

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université Blida 1
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département de Biologie



Mémoire de fin d'études
En vue de l'obtention du Diplôme de Master II
Option : Biologie et Physiologie de la Reproduction

Thème :

**Impact des tumeurs somatotropes sur la fertilité des
patients atteints d'acromégalie suivis au niveau de
l'Hôpital de Bab El-Oued**

Présenté par :

AIT DAHMANE Khadidja

LARBES Zoulikha

Soutenue le : 07-07-2025

Devant le jury composé de :

Mme JOUAHRA N.	MCB	U.S.D.Blida1	Présidente
Mme TAFFAR A.	MCB	U.S.D.Blida1	Examinatrice
Mme SAYAD M	M.C.B	U.S.D.Blida1	Promotrice
Mme AHMED A.	Professeur	CHU Bab El-Oued	Co-promotrice

Promotion : 2024 -2025

Remerciements

Nous souhaitons exprimer notre profonde gratitude à notre promotrice, **Madame Sayad M.**, que nous avons choisie avec une conviction sincère pour nous accompagner dans la réalisation de ce travail. Merci de nous avoir accueillis, guidés, conseillés, et pour l'ensemble des efforts que vous avez déployés à nos côtés tout au long de ce travail.

Nous adressons également nos sincères remerciements au Professeur **Ahmed Ali L.**, au Professeur **Jenane**, ainsi qu'à l'ensemble des équipes des services d'endocrinologie et d'anatomopathologie du CHU Bab El-Oued, pour leur disponibilité et leur précieuse aide à notre travail.

Nous tenons enfin à exprimer notre nous remerciements aux membres du jury : **Madame Djouahra N.**, notre enseignante que nous avons toujours respectée et estimée, pour avoir accepté d'assurer la présidence de ce jury, et Madame **Taffar A.**, pour avoir accepté d'examiner notre mémoire, d'être présentes lors de cette soutenance et de contribuer à l'évaluation de notre travail.

Dédicaces

À moi-même, pour ma persévérance, pour toutes les fois où j'ai voulu abandonner mais ai choisi de continuer, pour mes efforts silencieux, mes nuits de travail et mes moments de solitude transformés en force. Pour avoir survécu à mes propres tempêtes intérieures, pour ne pas avoir cédé face aux difficultés, même quand tout semblait perdu et pour avoir su avancer, pas à pas, jusqu'à ce jour.

À ma mère, la femme qui mérite tout mon amour.

Son amour inconditionnel et son soutien constant ont accompagné chaque étape de ma vie. Elle a sacrifié sa santé, son temps et ses rêves pour m'élever avec dignité, force et tendresse. Je lui rends hommage pour les nuits blanches, les inquiétudes silencieuses, les prières murmurées pour moi. Pour avoir été et rester ce pilier invisible sur lequel je me suis toujours appuyé pour grandir.

Ce mémoire est bien plus qu'un simple aboutissement personnel ; il est aussi le fruit de ton amour, de tes prières et de ton courage silencieux.

À mes sœurs, Leila, Amel et Bouchra, qui m'ont toujours entourée d'amour, de douceur et d'attentions.

Merci pour votre tendresse, votre patience, vos éclats de rire partagés, vos conseils donnés au bon moment, vos silences pleins de compréhension.

Vous avez su être à mes côtés dans mes moments de doute comme dans mes instants de joie.

Merci d'avoir été mes confidentes et mes alliées de cœur.

À mes amis, pour leur soutien moral et émotionnel indéfectible.

Merci d'avoir été présents dans les moments de doute, d'avoir écouté mes plaintes avec patience, et d'avoir su me redonner le sourire quand j'en avais le plus besoin.

À ma binôme Zoulikha, avec qui j'ai tissé un lien et une amitié forte tout au long de ce parcours.

Merci pour ta patience, ta compréhension et ta précieuse présence à chaque étape.

Khadija

Dédicaces

Je rends tout d'abord grâce à Dieu pour m'avoir accordé
la santé, la force et la détermination nécessaires à l'accomplissement
de ce travail, dédie ce travail de fin d'études avec toute ma gratitude et
mon affection :

À mes chers parents, à ma mère, qui nous a quittés mais jamais mon
Cœur, et à mon père, ce soutien indéfectible.

À mon frère et à ma sœur Lina, Merci du fond du cœur pour votre
présence rassurante et votre soutien constant.

Aicha, Maroua, Ichrak, Hadjer

Mes sœurs de cœur

Je tiens à remercier ma binôme Khadidja pour sa collaboration
précieuse, son sérieux tout au long de ce travail.

Merci à toutes les personnes qui ont,
d'une manière ou d'une autre, participé à ce chemin
et soutenu mon parcours.

Zoulikha

Résumé :

L'acromégalie est une maladie rare résultant généralement d'une hypersécrétion d'hormone de croissance (GH) par un adénome hypophysaire de type somatotrope. Cette maladie entraîne diverses complications, notamment des déficits hormonaux pouvant provoquer une infertilité. Notre étude portant sur l'impact de l'acromégalie sur la fertilité a été menée sur 37 patients acromégales en étude rétrospective et 3 patients en étude prospective (40 patients au total) suivis au niveau du service d'endocrinologie et de neurochirurgie de l'hôpital « Mohamed Lamine DEBAGHINE » de Bab El Oued. Cette étude a exploré les aspects épidémiologiques et cliniques, ainsi que les complications de la maladie, en particulier son impact sur la fertilité dû au retentissement de la tumeur hypophysaire sur l'axe gonadotrope. Des dosages hormonaux (GH, IGF-1, PRL, LH, FSH, ACTH, TSH, FT4, cortisol, œstradiol et testostérone) ont été effectués et complétés par une étude anatomo-pathologique des adénomes hypophysaires des patients ayant subi une ablation de la tumeur, réalisée au service d'anatomopathologie du même hôpital.

L'étude rétrospective a montré que les signes d'infertilité sont observés chez les femmes avec prédominance de l'aménorrhée et galactorrhée (20% et 17 % respectivement) alors que chez les hommes, il y a prédominance de baisse de libido et troubles érectiles (23% et 21% respectivement) et d'hypogonadisme hypogonadotrope (16%). Les taux hormonaux viennent confirmer le diagnostic avec une baisse des hormones gonadiques (œstradiol et testostérone) et gonadotrophiques (FSH et LH). En revanche, les taux des autres hormones (GH, l'IGF-1 et la PRL) sont tous supérieurs aux normes, et encore plus élevés chez les macro-adénomes par rapport aux micro-adénomes indépendamment du sexe. La neurochirurgie 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'adénome somatotrope avec un marquage positif de la GH.

Mots clés : Acromégalie, GH, infertilité, adénome somatotrope, hormones gonadiques, hormones gonadotrophiques, IGF-1, étude anatomo-pathologique.

Abstract

Acromegaly is a rare disease typically caused by an oversecretion of growth hormone (GH) from a somatotrophic pituitary adenoma. This disease leads to various complications, including hormonal deficiencies that can cause infertility. Our study, focusing on the impact of acromegaly on fertility, involved a total of 40 acromegalic patients. Of these, 37 were part of a retrospective study, while 3 were included in a prospective study. All patients were followed at the endocrinology and neurosurgery departments of the "Mohamed Lamine DEBAGHINE" Hospital in Bab El Oued. This study explored the epidemiological and clinical aspects of the disease, as well as its complications, particularly its impact on fertility due to the pituitary tumor's effect on the gonadotropic axis.

Hormone level measurements of (GH, IGF-1, PRL, LH, FSH, ACTH, TSH, FT4, cortisol, estradiol, and testosterone) were conducted and supplemented by an anatomopathological study of the pituitary adenomas from patients who underwent tumor removal, performed at the anatomopathology department of the same hospital.

The retrospective study showed that signs of infertility were observed in women, with a predominance of amenorrhea (20%) and galactorrhea (17%). In men, there was a predominance of decreased libido (23%) and erectile dysfunction (21%), along with hypogonadotropic hypogonadism (16%). Hormone levels confirmed the diagnosis, showing a decrease in gonadal hormones (estradiol and testosterone) and gonadotrophic hormones (FSH and LH). Conversely, the levels of other hormones (GH, IGF-1, and PRL) were all above normal ranges, and even higher in macro-adenomas compared to micro-adenomas, regardless of the patient's sex. Neurosurgery allowed these levels to be restored, thus returning to values close to normal ranges. The anatomopathological study enabled us to identify the presence of a somatotrophic adenoma with positive GH staining.

Keywords: Acromegaly, GH, infertility, somatotrophic pituitary adenoma, gonadal hormones, gonadotropic hormone, IGF-1, anatomopathological study.

ملخص

ضخامة الأطراف (Acromegaly) هي مرض نادر ينجم عادةً عن الإفراز المفرط لهرمون النمو (GH) من ورم حميد في الغدة النخامية. تسبب هذه الحالة المرضية مضاعفات متنوعة، منها نقص الهرمونات الذي قد يؤدي إلى العقم. وقد أجريت دراستنا، التي تتناول تأثير ضخامة الأطراف على الخصوبة، على 37 مريضاً يعانون من ضخامة الأطراف ضمن دراسة استعادية، و 3 مرضى ضمن دراسة استباقية (بإجمالي 40 مريضاً)، وقد تمت متابعتهم في قسمي الغدد الصماء وجراحة الأعصاب بمستشفى "محمد الأمين دباغين" في باب الواد. لقد استكشفت هذه الدراسة الجوانب الوبائية والسريرية للمرض، بالإضافة إلى مضاعفاته، وبشكل خاص تأثيره على الخصوبة نتيجة لتأثير الورم النخامي على المحور التناسلي.

تم إجراء تحاليل للهرمونات (GH ، IGF-1 ، PRL ، LH ، FSH ، ACTH ، TSH ، FT4 ، الكورتيزول، الإستراديول والتستوستيرون). وقد استُكملت هذه التحاليل بدراسة تشريحية مرضية للأورام النخامية التي أُزيلت جراحياً من المرضى، وقد أُجريت هذه الدراسة في قسم علم الأمراض التشريحي بنفس المستشفى.

أظهرت الدراسة الاستعادية أن علامات العقم كانت سائدة لدى النساء، حيث لوحظت بشكل رئيسي على شكل انقطاع الطمث (20%) والثر اللبني (17%). أما لدى الرجال، فقد هيمنت علامات مثل انخفاض الرغبة الجنسية (23%) واضطرابات الانتصاب (21%)، بالإضافة إلى قصور الغدد التناسلية الناجم عن نقص موجهات الغدد التناسلية (16%). تؤكد مستويات الهرمونات التشخيص، حيث تُظهر انخفاضاً في الهرمونات التناسلية (الإستراديول والتستوستيرون) والهرمونات الموجهة للغدد التناسلية (FSH و LH). في المقابل، كانت مستويات الهرمونات الأخرى (GH ، IGF-1 ، PRL) جميعها أعلى من المعدلات الطبيعية، وكانت أكثر ارتفاعاً لدى المرضى الذين يعانون من الأورام الكبيرة (macro-adenomas) مقارنةً بالأورام الصغيرة (micro-adenomas)، وذلك بغض النظر عن جنس المريض. أدت الجراحة العصبية إلى استعادة هذه المستويات الهرمونية، مما أعادها إلى قيم قريبة من المعدلات الطبيعية. علاوة على ذلك، سمحت لنا الدراسة التشريحية بتحديد نوع الورم مع تاشير إيجابي لهرمون النمو (GH).

كلمات البحث: ضخامة الأطراف، GH، العقم، ورم الغدة النخامية، هرمونات الغدد التناسلية، الهرمونات الموجهة للغدد التناسلية، IGF-1، دراسة تشريحية.

Table des matières

Introduction :

Chapitre 01 : données bibliographiques.

I.1-Acromégalie.....	2
I.1.1- Epidémiologie.....	2
I.1.2- Physiopathologie.....	2
I.1.3- Étiologies.....	3
I.1.4- Origine d'Acromégalie.....	4
I.1.4.1- Acromégalie d'origine hypophysaire.....	4
a- Les adénomes hypophysaires	4
b- Classification des Adénomes.....	4
b1- Les microadénomes	4
b2- Les macroadénomes	5
b3- Adénomes producteurs d'hormone de croissance	6
b4- Les adénomes somatotropes	7
❖ Les adénomes somatotropes densément granulés.....	7
❖ Les adénomes somatotropes peu densément granulés.....	7
❖ Les adénomes mammosomatotropes	8
❖ Adénomes mixtes à cellules somatotropes et lactotropes	9
❖ Adénomes à cellules souches acidophiles	9
❖ Adénomes plurihormonaux produisant de la GH	9
b5- Adénomes extra-hypophysaire	10
I.1.5- Manifestations clinique d'acromégalie	10
I.1.5.1-Syndrome dysmorphique.....	10
I.1.5.2- changement de peau	11
I.1.5.3- changement de voix.....	11

I.1.5.4- déformations osseuses :.....	11
I.1.5.5- Autres manifestations.....	12
I.1.6- Complications de l'acromégalie.....	12
I.1.6.1- Complications cardiovasculaires	12
I.1.6.2- Complications métaboliques	12
I.1.6.3- Complications respiratoires	13
I.1.6.4- Complications rhumatismales	13
I.1.6.5- Complications néoplasiques	13
I.1.7- Diagnostique de l'acromégalie.....	14
I.1.7.1- IRM.....	14
I.1.7.2- Mesure GH et IGF-1.....	14
I.1.8- Acromégalie et fertilité.....	16
I.1.8.1-Acromégalie et fertilité féminine	16
I.1.8.2- Acromégalie et grossesse	17
I.1.8.3- Acromégalie et fertilité masculine	18
I.1.9- Traitement de l'acromégalie.....	20
I.1.9.1. Traitement médical	20
I.1.9.2- la chirurgie hypophysaire.....	21
I.1.9.3- la radiothérapie	22

Chapitre II : Matériel et méthodes

II.1- Population d'étude.....	23
II.1.1- Étude rétrospective.....	23
II.1.2- Étude prospective.....	23
II.2- Matériels non biologiques (voir annexes)	24
II.3- Méthodes d'études.....	24
II.3.1- Méthodes de dosage hormonal.....	24
II.3.1.1- Prélèvements sanguins.....	24

II.1.1.2- Technique de dosages.....	24
❖ Dosage de l'hormone de croissance (GH).....	27
❖ Dosage de la TSH.....	28
❖ Dosage de la FT4.....	29
❖ Dosage de l'hormone corticotrope ou adrénocorticotrophine (ACTH).....	30
❖ Dosage de la LH.....	31
❖ Dosage de la FSH.....	32
❖ Dosage de l'œstradiol.....	33
❖ Dosage de la prolactine.....	34
❖ Dosage du cortisol.....	35
❖ Dosage de la testostérone.....	35
❖ Dosage de la somatuline C ou IGF-1.....	36
II.3.1.3-Étude anatomopathologique.....	38
a- La technique histochimique.....	38
a1- Fixation.....	38
a2- Examen macroscopique.....	39
a3- La circulation.....	39
a4-Déshydratation.....	39
a5- Éclaircissement.....	40
a6- Imprégnation.....	40
a7- Enrobage.	40
a8- La microtomie.....	41
a9- La coloration.....	41
❖ Étuvage des lames.....	41
❖ Déparaffinage.....	41
❖ Réhydratation.....	42

❖ Coloration.....	42
❖ Montage.....	42
III.3.1.4-L'étude immunohistochimique (I.H.C).	43

Chapitre III : Résultats et discussion

III.1- Étude rétrospective.	46
III.1.1-Description de la population.....	46
III.1.1.1-Répartition selon les années.	46
III.1.1.2-Répartition des patients atteints d'acromégalie selon le sexe.	46
III.1.1.3- Répartition des patients selon les tranches d'âge.....	47
III.1.1.4- Répartition des patients atteints d'acromégalie selon les tranches d'âge et la taille de la tumeur	48
III.1.1.5- Répartition des patients atteints d'acromégalie selon les antécédents.....	49
III.1.1.6- Paramètres cliniques.....	50
a- Répartition des signes cliniques chez les femmes atteintes d'acromégalie.....	50
b- Répartition des signes cliniques chez les hommes.....	51
III.1.1.7- Les différents dosages hormonaux.....	52
a- Comparaison entre les différents paramètres de dosages hormonaux en fonction de la taille des adénomes.....	52
a1- Comparaison entre les différents paramètres de dosages de GH, de l'IGF-1 et de PRL en fonction de la taille des adénomes.....	54
a2- Comparaison entre les différents paramètres de dosages de LH, FSH et estradiol chez les femmes en fonction de la taille des adénomes.....	54
a3- Comparaison entre les différents paramètres de dosages de LH, FSH et testostérone chez les hommes en fonction de la taille des adénomes.....	55
a4- Comparaison entre les différents paramètres de dosages de l'ACTH, de la TSH, du FT4 et du cortisol en fonction de la taille des adénomes.....	56
III.1.1.8- Résultats des dosages hormonaux des femmes et des hommes acromégales avant et après la chirurgie	57

III.1.1.9- Corrélation entre les différents paramètres d'avant et après traitement chirurgical chez les deux sexes.....	59
III.1.1.10-Répartition des adénomes selon la récurrence et le sexe.....	64
III.1.1.11- Étude anatomopathologique	66
a- Examen à l'hématoxyline-éosine pour l'adénome somatotrope	66
b- Examen immunohistochimique (H.I.C) pour l'adénome somatotrope	67

Conclusion

Annexes

Références

Liste des abréviations

ACTH : Hormone adrénocorticotrope

Ac : Anticorps

Ag : Antigène

BP : Protéine de liaison

DAB : Diaminobenzidine

E2 : Estradiol

FC : Facteur de croissance

FSH : Hormone folliculo-stimulante

FT4 : Thyroxine libre

GH : Hormone de croissance

GHRH : Hormone de libération de l'hormone de croissance

GHp : Hormone de croissance placentaire

GnRH : Hormone de libération de la gonadotrophine

HCG : Hormone chorionique gonadotrope

HE : Hématoxylines-Éosine

HGPO : Hyperglycémie provoquée par voie orale

HRP : Produit de haute résistance

HTA : hypertension artérielle

IHC : Immunohistochimie

IGF-1 : Facteur de croissance insulino-mimétique-1

IRM : Imagerie par résonance magnétique

LH : Hormone lutéinisante

NEMI : Néoplasie endocrinienne multiple de type 1

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PBS : Solution saline tamponnée au phosphate

PMT : Tube photomultiplicateur

PRL : Prolactine

RIA : Technique radio-immunologique

SA : analogues de somatostatine

SAS : Syndrome d'apnées du sommeil

T4 : thyroxine

TDM : Tomodensitométrie

TSH : Hormone stimulant la thyroïde

Liste des figures

Figure 01 : Physiopathologie du circuit de régulation hypothalamo-hypophysaire de l'hormone de croissance.....	3
Figure 02 : Imagerie par résonance magnétique (IRM) en coupe sagittale en séquence T1 : microadénome en hyposignal entouré de tissu hypophysaire sain.....	5
Figure 03 : Imagerie par résonance magnétique (IRM) en coupe coronale en séquence T2 : macroadénome enclos en hypersignal.....	6
Figure 04 : Adénome somatotrope. a–c Adénomes somatotropes densément granulés , d–f Adénomes somatotropes peu densément granulés.....	8
Figure 05 : Syndrome dysmorphique chez un patient atteint d'acromégalie.....	11
Figure 06: Arbre décisionnel. Diagnostic de l'acromégalie. IGF-1 : facteur de croissance insulino-mimétique 1 ; HGPO : hyperglycémie provoquée orale ; GH : hormone de croissance.....	15
Figure 07: Évolution des sécrétions d'hormone de croissance hypophysaire et placentaire au cours de la grossesse chez une femme normale et une femme acromégale.....	18
Figure 08 : Principe d'immuno-analyse.....	25
Figure 09 : Répartition de l'acromégalie selon les années.....	46
Figure 10 : Répartition des patients selon le sexe.....	47
Figure 11 : Répartition des patients atteints d'acromégalie selon les groupes d'âge.....	47
Figure 12 : Répartition des patients atteints d'acromégalie selon les tranches d'âge et la taille de la tumeur.....	48
Figure 13 : Répartition des patients atteints d'acromégalie selon les antécédents.....	49
Figure 14 : Répartition des signes cliniques chez les femmes.	50
Figure 15 : Répartition des signes cliniques chez les hommes.	51
Figure 16 : Présentation des taux de GH, d'IGF et de PRI chez les patientes femmes atteintes d'acromégalie en fonction de la taille des tumeurs.....	52
Figure 17 : Présentation des taux de GH, d'IGF et de PRI chez les patients hommes : Atteintes d'acromégalie en fonction de la taille des tumeurs.....	53

Figure 18 : Présentation des taux de FSH, de LH et d'œstradiol chez les patientes atteintes d'acromégalie en fonction de la taille des tumeurs.....	54
Figure19: Présentation des taux de FSH, de LH et d'œstradiol chez les patients hommes : Atteintes d'acromégalie en fonction de la taille des tumeurs.....	55
Figure 20 : Répartition des taux hormonaux d'ACTH, TSH, FT4 et cortisol en fonction de la taille des tumeurs chez les femmes atteintes d'acromégalie.....	56
Figure 21 : Répartition des taux hormonaux d'ACTH, TSH, FT4 et cortisol en fonction de la taille des tumeurs chez les hommes atteints d'acromégalie.....	56
Figure 22 : Présentation des résultats hormonaux des femmes atteintes d'acromégalie avant et après la chirurgie.....	57
Figure 23 : Présentation des résultats hormonaux des hommes acromégales avant et après la chirurgie.	58
Figure 24 : Corrélation entre le volume tumoral et le taux d'hormone de croissance.....	59
Figure 25 : Corrélation entre le volume tumoral et le taux de la somatomédine C.....	60
Figure 26 : Corrélation entre le volume tumoral et le taux de la PRL.....	60
Figure 27 : Corrélation entre le volume tumoral et le taux de la FSH.....	61
Figure 28 : Corrélation entre le volume tumoral et le taux de la LH.....	61
Figure 29 : Corrélation entre le volume tumoral et le taux de testostérone.....	62
Figure 30 : Corrélation entre le volume tumoral et le taux d'œstradiol.....	62
Figure 31 : Répartition des adénomes selon l'évolution tumorale.....	65
Figure 32 : Répartition de la récurrence des adénomes selon le sexe.....	65
Figure 33 : Histologie d'un adénome somatotrope après coloration à l'hématoxyline-éosine (grossissement X40).....	66
Figure 34 : Histologie d'un adénome somatotrope après marquage avec l'anticorps anti-GH (grossissement X400).....	67
Figure 35 : Tube EDTA.....	78
Figure 36 : Tube sec.....	78
Figure 37: Micropipette (1000 µl).....	78
Figure 38 : Unité de test.....	78
Figure 39: Les godes.....	78

Figure 40 : Les réactifs.....	78
Figure 41: Appareil de dosage.....	78
Figure 42 : Centrifugeuse.....	78
Figure 43 : HRP K8023.....	79
Figure 44: PERXIDASE-BLOCKING REAGENT K8000.....	79
Figure 45: WASH K8012/K8023.....	79
Figure 46 : Automate de circulation.....	79
Figure 47: Appareil d'inclusion.....	79
Figure 48 : Microtome (Leica).....	79
Figure 49 : Bain.....	79
Figure 50 : Étuve.....	79
Figure 51 : Batterie de la coloration.....	79
Figure 52: Bains de xylène.....	80
Figure 53 : Cassette.....	80
Figure 54 : Différents moules.....	80
Figure 55 : Lames colorées.....	80
Figure 56 : Montage.....	80
Figure 57: Alcool Acide.....	80
Figure 58 : Eau d'ammoniaque.....	80
Figure 59 : Xylène.....	80
Figure 60: Eosine.....	80
Figure 61 : Microscope optique.....	80

Liste des tableaux

Numéro	Titre	Page
I	Classification de l’OMS des adénomes hypophysaires	7
II	Prospectus de GH	27
III	Prospectus de TSH	28
IV	Prospectus de FT4	29
V	Prospectus d'ACTH	30
VI	Prospectus de LH	31
VII	Prospectus de FSH	32
VIII	Prospectus d’oestradiol	33
IX	Prospectus de prolactine	34
X	Prospectus de cortisol	35
XI	Prospectus de testostérone	36
XII	Tableaux représentatifs du coefficient de corrélation chez les deux sexes.	59
XIII	Répartition des cas d'acromégalie selon les années.	81
XIV	Répartition des patients atteints d'acromégalie selon la tranche d'âge.	81
XV	Signes cliniques chez les femmes atteintes d'acromégalie.	81
XVI	Signes cliniques chez les hommes atteints d'acromégalie.	82
XVII	Taux d'hormones des patients en fonction de la taille de l'adénome.	82
XVIII	Taux d'hormones des patients femme acromégales avant et après traitement.	83
XIX	Taux d'hormones des patients acromégales hommes avant et après traitement.	83
XX	les diluants et l'origine de tous les réactifs utilisés dans le dosage hormonal.	83

Introduction

L'acromégalie, maladie endocrinienne due à une hypersécrétion de l'hormone de croissance (GH), entraîne une élévation de l'IGF-1 et de multiples complications, dont des troubles de la fertilité (**Caron et al., 2012**). L'infertilité, définie comme l'absence de conception après deux ans de rapports non protégés (**Goff et al., 2008**) est fréquente chez les patientes acromégales en raison de la perturbation de l'axe gonadotrope par l'adénome hypophysaire, l'excès de GH et l'hyperprolactinémie. Cela se manifeste chez les femmes par des aménorrhées, des irrégularités menstruelles, la présence de léiomyomes utérins et une diminution de la fertilité, souvent corrélée à des taux élevés d'IGF-1 (**Pirchio et al., 2023**).

Chez les hommes, l'acromégalie peut entraîner un hypogonadisme et des troubles de l'érection (**Salvio et al., 2022**). Malgré ces effets, un traitement adapté permet souvent une amélioration, voire une restauration de la fonction reproductive, avec des cas de conception documentés après prise en charge (**Pirchio et al., 2023**). C'est dans cette optique que nous nous sommes posé les problématiques suivantes :

- Quel est l'impact de l'adénome somatotrope sur la fertilité du couple ?
- Quel est l'effet de l'acromégalie sur la fertilité chez l'homme et la femme ?
- Comment l'adénome somatotrope peut toucher l'axe gonadotrope ?

Pour apporter des réponses à ces interrogations, et afin de faciliter une compréhension exhaustive de cette pathologie et de ses répercussions sur la fertilité, ce mémoire est structuré en plusieurs sections. Une première partie est consacrée à un cadre théorique, élaboré à partir des données bibliographiques existantes. La seconde partie nous avons exposé la partie concernant les cas d'acromégalie recensés ainsi que la méthodologie empreinte dans notre étude afin de répondre aux problématiques posées. Enfin, le mémoire se clôturera par l'interprétation des résultats analysés et une conclusion finale synthétisant nos découvertes.

Chapitre I :

Données bibliographiques

I.1- Acromégalie

L'acromégalie est une pathologie résultant d'une hypersécrétion de l'hormone de croissance (GH), généralement causée, dans plus de 90 % des cas, par un adénome somatotrope de l'hypophyse. Elle se manifeste par un syndrome dysmorphique acquis, à évolution lente, touchant principalement le visage et les extrémités. Cette affection est également responsable de diverses complications, notamment rhumatologiques, cardiovasculaires, respiratoires et métaboliques, susceptibles d'altérer significativement le pronostic vital. La gravité de ces complications est étroitement liée à la durée et à l'intensité de l'hyperproduction hormonale. Le diagnostic est confirmé par une élévation des concentrations d'IGF-1 (Insulin-like Growth Factor 1), principal médiateur de l'action de la GH (**Chanson, 2009**).

