC

IMC (Kg/m²).	[18,5-24,9]	[25-29,9]	[30-34,9]	[35-39,9]	≥40
Nombre de cas	7	21	34	22	16

Annexe 01

Tableau XXXII : Les différents paramètres de dosages hormonaux avant et après l'intervention chez les patients ayant un adénome corticotrope (maladie de Cushing) chez les deux sexes.

Hommes	Cortisol	ACTH	FSH	LH	TESTO	PRL	TSH	FT4
Avant (moyenne)	1033,61	101,55	0,49	0,68	7,91	11,74	0,21	7,80
Ecart type	489,49	37,42	0,24	0,15	0,82	2,25	0,07	1,71
Après (moyenne)	348,86	38,61	4,70	4,71	16,02	10,44	1,69	11,79
Ecart type	172,71	18,04	1,73	1,99	4,66	3,69	0,61	1,70

Femmes	Cortisol	ACTH	FSH	LH	Œstrogène	Progestérone	Testostérone	PRL	TSH	FT4
Avant (moyenne)	879,23	120,29	1,84	0,93	10,68	0,17	3,15	20,20	0,71	9,02
Ecart type	263,84	79,34	1,38	0,81	7,02	0,17	0,97	5,22	0,57	1,90
Après (moyenne)	371,86	39,75	6,71	6,59	60,95	1,18	1,70	15,78	1,55	11,87
Ecart type	161,22	15,05	0,37	2,52	38,09	0,64	0,55	15,05	0,74	2,11

Tableau XXXIII : les différents paramètres de dosages hormonaux avant et après l'intervention chez les patients ayant un adénome surrénalien chez les deux sexes.

Hommes Syndromes	Cortisol	ACTH	FSH	LH	Testostérone	PRL	TSH	FT4
Avant (moyenne)	976,74	9,86	0,75	0,30	9,71	10,20	0,41	8,13
Ecart type	193,92	2,53	0,49	0,13	1,01	1,69	0,34	1,63
Après (moyenne)	518,86	13,83	7,91	6,28	28,03	7,69	2,93	14,5
Ecart type	37,77	2,50	1,13	0,89	2,56	2,58	0,60	0,92

Femmes Syndromes	CORT	ACTH	PRL	TSH	FT4	FSH	LH	TESTO	E2	PROG
Avant (moyenne)	959,84	8,46130435	16,74	0,73	9,14	1,24	2,82	3,00	19,60	0,13
Ecart type	540,43	261,78	170,58	147,66	133,93	124,23	116,83	110,90	106,00	101,84
Après (moyenne)	373,72	14,9943478	14,90	1,63	11,98	7,35	6,45	1,41	64,00	1,22
Ecart type	170,21	192,82	157,28	140,11	128,72	120,31	113,72	108,34	103,84	99,99

Annexe 01

Tableau XXXIV: Répartition des patients en fonction de l'évolution de la tumeur.

Evolution de la tumeur	Nombre de cas	Fréquence relative %
Rémission	78	78%
Non rémission	15	15%
Décès	7	7%
total	100	100%

Tableau XXXV : Répartition des patientes en fonction de la reprise du cycle menstruel

	Nombre de cas	Fréquence relative (%)
Reprise du cycle	48	57,14
Pas de reprise du cycle	15	17,85
Non mentionné	21	25

Tableau XXXVI : Répartition des patientes en fonction de la perte du poids

	Nombre de cas	Fréquence relative (%)
Perte du poids	51	51%
Pas de perte du poids	26	26%
Non mentionné	23	23%

Tableau XXXVII : Répartition des patientes en fonction de la restauration des axes.

Axes	Nombre de cas	Fréquence relative (%)
Corticotrope	89	89%
Gonadotrope	71	71%
Lactotrope	59	59%
Thyriotrope	52	52%

Annexe 2



Microtome (Leica RM2235)



Circulateur (Leica TP 10 2)



Appareil d'inclusion (Leica)



Etuve (memmert)



Compteur Gamma (Perkin Elmer)



IMMULITE 2000(XPi)

Annexe 2



Cobas (e 411)



Centrifugeuse (nuve NF 800)



Bain Marie (PolyScience)



Plaque chauffante (SLIDE WARMER)



Microscope optique (Leica)



Agitateur (Vortex)

Annexe 2



Appareil d'aspiration



Flacon pour solution de lavage



Moule en métal



Un bloc



Lame (Lab-Tek)