I.1.1- Epidémiologie

L'acromégalie touche les deux sexes de manière équivalente. Son incidence annuelle est évaluée à environ 3 à 4 nouveaux cas par million d'habitants, tandis que sa prévalence varie entre 40 et 70 cas pour un million d'habitants (**Holdway et Rajasoorya, 1999**). En raison de son développement progressif et souvent silencieux, le diagnostic est fréquemment posé avec un retard de 4 à 10 ans après l'apparition des premiers signes cliniques (**Chanson, 2009**).

I.1.2- Physiopathologie

Quelle que soit la cause sous-jacente, l'élévation concomitante de l'hormone de croissance (GH) et du facteur de croissance analogue à l'insuline de type 1 (IGF-1), constitue le mécanisme physiopathologique central de l'acromégalie. Cette hyperstimulation hormonale est à l'origine des manifestations cliniques caractéristiques de la maladie (**Holdaway, 2013**).

L'hormone de croissance (GH) exerce son effet principal en stimulant la production hépatique d'IGF-1, qui agit comme médiateur de ses effets au niveau des tissus périphériques. L'IGF-1 est également produit localement par divers tissus selon un mode paracrine et participe à la régulation de la GH par un mécanisme de rétrocontrôle négatif. Cependant, dans le contexte de l'acromégalie, ce mécanisme de régulation est altéré en raison d'une sécrétion autonome de GH. Cette

hypersécrétion entraîne alors des altérations tant morphologiques que métaboliques (**Rados et al., 2016**) (voir figure 1).

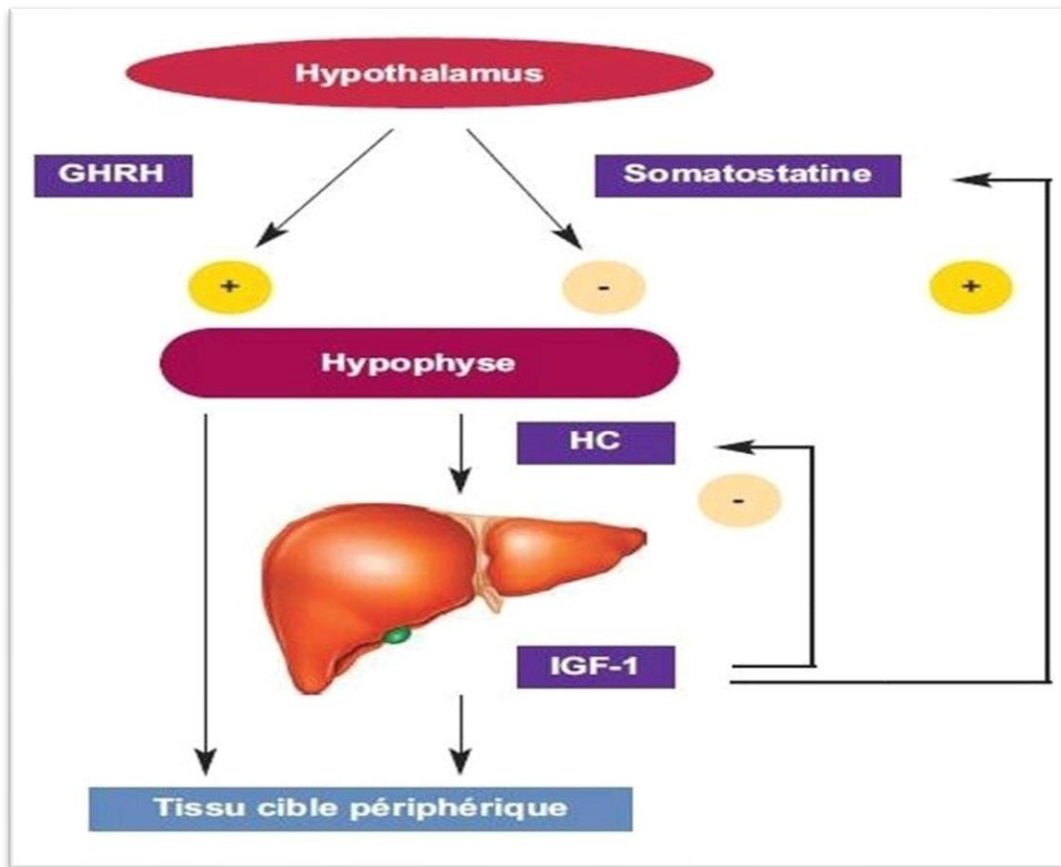


Figure 01 : Physiopathologie du circuit de régulation hypothalamo-hypophysaire de l'hormone de croissance (**Rados et al., 2016**).

I.1.3- Étiologie

Dans plus de 95 % des cas, l'hypersécrétion de l'hormone de croissance (GH) résulte de la présence d'un adénome hypophysaire. On distingue principalement deux types : les adénomes somatotropes isolés, qui représentent environ 60 % des cas, et les adénomes mixtes, produisant à la fois de la GH et de la prolactine, observés dans environ 20 % des cas (**Chanson, 2009**).

Par ailleurs, certaines tumeurs d'origine hypothalamique, telles que les hamartomes, choristomes ou gliomes, peuvent également être impliquées. En se développant en direction de la selle turcique,

elles sécrètent de la GHRH et peuvent induire la formation secondaire d'un adénome somatotrope (Chanson, 2009).

I.1.4- Origine d'Acromégalie

La cause principale d'acromégalie est la sécrétion excessive d'hormone de croissance la GH .

I.1.4.1- Acromégalie d'origine hypophysaire

a- Les adénomes hypophysaires

Les adénomes hypophysaires représentent une catégorie de tumeurs bénignes, se développant à l'intérieur de la cavité crânienne (Merouane, 2015), et dont la fréquence d'apparition est notablement plus élevée chez les sujets adultes que chez les enfants.

Ces tumeurs ont un caractère sécrétant, dont l'origine réside dans les cellules constitutives du lobe antérieur de la glande hypophysaire (Adénohypophyse), résultent d'une prolifération anormale de ces cellules. Pour éviter la morbidité ou la mortalité un diagnostic doit être posé (Kujas, 2007).

Les adénomes hypophysaires sont la cause principale d'acromégalie à 95 % des cas.

b- Classification des Adénomes

Les adénomes hypophysaires ont été classés selon les données cliniques, radiologiques et endocrinologiques, soit sécrétants ou non sécrétants qui permettent de préciser l'insuffisance ou l'excès d'une ou plusieurs hormones, la taille de la tumeur (microadénome ou macroadénome) inférieur ou supérieur à 10 mm de diamètre et son caractère invasif (Gérard *et al.*, 2006).

Dans les études morphologiques et pathologiques, ils ont d'abord été classés en fonction de leurs caractéristiques tinctoriales avec la coloration à l'hématoxyline-éosine. L'étude immunohistochimique a permis une avancée majeure en identifiant la production hormonale par les cellules tumorales. Les méthodes moléculaires, génétiques et épigénétiques récentes sont encore à un stade initial et nécessitent davantage de recherches (Luis *et al.*, 2015).

b1- Les microadénomes

Un microadénome est une tumeur bénigne avec un diamètre inférieur à 10 mm, il est donc intrahypophysaire 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, et seuls donc peuvent être diagnostiqués à ce stade les adénomes hypophysaires sécrétant responsables d'un syndrome clinique et biologique d'hypersécrétion hormonale (acromégalie, syndrome aménorrhée-galactorrhée chez la femme, maladie de Cushing, etc.) Il n'y a pas d'insuffisance hypophysaire. Caractérisé par une consistance souvent molle et friable, le microadénome peut également présenter des zones nécrotiques ou hémorragiques. Plus rarement (dans 7 % des cas), il est de nature fibreuse. Sa limitation nette avec le tissu hypophysaire sain est fréquente, ce qui permet une exérèse qualifiée de sélective, assurant la conservation de ce tissu (**Gaillard, 2010**) (voir figure 2).

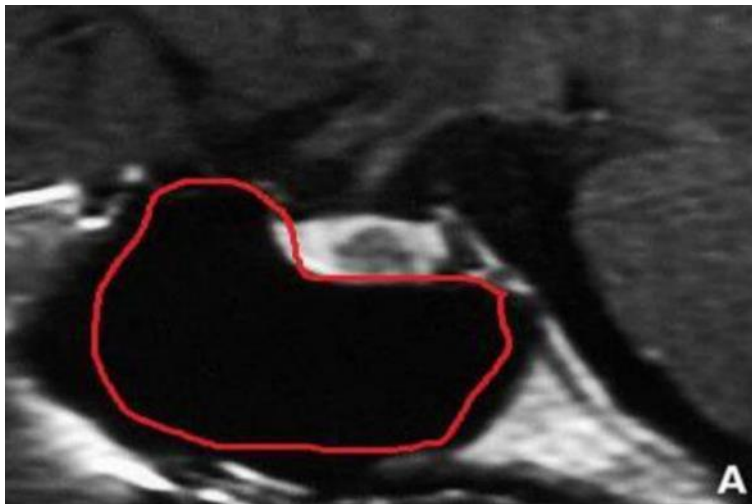


Figure 02 : Imagerie par résonance magnétique (IRM) en coupe sagittale en séquence T1 : microadénome en hyposignal entouré de tissu hypophysaire sain (**Gaillard, 2010**).

b2- Les macroadénomes

Ont un diamètre supérieur à 10 mm. La tumeur occupe presque la totalité de la selle turcique qui s'est laissée déformer. Sous la forme d'une mince lame de tissu adhérent, le tissu hypophysaire peut persister à l'une des parois de la selle. Les manifestations endocriniennes dominent encore le tableau clinique : syndrome d'hypersécrétion, mais aussi possibilité d'insuffisance hypophysaire au moins partielle. Il n'existe pas de signe de compression d'élément nerveux du voisinage. L'objectif chirurgical reste là encore une exérèse complète et sélective, dans la mesure où l'adénome reste le plus souvent enclos, en ce sens qu'il ne franchit pas les parois de la selle turcique. Il peut cependant exister des adénomes intrasellaires invasifs, ceux qui ont traversé les parois méningées et osseuses

de la selle turcique. La constatation peropératoire d'une telle invasion, même limitée, peut faire craindre une absence de guérison (Gaillard, 2010).

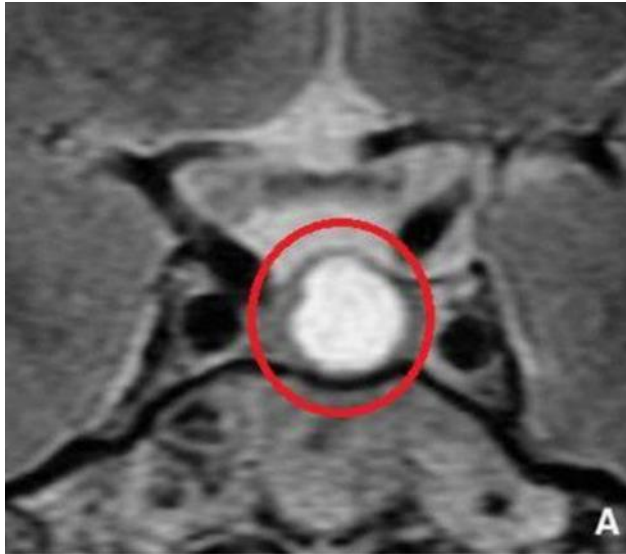


Figure 03 : Imagerie par résonance magnétique (IRM) en coupe coronale en séquence T2 : macroadénome enclos en hypersignal (Gaillard, 2010).

b3- Adénomes producteurs d'hormone de croissance

Les adénomes sécrétant l'hormone de croissance (GH) représentent 10 à 15 % de tous les adénomes hypophysaires. (Luis V et *al.*, 2015), sont responsables des manifestations cliniques de l'acromégalie et du gigantisme. L'intervalle moyen entre le début de la maladie et le diagnostic d'un adénome à GH causant l'acromégalie est d'environ 8,7 ans, et cela pourrait être la cause de la proportion relativement élevée de ceux-ci qui se présentent sous forme de macroadénomes (60%). La majorité de ces tumeurs peuvent se présenter sous forme de macroadénomes corrélées à des niveaux circulants de GH élevés. Lorsqu'ils sont rencontrés chirurgicalement, les adénomes produisant de la GH sont mous et faiblement organisés en texture, de couleur blanche à gris-rouge, et présentent des degrés variables d'invasivité (Ezzat et Melmed ,1991) (Kovacs et al.,1989).

Il est supposé que les adénomes produisant la GH proviennent de la ligne de cellules souches acidophiles pluripotente influencée par le facteur de transcription Pit-1, qui régule la différenciation fonctionnelle des somatotropes, lactotropes et thyrotropes . Il n'est donc pas surprenant que certains adénomes à GH soient capables de sécréter plusieurs hormones, telles que PRL, TSH et la sous-unité α (Scully et Rosenfeld, 2002).

Tableau I : Classification de l'OMS des adénomes hypophysaires.

Classification des adénomes hypophysaires	
Tumeur	Hormone
Adénomes producteurs d'hormone de croissance	
Adénomes somatotropes	
Adénomes somatotropes densément granuleux	GH (faible)
Adénomes somatotropes peu granuleux	GH, PRL
Adénomes mixtes somatotropes-lactotropes	GH, PRL
Adénomes mammosomatotropes	GH, PRL
Adénomes à cellules souches acidophiles	GH, PRL
Adénomes plurihormonaux producteurs d'hormone de croissance	GH, PRL, β -TSH

(Selon l'OMS)

b4- Les adénomes somatotropes

Les sous-types morphologiques les plus courants sont les adénomes somatotropes densément granulés et peu densément granulés.

❖ Les adénomes somatotropes densément granulés

Se sont des tumeurs acidophiles avec une immunopositivité diffuse et intense pour la GH, associés à l'acromégalie, présentent une croissance diffuse avec des cellules de taille moyenne, rondes ou polyédriques. En microscopie électronique, ils montrent de nombreux gros granules sécrétoires et des caractéristiques proches des somatotropes normaux : appareil de Golgi développé, réticulum endoplasmique rugueux, noyaux sphériques euchromatiques et nucléoles distincts (**Horvath et Kovacs, 1976**).

❖ Les adénomes somatotropes peu densément granulés

Ils sont constitués de cellules chromophobes ou légèrement acidophiles. L'immunopositivité pour la GH est variable, généralement faible et peu intense. Contrairement à la densément granuleuse, ces tumeurs chromophobes adoptent un modèle de croissance diffus et sont constituées de petites cellules rondes avec des noyaux irréguliers et des nucléoles bien visibles. Ces tumeurs puissent avoir un taux de croissance plus rapide que leur contrepartie densément granuleuse (Sano, 1991 ; Horvath et *al.*, 1991) (voir figure 4).

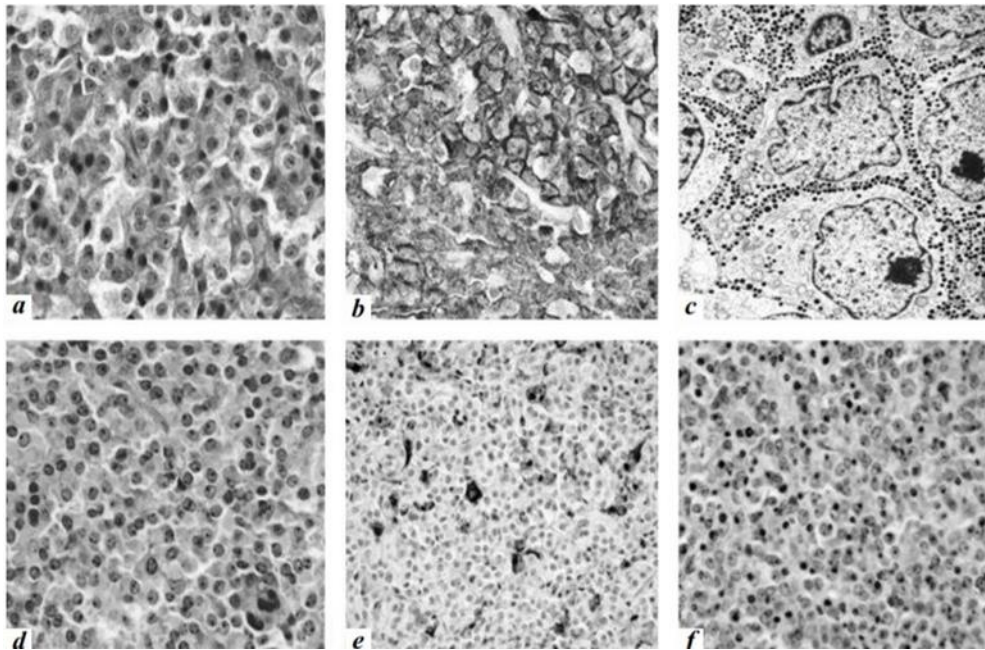


Figure 04 : Adénome somatotrope. a-c Adénomes somatotropes densément granulés, d-f Adénomes somatotropes peu densément granulés (Asthagiri, 2006).

❖ Les adénomes mammosomatotropes

Les adénomes mammosomatotropes, cause principale du gigantisme et souvent liés à l'acromégalie, produisent à la fois GH et PRL. Histologiquement, ils sont composés de cellules acidophiles à croissance solide ou diffuse, avec forte positivité immunohistochimique pour GH et PRL. Ultrastructuralement, ils ressemblent aux somatotropes normaux mais présentent des granules de sécrétion de taille variable et une exocytose anormale. Chaque cellule tumorale peut sécréter simultanément GH et PRL (Horvath et *al.*, 1991).

❖ Adénomes mixtes à cellules somatotropes et lactotropes

L'adénome mixte est composé de deux types cellulaires, les somatotropes et les lactotropes. Ces adénomes sont généralement rares, mais elles sont toujours associées à des manifestations cliniques d'acromégalie et à des degrés variables d'hyperprolactinémie. Sous microscopie optique, on observe une coexistence en proportions variables des cellules néoplasiques acidophiles (somatotropes) et chromophobes (lactotropes). L'immunohistochimie montre clairement la localisation de la réactivité à la GH et à la PRL dans des types cellulaires distincts. L'analyse ultrastructurale révèle typiquement la présence de cellules somatotropes densément granuleuses associées à des cellules lactotropes peu granuleuses (**Kovacs et Horvath, 1986**) (**Kreutzer et al., 2001**).

❖ Adénomes à cellules souches acidophiles :

L'adénome à cellules souches acidophiles, très rare (<1 %), est une tumeur monomorphe dérivée d'une cellule précurseur commune aux somatotropes et lactotropes. Les patients peuvent présenter des symptômes mineurs d'excès de GH, mais plus fréquemment une hyperprolactinémie ou des signes de masse tumorale en raison de la nature plutôt invasive de ces tumeurs (**Kovacs et Horvath, 1986**).

L'immunohistochimie montre une positivité pour la PRL, mais pas sous le motif habituel des adénomes à PRL peu granuleux. De plus, la positivité pour la GH, lorsqu'elle est présente, est généralement faible en microscopie optique. Ces tumeurs font partie des rares entités nécessitant une confirmation diagnostique par microscopie électronique, même après des examens optiques et immunohistochimiques approfondis (**Horvath et al., 1977**).

❖ Adénomes plurihormonaux produisant de la GH :

Près de la moitié des adénomes sécrétant de la GH présentent un profil plurihormonal, avec une co-expression de la PRL et de la sous-unité α (**Osamura et Watanabe, 1987**).

La combinaison la plus fréquemment observée après celle-ci est l'association de la GH et de la TSH. Cette sécrétion hormonale multiple peut conduire à une acromégalie ou un gigantisme

accompagné d'une hyperthyroïdie (**Beck-Peccoz et al., 1986 ; Kovacs et al., 1986**). L'expression simultanée de GH, PRL, sous-unité α et TSH reflète une origine commune à partir d'une cellule précurseur des différentes lignées fonctionnelles matures (**Scully et Rosenfeld, 2002**).

b5- Adénomes extra-hypophysaire :

Les adénomes extra-hypophysaires impliqués dans l'acromégalie se présentent essentiellement comme des tumeurs neuroendocrines sécrétant le GHRH, ces lésions proviennent principalement du poumon (notamment des carcinoïdes bronchiques), du pancréas et du médiastin.

Les rapports décrivent des diagnostics fondés sur des taux plasmatiques de GHRH élevés (souvent supérieurs à 250–300 ng/L), accompagnés de signes cliniques typiques tels que le coarsening du visage, la macroglossie et l'élargissement des extrémités (**Borson-Chazot et al., 2012**).

I.1.5- Manifestations cliniques d'acromégalie

I.1.5.1- Syndrome dysmorphique

La sécrétion excessive d'hormone de croissance (GH) après la puberté en cas d'acromégalie entraîne une élévation d'IGF-1, responsable de la prolifération des tissus mous, des os et des organes. Les symptômes apparaissent de façon progressive sur plusieurs années.

Les extrémités, notamment les mains et les pieds, présentent un élargissement, avec des doigts épaissis, élargis et trapus, associé à un épaississement des tissus mous. L'aspect facial est typique, les patients présentant une acromégalie établie partageant des caractéristiques morphologiques communes : élargissement et épaississement du nez, proéminence des pommettes, bombement du front, épaississement des lèvres et accentuation des rides faciales.

L'épaississement du front et de la peau sus-jacente peut conduire à une proéminence frontale (frontal bossing). De plus, il existe une tendance à l'hypertrophie mandibulaire, se traduisant par un prognathisme, un élargissement du maxillaire, un espacement dentaire et une malocclusion (**Chanson, 2009**) (voir figure 5).



Figure 05 : Syndrome dysmorphique chez un patient atteint d'acromégalie (**Chanson, 2009**).

I.1.5.2- Changement de peau

Près de 70 % des patients présentent une peau moite et grasse. L'augmentation de la production de collagène par le tissu conjonctif cause un épaissement de la peau. Les acrochordons sont fréquents et peuvent constituer un marqueur de polypes coliques. La maladie de Raynaud est retrouvée dans un tiers des cas (**Chanson ,2009**).

I.1.5.3- Changement de la voix

La radiographie révèle un épaissement de la voûte crânienne accompagné de protubérances, une hyperostose frontale interne ainsi qu'une condensation des parois de la selle turcique avec hypertrophie des clinoides. Une hypertrophie des sinus, notamment des sinus frontaux, est également nettement observée. L'association de ces modifications, en particulier l'épaississement des structures et l'hypertrophie laryngée, explique la tendance des patients acromégales à développer une voix plus grave et à résonance sonore (**Chanson ,2009**).

I.1.5.4- Déformations osseuses

Les changements sont également des déformations osseuses. La radiographie est anormale dans près de la moitié des cas, mettant en évidence un élargissement distal des phalanges, une expansion de la base des phalanges avec formation d'ostéophytes, une enthésopathie caractérisée par une minéralisation des insertions ligamentaires, un élargissement des diaphyses au niveau de l'os cortical, ainsi qu'une augmentation des interlignes articulaires secondaire à une hypertrophie cartilagineuse.

Les déformations osseuses touchent également la colonne vertébrale, se manifestant par une cyphose dorsale supérieure accompagnée d'une hyperlordose lombaire compensatrice.

Un élargissement des vertèbres, une dilatation des espaces intervertébraux et une formation d'ostéophytes sont fréquemment constatés. Le thorax, quant à lui, présente une déformation marquée par l'allongement et la divergence des côtes, liés à une croissance excessive des articulations (**Chanson, 2009**).

I.1.5.5- Autres manifestations

- Sueurs nocturne et malodorantes ;
- Céphalées (quelles que soient la taille de l'adénome hypophysaire) ;
- Paresthésies des mains, voire authentique syndrome du canal carpien ;
- Douleurs articulaires ;
- Une apnée du sommeil.

I.1.6- Complications de l'acromégalie

I.1.6.1- Complications cardiovasculaires

Les complications cardiovasculaires représentent une préoccupation majeure dans l'acromégalie, l'hypertension artérielle touchant 20 à 50% de patients, sa prévalence augmentant avec la durée de la maladie, les niveaux de GH et l'âge, principalement en raison d'une hypervolémie chronique et d'un dysfonctionnement endothélial. Une cardiomyopathie est observée de manière constante, caractérisée par une hypertrophie myocardique.

Les patients atteints d'acromégalie présentent également une prévalence plus élevée de valvulopathies, qui peuvent aggraver les maladies cardiaques persistentes (**Chanson, 2009**).

I.1.6.2- Complications métaboliques

Sur le plan physiologique, la GH provoque une hyperglycémie et favorise la lipolyse en hydrolysant les triglycérides en acides gras libres et en glycérol. Un excès de GH entraîne une insulino-résistance. La fréquence du diabète varie de 20 à 56 % chez les patients acromégales, tandis que l'intolérance au glucose est observée chez 16 à 46 % d'entre eux (**Colao et al., 2003**).

Quand l'insulino-sécrétion s'altère, il apparaît une intolérance au glucose puis un diabète (**Chanson, 2006**).

I.1.6.3- Complications respiratoires

L'apnée du sommeil touchant 60 à 80 % de tous les patients (plus souvent les hommes) liée à des changements anatomiques de la mâchoire, du palais, de la luette, de la langue et des glandes sous-maxillaires, entraînant un collapsus des voies respiratoires. Les modifications des os et du cartilage thoraciques, ayant un impact sur l'élasticité et la force musculaire, pouvant entraîner des troubles ventilatoires avec des temps inspiratoires plus courts et une fréquence respiratoire accrue (**Chanson, 2009**).

I.1.6.4- Complications rhumatismales

L'arthropathie acromégalique périphérique affecte typiquement les grandes articulations telles que les genoux, les épaules, les mains, les poignets et la hanche. Les douleurs articulaires sont généralement de type mécanique, mais peuvent parfois présenter un caractère inflammatoire. Sur les radiographies, on observe un élargissement des espaces entre les articulations, la présence d'ostéophytes importants et des ossifications au niveau des insertions tendineuses. Le rhumatisme acromégalique touche principalement la colonne vertébrale, se manifestant le plus souvent par des douleurs lombaires de type mécanique (**Mengat et al., 2013**).

I.1.6.5- Complications néoplasiques

La GH, directement ou par l'intermédiaire de l'IGF1, est un facteur de croissance tumorale, c'est pourquoi les cancers sont plus fréquents chez l'acromégale que dans la population témoin, en particulier, les cancers du côlon ou les polypes coliques précancéreux (**Andrew et al., 2008**).

Les études évaluant les polypes coliques chez les patients atteints d'acromégalie révèlent une prévalence élevée, jusqu'à 45 % en présentant et 24 % étant adénomateux, apparaissant dans tout le côlon. Une approche de coloscopie est suggérée, si un polype adénomateux est détecté, une coloscopie de suivi après trois ans est considérée comme raisonnable (**Chanson, 2009**).

I.1.7- Diagnostique de l'acromégalie :

L'acromégalie est une maladie endocrinienne peu fréquente, induite par une production excessive d'hormone de croissance. Sa reconnaissance clinique demeure un défi, en raison de son installation progressive et des signes initiaux souvent discrets et non spécifiques (**Aldallal, 2018**).

I.1.7.1- IRM

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) de la glande hypophyse est un outil essentiel pour visualiser et identifier la tumeur responsable (**Brue et al., 2023**).

I.1.7.2- Mesures GH et IGF-1

La confirmation diagnostique de l'acromégalie repose essentiellement sur l'analyse des taux circulants de l'hormone de croissance (GH) ainsi que de l'IGF-1, son principal médiateur biologique (**Paragliola et al., 2022 ; Akirov et al., 2021**).

Sa détermination repose sur des méthodes de dosage sensibles, telles que les techniques immunoradiométriques, fluorométriques ou celles basées sur la chimioluminescence, conformément aux recommandations émises par un consensus international (**Clemmons, 2011**).

Plusieurs critères ont été suggérés pour évaluer la rémission de l'acromégalie, incluant notamment une concentration aléatoire de GH inférieure à 2,5 µg/L, une moyenne journalière de GH en dessous de ce seuil, un nadir de GH post-OGTT inférieur à 1,0 µg/L, ainsi qu'un taux d'IGF-1 normalisé en fonction de l'âge (**Casagrande et Czepielewski, 2007**).

Les dosages de l'IGF-1 doivent aujourd'hui être standardisés conformément à la norme internationale de référence IS 02/254, telle que recommandée par les experts internationaux (**Clemmons, 2011 ; Giustina et al., 2010**). Les dosages actuels de l'hormone de croissance (GH) doivent être étalonnés selon la norme internationale IS 98/574, basée sur l'utilisation de GH recombinante. Cette calibration permet d'exprimer les résultats en mUI/L ou en µg/L, avec un facteur de conversion officiel de 3 mUI/µg. Les concentrations plasmatiques de GH, mesurées sur un prélèvement correctement aéré, peuvent apparaître élevées. Toutefois, des taux importants de GH peuvent également être observés chez des individus sains, en raison du caractère pulsatile de sa sécrétion, qui varie entre des niveaux indétectables le plus souvent et des pics pouvant atteindre jusqu'à 30 µg/L (soit 90 mUI/L). Ces considérations reposent sur les recommandations issues d'un

consensus d'experts datant de 2000 (**Giustina et al., 2000**) ainsi que sur celles publiées par l'Endocrine Society en 2014 (**Katznelson et al., 2014**).

Lorsqu'une acromégalie est suspectée, il est impératif de réaliser un dosage basal de l'hormone de croissance (GH) ainsi qu'un dosage de l'IGF-I. Si la concentration de GH est inférieure à $0,4 \mu\text{g/L}$ (soit $1,2 \text{ mUI/L}$) et que l'IGF-I reste dans les limites normales, l'acromégalie peut être exclue. En revanche, si la GH dépasse $0,4 \mu\text{g/L}$ ($1,2 \text{ mUI/L}$) et/ou si l'IGF-I est élevé, un test de tolérance orale au glucose (HGPO) doit être effectué. Si la concentration la plus basse de GH mesurée pendant l'HGPO est inférieure à $1 \mu\text{g/L}$ (3 mUI/L), l'acromégalie est exclue. Si cette concentration reste supérieure à $1 \mu\text{g/L}$ (3 mUI/L), le diagnostic d'acromégalie est confirmé. En outre, l'utilisation de dosages de GH particulièrement sensibles pourrait permettre, à l'avenir, de diminuer le seuil diagnostique à $0,9 \text{ mUI/L}$ ($0,3 \mu\text{g/L}$) (**Ribeiro-Oliveira et al., 2012**).

Il est important de noter que, dans la majorité des cas, les concentrations de GH, surtout lors de l'HGPO, sont élevées, ce qui rend le diagnostic évident (**Carmichael et al., 2009**). L'amélioration continue des techniques diagnostiques, notamment les dosages biochimiques sensibles et les examens d'imagerie, a facilité une détection précoce et une prise en charge optimale de la maladie (**AlDallal, 2018**) (voir figure 6).

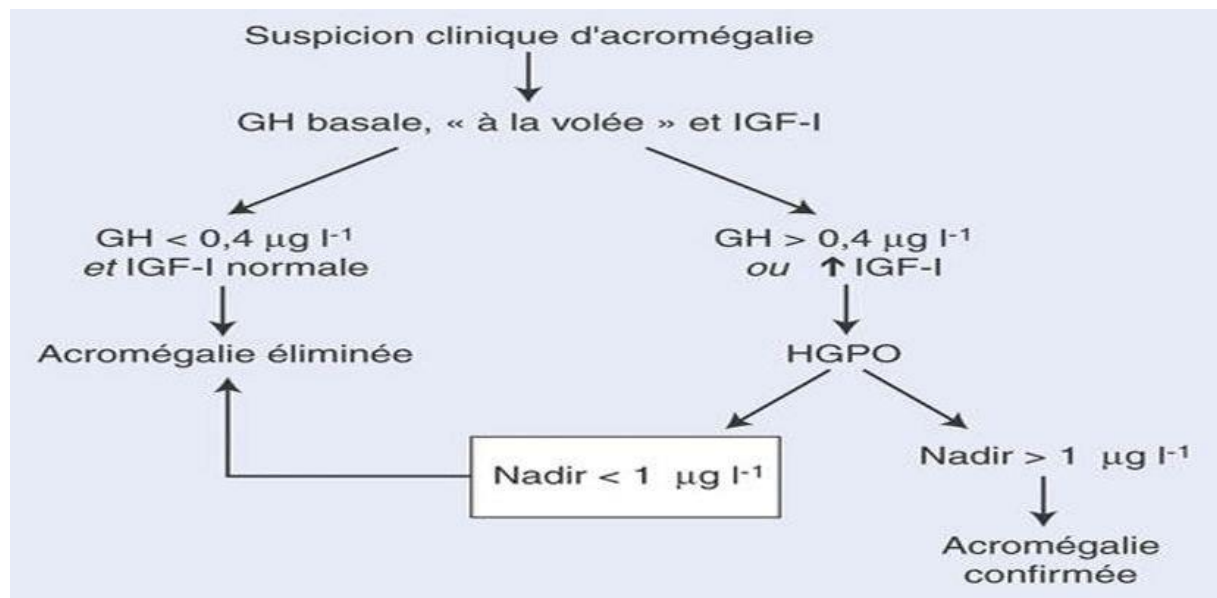


Figure 06 : Arbre décisionnel. Diagnostic de l'acromégalie. IGF-1 : facteur de croissance insulino-mimétique 1 ; HGPO : hyperglycémie provoquée orale ; GH : hormone de croissance. (**Giustina et al., 2000**).

I.1.8- Acromégalie et fertilité

I.1.8.1- Acromégalie et fertilité féminine

L'acromégalie peut affecter la fertilité des patients de plusieurs manières.

a- Hyperprolactinémie et acromégalie

L'hyperprolactinémie est observée chez environ 30 à 40 % des patientes atteintes d'acromégalie (**Molitch, 1998**). Elle peut résulter d'une compression de la tige pituitaire par une masse tumorale, perturbant l'action inhibitrice de la dopamine sur les cellules lactotropes. Ce phénomène peut être provoqué par toute lésion localisée dans la région sellaïre. Une autre origine possible est la sécrétion directe de prolactine par un adénome hypophysaire mixte, produisant à la fois GH et prolactine (**Kreutzer et al., 2001**). Quelle qu'en soit la cause, l'élévation de la prolactine perturbe l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique, en inhibant la pulsativité de la GnRH (**Sauder et al., 1984**) et en induisant un état d'hypoestrogénie ovarienne (**Demura et al., 1982**).

b- Effets compressifs de l'adénome hypophysaire :

Dans certains cas, les adénomes responsables de l'acromégalie atteignent un volume suffisant pour comprimer les cellules hypophysaires normales, notamment celles de la lignée gonadotrope (**Beckers, 2001**). Cette compression peut entraîner une insuffisance en gonadotrophines liée à la destruction ou au dysfonctionnement des cellules concernées, rendant la sécrétion hormonale inefficace (**Kreutzer et al., 2001 ; Grynberg et al., 2010**).

c- Altérations ovariennes et infertilité

Les ovaires possèdent des récepteurs spécifiques à la GHRH, à la GH et à l'IGF-1. Dans le contexte de l'acromégalie, les taux circulants de GH et d'IGF-1 sont excessivement élevés, souvent associés à une résistance à l'insuline. Cette résistance favorise une production accrue d'androgènes par les ovaires. L'ensemble de ces perturbations endocriniennes peut conduire à l'apparition d'ovaires micropolykystiques et à une infertilité. Toutefois, les données objectives à ce sujet restent limitées. Il est à noter que l'administration d'octréotide, en réduisant l'hypersécrétion de GH et d'IGF-1, peut favoriser l'ovulation, possiblement par son action anti-opiacée (**Charara et al., 1994**).

d- Cas particuliers : le syndrome de McCune-Albright

Dans de rares situations, l'acromégalie est associée au syndrome de McCune-Albright, une maladie génétique sporadique caractérisée par des atteintes multiorganiques, dont l'hypophyse. L'acromégalie, dans ce cadre, résulte d'une activation constitutive de la protéine Gs α , conduisant à une surproduction d'AMP cyclique, une prolifération cellulaire excessive et une hypersécrétion de GH. Lorsque cette mutation survient précocement au cours de l'embryogenèse, elle peut affecter divers tissus, y compris les ovaires, induisant ainsi une autonomie ovarienne de degré variable, potentiellement responsable d'infertilité (Charara et al., 1994). Par ailleurs, certaines femmes acromégales présentent des troubles de la fonction reproductive tels que l'aménorrhée, la baisse de la libido, l'infertilité ou des difficultés à allaiter, liés à un hypogonadisme (Grynberg et al., 2010).

I.1.8.2- Acromégalie et grossesse

a-Physiologie de l'axe somatotrope au cours de la grossesse

❖ Chez la femme normale

Au cours du premier trimestre de la grossesse, la sécrétion pulsatile de l'hormone de croissance (GH) d'origine hypophysaire se maintient. Cependant, à partir de la 15^e à la 17^e semaine de gestation, le syncytiotrophoblaste placentaire commence à produire une GH spécifique, appelée hormone de croissance placentaire (GHp), dont la sécrétion devient continue. Cette GHp joue un rôle essentiel dans l'augmentation progressive des concentrations d'IGF-1 circulant. Durant la seconde moitié de la grossesse, l'élévation des taux d'IGF-1 induit, par rétrocontrôle négatif, une inhibition de la sécrétion hypophysaire de GH. Ainsi, dans le contexte d'une grossesse physiologique, l'élévation de l'IGF-1 observée après le premier trimestre est indépendante de la GH hypophysaire et résulte essentiellement de la production placentaire de GHp (Caron, 2007).

b- Chez une patiente présentant un adénome hypophysaire somatotrope

Chez les patientes atteintes d'acromégalie, la sécrétion de GH se maintient tout au long de la grossesse, contrairement à ce qui est observé chez les femmes non atteintes, où la GH hypophysaire est progressivement supprimée. Cette persistance suggère que les cellules adénomateuses sont insensibles aux mécanismes inhibiteurs physiologiques habituellement impliqués dans la régulation de la GH durant la gestation. Par ailleurs, la libération paradoxale de GH en réponse à

l'administration de TRH, phénomène bien documenté chez les personnes acromégales, a été observée aussi bien avant qu'au cours de la grossesse. Cela indique que cette réponse anormale n'est pas modifiée par l'état gestationnel, alors que la TRH ne modifie normalement ni la GH hypophysaire ni la GH placentaire chez les femmes enceintes sans acromégalie (Beckers et *al.*, 1998).

De manière inattendue, une élévation marquée des concentrations d'IGF-1 a été observée durant la seconde moitié de la grossesse, malgré une relative stabilité des taux de GH. Cette augmentation semble spécifique à la période gestationnelle et serait principalement attribuable à la production de GH placentaire (PGH) (Beckers et *al.*, 1998) (voir figure 7).

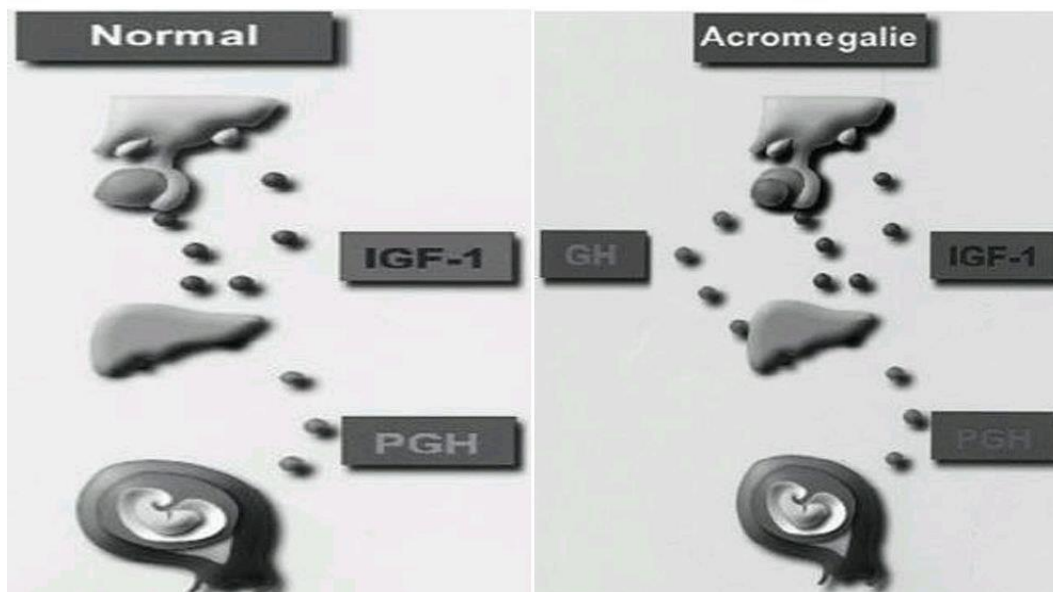


Figure 07: Évolution des sécrétions d'hormone de croissance hypophysaire et placentaire au cours de la grossesse chez une femme normale et une femme acromégale (Graphmed et *al.*, 2000).

I.1.8.3- Acromégalie et fertilité masculine

Selon l'enquête étiologique, étape cruciale pour le pronostic et le choix thérapeutique, l'acromégalie chez l'homme induit principalement cinq mécanismes majeurs d'altération de la fertilité masculine : des troubles érectiles, éjaculatoires et sexuels, des causes endocriniennes, des causes testiculaires, des causes obstructives séminales et des altérations fonctionnelles des spermatozoïdes. Il est fréquent qu'un même patient présente plusieurs de ces facteurs d'infertilité, certains agissant sur la fertilité par des voies différentes (Rowe et *al.*, 2000).

La dysfonction érectile est une constatation fréquente dans la population générale, en particulier en présence de multiples facteurs de risque cardiovasculaires, et sa prévalence est particulièrement élevée chez les patients atteints d'acromégalie. Bien que bien reconnue, l'association entre l'acromégalie et la dysfonction érectile est loin d'être entièrement comprise et plusieurs hypothèses ont été avancées. L'hypogonadisme et les complications métaboliques de l'acromégalie (diabète, hypertension, cardiomyopathie et syndrome d'apnée obstructive du sommeil) sont supposés agir en synergie, entravant la fonction sexuelle normale de ces sujets. Bien qu'un effet psychologique lié à la maladie soit possible, une comparaison plus poussée a ensuite été faite entre les patients acromégales atteints de DE et des sujets "sains" atteints de DE. Les sujets atteints d'acromégalie et de DE présentaient un problème de DE significativement plus important (Salvio, 2022).

a- Causes d'infertilité masculine chez les acromégales

a1- Troubles érectiles, éjaculatoires et sexuels

L'élévation du taux de GH sanguin entraîne un déficit en hormones sexuelles, ce qui altère la fonction érectile et peut empêcher la survenue d'une éjaculation intravaginale, rendant ainsi impossible la fécondation malgré le dépôt de spermatozoïdes dans la glaire cervicale pendant la période périovulatoire féminine. À l'insuffisance érectile et à l'anéjaculation ou l'éjaculation rétrograde peuvent s'ajouter des troubles de la projection du sperme liés à des malformations importantes du pénis et du pelvis (Rowe et al., 2000).

a2- Les causes endocriniennes

Les causes endocriniennes de l'infertilité masculine impliquent souvent une atteinte de l'axe hypothalamo-hypophysaire, qui régule la spermatogenèse via les gonadotrophines FSH et LH. Divers facteurs peuvent compromettre cet axe, qu'ils soient congénitaux (génétiques), anatomiques (tumoraux), traumatiques, ischémiques (comme dans la drépanocytose) ou toxiques (dépôts ferriques liés à la β -thalassémie, la drépanocytose ou l'hémochromatose), entraînant un hypogonadisme hypogonadotrophique (Turek et al., 2002).

a3-Causes testiculaires

L'hypogonadisme induit par l'augmentation de la GH et de l'IGF-1 entraîne des lésions traumatiques et ischémiques des testicules (torsion du cordon spermatique, interventions

chirurgicales, varicocèle), pouvant altérer de manière irréversible leur fonction exocrine. Parmi les causes les plus graves d'infertilité masculine, certaines sont d'origine génétique, et les avancées en biologie moléculaire permettent désormais de mieux les détecter. Les anomalies chromosomiques constitutionnelles sont retrouvées chez 5,8 % des hommes atteints d'acromégalie, contre seulement 0,5 % dans la population générale. Au niveau génétique, les anomalies les mieux identifiées concernent le locus AZF du chromosome Y, détectées par amplification génomique. Les microdélétions étendues sur plusieurs sous-domaines, notamment celles affectant AZFa ou AZFb, sont souvent responsables d'azoospermie et associées à des lésions testiculaires sévères (**Meschede et al., 2007**).

a4- Gynécomastie :

Chez l'homme, une augmentation du volume des glandes mammaires (gynécomastie) peut survenir, accompagnée parfois d'impuissance. Par ailleurs, divers déséquilibres hormonaux sont fréquemment à l'origine d'une diminution de la libido, aussi bien chez l'homme que chez la femme (**Meschede et al., 2007**).

I.1.9- Traitement acromégalie

L'objectif central de la prise en charge de l'acromégalie consiste à normaliser les concentrations d'hormone de croissance (GH) et d'IGF-1 (facteur de croissance analogue à l'insuline de type 1), à réduire le volume tumoral, à atténuer les complications associées et à diminuer le risque de mortalité (**Shanik, 2016**). Il existe trois type de traitement d'acromégalie : le traitement médical par les agonistes dopaminergique et les analogues de la somatostatine , la chirurgie hypophysaire et la radiothérapie.

I.1.9.1- Traitement médical

a- Les agonistes dopaminergique

Ce traitement permet une inhibition partielle de la sécrétion de l'hormone de croissance (GH) et une normalisation modérée des concentrations d'IGF-1. En raison de leur accessibilité économique, ces agents peuvent être envisagés chez les patients présentant des adénomes mixtes sécrétant à la fois la GH et la prolactine, ainsi que chez ceux atteints d'adénomes faiblement sécréteurs. Ils constituent également une alternative thérapeutique pour les patients ne répondant

pas aux analogues de la somatostatine. Ce type de traitement est actuellement disponible en Algérie (Chanson et *al.*, 2011).

b- Les analogues de la somatostatine

Les analogues de la somatostatine exercent leur action en inhibant la sécrétion de l'hormone de croissance (GH) par interaction avec les récepteurs membranaires de la somatostatine, exprimés sur les cellules somatotropes tumorales. Parmi les cinq sous-types de récepteurs identifiés (sst1 à sst5), ce sont principalement les sous-types sst2 et sst5 qui sont impliqués dans les effets thérapeutiques. Ces agents présentent à la fois une activité antisécrétoire et un potentiel antitumoral. L'efficacité du traitement dépend de l'expression différentielle des récepteurs sst2 et sst5 au sein de la tumeur. Ce traitement, non curatif mais suspensif, permet un contrôle biochimique significatif dans une proportion importante de cas : la GH est normalisée chez environ 60 à 70 % des patients, et l'IGF-1 dans 50 à 60 %. Les formulations à libération prolongée, mieux tolérées, améliorent l'adhésion thérapeutique. De plus, une réduction du volume tumoral est fréquemment observée (Chanson et Kamenicky, 2012). C'est un traitement qui est également disponible actuellement en Algérie (Colao et *al.*, 2016)

I.1.9.2- La chirurgie hypophysaire

La chirurgie constitue le traitement de première ligne dans la prise en charge de l'acromégalie, en particulier en cas de situation urgente impliquant une compression des voies optiques. L'exérèse de l'adénome est généralement réalisée par voie transsphénoïdale, cette approche étant privilégiée pour sa moindre invasivité, tandis que la voie transcrânienne est réservée aux adénomes de grande taille à extension suprasellaire marquée.

Les taux de succès de cette intervention varient en fonction des caractéristiques tumorales : une rémission est obtenue dans 80 à 90 % des cas de micro-adénomes, contre seulement 20 à 30 % pour les adénomes présentant un caractère invasif. Un risque de récurrence à distance persiste malgré une exérèse initiale réussie. Par ailleurs, des complications postopératoires surviennent dans environ 15 % des cas, leur fréquence étant principalement influencée par la taille et l'extension de la lésion tumorale (Chanson et Kamenicky, 2012).

Lorsque la chirurgie échoue ou est contre-indiquée, les analogues de la somatostatine (ASS) sont le traitement médical privilégié (Rakik et *al.*, 2020 ; Derrou et *al.*, 2020).

I.1.9.3- la radiothérapie

La radiothérapie représente une alternative thérapeutique de troisième intention dans le traitement de l'acromégalie, envisagée lorsque les interventions chirurgicales et les traitements médicamenteux s'avèrent insuffisants pour contrôler efficacement la pathologie (**Pierrot et al., 2022 ; Rakik et al., 2020**). Deux principales techniques sont actuellement disponibles : la radiothérapie fractionnée (RF) et la radiochirurgie (RC). Bien qu'elles offrent des résultats comparables, avec des taux de rémission variant entre 31 % et 36 % après dix ans, la radiochirurgie présente l'avantage d'un délai de réponse plus rapide (**Pierrot et al., 2022**).

Chapitre II :

Méthode et matériel

Notre étude portant sur l'impact des tumeurs somatotropes sur la fertilité des patients acromégale suivis dans les deux services d'endocrinologie et de neurochirurgie de l'hôpital « Mohamed Lamine DEBAGHINE » de Bab El Oued ; a porté sur 40 patients (20 hommes et 20 femmes) atteints d'acromégalie (d'où 3 patients ont été suivis en prospective en procédant à une anamnèse, et 37 patients en rétrospective s'étalant sur 19 ans, de 2005 à 2024). L'étude anatomopathologique des adénomes somatotropes récupérés après neurochirurgie a été effectué dans le service d'anatomopathologie. Cette étude a été réalisé dans une durée de trois mois (allant du mois de Mars au mois de Mai 2025).

II.1- Population d'étude

II.1.1- Étude rétrospective

C'est étalée sur une période de 19 ans, de 2005 à 2024, a été réalisée à partir des dossiers des patients hospitalisés dans le service d'endocrinologie de l'hôpital mentionné précédemment précisant le bilan hormonal (GH, IGF-1, PRL, testostérone, estradiol (pour les femmes), FSH, LH, ACTH, TSH, FT4 et cortisol) préopératoire avec surtout une acromégalie sans traitement. Un bilan radiologique préopératoire avec une IRM hypophysaire définissant le volume tumoral et l'invasion.

II.1.2- Étude prospective

Nous avons recueilli les données à partir une anamnèse avec les 3 patients, en mettant l'accent sur : le sexe et l'âge ; identifier le ou les motifs de consultation ou d'hospitalisation ; signes fonctionnels tels que céphalées, aménorrhée, galactorrhée, prise du poids, stérilité secondaire, infertilité, trouble de la vision ; les antécédents personnels et familiaux portant sur la présence d'affections endocriniennes ou métaboliques, de prise de médicaments freinateurs de l'hypophyse et de la notion d'accouchement difficile. Aussi, le bilan hormonal préopératoire (GH, IGF-1, PRL, testostérone, œstradiol chez les femmes, FSH, LH, ACTH, TSH, FT4, cortisol).

Un bilan radiologique préopératoire a également été effectué, principalement à l'aide d'une IRM hypophysaire, permettant d'évaluer le volume tumoral et l'éventuelle invasion des structures adjacentes. La tomодensitométrie, quant à elle, ne permettait pas une évaluation précise de cette invasion.

Seules les conclusions opératoires nous ont permis de confirmer ou d'infirmier l'existence d'un envahissement tumoral, en précisant le volume de l'invasion. L'ensemble de ces données nous a permis de déterminer les fréquences relatives des adénomes somatotropes et leur répartition selon la taille tumorale

II.2- Matériel non biologiques (voir annexes)

II.3- Méthodes d'études

II.3.1- Méthodes de dosage hormonal

II.3.1.1- Prélèvements sanguins

Les prélèvements sanguins sont effectués après 12 h de jeune, en dehors des épisodes infectieux. Pour Le dosage de la GH est effectué sous hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO). Le sang veineux est prélevé par ponction sous garrot au niveau du pli du coude, dans des tubes secs ou avec un anticoagulant de type EDTA ou héparine. Ces prélèvements sont immédiatement centrifugés à 3 000 tours/min pendant 15 min afin de récupérer le sérum et le conserver à -20 °C.

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

II.3.1.2- Technique de dosages

Nous avons effectué deux méthodes de dosage. La méthode d'immuno-analyse par chimiluminescence pour les paramètres suivants : GH, ACTH, TSH, LH, FSH, PRL, FT4, oestradiol, cortisol, testostérone ; et un dosage radio-immunologique direct (RIA) pour l'IGF-1.

a. Principe

L'immunoanalyse repose sur la formation de complexes immuns résultant de l'interaction spécifique entre un antigène (Ag) et un anticorps (Ac), interaction au cours de laquelle un déterminant antigénique de l'antigène est reconnu par un anticorps dirigé contre cet épitope particulier. Dans les Immunoessais, les analytes étudiés sont les antigènes. Il est donc impératif

d'utiliser des anticorps possédant une spécificité élevée à l'égard des antigènes à quantifier. Ces antigènes sont en général des macromolécules présentant une pluralité d'épitopes. Ils sont constitués d'une mosaïque de déterminants antigéniques, parmi lesquels un nombre restreint généralement un ou deux, participe à la réaction immunologique de dosage. Sur le plan méthodologique, la concentration de l'antigène est déterminée par comparaison du signal mesuré (radioactivité, absorbance, luminescence, etc.) dans l'échantillon analysé avec ceux obtenus à partir de solutions étalons de concentrations connues, établissant ainsi une courbe d'étalonnage (Gauchez, 2010) (voir figure 8).

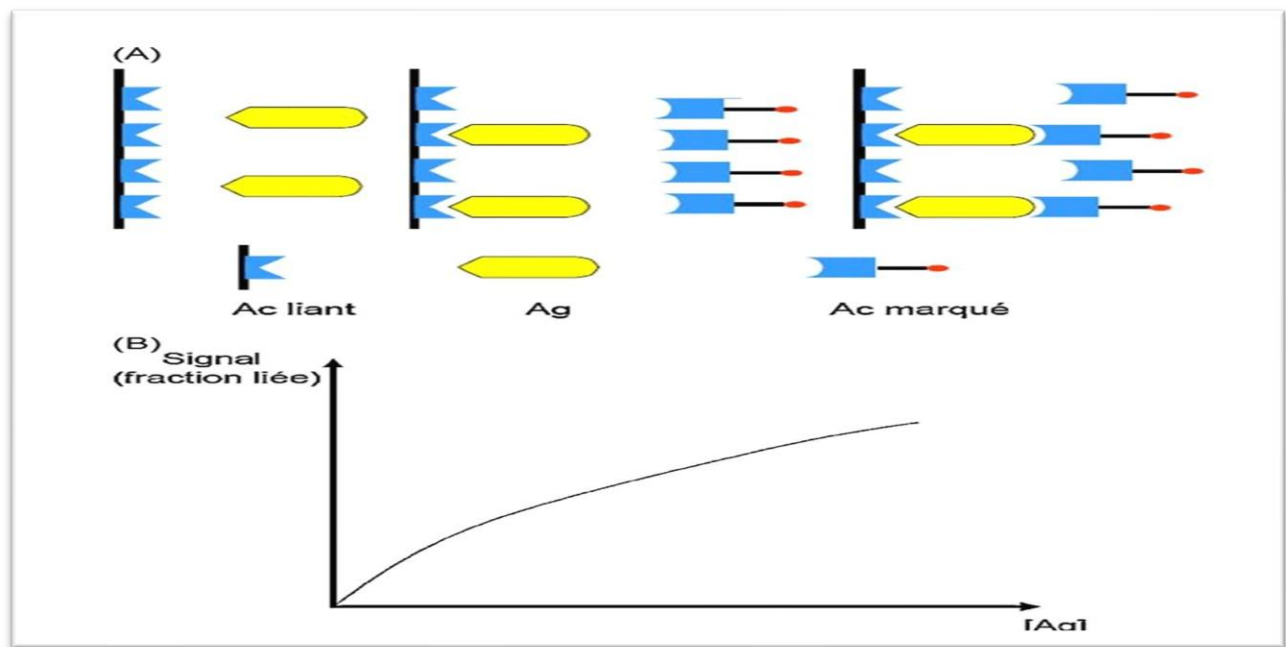


Figure 08 : Principe d'immuno-analyse (sapin, 2008).

b- Principe de l'appareil

Le système IMMULITE 1000 est un automate à accès continu et aléatoire conçu pour la réalisation de dosages immunologiques par chimiluminescence. Il emploie des billes en polymère, fonctionnalisées par des anticorps ou antigènes spécifiques à l'analyte ciblé, jouant le rôle de phase solide. Le dispositif repose également sur l'utilisation d'un réactif marqué à la phosphatase alcaline ainsi que d'un substrat chimiluminescent.