Chambre humide



Panier de lames

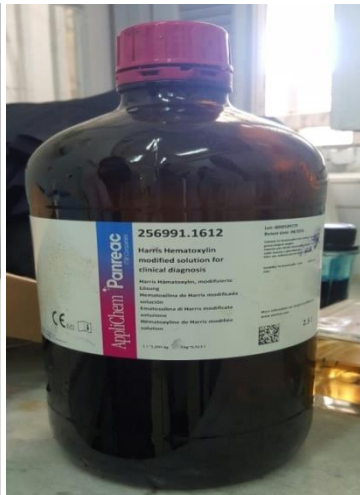


Lames silanisées

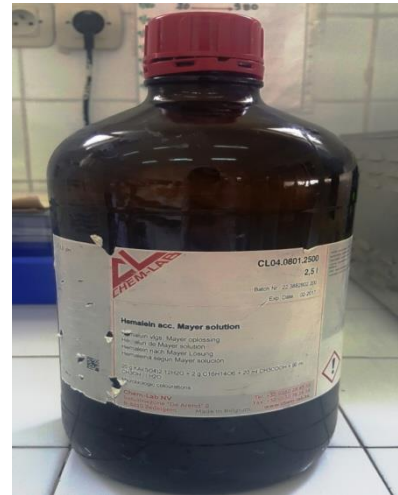
Annexe 2



EUKITT



Hématoxylin d 'Harris



Hémalein de Mayer



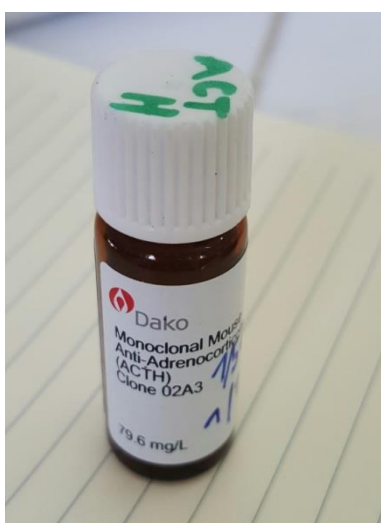
Batterie de coloration (HE)



Montage



Lames prêtes à l'observation



**Anticorps I préparé monoclonal
(mousse anti ACTH).**



Dilution des anticorps



Anticorps I préparé

Annexe 2



Peroxide block



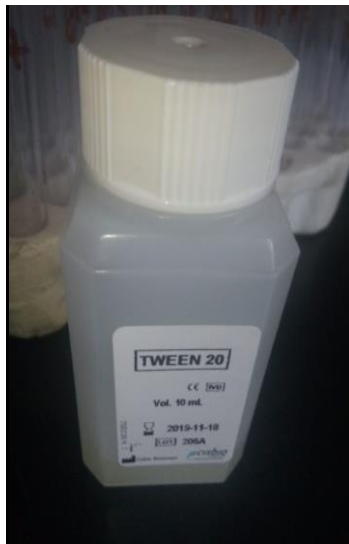
Chromogène DAB



DAB Buffer + Diluent



**Anticorps Secondaire
(HRP detection system)**



Solution de lavage pré-diluée



Iode radioactif



Calibrateurs

Annexe 03

Protocole de prise en charge du syndrome de Cushing

Nom :

Prénom :

Âge :

Sexe :

Antécédents personnels :

-HTA : -Diabète : -Obésité : -Ostéoporose : -goitre
-Fractures ostéoporotiques : -Prise médicamenteuse : -Autres

Motif de consultation :

Paramètres cliniques :

-BMI : -Signes généraux : -Signes d'hypercorticisme :
-Mélanodermie : -Signes d'IAH -Examen somatique :
-Signes d'hyperandrogénie : -Syndrome tumoral crânien :

Paramètres paracliniques :

➤ **Morphologie :**

-IRM hypothalamo-hypophysaire : -IRM hypothalamo-hypophysaire dynamique :
-TDM hypophysaire : -Echographie abdominale : -Scanner abdominal:

➤ **Bilan de retentissement :**

Endocrinien : Cortisol : ACTH : FSH LH:
Oestrogène: Testostérone: Progestérone:
PRL: TSH: FT4:

Prise en charge thérapeutique:

Chirurgie hypophysaire : Voie : Compte rendu d'anapath :
Etude immunohistochimique : Chirurgie surrénalienne :

Bilan hormonal post-opératoire à 3mois: Cortisol: ACTH: FSH : LH:
œstrogène: progestérone: testostérone: PRL: TSH: FT4 :

Bilan morphologique :

IRM hypophysaire : TDM abdominale :