Chaque bille, revêtue du ligand spécifique, est insérée dans une unité-test brevetée, laquelle fait office de compartiment unique pour la réaction immunologique, l'incubation, les étapes de lavage et le développement du signal. Le système assure l'automatisation complète du processus de dosage.

À l'issue de l'incubation de l'échantillon avec le réactif enzymatique, une centrifugation axiale de l'unité-test permet de séparer efficacement la bille du mélange réactionnel. Le contenu liquide comprenant l'échantillon, le réactif non lié et les solutions de lavage est évacué vers une chambre annexe coaxiale, ne laissant que le marqueur enzymatique lié sur la bille.

Le signal est ensuite généré par l'ajout d'un substrat de type dioxétane, libérant une émission lumineuse lors de sa conversion enzymatique. Cette émission est détectée par un photomultiplicateur (PMT), et l'intensité du signal lumineux mesuré permet la quantification précise de l'analyte dans chaque échantillon.

c- Les procédures de test

L'opérateur charge les échantillons dans des portoirs pour godets d'échantillons identifiés par des codes-barres et les place sur une plateforme de chargement. Ensuite, il charge jusqu'à 5 unités de test identifiées par des codes-barres derrière chaque échantillon, dans un ordre quelconque, pour les tests souhaités sur cet échantillon.

L'opérateur appuie sur la touche GO (sur le panneau d'affichage d'IMMULITE 1000) et les unités de test sont transportées dans le système d'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 du 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 1000 utilise les principes suivants :

► Un filtrage automatique du signal lumineux augmente d'un facteur 100 la plage dynamique du 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 l'hormone de croissance (GH)

- **Domaine d'application** : Ce dosage quantitatif de l'hormone de croissance humaine (hGH) dans le sérum est destiné exclusivement à un usage diagnostique in vitro. Il est réalisé à l'aide des analyseurs IMMULITE et IMMULITE 1000 et sert d'outil d'aide à la prise en charge thérapeutique du patient.

- **Principe du test** : Le dosage de l'hormone de croissance IMMULITE/IMMULITE 1000 repose sur une technique immunométrique chimiluminescente en phase solide, réalisée en deux étapes.

La phase solide est constituée de billes revêtues d'anticorps monoclonaux murins spécifiques de la hGH. Le réactif contient un anticorps polyclonal de lapin anti-hGH conjugué à la phosphatase alcaline provenant d'intestins de veau. Lors de l'incubation, l'échantillon patient est mis en contact avec la bille revêtue d'anticorps monoclonaux murins et le conjugué enzymatique, permettant la formation d'un complexe immunologique de type « sandwich ».

Les conjugués enzymatiques non liés sont éliminés par un lavage suivi d'une centrifugation axiale. Enfin, l'addition du substrat chimiluminescent déclenche une réaction dont l'intensité lumineuse émise est proportionnelle à la quantité d'enzyme liée, et donc à la concentration d'hormone de croissance dans l'échantillon (voir tableau II).

Tableau II : Prospectus d'hormone de croissance GH.

Catalogue de référence	LKGRH1 (100 tests), LKGRH5 (500 tests)
Code produit	GRH
Code couleur	Rouge
Cycle d'incubation	30 minutes

Volume nécessaire	50 µl de sérum (l'unité-échantillon contient au moins 100 µl de plus que le volume total nécessaire)
Conservation	Réfrigéré le plus rapidement possible, stable à 2-8 °C pendant 8 heures ou 2 mois à -20 °C
Matériel fournis	*Unités tests GH (LGRH1) Avec code-barres. Chaque unité-test contient une bille revêtue d'Acs monoclonal anti-hGH murin. *Cartouche réactive GH (LGRH2) Avec code-barres, flacon de 7,5 ml contenant un anticorps polyclonal ovin anti-hGH conjugué à la phosphatase alcaline (intestins de veau), dans un tampon avec conservateur.
Valeurs normales	Femme : < 8 Homme : < 3

❖ Dosage de la TSH :

Dosage quantitatif de la thyrotropine (TSH) dans le sérum, destiné exclusivement à un usage in vitro avec les analyseurs IMMULITE et IMMULITE 1000. Ce test constitue un outil d'aide à l'évaluation du bilan thyroïdien.

- **Principe du test :** Le dosage IMMULITE 1000 TSH repose sur une méthode immunométrique chimiluminescent en phase solide (voir tableau III).

Tableau III : Prospectus d'hormone TSH

Référence catalogue	LKRT1 (100 tests). LKRT5 (500 tests)
Code produit	RTH
Code couleur	Vert foncé
Cycle d'incubation	30 minutes
Volume nécessaire	75 µl de sérum. (L'unité-échantillon doit contenir au moins 100 µl de plus que le volume total nécessaire.)
Conservation	5 jours à 2-8 °C ou 1 mois à -20 °C
Matériel fourni	*Tests unitaires TSH us (LRT1) Avec code-barres, chaque unité à code-barres contient une bile recouverte d'un anticorps monoclonal murin anti-TSH. *Cartouche à réactif TSH us (LRT2)

	Avec code-barres, 7,5 ml d'un composé réactif d'anticorps polyclonal de chèvre anti-TSH marqué à la phosphatase alcaline (intestins de veaux) dans un tampon, avec conservateur.
Valeurs normales	Euthyroïdie : 0,4-4 μ UI/ml Hyperthyroïdie : < 0,01 GpUI/ml

❖ Dosage de la FT4

- **Domaine d'utilisation :** Ce test, destiné à un usage diagnostique in vitro avec les analyseurs IMMULITE 1000, permet le dosage quantitatif de la thyroxine libre (T4) dans le sérum et le plasma hépariné. Il constitue un outil d'aide à l'évaluation clinique du bilan thyroïdien.

- **Principe du test :** Le dosage IMMULITE/IMMULITE 1000 de la T4 libre est basé sur une méthode d'immunoanalyse compétitive en phase solide utilisant la chimiluminescence avec marquage enzymatique.

La phase solide est constituée de billes revêtues d'un anticorps monoclonal murin anti-T4. Le réactif liquide contient un conjugué enzymatique composé de phosphatase alcaline (intestin de veau) associée à la T4.

Lors de l'incubation de trente minutes, la T4 libre présente dans l'échantillon entre en compétition avec la T4 conjuguée à l'enzyme pour un nombre limité de sites de liaison sur l'anticorps immobilisé.

Les composés libres non fixés sont éliminés par des lavages en centrifugation. L'addition du substrat chimiluminescent génère un signal proportionnel à la quantité d'enzyme liée, inversement corrélée à la concentration de T4 libre dans l'échantillon.

Les composants de la trousse sont incompatibles entre eux et l'utilisation d'étiquettes code-barres est requise pour le dosage (voir tableau IV).

Tableau IV : Prospectus d'hormone FT4

Référence de catalogue	LKGRH1 (100 tests), LKGRH5 (500 tests)
Code produit	F4
Code couleur	Vert fonce
Cycle d'incubation	30 minutes.

Volume nécessaire	10 µl de sérum ou de plasma héparine (l'unité-échantillon doit pouvoir contenir au moins 100 µl de plus que le volume total nécessaire)
Conservation	2 jours à 2-8 °C ou 2 mois congelés à -20 °C
Matériel fourni	*Tests unitaires T4 libre (LFT41) Chaque unité code-barres contient une bille revêtue d'un anticorps monoclonal murin anti-T4. *Cartouches réactives T4 libre (LFT42) Avec code-barres 7,5 ml de phosphatase alcaline (intestin de veau) conjugués à un tampon de T4

❖ Dosage de l'hormone corticotrope ou adrénocorticotropine (ACTH)

- **Domaine d'utilisation** : Dosage quantitatif de l'hormone adénocorticotrope (ACTH) dans le plasma anticoagulé au EDTA. Ce test est destiné à un usage diagnostique in vitro avec les analyseurs IMMULITE et IMMULITE 1000, et constitue un outil d'aide à l'évaluation des insuffisances et des hypersécrétions surrénales.

- **Principe du test** : Le dosage IMMULITE/IMMULITE 1000 ACTH repose sur une méthode immunométrique séquentielle chimiluminescente en phase solide.

Tableau V : Prospectus de l'hormone ACTH.

Catalogue de référence	LKAC1 (100 tests), LKAC5 (500 tests)
Code produit	ACT
Code couleur	Bleu clair
Cycle d'incubation	2x30min
Volume nécessaire	75 µl de plasma EDTA. (L'unité-échantillon doit contenir au moins 100 µl de plus le volume total nécessaire.)
Conservation	30 jours à -20 °C. Avant dosage, les échantillons seront décongelés dans un bac à glace et maintenus en permanence à une température maximale de +4 °C.
Matériels fournis	*Tests unitaires ACTH (LACI) :

	Chaque unité à code-barres contient une bille revêtue d'un anticorps murin anti-ACTH. *Cartouches de réactif ACTH (LACA, LACB) LACA : 7,5 ml d'une matrice tampon protéique/sérum. LACB : 7,5 ml d'un anticorps polyclonal de lapin anti-ACTH marqué à la phosphatase alcaline (intestin de veau) dans un tampon, avec conservateur
Valeurs normales.	0-46 pg/ml

❖ Dosage de la LH

- **Domaine d'utilisation** : Dosage quantitatif de la lutéinisante (LH) dans le sérum, réservé à un usage diagnostique in vitro avec l'analyseur IMMULITE 1000.

- **Intérêt clinique** : Ce dosage permet l'exploration de l'axe hypothalamo-hypophysaire gonadique. Il facilite la distinction entre insuffisance gonadique primaire et déficit de stimulation gonadique. Par ailleurs, il constitue un outil essentiel dans le diagnostic et la prise en charge thérapeutique de la stérilité féminine.

- **Principe du test** : Le dosage IMMULITE 1000 LH repose sur une méthode immunométrique chimiluminescente en double site, réalisée en phase solide (voir tableau VI).

Tableau VI : Prospectus d'hormone LH.

Référence catalogue	LKLH1 (100 tests) LKLH5 (500 tests)
Code produit	LH
Code couleur	Rouge
Cycle d'incubation	30 minutes
Volume nécessaire	50 µl de sérum. (La cupule à réaction doit contenir au moins 100 µl de plus que le volume total nécessaire.)
Conservation	14 jours à 2-8 °C ou 2 mois à -20 °C
Matériel fourni	*Tests unitaires LH (LLH1) : Avec code barre, chaque unité-test contient une bille revêtue d'anticorps monoclonal murin anti-LH. *Cartouche à réactif LH (LLH2) : avec code barre, 75 ml d'un réactif

	composé d'anticorps polyclonal de chèvre anti-LH marqué à la phosphatase alcaline (intestins de veau) dans un tampon
valeurs normales	Femme phase folliculaire : 1-11,6 MU/ml Phase lutéale < : 0,7-14,7 MU/ml Ménopause : 11-40 MU/ml Homme : 0,8-7,6 MU/ml

❖ Dosage de la FSH

- **Domaine d'utilisation** : Dosage quantitatif de l'hormone folliculostimulante (FSH) dans le sérum, destiné à un usage diagnostique in vitro avec l'analyseur IMMULITE 1000.

- **Intérêt clinique** : Ce test apporte une aide au diagnostic et à la prise en charge thérapeutique des troubles hypophysaires et gonadiques chez l'homme et la femme.

- **Principe du test** : Le dosage IMMULITE 1000 FSH repose sur une méthode immunométrique chimiluminescente en phase solide, réalisée en deux étapes.

Tableau VII : Prospectus de l'hormone FSH.

Référence catalogue	LKFS1
Code produit	FSH
Code couleur	Gris clair
Cycle d'incubation	30 minutes
Volume nécessaire	50 µl de sérum (l'unité échantillon doit contenir au moins 100 µl de plus que le volume total nécessaire)
Conservation	7 jours à 2-8 °C ou 2 mois à -20 °C
Matériel fourni	*Tests unitaires FSH (LFS1) : avec code-barres, chaque unité-test contient une bille revêtue d'anticorps monoclonal murin anti-FSH *Cartouches à réactifs FSH (LFS2) avec code-barres, 75 µl de phosphatase

	alcaline (intestins de veau) conjuguée à un anticorps monoclonal murin anti-FSH dans un tampon.
Valeurs normales	féminine : phase folliculaire : 2,8-11,3 MU/ml Phase lutéale : 1,2-9 MU/ml Ménopause : 21,7-153 MU/ml Homme : 0,7-11,1 MU/ml

❖ Dosage de l'œstradiol

- **Domaine d'utilisation :** Destiné au diagnostic in vitro avec les analyseurs IMMULITE 1000, ce test permet la mesure quantitative de l'œstradiol (œstradiol-17 β , E2) dans le sérum. Il constitue une aide au diagnostic différentiel des aménorrhées ainsi qu'à la surveillance de l'ovulation induite, avec ou sans stimulation, dans le cadre de la procréation médicalement assistée.

- **Principe du test :** Le dosage IMMULITE 1000 œstradiol est un immunodosage enzymatique chimiluminescent compétitif en phase solide. La phase solide est constituée de billes recouvertes d'anticorps polyclonaux anti-œstradiol de lapin. Le réactif liquide contient un conjugué phosphatase alcaline (intestin de veau) lié à l'œstradiol.

L'échantillon patient et le réactif sont incubés avec les billes pendant 60 minutes, au cours desquelles l'œstradiol libre de l'échantillon entre en compétition avec le conjugué œstradiol-enzyme pour un nombre limité de sites de liaison sur les anticorps immobilisés. Les excès d'échantillon et de conjugué sont éliminés par lavage suivi de centrifugation.

L'ajout du substrat chimiluminescent génère un signal proportionnel à la quantité d'enzyme liée (voir tableau VIII).

Tableau VIII : Prospectus d'hormone œstradiol.

Référence catalogue	LKE21 (100 tests), LKE25 (500 tests)
Code produit	E2
Code couleur	Rose foncé
Cycle d'incubation	60 minutes
Volume nécessaire	25 μ l de sérum (l'unité-échantillon doit contenir au moins 100 μ l de plus que le volume total nécessaire)
Conservation	Stable pendant 2 jours à 2-8 °C pendant 2 mois à -20 °C

Matériel fourni	*Test unitaire Estradiol (LE21) ; Chaque unité à code-barres contient une bille revêtue d'un anticorps polyclonal de lapin anti-estradiol. Cartouche-réactive Estradiol (LE22) : Code-barres, 7,5 ml de phosphatase alcaline (provenant des intestins de veau) conjuguée à l'œstradiol dans un tampon, avec conservateur
-----------------	--

❖ Dosage de la Prolactine :

- **Domaine d'utilisation :** Dosage quantitatif de la prolactine dans le sérum, réservé à un usage in vitro avec l'analyseur IMMULITE 1000. Ce test constitue un outil d'aide au diagnostic et à la prise en charge des troubles hypophysaires.

- **Principe du test :** Le dosage IMMULITE 1000 prolactine repose sur une méthode immunométrique chimiluminescente en phase solide, réalisée en deux étapes (voir tableau IX).

Tableau IX : Prospectus de l'hormone Prolactine

Références catalogue	LKPRI (100 tests), LKPR5 (500 tests)
Code produit	PRL
Code couleur	Bleu foncé
Cycle d'incubation	30 minutes
Volume nécessaire	25 µl de sérum. (le godet échantillon doit pouvoir contenir au moins 100 µl de plus que le volume total nécessaire)
Conservation	7 jours à 2-8 °C ou 3 mois à -20 °C
Matériel fourni	*Test unitaire de prolactine (LPR1) : Avec code-barres, chaque unité contient une bille revêtue d'un anticorps antiprolactine monoclonal murin. Cartouche à réactif de prolactine (LPR2) avec code-barres de 7,5 ml d'un Acs polyclonal de chèvre anti-prolactine marqué à la phosphatase alcaline dans un tampon, avec conservateur
Valeurs de références	Femme : 1,9-25 ng/ml Homme : 2,5-17 ng/ml

❖ **Dosage du Cortisol**

- **Domaine d'utilisation** : Dosage quantitatif du cortisol (hydrocortisone, composé F) dans le sérum, destiné à un usage in vitro avec les analyseurs IMMULITE 1000. Ce test constitue une aide à l'évaluation du fonctionnement du cortex surrénalien.

- **Principe du test** : Le dosage IMMULITE 1000 cortisol repose sur une méthode immuno-enzymatique chimiluminescente compétitive en phase solide (voir tableau X).

Tableau X : Prospectus de l'hormone Cortisol.

Catalogue de références	LKCO1 (100 tests). LKCOS (500 tests).
Code produit	COR
Code couleur	Rose foncé
Cycle d'incubation	30 minutes
Volume nécessaire	10 µl de sérum
Conservation	7 jours à 2-8 °C ou 03 mois à -20 °C
Matériel fournis	*Cartouche de billes de cortisol (LCO1) Avec code-barres. 200 billes recouvertes d'un anticorps polyclonal anti-cortisol de lapin. Stable à 2-8 °C jusqu'à la date de péremption. *Cartouche-réactive cortisol ((LCOAI)) Avec code-barres. 11,5 ml d'un composé réactif de cortisol marqué à la phosphatase alcaline (provenant des intestins de veau) dans un tampon, avec conservateur
Valeurs normales	50-250 ng/ml

❖ **Dosage de la testostérone**

- **Domaine d'utilisation** : Dosage quantitatif de la testostérone dans le sérum et le plasma hépariné, réservé à un usage in vitro avec les analyseurs IMMULITE 1000. Ce test constitue un outil d'aide au diagnostic des pathologies liées à un excès ou à une déficience de cet androgène.

- **Principe du test** : Le dosage IMMULITE 1000 Testostérone Totale repose sur une méthode immuno-enzymatique chimiluminescente compétitive en phase solide (voir tableau XI).

Tableau XI : Prospectus de l'hormone testostérone.

Catalogue de référence	L1KW1(100tests), L1KTW5(500 tests).
Code produit	TES
Code couleur	Vert foncé
Cycle d'incubation	60 minutes
Volume nécessaire	20 µl de sérum ou plasma
Conservation	7 jours à 2-8 °C ou 2 mois à -20 °C
Matériel fournis	*Cartouche de billes de testostérone totale (LTW11) Avec code-barres. 200 billes recouvertes d'un anticorps polyclonal de lapin anti-testostérone. *Cartouche à réactif de testostérone totale (LTWAI) Avec code-barres. 11,5 ml d'un composé réactif de testostérone marqué à la phosphatase alcaline (provenant des intestins de veau) dans un tampon.
Valeurs normales	Femme jeune ND-0,73 ng/ml Femme ménopausée : ND-0,43 ng/ml Homme (20-49 ans) : 0,72-8,53 ng/ml Homme (250 ans) : 1,29-7,67 ng/ml

❖ Dosage de la somatuline C ou IGF-1 :

IGF-1-RIACT est une trousse destinée au dosage radio-immunologique de la somatuline C dans le sérum ou le plasma.

- **Principe** : Le dosage repose sur un immunodosage de type sandwich en phase solide. Deux anticorps monoclonaux, spécifiques de deux épitopes distincts de l'IGF-1, sont utilisés : le premier est immobilisé sur la phase solide (tube revêtu), le second est marqué au ¹²⁵Iode et sert de traceur.

Les échantillons sont traités en solution acide afin de dissocier l'IGF-1 de sa protéine porteuse (binding protein, BP), saturée durant le test par l'IGF-2 présente dans le milieu d'incubation, ce qui empêche la recombinaison IGF-1/BP. Les étalons contiennent uniquement de l'IGF-1 libre.

L'IGF-1 présent dans les échantillons et étalons forme un complexe sandwich entre les deux anticorps.

L'excès de traceur est éliminé par un lavage, ne laissant sur le tube que le complexe anticorps fixé/antigène/anticorps marqué.

La radioactivité mesurée sur le tube est proportionnelle à la concentration initiale d'IGF-1 dans l'échantillon.

- Protocole : Tous les réactifs doivent être portés à température ambiante (18-25 °C) au moins 30 minutes avant utilisation. Les étalons et contrôles sont reconstitués 15 minutes avant emploi. La distribution des réactifs dans les tubes s'effectue également à température ambiante (18-25 °C).

Le dosage nécessite 4 groupes de tubes :

- 1) Groupe standard (0) pour la détermination de la liaison non spécifique ;
- 2) Groupes standard pour l'établissement de la courbe d'étalonnage ;
- 3) Groupes témoins pour les contrôles ;
- 4) Groupes Sx pour les échantillons sériques ou plasmatiques à doser.

Il est conseillé d'effectuer les essais en triple pour les standards et en double pour les échantillons.

- Distribuer 25 µl de chaque échantillon ou contrôle dans des tubes en plastique ;
- Ajouter 750 µl de diluant et mélanger doucement à l'aide d'un agitateur de type vortex ;
- Respecter l'ordre d'ajout des réactifs ;
- Distribuer 50 µl de solution standard, d'échantillon ou de contrôle pré-dilué dans les tubes correspondants ;
- Distribuer 200 µl de tampon dans tous les tubes ;
- Mélanger doucement chaque tube avec un agitateur de type vortex ;
- Incuber 2 heures $\pm$ 5 minutes sous agitation (400 rpm) à température ambiante ;

- Laver les tubes revêtus de la façon suivante :
 - Éliminer le milieu d'incubation par aspiration ;
 - Ajouter 2 ml de solution de lavage dans chaque tube ;
 - Vider le contenu des tubes par aspiration. Renouveler cette opération une fois.
- Procéder à une aspiration finale qui doit être la plus complète possible afin de ne pas avoir de volume résiduel ;
- Ajouter 300 µl d'anticorps monoclonal anti-IGF-1 Iode 125 dans tous les tubes ;
- Mélanger doucement chaque tube avec un agitateur ;
- Incuber 2h ±5 mn à température ambiante (18-25°C) sous agitation 400 rpm) ;
- Laver les tubes revêtus selon le protocole décrit précédemment ;
- Mesurer la radioactivité liée à l'aide d'un scintillateur gamma.

II.3.1.3- Étude anatomopathologique

a- La technique histochimique

Les prélèvements adressés au service d'anatomopathologie du CHU BAB EL OUED sont accompagnés d'une fiche comportant les renseignements cliniques et personnels du patient à connaître le nom, le prénom, l'âge, le sexe et les antécédents. Chaque patient se voit attribuer un numéro de dossier noté comme suit : J/N° de dossier/Mois/année.

a1- Fixation

Les prélèvements doivent impérativement être fixés dans une solution de formol pur à 36 %. Le formaldéhyde, sous forme gazeuse, est un composé incolore et inflammable, généralement utilisé en solution tamponnée dans les procédures d'histopathologie. Il agit comme un agent fixateur de type pontant, en formant des liaisons méthyléniques entre les chaînes polypeptidiques, induisant ainsi la gélification du réseau protéique et assurant la stabilisation des structures tissulaires.

Le but de la fixation est de :

- Éviter l'autolyse en bloquant les enzymes endogènes responsables de la destruction des cellules et empêcher la putréfaction ;
- Maintenir les structures cellulaires et tissulaires dans un état le plus proche possible de l'état Physiologique ;
- Préserver la réactivité des cellules pour une étude immuno-histochimique ;
- Préparer l'inclusion en paraffine.

Les facteurs influençant l'étape de fixation sont d'une part le temps puisque la fixation doit se faire dans les plus brefs délais et doit durer au minimum 24 heures pour les petits fragments et 48 heures pour les plus grands morceaux. D'autre part, la quantité de fixateur doit être suffisante, c'est-à-dire dix fois le volume du prélèvement pour s'assurer de sa bonne pénétration dans le tissu.

a2- Examen macroscopique

Le prélèvement est soumis à un examen macroscopique, représentant la première étape de l'analyse histopathologique.

Les fragments tissulaires sont tout d'abord comptés, orientés, mesurés, et leur aspect externe est décrit avec précision. Cette démarche permet de localiser la lésion, d'évaluer son extension, et, le cas échéant, de suspecter sa nature. Les fragments sont ensuite placés dans des cassettes en plastique perforées, adaptées à la nature du prélèvement (biopsie ou pièce opératoire), après dissection visant à obtenir un échantillonnage représentatif de la lésion.

Chaque cassette est identifiée par le numéro de dossier du patient, puis immédiatement immergée dans du formol pur en vue de son traitement ultérieur dans un appareil à circulation.

a3- Circulation :

La circulation, effectuée manuellement ou à l'aide d'un automate, a pour objectif le remplacement progressif de l'eau contenue dans les tissus par de la paraffine, en vue de faciliter leur découpe ultérieure. Ce processus se décompose en trois étapes successives :

a4- Déshydratation

Cette étape vise à éliminer l'eau intracellulaire et interstitielle. L'agent déshydratant idéal est celui qui présente une miscibilité à la fois avec l'eau et avec la paraffine. Les échantillons sont ainsi immergés dans trois bains d'éthanol de concentrations croissantes (70°, 95° et 100°), durant deux heures chacun.

a5- Éclaircissement

Cette étape consiste à substituer l'éthanol contenu dans les tissus par un solvant compatible avec la paraffine. Le xylène, principal solvant utilisé en histopathologie, remplit cette fonction grâce à sa double miscibilité avec l'éthanol et la paraffine. À mesure que le xylène remplace d'enrobage l'éthanol, les tissus deviennent translucides. L'éclaircissement est réalisé à l'aide de trois bains successifs de xylène, de deux heures chacun.

a6- Imprégnation

Cette étape consiste en l'infiltration progressive des tissus par de la paraffine liquide, remplaçant ainsi le xylène résiduel. Les prélèvements sont immergés successivement dans trois bains de paraffine fondue à 60 °C, afin d'assurer une imprégnation homogène et complète. À l'issue de la circulation, d'une durée totale de 24 heures, les échantillons, contenus dans un panier immergé dans la paraffine chaude, sont récupérés pour être transférés à la station.

a7- Enrobage

L'enrobage consiste à confectionner des blocs de paraffine contenant les fragments tissulaires. Les cassettes sont ouvertes, les couvercles éliminés, et les fragments sont extraits pour être placés dans des moules adaptés à leur taille. Une première couche de paraffine fondue est versée afin de permettre un positionnement optimal du fragment, en veillant à son orientation et à sa bonne adhérence.

Le moule est ensuite disposé sur une plaque réfrigérante pour initier la solidification. La cassette, contenant les références d'identification, est placée au-dessus du moule, et une coulée supplémentaire de paraffine est réalisée de manière extemporanée afin d'assurer l'homogénéité du bloc, condition essentielle à une découpe de qualité.

Les moules sont maintenus sur la plaque refroidissante jusqu'à durcissement complet de la paraffine. Une fois solidifiés, les blocs sont démoulés pour être prêts à l'étape suivante du traitement histologique.

a8- Microtomie

Après solidification complète sur la plaque réfrigérante de la station d'enrobage, les blocs de paraffine sont prêts à être sectionnés. À l'aide d'un microtome, des coupes histologiques en ruban d'une épaisseur comprise entre 1 et 3 μm sont réalisées. Cette finesse permet une bonne transmission des rayons lumineux au microscope, tout en minimisant la superposition des structures tissulaires.

Les rubans obtenus sont ensuite déposés dans un bain-marie maintenu à 37 °C afin d'assouplir la paraffine. Une lame de verre est ensuite appliquée perpendiculairement à la coupe pour en assurer l'adhérence. La lame est transférée sur une plaque chauffante, ce qui permet de faire fondre la paraffine résiduelle et d'éliminer l'eau restante.

Une attention particulière est portée à l'exactitude de la correspondance entre le numéro du bloc et celui inscrit sur la lame, afin de garantir la traçabilité des échantillons.

a9- Coloration

❖ Étuvage des lames

Les lames sont placées dans une étuve à 40 °C pendant 24 heures afin de favoriser l'adhérence du tissu à la surface vitrée. Ce séchage permet l'élimination de la fine pellicule d'eau résiduelle intercalée entre le tissu et la lame. Divers types de colorants peuvent être utilisés selon l'objectif diagnostique : des colorations spécifiques (Alcian Blue, Giemsa) ou de routine, telle que l'hématoxyline-éosine (H-E).

❖ Déparaffinage

Cette étape vise à extraire la paraffine infiltrée dans les tissus afin de permettre l'imprégnation optimale par les colorants. Elle consiste à immerger les lames successivement dans trois bains de xylène pendant 5 minutes chacun.

❖ Réhydratation

Le xylène est progressivement remplacé par l'eau à travers une série de bains d'éthanol de concentrations décroissantes : deux bains d'éthanol absolu (3 à 5 minutes chacun), suivis de trois bains à 95 %, 80 % et 70 %.

Les lames sont ensuite rincées sous l'eau courante durant 3 minutes. Cette étape comporte un risque de décollement du fragment en raison des tensions hydriques générées par le remplacement de l'éthanol par l'eau.

Le contrôle qualité peut s'effectuer par l'évaluation de l'opacité : un tissu mal réhydraté apparaîtra translucide, à la différence des zones correctement traitées qui seront opaques.

❖ Coloration

La coloration de routine utilisée en anatomopathologie est l'hématoxyline-éosine (H&E). L'hématoxyline de Harris colore les noyaux en bleu, tandis que l'éosine révèle le cytoplasme en rose.

Le protocole usuel consiste à immerger les lames dans l'hématoxyline de Harris pendant 6 à 10 minutes, suivie d'un rinçage à l'eau courante. Une différenciation dans l'alcool acide (1 à 2 immersions) permet de limiter la coloration nucléaire excessive.

Les lames sont ensuite rincées à l'eau du robinet, puis bleues dans l'eau ammoniacale jusqu'à obtention d'une teinte bleue prononcée. Un rinçage final élimine les excédents de réactifs.

La coloration cytoplasmique est effectuée à l'aide d'une éosine alcoolique à 0,02 %, dans laquelle les lames sont plongées pendant 4 à 6 minutes. La déshydratation est ensuite réalisée dans trois bains d'éthanol de concentrations croissantes (70 %, 95 %, 100 %), suivie d'un passage dans le xylène pour l'éclaircissement du tissu, en préparation au montage final.

❖ Montage

L'étape de montage constitue la phase terminale de la préparation histologique. Réalisée sous hotte aspirante, elle consiste à apposer une lame couvre-objet sur la préparation tissulaire à l'aide de quelques gouttes de résine synthétique, généralement de type Eukitt. Cette résine assure la fixation permanente de la coupe et la protège des altérations ultérieures. Une attention particulière

est portée à l'élimination des bulles d'air lors de cette opération, celles-ci pouvant compromettre l'observation microscopique en créant des artéfacts visuels.

II.3.1.4- Étude immunohistochimique (I.H.C)

L'immunohistochimie constitue une méthode analytique permettant la détection spécifique et la localisation intracellulaire ou extracellulaire de protéines cibles sur des échantillons cytologiques ou des coupes tissulaires. Cette technique offre également la possibilité d'une quantification à visée diagnostique.

a- Principe

L'immunohistochimie (IHC) est une technique utilisée pour détecter la présence et la localisation de protéines spécifiques dans des tissus biologiques. Elle repose sur une interaction hautement spécifique entre un antigène (souvent une protéine exprimée par les cellules) et un anticorps capable de le reconnaître.

La détection est rendue possible grâce à un système de révélation, généralement basé sur une enzyme (comme la peroxydase) liée à l'anticorps ou à un anticorps secondaire. Cette enzyme agit sur un substrat pour produire une réaction colorée, visible au microscope optique. L'intensité et la localisation de la coloration permettent alors de déterminer l'expression et la distribution de l'antigène dans le tissu.

b- Protocole expérimental

Avant l'immuno-réaction, les échantillons doivent subir deux étapes préalables :

1. Préparation des prélèvements selon le protocole histologique classique, incluant le séchage des lames sur plaque chauffante.
2. Application d'un prétraitement spécifique aux fragments, adapté à l'antigène cible (ex : démasquage antigénique, inhibition de l'activité endogène de la peroxydase, etc.).

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

Prétraitement :

- ◆ On met les lames préparées sur la plaque chauffante puis dans l'étuve pendant 24 heures pour assurer une bonne fixation ;
- ◆ Déparaffiner les fragments dans 03 bains de xylène (5 minutes pour chaque bain) ;
- ◆ Réhydrater les lames dans 03 bains d'éthanol à degré décroissant (100°, 95° et 70°) ;
- ◆ Rincer dans l'eau distillée (2 bains pendant 10 min) ;
- ◆ Sécher les lames (à l'aide d'un papier absorbant) ;
- ◆ délimiter la zone où se trouve le fragment par (Dako-pen) ;
- ◆ Mettre les lames dans une chambre humide et sombre pour éviter le détachement des fragments et maintenir les mêmes conditions in vivo et également pour assurer le bon fonctionnement des réactifs qui sont sensibles à la lumière ;
- ◆ Bloquer la peroxydase endogène en couvrant toute la surface délimitée par (RÉACTIF DE BLOCAGE DE LA PEROXYDASE K8000) le volume de dépôt dépend de la taille du fragment de 100 µl à 200 µl de ce produit ;
- ◆ Incuber pendant 15 minutes ;
- ◆ Laver les lames par WASH BUFFER K8012/K8023 ou PBS dans 3 bains pendant 15 minutes. Les solutions sont neutres par rapport à l'eau distillée ;
- ◆ Sécher les lames (à l'aide d'un papier absorbant).

❖ Immuno-réaction :

- ◆ Appliquer l'anticorps primaire sur les fragments et les incuber pendant 30 minutes à l'obscurité ;
- ◆ Rincer les lames WASH BUFFER (3 bains pendant 15 minutes) pour éliminer l'excès d'anticorps primaire ;
- ◆ Sécher les lames à l'aide d'un papier absorbant ;
- ◆ Appliquer (HRP K8023)pendant 30 minutes (constituant de l'anticorps secondaire couplé à la biotine, streptavidine-peroxydase) ;
- ◆ Rincer les lames par WASH BUFFER 3 bains chacun 5 minutes ;

- ◆ Appliquer la solution de DAB (préparée en mélangeant une goutte de chromogène pour chaque millilitre de substrat) pendant 15 minutes. La peroxydase (HRP), liée à l'anticorps secondaire, catalyse en présence de peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) l'oxydation de la diaminobenzidine (DAB). Cette réaction produit un précipité brun insoluble localisé au niveau des structures tissulaires exprimant l'antigène cible. Ce dépôt brun constitue une révélation visuelle permanente de l'immunoréaction, facilement observable au microscope optique. La durée d'incubation doit être contrôlée pour éviter une coloration de fond excessive.
- ◆ Rincer avec de l'eau distillée 2 bains de 5 minutes pour chacun ;
- ◆ Contre-coloration à l'hématoxyline de Mayer dans un seul bain pendant 5 minutes (permet la coloration des noyaux en bleu) ;
- ◆ Rincer à l'eau courante puis à l'eau du robinet (c'est le pH alcalin de l'eau du robinet qui fait bleuir l'hématoxyline) ;
- ◆ Déshydrater les lames dans des bains d'alcool à concentration croissante (70°, 95° et 100°) et éclaircir dans le xylène ;
- ◆ Montage des lamelles avec une goutte de liquide de montage (Eukitt) ;
- ◆ Les lames montées sont séchées à l'air libre.

Résultats et discussion

III.1- Étude rétrospective

III.1.1- Description de la population

III.1.1.1- Répartition des patients Acromégales selon leur nombre par années

Les résultats de l'étude chez les patients atteints d'acromégalie selon leur effectif de 2005 à 2024 sont représentés dans tableau XIII (voir annexe 1) et la figure 09.

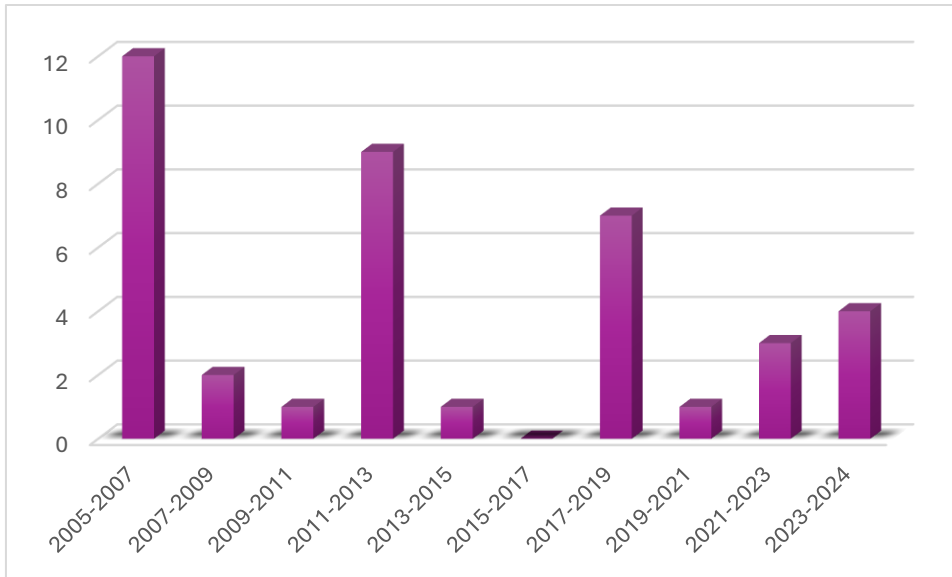


Figure 09 : Diagramme représentatif de la répartition des patients acromégales selon leur nombre de 2005 à 2024.

Nous avons constaté que le plus grand nombre de cas d'hospitalisation pour les patients Acromégales est observé entre 2005 et 2007 avec 12 cas, alors qu'entre 2015 et 2017 il y a eu le plus faible nombre de cas enregistré. En effet, il est connu que l'acromégalie est une pathologie rare. Selon **Chanson (2008)**, l'incidence de cette maladie est de trois à quatre cas par million par an. Elle a été estimée à 5 cas par million par an selon **Melmed (2009)**.

III.1.1.2- Répartition des patients atteints d'acromégalie selon le sexe

Les résultats de la répartition des patients selon le sexe sont représentés dans la figure suivante :

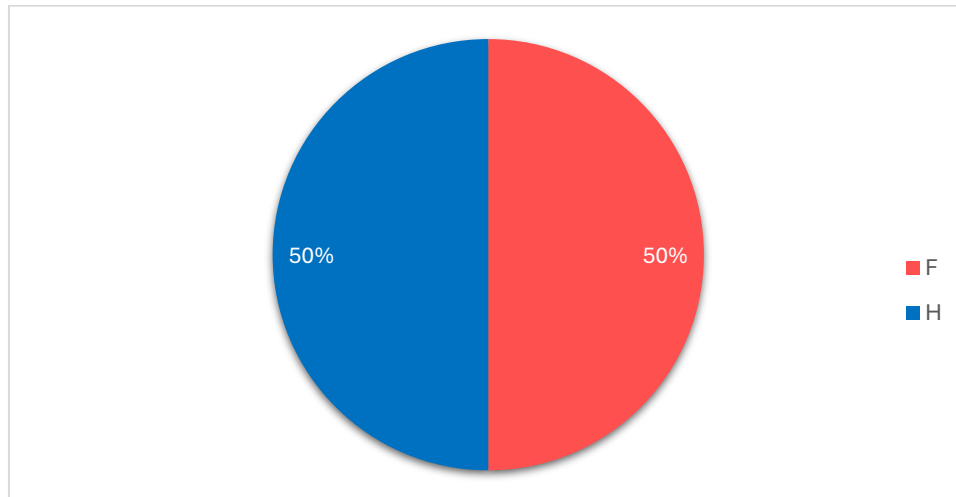


Figure 10 : Répartition des patients selon le sexe (H : Homme, F : Femme).

Le nombre de patients atteints d'acromégalie dans notre étude est réparti par égalité entre les deux sexes (20 femmes, 20 hommes), soit 50 % pour chaque sexe. Cette répartition est cohérente avec les observations de **Melmed (2002)**, qui indiquent que la maladie touche aussi bien les hommes que les femmes. En revanche, **Amani (2007)** suggère une légère prédominance féminine, avec un sex-ratio (F/H) de 1,23. Avoir un nombre égal de patients des deux sexes dans notre cohorte nous permet une comparaison optimale des différents paramètres étudiés selon le sexe.

III.1.1.3- Répartitions des patients selon les tranches d'âge

Les résultats sont représentés dans le tableau XIV (voir annexe 1) et la figure 11.

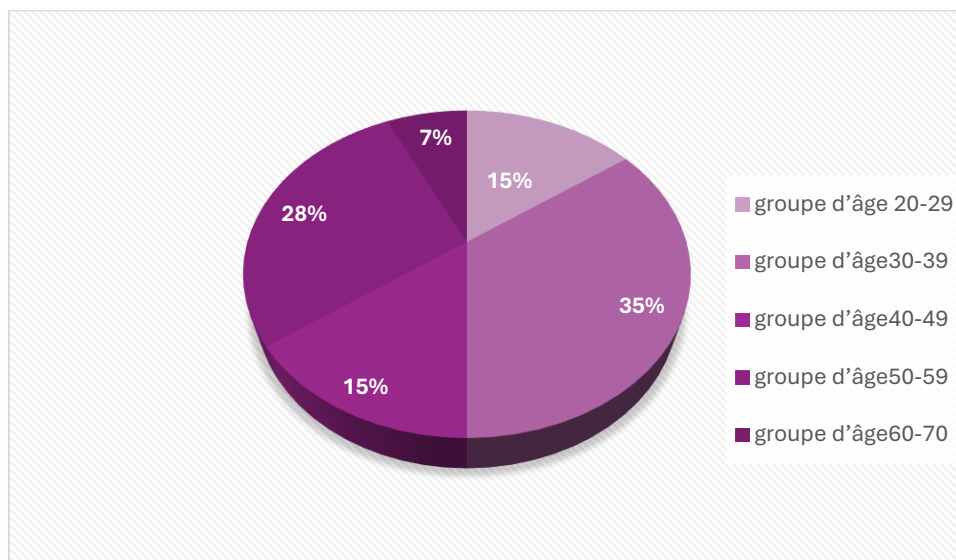


Figure 11 : Répartition des patients atteints d'acromégalie selon les groupes d'âge.

L'âge des patients atteint varie entre 20 et 70 ans, avec une moyenne de 42 ans. Nous avons remarqué une prédominance nette du groupe d'âge compris entre 30-39 ans avec un pourcentage de 35% suivi par le groupe d'âge de 50-59 ans avec un taux de 28%.

Nos résultats sont en accord avec ceux de **Albarel-Loy (2011)** en montrant que la maladie apparait le plus souvent entre 30 et 40 ans. Au vu de l'évolution lente des symptômes, le diagnostic se fait généralement après 4 à 10 ans d'évolution de la maladie. De plus, selon **Chanson (2009)**, du fait de son caractère insidieux, le diagnostic est souvent fait avec retard (4 à 10 années, voir plus), en moyenne vers 40 ans.

III.1.1.4- Répartition des patients atteints d'acromégalie selon les tranches d'âge et la taille de la tumeur

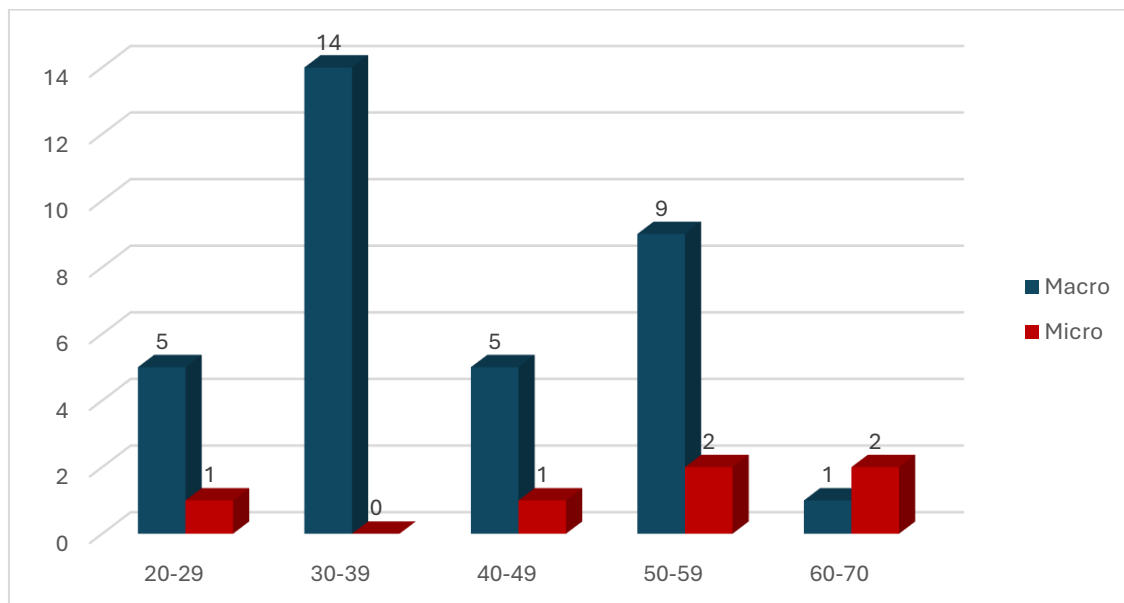


Figure 12 : Répartition des patients atteints d'acromégalie selon les tranches d'âge et la taille de la tumeur (micro : microadénome, macro : macroadénome).

Nous avons observé une nette prédominance du groupe d'âge 30-39 ans, représentant 35 % des cas avec des Macroadénomes, suivi par le groupe 50-59 ans avec 28 %.

Ces observations concordent avec celles d'**Albarel-Loy (2011)**, qui indiquent que la maladie se manifeste le plus souvent entre 30 et 40 ans. En raison de l'évolution insidieuse des symptômes, le diagnostic de l'acromégalie est fréquemment posé avec un retard significatif, généralement après 4

à 10 ans d'évolution de la maladie, comme le souligne **Chanson (2009)**, avec un âge moyen au diagnostic avoisinant les 40 ans.

III.1.1.5- Répartition des patients atteint d'acromégalie selon les antécédents

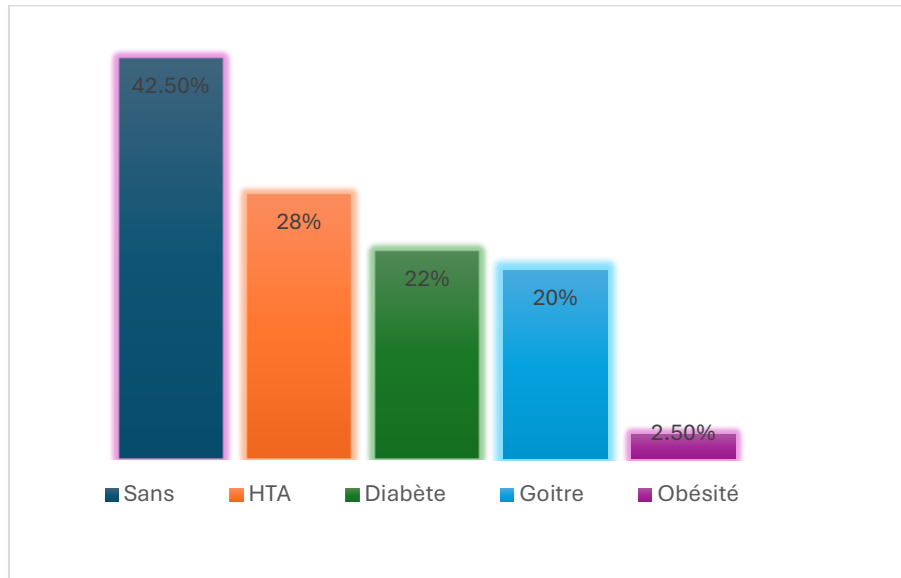


Figure 13 : Répartition des patients atteint d'acromégalie selon les antécédents.

Les plus fréquemment identifiées sont l'hypertension artérielle (HTA), retrouvée chez 28 % des patients, et le diabète de type 2 présent chez 22 %. L'obésité et le goitre sont, quant à eux, moins prévalents, avec des pourcentages de 2,5 % et 20 % respectivement.

Ces observations s'alignent avec les données de la littérature. L'HTA est couramment associée à l'acromégalie, sa prévalence varie entre 20 % et 50 % des cas (**Chanson, 2009**). Elle tend à s'aggraver avec l'augmentation du taux de GH, l'âge et la durée de la maladie, en partie à cause d'une hypervolémie chronique. Il est également important de noter que le diabète et la résistance à l'insuline peuvent jouer un rôle dans son apparition (**Sallenave et al., 2008**).

Concernant le métabolisme du glucose, nos résultats confirment que les patients acromégales présentent des anomalies caractérisées par une intolérance progressive au glucose et le développement du diabète (**Ueland, 2010**). L'excès de GH est connu pour induire une résistance à l'insuline au niveau hépatique, et la prévalence du diabète chez ces patients est rapportée entre 20 % et 56 %, l'intolérance au glucose se situant entre 16 % et 46 % (**Chanson, 2009**).

Enfin, la présence d'un goitre nodulaire est une comorbidité fréquente dans l'acromégalie, touchant entre 25 % et 90 % des cas selon les études (**Chanson, 2009**). Bien que ces nodules thyroïdiens soient majoritairement bénins, ils peuvent être hyperfonctionnels et entraîner une hyperthyroïdie dans 10 % à 20 % des cas.

III.1.1.6- Paramètres cliniques

a- Répartition des Signes cliniques chez les femmes atteintes d'acromégalie

Les résultats sont représentés dans tableau XV (voir annexe 1) et la figure 14.

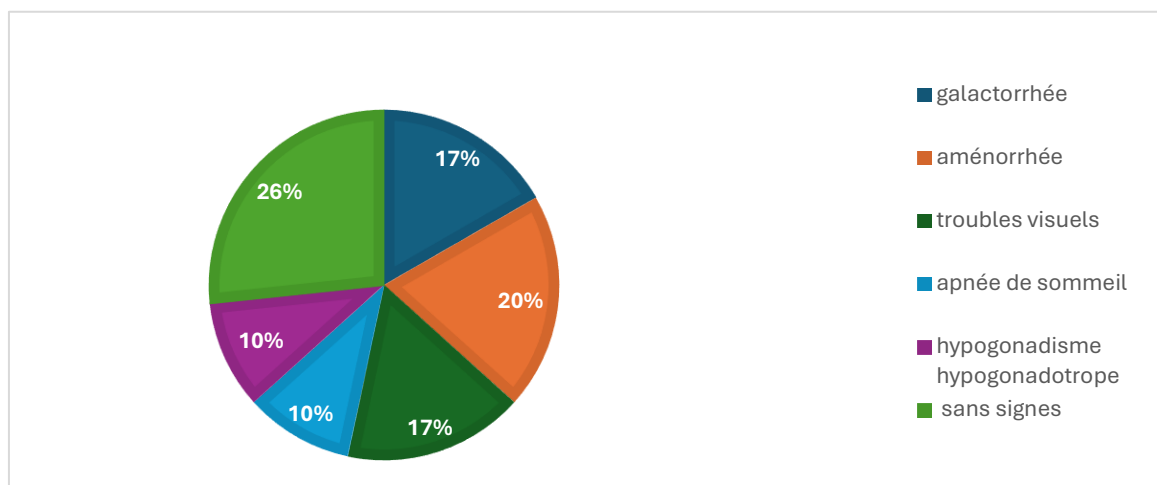


Figure 14 : Répartition des Signes cliniques chez les femmes atteintes d'acromégalie.

Notre graphique révèle que la galactorrhée et l'aménorrhée sont les signes cliniques les plus prévalents chez les patientes acromégales de notre série, atteignant respectivement 17 % et 20 %. Ces manifestations sont suivies de près par les troubles visuels, qui affectent également 17 % des patientes. L'hypogonadotrope et l'apnée du sommeil sont, quant à eux, moins fréquents, chacun étant observé chez 10 % des patientes.

Ces observations s'accordent avec les données de la littérature, qui soulignent une fréquence élevée des irrégularités menstruelles (plus de 40 % des cas) et une réduction de la fertilité chez les femmes acromégales (**Kaltsas et al., 1999**). L'association d'une dysmorphie à un syndrome d'aménorrhée et/ou de galactorrhée, retrouvée chez 21 % des patientes selon (**Martino 1987**), est également proche des valeurs observées dans notre série. Comme l'explique (**Caron 2007**), l'impact

de l'hypersécrétion de GH et du syndrome tumoral hypophysaire sur l'axe gonadotrope est la cause principale de ces troubles ovariens (aménorrhée, galactorrhée) et des problèmes d'infertilité.

Par ailleurs, les troubles visuels résultent de la compression du chiasma optique par l'adénome, en particulier lorsque la tumeur se développe vers le haut. Cette compression entraîne initialement une atteinte du champ visuel qui débute en moyenne périphérique et peut, si elle persiste, évoluer vers une cécité (**Chanson, 2006**).

b- Répartition des Signes cliniques chez les hommes

Les résultats sont représentés dans tableau XVI (voir annexe 1) et la figure suivante :

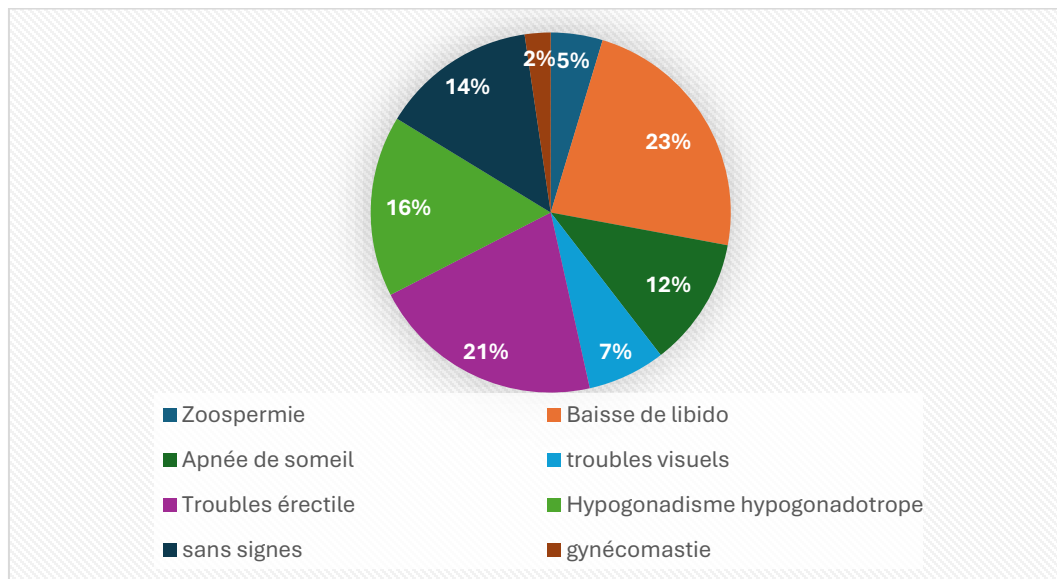


Figure 15 : Répartition des Signes cliniques chez les hommes atteints d'acromégalie.

La baisse de libido (23%) et les troubles érectiles (21%) sont les signes les plus fréquemment rapportés. L'hypogonadisme hypogonadotrope (16%) et l'apnée du sommeil (12%) suivent en termes de prévalence, tandis que les troubles visuels affectent 7% des patients. La zoospermie (5%) et la gynécomastie (2%) sont les signes les moins apparents dans notre cohorte.

Ces observations sont largement corroborées par la littérature. (**Chanson et al., 2006**) mentionnent une impuissance pouvant atteindre 40 % des cas chez les hommes acromégales, ainsi que la possibilité d'une gynécomastie. La baisse de libido, tant chez les hommes que chez les femmes, est fréquemment liée aux déséquilibres hormonaux induits par la maladie (**Chanson et**

al., 2006). L'excès de GH dans le sang, en provoquant un déficit en hormones sexuelles, altère l'activité érectile et peut empêcher la réalisation d'un rapport sexuel complet (Rowe et al., 2000).

L'apnée du sommeil est également une comorbidité très fréquente, observée chez 60 % à 80 % des patients acromégales, avec une prédominance masculine (Sallenave et al., 2008). Quant aux troubles visuels et aux céphalées, ils sont souvent la conséquence directe du volume de l'adénome hypophysaire. En effet, la compression des structures avoisinantes, notamment le chiasma optique, par un adénome de grande taille, peut entraîner des maux de tête intenses et des perturbations du champ visuel, voire une cécité si la compression persiste (Melmed, 2009 ; Sallenave et al., 2008).

III.1.1.7- Les différents dosages hormonaux

a- Comparaison entre les différents paramètres de dosages hormonaux en fonction de la taille des adénomes

a1- Comparaison entre les différents paramètres de dosages de GH, de l'IGF 1 et PRL en fonction de la taille des adénomes

❖ Chez les femmes :

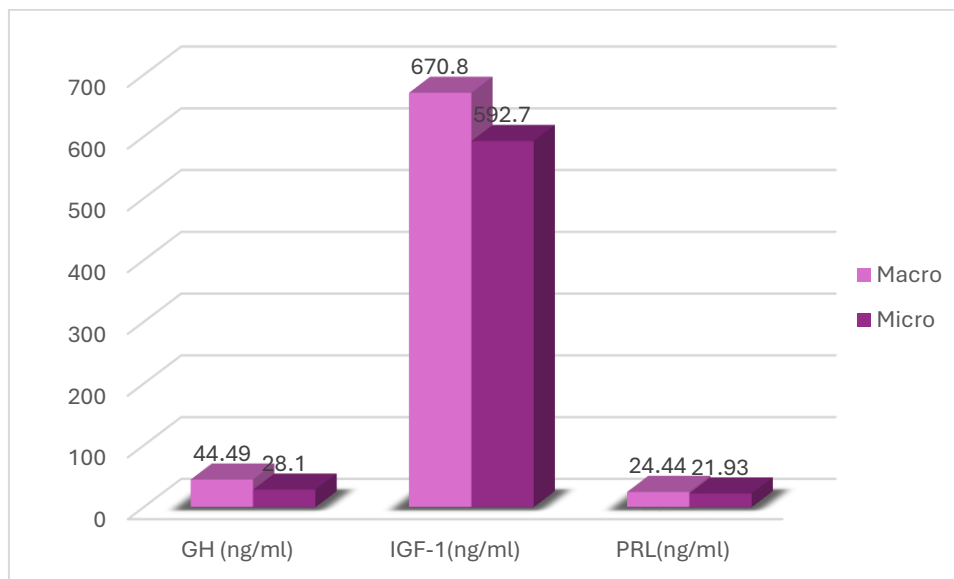


Figure 16 : Présentation des taux de GH, de l'IGF et PRL chez les patientes femmes atteintes d'acromégalie en fonction de la taille des tumeurs.

❖ Chez les hommes :

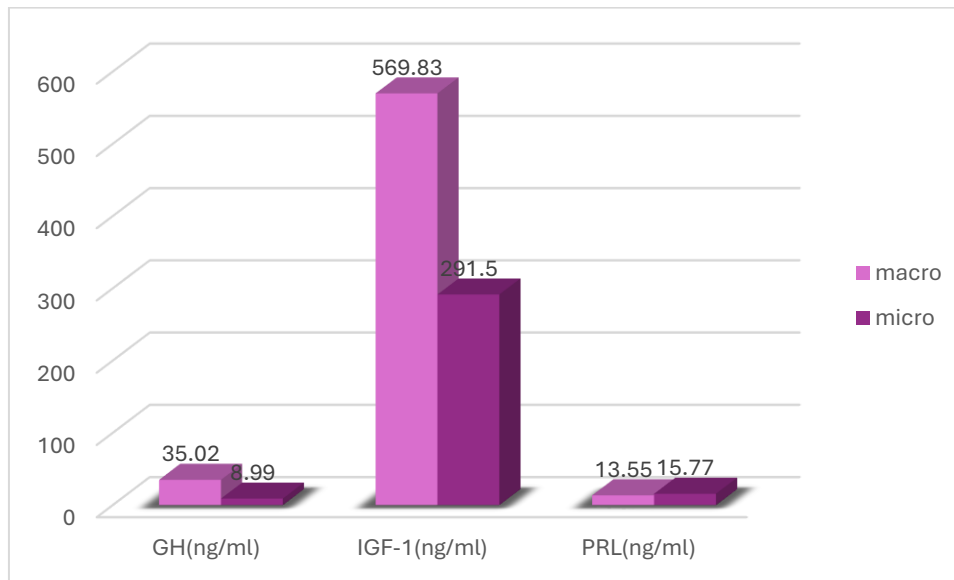


Figure 17: Présentation des taux de GH, de l'IGF et PRL chez les patients Hommes atteints d'acromégalie en fonction de la taille des tumeurs.

Nous remarquons que les taux hormonaux de GH, IGF-1 et PRL sont systématiquement supérieurs aux normes chez nos patients acromégales, et sont encore plus élevés en présence de macro-adénomes comparativement aux micro-adénomes, quel que soit le sexe. Cette élévation significative des marqueurs endocriniens est probablement imputable à l'hypersécrétion pituitaire. Nous avançons l'hypothèse que les macro-adénomes, par leur taille, sont capables d'une production hormonale excédentaire bien plus importante que les micro-adénomes, suggérant une corrélation entre la taille de l'adénome et le taux d'hormones.

Nos observations sont renforcées par l'étude de **Warnet (2007)**, qui affirme que l'acromégalie résulte d'une hypersécrétion chronique et non freinable de GH, presque toujours causée par un adénome hypophysaire, et qu'il existerait une relation entre la taille tumorale et le degré d'hypersécrétion de GH. Néanmoins, cette conclusion est nuancée par **(Scheithauer et al., 2005)**, qui affirment l'absence de corrélations strictes et constantes entre l'ampleur des signes endocriniens et la taille de l'adénome.

Par ailleurs, l'acromégalie est fréquemment associée à une hyperprolactinémie, présente dans 30 à 40 % des cas **(Molitch, 1998)**. Cette hyperprolactinémie peut découler de la compression de la

tige pituitaire par l'adénome, privant les cellules lactotropes de la dopamine inhibitrice de la prolactine, ou d'une hyperproduction directe de prolactine par l'adénome lui-même (**Beckers et al., 1988 ; Kreutzer et al., 2001**). L'excès de sécrétion de GH provient d'un adénome somatotrope, qui peut être pur dans 60 % des cas ou mixte, avec une sécrétion synchrone de PRL dans 25 % des adénomes mixtes (**Melmed, 2009 ; Chanson et al., 2009**). Il est enfin important de noter que l'augmentation de la concentration d'IGF-1, principal facteur de croissance dépendant de la GH, constitue un critère diagnostique clé de l'acromégalie (**Chanson, 2009**).

a2- Comparaison entre les différents paramètres de dosages de LH, FSH, et œstradiol chez les femmes en fonction de la taille des adénomes :

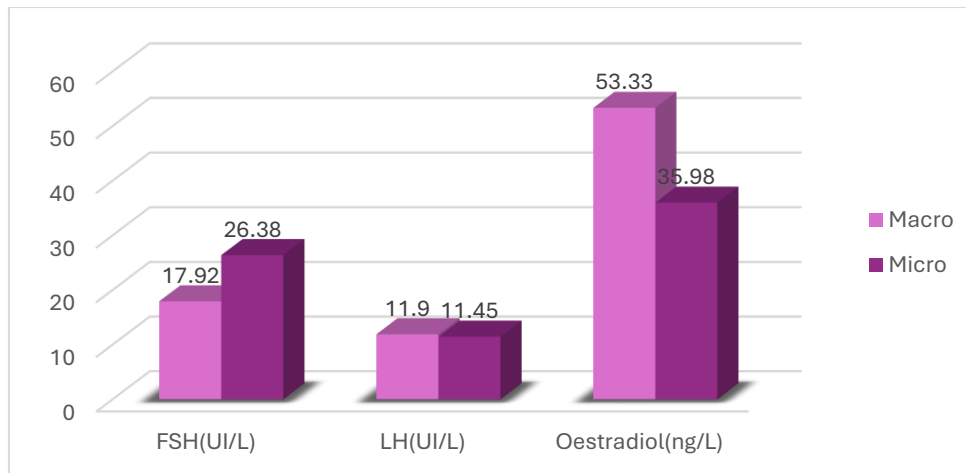


Figure 18 : Représentation graphique des taux de FSH, de LH et d'œstradiol chez les patientes atteintes d'acromégalie en fonction de la taille des tumeurs.

L'examen du graphique révèle que, chez les patientes atteintes de macro-adénomes, les taux de FSH, LH et œstradiol sont significativement plus bas comparés à ceux des patientes présentant un micro-adénome. On observe également que les valeurs de LH et d'œstradiol sont légèrement inférieures à la normale même chez les patientes avec micro-adénomes.

Cette perturbation hormonale suggère la présence d'adénomes mixtes sécrétant à la fois la GH et la prolactine. L'hyperprolactinémie, quelle que soit son origine, est connue pour perturber l'axe hypophyso-gonadique. Elle agit à un niveau central en diminuant la pulsatilité de la GnRH (**Sauder et al., 1984**) et induit un état d'hypo-œstrogénie directement au niveau ovarien (**Demura et al., 1982**), expliquant ainsi les faibles niveaux d'hormones sexuelles observés.

a3- Comparaison entre les différents paramètres de dosages de LH, FSH, et testostérone chez les hommes en fonction de la taille des adénomes :

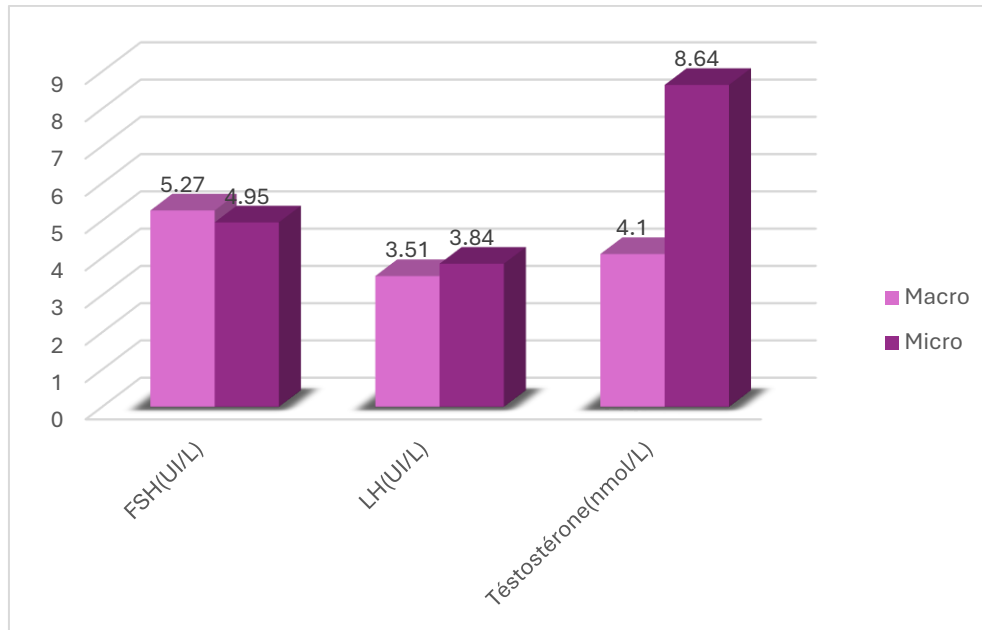


Figure 19 : Représentation des taux de FSH, de LH et de testostérone chez les patients hommes atteints d'acromégalie en fonction de la taille des tumeurs.

L'examen du graphique révèle que, chez les patients atteints d'un macro-adénome, les valeurs de FSH, LH et testostérone sont inférieures à celles observées chez les patients présentant un micro-adénome. Cependant, il est important de noter que ces valeurs restent dans les normes pour la population générale.

Cette différence peut s'expliquer par la compression de la tige pituitaire par le macro-adénome. En effet, les adénomes hypophysaires somatotropes, lorsqu'ils atteignent un volume significatif, peuvent exercer une pression importante sur les cellules hypophysaires environnantes, notamment celles de la lignée gonadotrope. Une telle compression est susceptible d'induire une déficience en gonadotrophines due à la perte de ces cellules (**Sauder et al., 2005**), ce qui se traduit par des taux hormonaux légèrement plus bas sans pour autant descendre en dessous des seuils de normalité.

a4- Comparaison entre les différents paramètres de dosages de l'ACTH, TSH, FT4 et cortisol en fonction de la taille des adénomes :

❖ **Chez les femmes:**

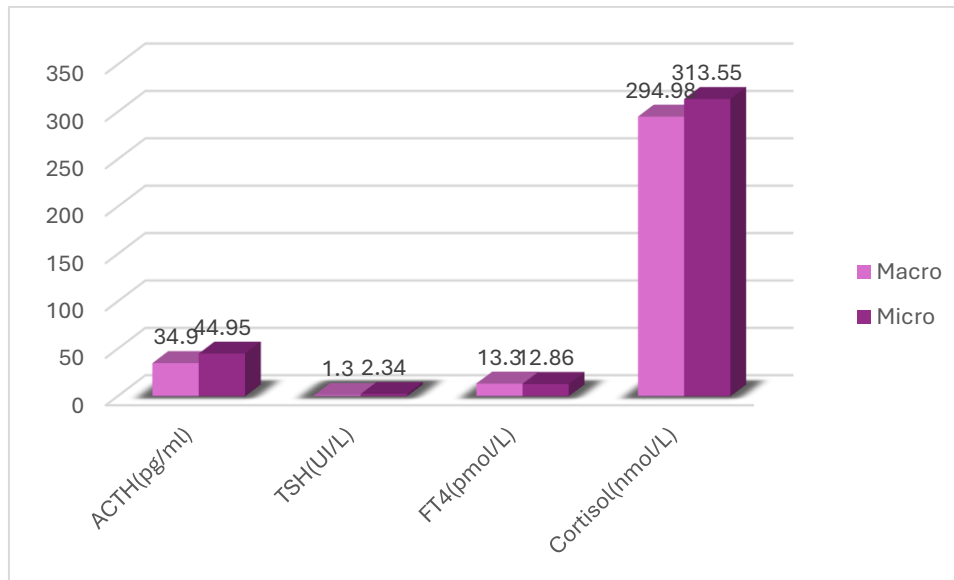


Figure 20 : Répartition des taux hormonaux d'ACTH, TSH, FT4 et cortisol en fonction de la taille des tumeurs chez les femmes atteintes d'acromégalie.

❖ **Chez les hommes:**

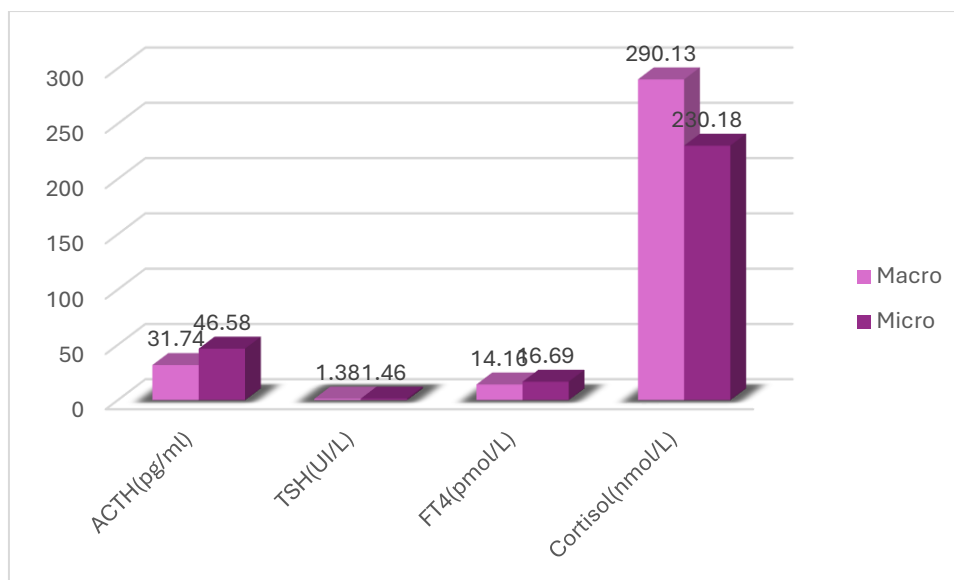


Figure 21 : Répartition des taux hormonaux d'ACTH, TSH, FT4 et cortisol en fonction de la taille des tumeurs chez les hommes atteints d'acromégalie.

L'analyse du graphique révèle que les taux d'ACTH et de TSH sont dans les limites normales chez les patients acromégales des deux sexes, et ce, quelle que soit la taille de la tumeur. Les taux de cortisol suivent une tendance similaire à celle de l'ACTH chez la majorité des patients. Cependant, une particularité est observée chez les hommes porteurs de micro-adénomes, où les taux de cortisol sont inférieurs aux normes.

Cette observation peut être expliquée par le fait qu'un adénome hypophysaire de taille importante peut comprimer les cellules hypophysaires avoisinantes qui régulent la sécrétion d'autres hormones. Cette compression peut entraîner une production insuffisante de ces hormones, générant ainsi des symptômes additionnels. Une diminution des hormones produites par les glandes surrénales (insuffisance surrénale) ou des hormones sexuelles est d'ailleurs une complication fréquente (Chanson et Salenave, 2008).

Concernant les taux de FT4, ils se situent dans les normes chez les femmes, indépendamment de la taille de la tumeur, ainsi que chez les hommes atteints d'un micro-adénome. En revanche, les hommes présentant un macro-adénome montrent des valeurs de FT4 élevées.

III.1.1.8- Résultats des dosage hormonaux des femmes acromégales avant et après la chirurgie :

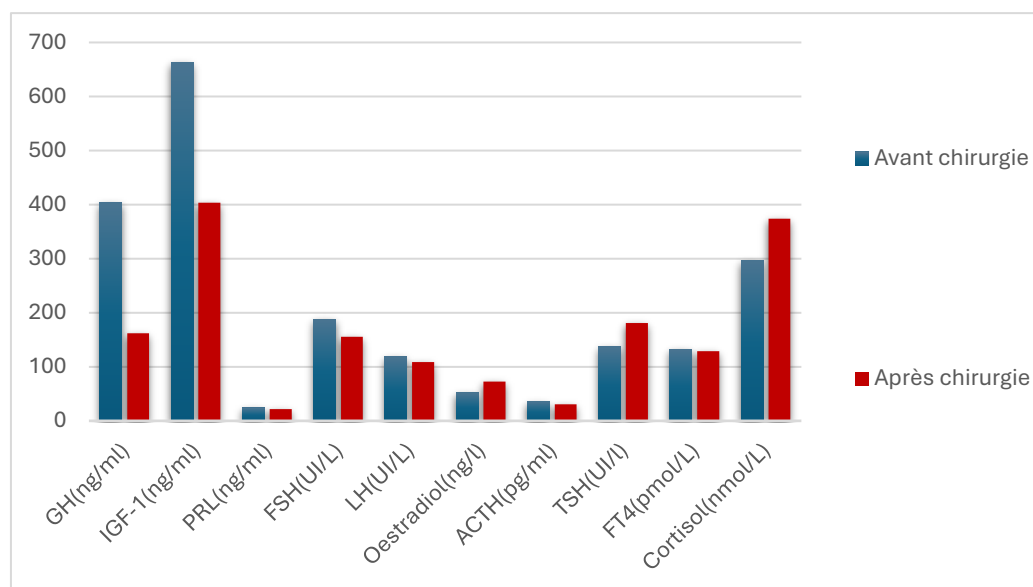


Figure 22 : Représentation graphique des résultats hormonaux des femmes acromégales avant et après la chirurgie.

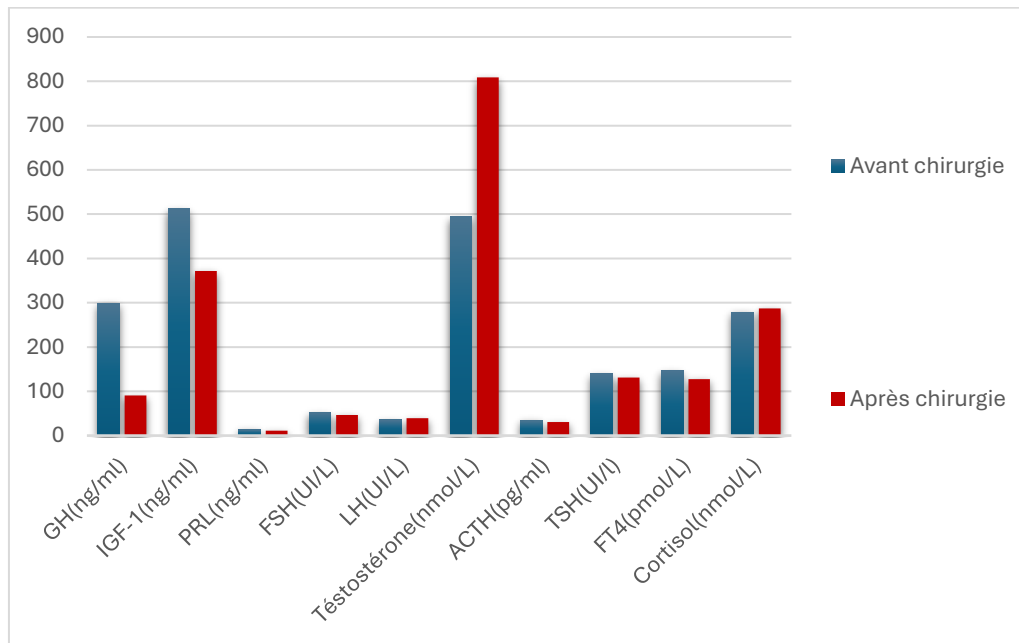


Figure 23 : Représentation graphique des résultats hormonaux des hommes acromégales avant et après la chirurgie.

Les valeurs de Testostérone et de TSH sont multiplié X100 ainsi que les valeurs de GH, FT4, FSH et LH sont multiplié X10. Pour distinguer la différence des valeurs avant et après la chirurgie. Les graphiques révèlent une réduction significative des taux de GH, IGF-1 et PRL chez les patients acromégales des deux sexes suite à l'intervention chirurgicale, et ce, quel que soit le volume tumoral initial. Cette diminution témoigne de l'efficacité de l'exérèse de l'adénome à ramener ces valeurs hormonales vers la normale.

Concernant les hormones FSH, LH, ACTH, TSH et FT4, ainsi que le cortisol, nous observons quelques variations, mais leurs valeurs restent dans les limites des normes. En revanche, les hormones gonadiques (testostérone et œstradiol) ont montré une augmentation notable après la chirurgie.

Donc, globalement, le rétablissement des valeurs hormonales dans les intervalles normaux après l'intervention chirurgicale atteste de son efficacité. Cette normalisation est particulièrement prometteuse pour la fertilité des patients concernés.

III.1.1.9- Corrélation entre les différents paramètres d'avant et après traitement chirurgical chez les deux sexes :

Tableau XII: Tableaux représentatif du coefficient de corrélation chez les deux sexes.

Hormones	Coefficient de corrélation Femme		Coefficient de corrélation Homme	
	Micro	Macro	Micro	Macro
GH	1	0.67	0.96	0.28
IGF-1	1	0.87	0.83	0.53
PRL	1	-0.01	0.98	0.42
FSH	1	0.78	0.74	0.86
LH	1	0.97	0.10	0.48
Œstradiol	1	0.23	-	-
Testostérone	-	-	0.89	0.39

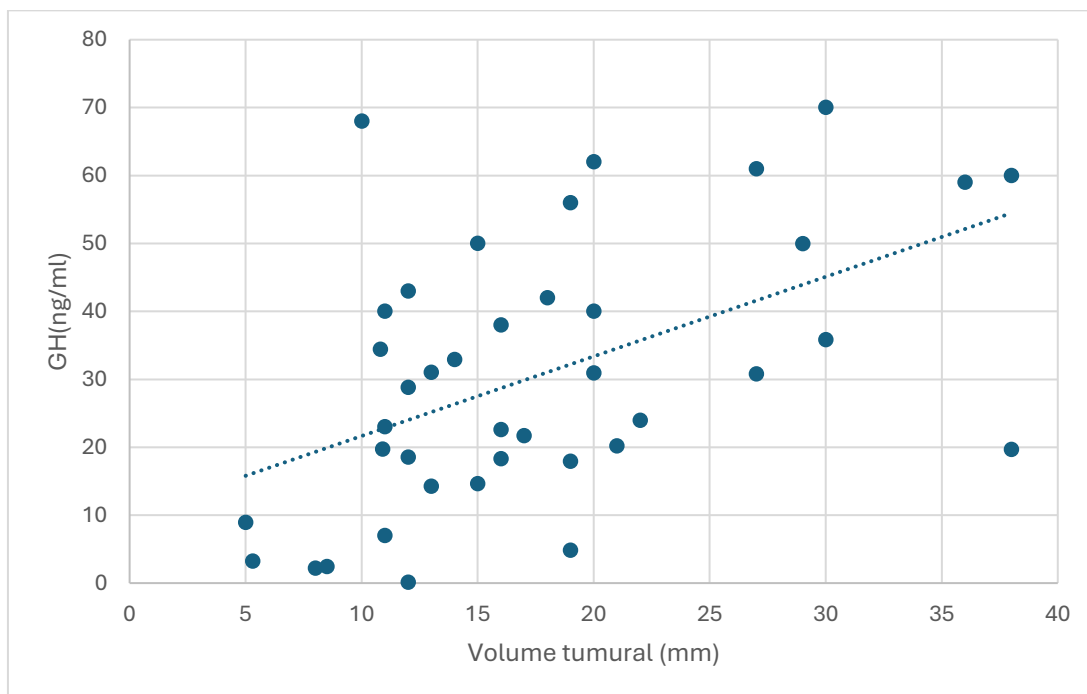


Figure 24 : Corrélation entre le volume tumoral et le taux d'hormone de croissance.

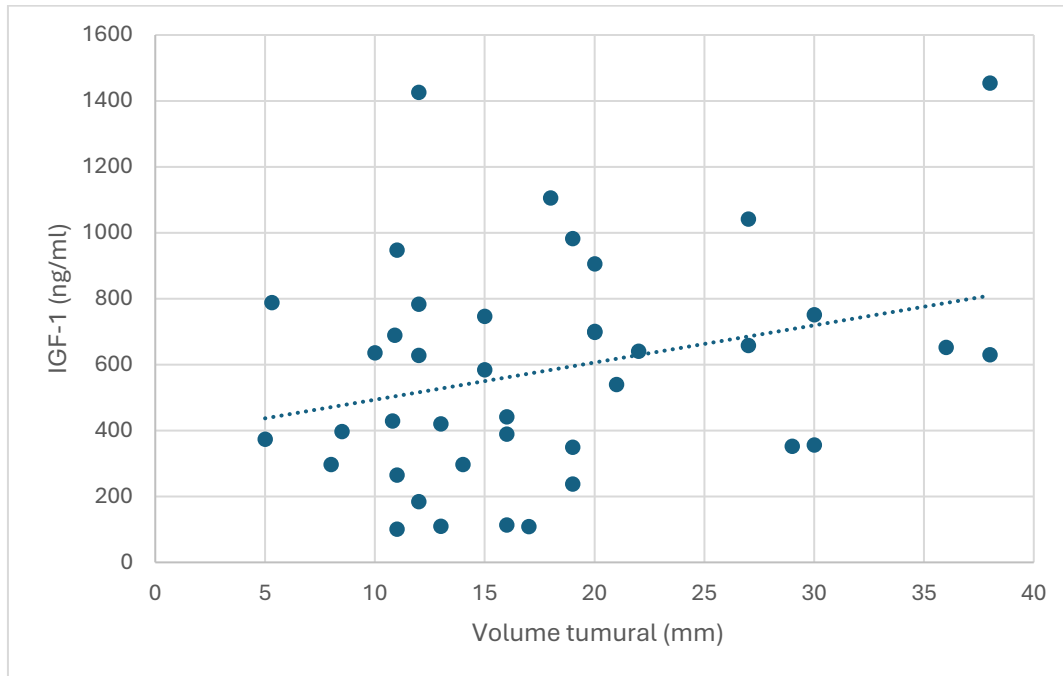


Figure25: Corrélation entre le volume tumoral et le taux de la somatomédine C.

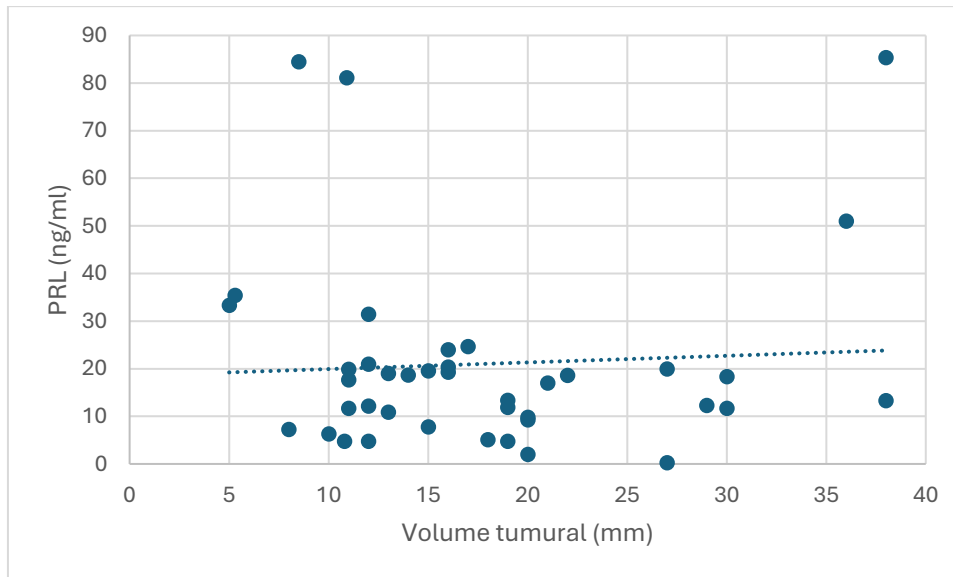


Figure 26 : Corrélation entre le volume tumoral et le taux de la PRL.

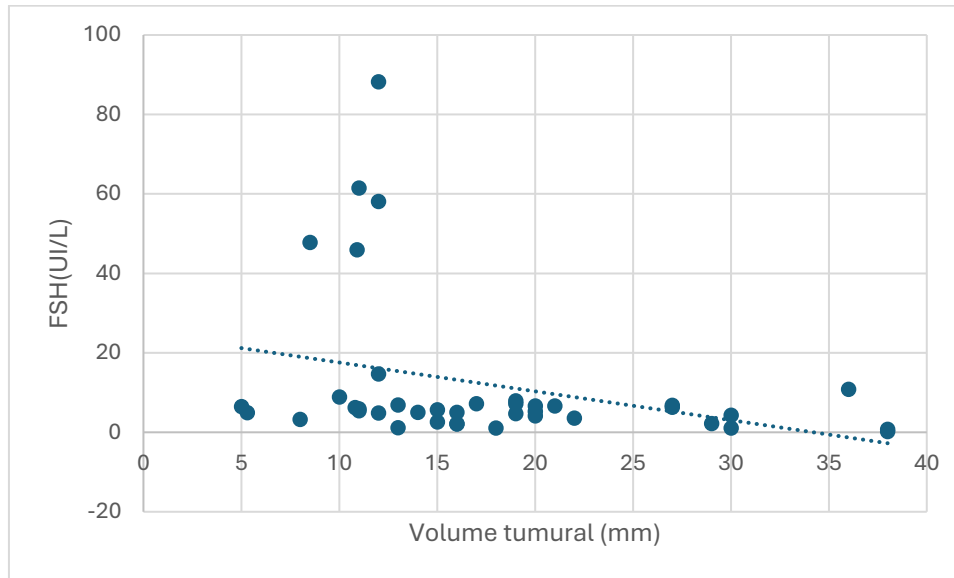


Figure 27 : Corrélation entre le volume tumoral et le taux de la FSH

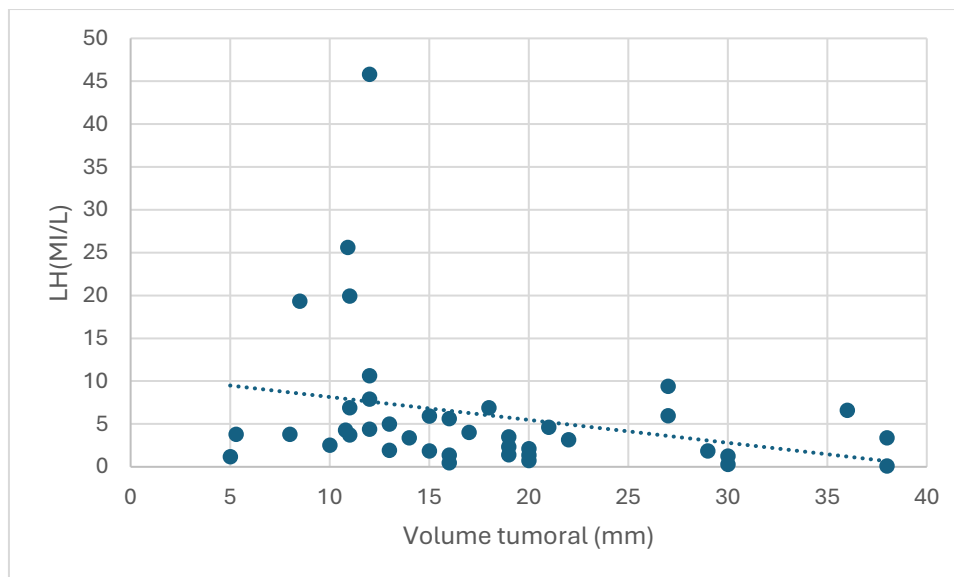


Figure 28 : Corrélation entre le volume tumoral et le taux de la LH

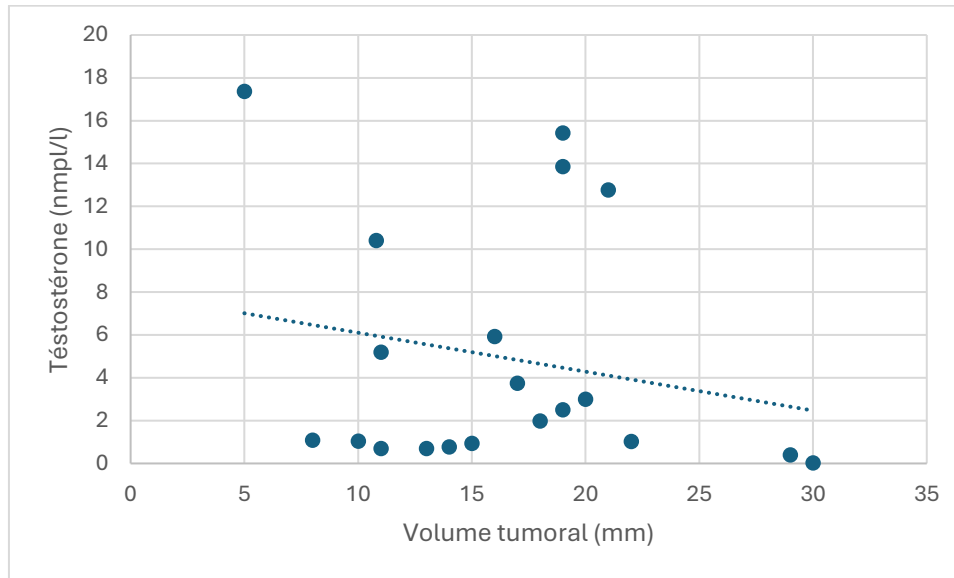


Figure 29: Corrélation entre le volume tumoral et le taux de la testostérone.

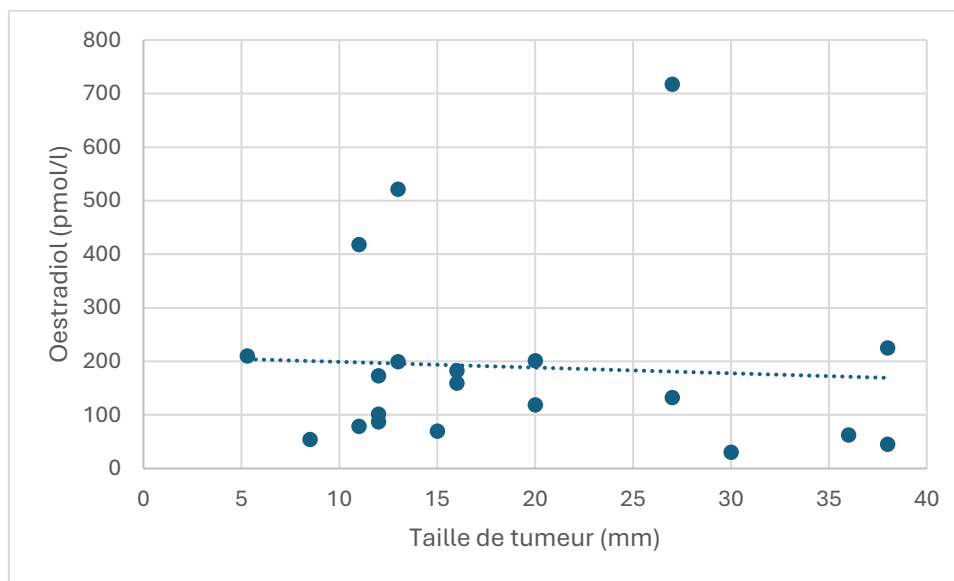


Figure 30: Corrélation entre le volume tumoral et le taux de l'oestradiol.

Les patientes femmes atteintes d'acromégalie ont une corrélation linéaire positive parfaite entre la GH, l'IGF1, la PRL ($r=1$) pour chacun avec présence de micro-adénomes. Une corrélation positive est observée entre la GH ($r=0.67$), l'IGF1 ($r=0.87$) avec les macro-adénomes, alors qu'une corrélation négative est remarquée pour la PRL ($r=-0.01$) avec les macro-adénomes. Chez le sexe masculin, il est observé une corrélation positive entre la GH ($r=0.96$), l'IGF1 ($r=0.83$) et PRL ($r=0.98$) avec les micro adénomes, et GH ($r=0.28$), IGF-1 ($r=0.53$) la PRL ($r=0.42$) avec les macro-

adénomes. Par contre, une corrélation positive est constatée entre la GH ($r=0.58$), l'IGF1 ($r=0.03$) avec les macro-adénomes. Pour LH, FSH, Œstradiol et testostérone la corrélation est indépendamment du sexe et de la taille tumorale.

À la lumière des corrélations observées entre la taille de l'adénome et les dosages hormonaux, il est établi que l'acromégalie peut compromettre la fertilité féminine de quatre manières principales **(Bétéa et al., 2002)** :

- Hyperprolactinémie : L'acromégalie est souvent associée à une hyperprolactinémie, touchant 30 à 40 % des patientes **(Molitch, 1998)**. Quelle que soit son origine, cet excès de prolactine perturbe l'axe hypophyso-gonadique. Il agit au niveau central en réduisant la pulsatilité de la GnRH **(Sauder, 2007)** et induit un état d'hypo-œstrogénie ovarienne **(Demura et al., 1982)**.

- Compression des cellules hypophysaires : Dans les cas d'acromégalie, les adénomes hypophysaires peuvent devenir suffisamment volumineux pour comprimer les cellules hypophysaires normales avoisinantes, notamment celles de la lignée gonadotrope **(Beckers, 1991)**. Cette compression peut entraîner une déficience en gonadotrophines par perte de ces cellules **(Bétéa et al., 2002)**.

- Effets directs sur l'ovaire et résistance à l'insuline : L'ovaire possède des récepteurs pour la GHRH, la GH et l'IGF-1 **(Sharara et al., 1994)**. L'acromégalie s'accompagne de concentrations très élevées de GH et d'IGF-1 et induit un syndrome de résistance à l'insuline, ce qui augmente la production d'androgènes au niveau ovarien. L'ensemble de ces perturbations hormonales peut conduire à la formation d'ovaires micropolykystiques et à l'infertilité souvent associée à ce syndrome **(Kaltsas et al., 1999)**.

- Syndrome de McCune-Albright : Dans de rares cas, l'acromégalie est associée au syndrome de McCune-Albright, une affection génétique sporadique. Ce syndrome se caractérise par des lésions multiples pouvant affecter l'hypophyse (acromégalie), la thyroïde (adénome toxique), les os (dysplasie fibreuse), la peau (taches café-au-lait) et les ovaires (puberté précoce) **(Spiegel, 1997)**.

Et masculine de quatre manières qui sont :

- Troubles érectiles, éjaculatoires et sexuels : L'excès de GH peut entraîner un déficit en hormones sexuelles, provoquant des troubles érectiles, une anéjaculation ou une éjaculation rétrograde, compromettant ainsi la fécondation malgré un rapport en période fertile. Ces troubles peuvent être aggravés par des anomalies anatomiques du pénis ou du pelvis (**Rowe et al., 2000**).

- Des causes endocriniennes : L'infertilité masculine d'origine endocrinienne résulte souvent d'une altération de l'axe hypothalamo-hypophysaire, perturbant la sécrétion de FSH et LH nécessaires à la spermatogenèse. Cette atteinte peut être due à des causes congénitales, tumorales, traumatiques, ischémiques ou toxiques, conduisant à un hypogonadisme hypogonadotrophique (**Turek et al., 2002**).

- Des causes testiculaires : L'hyperproduction de GH et d'IGF-1 peut provoquer un hypogonadisme associé à des lésions testiculaires traumatiques ou ischémiques, altérant la fonction exocrine des testicules. Des causes génétiques, comme les anomalies chromosomiques ou les microdélétions du locus AZF du chromosome Y, sont également impliquées, notamment dans les cas d'azoospermie sévère chez les patients acromégales (**Meschede et al., 2007**). L'hyperproduction de GH et d'IGF-1 peut provoquer un hypogonadisme associé à des lésions testiculaires traumatiques ou ischémiques, altérant la fonction exocrine des testicules. Des causes génétiques, comme les anomalies chromosomiques ou les microdélétions du locus AZF du chromosome Y, sont également impliquées, notamment dans les cas d'azoospermie sévère chez les patients acromégales (**Meschede et al., 2007**).

-La gynécomastie : Chez l'homme, l'acromégalie peut entraîner une gynécomastie et une impuissance, tandis que les déséquilibres hormonaux associés sont souvent responsables d'une baisse de la libido chez les deux sexes (**Meschede et al., 2007**).

III.1.1.10- Répartition des adénomes selon la récidivité et le sexe

Sur la base des résultats de radiologie (IRM) et de la biologie (évaluation de la GH et IGF-1), notre population de sujets atteints d'acromégalie se répartie en patients guéris et non guéris.

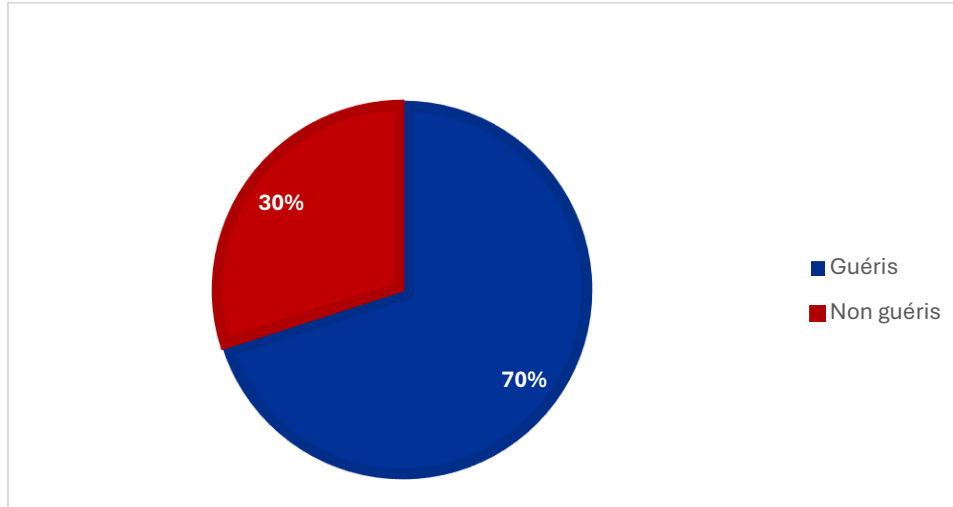


Figure 31 : Répartition des adénomes selon l'évolution tumorale.

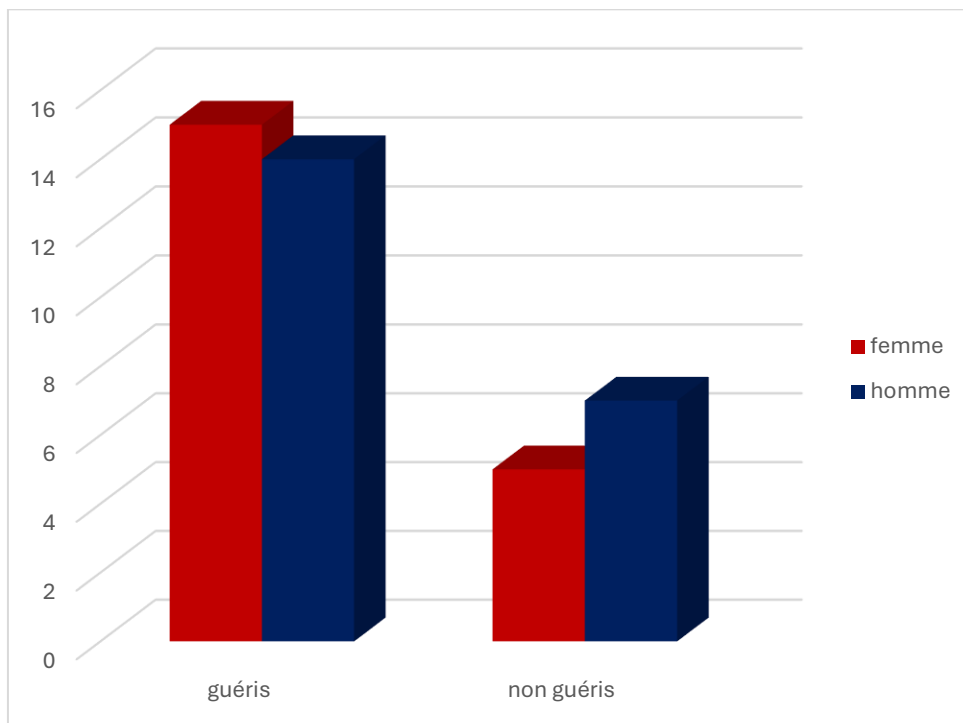


Figure 32 : Répartition de la récurrence des adénomes selon le sexe.

L'analyse de nos graphes révèle que 70 % des patients ont été guéris suite à l'intervention chirurgicale, avec une prédominance du sexe féminin parmi les succès thérapeutiques.

Comme le souligne de l'OMS , le succès de l'opération est influencé par plusieurs facteurs pronostiques incluant le type et la taille de l'adénome, ses caractéristiques de développement, le taux sanguin d'hormone sécrétée en excès, ainsi que l'âge et le sexe du patient. Dans les cas les plus favorables, le taux de réussite chirurgicale peut atteindre 90 à 95 %. À l'inverse, lorsque plusieurs caractéristiques défavorables sont présentes, ce pourcentage peut chuter à seulement 20%.

III.1.1.11- Étude anatomopathologique

a- Examen à l'hématoxyline-éosine pour l'adénome somatotrope

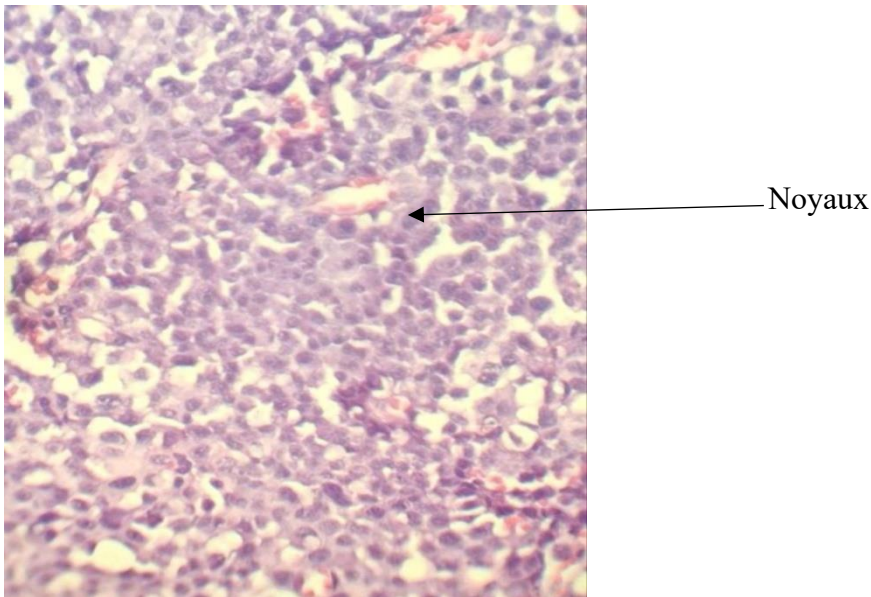


Figure 33 : Histologie d'un adénome somatotrope après coloration à l'hématoxyline-éosine (grossissement X400).

La coloration montre une prolifération cellulaire de nature endocrine à noyaux ronds à ovales, à cytoplasme acidophile, compatible avec un adénome somatotrope, confirmant ainsi le diagnostique.

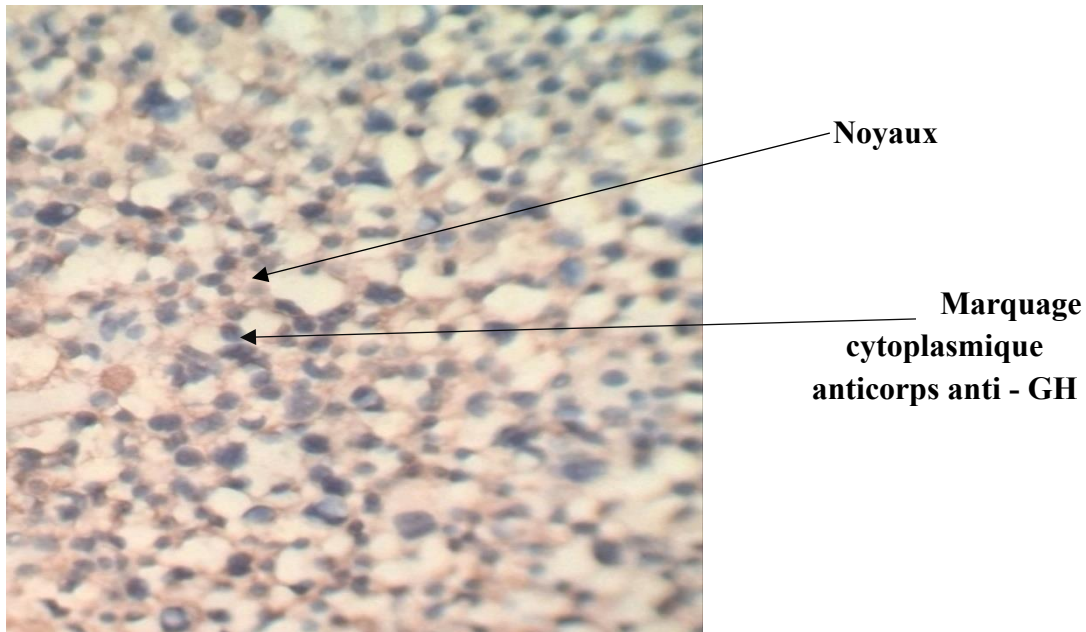
b- Examen immunohistochimique (H.I.C) pour l'adénome somatotrope

Figure 34 : Histologie d'un adénome somatotrope après marquage avec l'Acs anti-GH (grossissement X400).

La coloration immunohistochimique met en évidence une expression cytoplasmique positive intense de l'Acs dirigé contre l'hormone de croissance (GH).

Les résultats obtenus confirment les données prévalentes de la littérature sur l'impact négatif de l'acromégalie sur la fertilité. L'excès de GH et de prolactine, particulièrement en cas de macroadénomes, perturbe l'axe gonadotrope, entraînant chez les femmes des troubles menstruels tels que l'aménorrhée et la galactorrhée, associés à une baisse des taux de FSH, LH et œstradiol. Chez les hommes, on observe une diminution de la libido, des troubles érectiles et des taux réduits de testostérone, traduisant un hypogonadisme fonctionnel. Ces altérations hormonales, souvent liées à la compression hypophysaire, compromettent la fertilité. Toutefois, la chirurgie permet une amélioration notable des paramètres hormonaux, en particulier une réduction des taux de GH, IGF-1 et PRL, ainsi qu'une remontée des hormones sexuelles, suggérant un réel bénéfice sur la restauration de la fertilité.

Conclusion

Notre étude, une combinaison rétrospective et prospective menée sur 40 patients atteints d'acromégalie, a examiné l'impact des adénomes somatotropes sur la fertilité et a révélé plusieurs observations clés. Nous avons constaté une faible incidence annuelle de cas, probablement en raison de la rareté de la maladie, avec une prédominance des patients âgés de 30 à 39 ans (35%), ce qui est en accord avec la littérature. L'analyse des paramètres cliniques a montré une fréquence élevée de macro-adénomes, accompagnée de signes d'infertilité variant selon le sexe. Chez les femmes, la galactorrhée (17%) et l'aménorrhée (20%) étaient prédominantes, tandis que chez les hommes, les baisses de libido (23%), les troubles érectiles (21%) et l'hypogonadisme hypogonadotrope (16%) étaient les plus observés. Ces signes, déjà décrits dans la bibliographie et confirmés par notre série, soulignent l'incapacité reproductive de ces patients. Sur le plan hormonal, les taux d'hormones gonadiques (œstradiol et testostérone) et gonadotrophiques (FSH et LH) étaient majoritairement en dessous des normes, alors que les niveaux de GH, IGF-1 et PRL sont vus à la hausse indépendamment du sexe et de la taille de la tumeur. L'ACTH, le cortisol et la TSH sont restés dans les normes, alors que le facteur FT4 chez les patients hommes atteints de macro-adénome sont vus à la hausse. L'étude de corrélation nous a permis de confirmer les résultats par rapport aux paramètres hormonaux, donnant ainsi un tableau général des perturbations hormonales induite par la présence de la tumeur. Nos découvertes confirment que la fertilité des patients acromégales est souvent réduite, en raison du retentissement de la tumeur hypophysaire sur l'axe gonadotrope dont le bilan gonadotrope est perturbé dans tous les cas, associé à une hyperprolacténime chez les patients acromégales. Cette hormone, dans le surplus, contribue aux problèmes menstruels chez les femmes, et au déficit de testostérone et le dysfonctionnement sexuel chez les hommes. l'intervention chirurgicale a permis de rétablir les taux hormonaux à des niveaux acceptables, favorisant un retour à un état plus ou moins fertile. Il constitue le moyen le plus rapide pour réduire le taux d'hormone de croissance, surtout dans les cas d'inefficacité de traitement médicamenteux par les analogues de la somatostatine.

Enfin, la technique immunohistochimique nous a permis d'identifier la présence d'adénomes somatotropes caractérisés par une prolifération cellulaire de nature endocrine et un marquage cytoplasmique positif à la GH.

Dans une perspective de prévention du risque d'acromégalie et de ses complications, ainsi que pour une prise en charge rapide dès l'apparition de perturbations endocriniennes, il est impératif d'établir le diagnostic dans les plus brefs délais. L'analyse des correspondances multiples (ACM), fondée sur l'exploitation simultanée de plusieurs variables à deux modalités ou plus, constitue un outil statistique pertinent permettant de visualiser, au sein d'un unique graphique, un ensemble complexe de variables ainsi que les corrélations existantes entre elles, à travers les correspondances observées. Parallèlement, le recours à des techniques histologiques plus spécialisées, telles que la coloration tétrachrome d'Herlant associée au bleu d'acide alizarine, offre une résolution morphologique supérieure comparativement à la coloration classique à l'hématoxyline-éosine. Cette méthode permet une évaluation plus fine de l'organisation histologique globale, tant dans les tissus hypophysaires normaux que pathologiques.

Références

Références bibliographiques :

- A. Akirov, H. Masri-Iraqi, I. Dotan, I. Shimon .** Journal of Clinical Medicine· 2021·
- A. Casagrande, M. Czepielewski** Arquivos brasileiros de endocrinologia e metabologia·2007·
- Albarel-Loy F., (2011) .** L'Acromégalie en 10 questions.Novalis Pharma.
- AlDallal SM. Acromegaly (2018) .** a challenging condition to diagnose. Int J Gen Med. 2018;11:337–343.
- Andrew G. Renehan, Bernadette M. Brennan. 2008.** Acromegaly, growth hormone and cancer risk. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism. Vol.22.N 4, pp.639-657.
- Annales d'Endocrinologie .(2012) .**Acromegaly induced by ectopic secretion of GHRH a review 30 years after GHRH discovery .
- Annamaria Colao et coll. 2016.** The effects of somatostatin analogue therapy on pituitary tumor volume in patients with acromegaly. Pituitary (2016) 19:210-221. **(2003)**
- Asthagiri A, Lopes MB., (2006) .**Neuropathological consideration of pituitaryadenomas. Front HormRes ;34 :206-35.
- Auriemma RS, Pirchio R, Pivonello C, Garifalos F, Colao A, Pivonello R. (2023)** Approach to the Patient With Prolactinoma. J Clin Endocrinol Metab. Aug 18;108(9):2400-2423.
- Beckers B , and RANDALL RV. (1986).** Pathology of invasive pituitary tumours with special reference to functional classification. J. Neurosurgery., 65:733-744.
- Beckers A. 1990.** JClin Endocrinol Metab; 71 : 725-31. **(1988)**
- Beckers B, and DONCKIER J.E. (2001).** Practical Classification of Prolactinomas for Clinical Use. J. Clini. Endocrinol. & Metabol., 86 (4):1838.
- Beckers A, Moreau P, Bleux H, Robyn C, Brichant G, Maiter D (1998).** Paradoxical GH response to TRH during pregnancy in a patient with acromegaly. Clin Endocrinol (Oxf). 1998;48(1):119–124.
- Black KL, Mazziotta JC, Becker DP.**West J Med. (1991). Brain tumors, Feb;154(2):186-97.

Beck-Peccoz P , G Piscitelli, S Amr, M Ballabio, M Bassetti, G Giannattasio, A Spada, M Nissim, B D Weintraub, G Faglia (1986). Endocrine, biochemical, and morphological studies of a pituitary adenoma secreting growth hormone, thyrotropin (TSH), and alpha-subunit: evidence for secretion of TSH with increased bioactivity : **2419356** .

Borson-Chazot F , Garby L , Raverot G , Claustrat F, Raverot V, Sassolas G , Scheithauer B.W., Gaffey T.A, Lioyld R.V., Sebo T.J.,Kovacs K., Horvath E., Yapicier O., Young W.F. JR .,Meyer F.B.,Kuroki T., Riehle D.L. and Laws E.R. JR. (2006). Pathology of pituitary adenomas and carcinomas. *Neurosurg.*, 59 (2):341-353. (2005).

Carmichael JD et al. (2009). *J Clin Endocrinol Metab*; 94: 523.

Caron P., (2007) .Pathologie hypophysaire et grossesse. Pages 68 ; 69 ; 70.

Caron FY. Benhamou, F. Mechai, M. PestelCaron, L. Favennec, I. Gueit, P. (2012). Abboud, *Médecine et maladies infectieuses* Volume 34, numéro S1 page 151.

Caron F , Brue T , Raverot G , Tabarin A , Cailleux A , Delemer B , Renoult P , Houchard A , Elarakai F , Chanson P (2018) .Signs and symptoms of acromegaly at diagnosis: the physician's and the patient's perspectives in the ACRO-POLIS study.

Chanson P., (2006). Acromégalie. *EMC (Elsevier SAS, Paris), Endocrinologie nutrition*, 10-018-A-10.

Chanson.P, (2008).Nonfunctioning pituitary tumors incidentalomas ; 37 : 151-171xi.

Chanson P., Salenave S. (2008). Acromegaly *Orphanet J Rare Dis* ; 3 : 17

Chanson Philippe ,(2009). Acromégalie. *Presse Med* 2009 ; 38 : 92-102.

Chanson P, Bertherat J, Beckers A, Bihan H, Brue T, Caron P, et al. (2009). French consensus on the management of acromegaly. *Ann Endocrinol* 70:92-106, A1.

Chanson P ,Sandret L, Maison P (2011) .Place of cabergoline in acromegaly: a meta-analysis. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2011;96(5):1327–1335.

Chanson P, Kamenicky P. (2012). Traitement de l'acromégalie : qu'ont apporté les dix dernières années ? Une analyse critique. *Annales d'Endocrinologie* 73(2012) 99-106.

Chanson, P., Salenave, S., & Kamenicky, P. (2014). Acromegaly. In *Handbook of Clinical Neurology* (Vol. 124, pp. 197–219).

Charara R, Esfandiari N, Younis JS, Cosmi E, Tan SL (1994). Octreotide-induced ovulation in patients with acromegaly-related infertility: a potential role for opioid modulation. *Fertil Steril.* 1994;62(4):752–755.

Clemmons DR. (2011). *Clin Chem* ; 57 : 555.

Clemmons DR . (2011) . Consensus statement on the standardization and evaluation of growth hormone and insulin-like growth factor assays. *Clin Chem.* 2011;57(4):555-9.

Colao .A Hennen G. (2003). L'hypophyse antérieure. In *Endocrinologie*. Eds De Boeck Université Bruxelles : 200-225pp.

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.

Ezzat S, Melmed S (1991). Acromegaly: etiology, diagnosis and management. *Compr Ther* 1991;17: 31–35.

Ezzat S, Zheng L, Asa SL. 2004. Pituitary tumor-derived fibroblast growth factor receptor 4 isoform disrupts neural cell-adhesion molecule/N-cadherin signaling to diminish cell adhesiveness: a mechanism underlying pituitary neoplasia. *Mol Endocrinol.* 18. 2543-2552.

Gaillard .2010. Aspects neurochirurgicaux des adenomes hypophysaires, EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Endocrinologie-Nutrition ,10-023-F-10.

Gauche A, Magali P, Dany A ,Karim C ,Jacques O , Georg B, Catherine R , and Anne C (2010). TSH Isoforms: About a Case of Hypothyroidism in a Down's Syndrome Young Adult 703978, 5.

Gérard Y , H. Melliez, Y. Mouton, Y. (2006) . Yazdanpanah , *Revue Neurologique* Vol 162, N° 1 janvier pp. 62-70 .

Giustina A et al. (2000). *J Clin Endocrinol Metab*; 85: 526.

Giustina A, Lamberts SW, Uitterlinden P, Del Pozo E. (2000) SMS 201-995 induces a continuous decline in circulating growth hormone and somatomedin-C levels during therapy of acromegalic patients for over two years. *J Clin Endocrinol Metab*, 65: 703-710.

Giustina A, Casanueva F, Cavagnini F, Chanson P, Clemmons D et al. (2003). Diagnostic and treatment of acromegaly complications. *J Endocrinol Invest* ; 26: 1242-1247.

- Giustina A, Barkan A, Beckers A, et al (2010).** Criteria for cure of acromegaly: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(7):3141–8.
- Graphmed M, Dupont J, Lefèvre A, et al (2000).** Évolution hormonale au cours de la grossesse chez la femme acromégale. *Revue d'Endocrinologie Clinique.* 2000;15(2):95–101.
- Grynberg M, Fanchin R, Dubost G, Colau JC, Frydman R, Ayoubi JM. (2010).** Histological and functional evaluation of gonadotropin deficiency in women with pituitary adenomas. *Hum Reprod.* 2010;25(2):472–477.
- Grynberg M, Salenave S, Young J, Chanson P. (2010)** Female gonadal function before and after treatment of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* ;95:4518-25.
- Guidice LC, Saleh W., (1995)** .« Growth factor in reproduction » *Trends Endocrinol Metab* , 6, 60-69.
- Holdway IM, Rajasoorya C. 1999.** Epidemiology of acromegaly. *Pituitary* 1999; 2(1):29-41.
- Holdway H, Lecop C, Filiponi A, (2013).** Le Gigantisme : les résultats d'une étude clinique et génétique internationale, *Annales d'Endocrinologie* Volume 74, numéro 4 pages 260-261.
- Horvath E, Kovacs K (1976)** . Ultrastructural classification of pituitary adenomas. *Can J Neurol Sci* 1976;3:9–21.
- Horvath E, Kovacs K (1991)** . The adenohipophysis; in Kovacs K, Asa SL (eds): *Functional Endocrine Pathology*. Boston, Blackwell Scientific, 1991, pp 245–281.
- Kaltsas GA, Mukherjee JJ, Jenkins PJ, Satta MA, Islam N, Monson JP, Besser GM, Grossman AB., (1999).** Menstrual irregularity in women with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*; 84 (8) : 2731-2735.
- Katznelson L et al. (2014).** *J Clin Endocrinol Metab*; 99: 3933.
- Kauma SW., (2000).** « cytokines in implantation » *J Reprod fertile Suppl* , 55, 31-42.
- Kovacs K, Horvath E, Ezrin C. Pathol Annu. (1977)** Pituitary adenoms ;12 Pt 2:341-82
- Kovacs K, Horvath E (1986).** Tumors of the Pituitary Gland. *Atlas of Tumor Pathology*. Washington, Armed Forces Institute of Pathology, 1986, series 2, fasc 21, 16–50.
- Kreutzer J, Vance ML, Lopes MB (2001)** . Surgical management of pituitary adenomas. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2001;30(3):495–515.

- Kreutzer J, Vance ML, Lopes MBS, Laws ER Jr (2001).** Surgical management of GH-secreting pituitary adenomas: an outcome study using modern remission criteria. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86: 4072–4077.
- Kujas M., (2007) .** Histologie et cytologie des adénomes hypophysaires. MC (Elsevier Masson SAS, Paris), Endocrinologie-Nutrition, 10-017-C-10.
- L amine Amani M. et coll ., (2007) .**Aspects cliniques et biologiques de l’acromégalie. *Diabete et Metabolism*; 33 (1), 104.
- Le Goff S, Lédée N, Bader G (2008).** *Gynecol Obstet Fertil* .Obesity and reproduction: a literature review May;36(5):543-50.
- Le jeune H, Chuzel F, Thomas T, Avallet O, Habert R, Durand P, Saez J.***Ann Endocrinol.* (1996) Paracrine regulation of Leydig cells ;57(1):55-63.
- Lenka Rados, Stefan Jenni, Emmanuel Christ. (2016).** Acromégalie diagnostic et traitement en 2016. *Forum médical suisse*: 16(30-31): 605-612.
- Luis V. Syro¹, Fabio Rotondo², Alex Ramirez³, Antonio Di Ieva⁴, Murat Aydin Sav⁵, Lina M. Restrepo⁶, Carlos A. Serna⁷ and Kalman Kovacs² (2015) .** Progress in the diagnosis and classification of pituitary adenomas.
- M. Shanik (2016) .**Limitations of current approachers for the treatment of Acromegaly. *Endocrine Practice*· 2016·
- Martino I, Winteler JP, Costar., (1987) .**Les traitements de l’acromégalie. *Rev. Fr. Endocrinol. Clin.*, , 28 (485) :263874.
- Melmed S, Colao A, Barkan A, Molitch M, Grossman AB, Kleinberg D, et al. 2009.** Guidelines for acromegaly management : an update. *J Clin Endocrinol Metab* 94:1509-1517, A1.
- Melmed S et coll. 2013.** A consensus on the diagnostic and treatment of acromegaly complications. *Pituitary* (2013) 16:294-302
- Mengat M , Rostom S , Lahlou R , Bahiri R, (2013).** Metabolic syndrome in rheumatoid arthritis : case control study .14 147.
- Merouane F. (2015).** Etude rétrospective et respectueuse sur l’indice de l’acromégalie sur la fertilité des patients au niveau de l’hôpital central de l’armée d’Ain Naadja. Thèse de Master.66.

Molitch M.E., Wolpert S.M., Goldman J.A. and Wood J.B. (1984). Size, shape, and appearance of the normal female pituitary gland. *Am. J. Roentgenol.*, 143 377-381.

Molitch ME .Sauder SE., (1998). Pituitary diseases in pregnancy. *Semin Perinatol* ; 22 (6) : 457-470.

Orešković D, Radoš M, Klarica M.*Physiol Rev.* (2016) Cerebrospinal fluid secretion by the choroid plexus? Oct;96(4):1661-2.

Osamura RY, Watanabe K.*Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol.* (1987) Immunohistochemical colocalization of growth hormone (GH) and alpha subunit in human GH secreting pituitary adenomas. ;411(4):323-30.

Patrick J. Rowe, Frank H. Comhaire, Timothy B. Hargreave (2000). WHO Manual for the Standardized Investigation and Diagnosis of the Infertile.

Pierrot, A. Dormoy, S. Salenave, L. Maione, J. Young, P. Kamenický, P. Chanson *Annales d'Endocrinologie*·(2022)·Efficacité comparée de la radiothérapie fractionnée et de la radiochirurgie dans une cohorte monocentrique de 66 patients acromégales E.

Pierrot-Deseilligny C, Rakik A (2022). Prise en charge de l'acromégalie : actualités thérapeutiques. *Annales d'Endocrinologie.* 2022;83(4):240–245.

R. Paragliola, C. Carrozza, S. Corsello, R. Salvatori (2022) The biochemical diagnosis of acromegaly: revising the role of measurement of IGF-I and GH after glucose load in 5 questions. *Expert Review of Endocrinology & Metabolism*·

Rakik, R., Derrou, S., & al. (2020). Place des analogues de la somatostatine dans le traitement de l'acromégalie. *EM-Consulte*.

Ribeiro-Oliveira A, Jr. and Barkan A. (2012). *Nat Rev Endocrinol* ; 8 : 605.

Sandret L. Maison P. Chanson P. 2011. Place of cabergoline in acromegaly: a méta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* May 2011 ; 96(5):1327-1335).

Sallenave S. Chanson P., (2008). Acromegaly *Orphanet J rare dis* ; 3 (17).

Salma M. AlDallal *International Journal of General Medicine*·2018·

Salvio G, Martino M, Balercia G, Arnaldi G.*Rev Endocr Metab Disord.* (2022) Acromegaly and male sexual health. Jun;23(3):671-678.

Sauder.P, F, Baud., (2007). Facteurs pronostiques des intoxications aiguës par inhibiteurs calciques Journal Europeen des urgences vol20 N1S pp130.

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, Horvath E, Kovacs K, Laws ER Jr, Randall RV, Ryan N.Semin Diagn Pathol. (1986) Plurihormonal pituitary adenomas. Feb;3(1):69-82.

Scheithauer BW, Kurtkaya-Yapicier O, Kovacs KT, Young WF Jr, Lloyd RV.Neurosurgery. (2005) Pituitary carcinoma: a clinicopathological review May;56(5):1066-74; 1066-74.

Scully KM, Rosenfeld MG (2002) .Pituitary development: regulatory codes in mammalian organogenesis. Science 2002;295:2231–2235.

Sharara FI, Nieman LKA (1994). Identification and cellular localization of growth hormone receptor gene expression in the human ovary. J Clin Endocrinol Metab 1994 ; 79 (2) : 670-672.

Spiegel AM.J Inherit Metab Dis. (1997) Inborn errors of signal transduction: mutations in G proteins and G protein-coupled receptors as a cause of disease. Jun;20(2):113-21.

T. Brue, H. Rahabi, A. Barry, A. Barlier, J. Bertherat, F. Borson-Chazot, F. Castinetti, L. Cazabat, O. Chabre, N. Chevalier, S. Christin-Maitre, C. Cortet, D. Drui, P. Kamenický, Catherine Lançon, F. Lioté, I. Pellegrini, R. Reynaud, S. Salenave, I. Tauveron, P. Touraine, M. Vantyghem, B. Vergès, D. Vezzosi, C. Villa, G. Raverot, R. Coutant, P. Chanson, F. Albarel Annales d'Endocrinologie·2023·

Thibault C. Levasseur MC., (2001) . La reproduction chez les mammifères et l'homme. Pages 23, 24,25.

Ueland T. et coll Associations between body composition., (2010). circulating interleukin-1 receptor antagonist, osteocalcin, and insulin metabolism in active acromegaly. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism; 95, 361–368.

Uno M, Ohshima T, Matsumoto K, Sano T.No Shinkei Geka. (1991) A case report of adjacent tumor of sphenoid ridge meningioma and GH producing pituitary adenoma Jun;19(6):583-7.

Vickers M.H., Casey P.J., Champion Z.J., Gravance C.G., Breier B.H., (1999) . IGF1 treatment increases motility and improves morphology of immature spermatozoa in the GH-deficient dwarf (dw/dw) rat. Growth Horm. IGF Res., 9(4), 236-240.

Wemeau J.L., Vialettes B., Schlienger J.L. 2014. Endocrinologie , diabète, métabolisme et nutrition. Elsevier Masson. 17-33. **(1993)**

Zorn J, Savale M., (2005). « Stérilité du Couple », 336.

Annexes

- **Matériel biologique :**

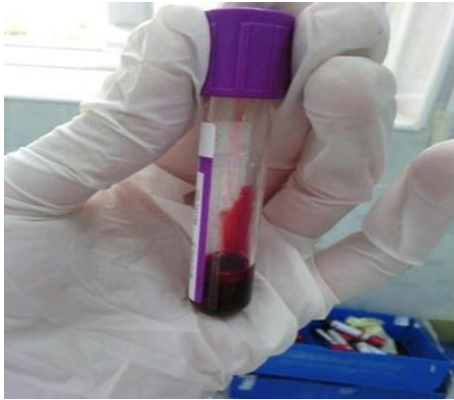
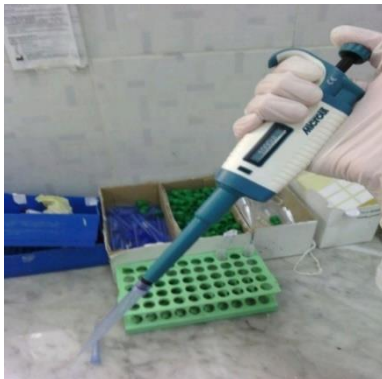


Figure 35 : Tube EDTA



Figure 36 : Tube sec

- **Matériel non biologique :**



**Figure 37: Micropipette
(1000 μ l)**



Figure 38 : Unité de test



Figure 39 : Les godes



Figure 40 : Les réactifs



Figure 41 : Appareil de dosage



Figure 42 :Centrifugeuse



Figure 43 : HRP K8023



Figure 44: PERXIDASE-BLOCKING REAGENT K8000

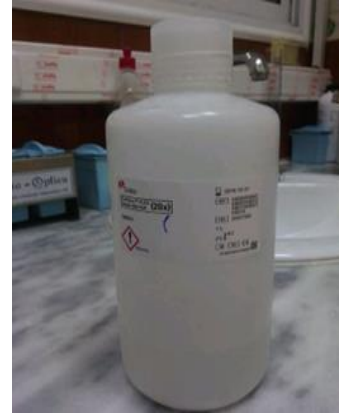


Figure 45 :WASH K8012/K8023



Figure 46:Automate de circulation



Figure 47:Appareil d'inclusion



Figure 48 :Microtome (Leica)



Figure 49 : Bain marie(Leica)



Figure 50 :Étuve



Figure 51: Batterie de la coloration



Figure 52 : Bains de xylène



Figure 53 : Cassette



Figure 54 : Différents moules



Figure 55 : Lames colorées



Figure 56 : Montage



Figure 57 : Alcool Acide



Figure 58 : Eau d'ammoniaque



Figure 59 : Xylène



Figure 60 : Eosine



Figure 61 : Microscope optique

Tableau XIII : Répartition des cas acromégales selon les années.

Les années	Nombre de cas	Pourcentage %
[2005-2007]	12	30%
[2007-2009]	2	5%
[2009-2011]	1	2.5%
[2011-2013]	9	22.5%
[2013-2015]	1	2.5%
[2015-2017]	0	0%
[2017-2019]	7	17.5%
[2019-2021]	1	2.5%
[2021-2023]	3	7.5%
[2023-2024]	4	10%
Totale	40	100%

Tableau XIV : Répartition des patients atteints d'acromégalie selon la tranche d'âge.

Intervalle d'âge	Effectifs	Pourcentage %
groupe d'âge 20-29	4	15%
groupe d'âge 30-39	10	35%
groupe d'âge 40-49	4	15%
groupe d'âge 50-59	10	28%
groupe d'âge 60-70	2	7%
Totale	40	100%

Tableau XV : Signes cliniques chez les femmes atteintes d'acromégalie.

Signes cliniques	Nombre de cas	Pourcentage %
Galactorrhée	3	17%
Aménorrhée	4	20%
Apnée du sommeil	2	10%

Troubles visuels	3	17%
Hypogonadisme hypogonadotrope	2	10%
Sans signes	6	26%

Tableau XVI: Signes clinique chez les hommes atteints d'acromégalie.

Signes cliniques	Nombre de cas	Pourcentage %
Azoospermie	2	5%
Baisse de libido	10	23%
Apnée du sommeil	5	12%
Troubles visuels	3	7%
Hypogonadisme hypogonadotrope	7	16%
Trouble érectiles	9	21%
Gynécomastie	1	2%
Sans signes	6	14%

Tableau XVII: Taux d'hormones des patients en fonction de la taille de l'adénome.

Taille de l'adénome hypophysaire		GH (ng/ml)	IGF1 (ng/ml)	PRL (ng/ml)	FSH (UI/l)	LH (UI/L)	Téostonérone (nmol/l)	Œstrol (ng/l)	ACTH (pg/ml)	TSH (mUI/l)	FT4 (pmol/l)	Cortisol (nmol/l)
Micro-adénome	Moyenne	6.93	391.9	17.82	12.1	6.41	8.64	35.98	46.04	1.75	15.41	257.97
	Ecart type	6.01	223.99	13.55	17.52	6.57	8.98	30.05	8.64	1.14	3.02	156.99
Macro-adénome	Moyenne	40.04	623.29	19.31	11.97	7.95	4.01	53.33	33.13	1.34	13.71	292.7
	Ecart type	32.89	354.3	18.74	20.04	14.44	4.50	49.37	24.75	0.8	5.93	154.81

Tableau XVIII: Taux d'hormones des patients femme acromégales avant et après traitement.

Femme	GH(n g/ml)	IGF(ng /ml)	PRL(n g/ml)	FSH(UI/l)	LH(U I/l)	Oestr adiol(ng/l)	ACT H(pg/ ml)	TSH(UI/l)	FT4(p mol/l)	Cortiso l(nmol/l)
Avant (moyenne)	40.32	663	24.19	18.77	11.86	51.59	35.91	1.37	13.26	296.84
Ecart-type	40.87	372.71	23.35	26.01	18.29	47.51	30.55	0.88	6.004	161.1
Après (moyenne)	16.21	403.72	21.77	15.52	10.89	72.46	30.42	1.81	12.91	373.93
Ecart-type	18.39	84.34	19.31	23	15.01	47.82	22.08	1.6	6.009	200.4

Tableau XIX:Taux d'hormones des patients homme acromégales avant et après traitement.

homme	GH(n g/ml)	IGF(ng /ml)	PRL(ng/ml)	FSH(UI/l)	LH(UI/ l)	Téستost érone(nmol/l)	ACTH(pg/ml)	TSH(UI/l)	FT4(pmol/ l)	Cortis ol(nmo l/l)
Avant (moyenne)	29.81	511.92	13.99	5.21	3.57	4.94	34.24	1.4	14.67	278.14
Ecart-type	21.31	309.36	7.67	2.27	1.88	5.69	13.93	0.77	5.22	149.33
Après (moyenne)	9.06	371.48	10.8	4.63	3.94	8.09	30.86	1.31	12.77	287.4
Ecart-type	9.95	284.74	10.78	2.65	2.04	5.47	14.31	0.93	5.07	128.74

Tableau XX: les diluants et l'origine de tous les réactifs utilisés dans le dosage hormonal.

Anticorps	Diluants	Origine
ACTH	25 ml de matrice à base de protéines bovines.	Anticorps polyclonal de lapin

FT4	25 ml de matrice tampon.	Anticorps polyclonal de chèvre.
TSH	25 ml de matrice tampon/sérum	Anticorps polyclonal de chèvre.
Cortisol	Sérum humain sain ayant une concentration de cortisol indétectable ou très faible.	Anticorps polyclonal de lapin
Testo	Sérum humain sain ayant une concentration de testostérone indétectable ou très faible.	Anticorps polyclonal de lapin
IGF-1	Tampon acide, albumine bovine azoture de sodium.	Anticorps monoclonal de souris.
GH	25 ml de sérum non humain prétraité	Anticorps polyclonal de lapin
LH	25 ml d'une matrice sérique non humaine sans LH	Anticorps polyclonal de chèvre.
FSH	25 ml d'une matrice sérique non humaine sans FSH	Anticorps monoclonal murin

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université Blida 1
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département de Biologie



Mémoire de fin d'études
En vue de l'obtention du Diplôme de Master II
Option : Biologie et Physiologie de la Reproduction

Thème :

**Impact des tumeurs somatotropes sur la fertilité des
patients atteints d'acromégalie suivis au niveau de
l'Hôpital de Bab El-Oued**

Présenté par :

AIT DAHMANE Khadidja

Soutenue le : 07-07-2025

Devant le jury composé de :

Mme JOUAHRA N.	MCB	U.S.D.Blida1	Présidente
Mme TAFFAR A.	MCB	U.S.D.Blida1	Examinatrice
Mme SAYAD M	M.C.B	U.S.D.Blida1	Promotrice
Mme AHMED A.	Professeur	CHU Bab El-Oued	Co-promotrice



LARBES Zoulikha

Promotion : 2024 -2025

Mme TAFFAR Asma / Avis favorable /