

RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université Saad Dahleb Blida 1



Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département de Biologie
Mémoire de Fin d'Etude
En vue de l'obtention du Diplôme de Master II
Filière : Sciences Biologiques
Spécialité : Biologie et physiologie de la Reproduction
Thème :

**Impact des prolactinomes sur la fertilité des patients atteints
de cette maladie suivis au niveau de l'Hôpital
de Bab El-Oued.**

Présenté par :

ESSAÂDI Fella

ARAB Ikram

Soutenue le : 07 Juillet 2025

Jury de soutenance :

Mme BIREM Z.	Maitre de Conférence « B »	U.S.D. Blida1	Présidente
Mme BOULKOUR S.	Maitre de Conférence « A »	U.S.D. Blida1	Examinatrice
Mme SAYAD M.	Maitre de Conférence « B »	U.S.D. Blida1	Promotrice
Mme AHMED ALI L.	Professeur	CHU Bab El-Oued	Co-promotrice

Promotion :2024/2025

Remerciements

C'est avec un profond sentiment de reconnaissance que nous rédigeons ces quelques lignes pour remercier toutes les personnes qui, de près ou de loin ont contribué à la réalisation de ce travail.

Nos remerciements les plus sincères vont en premier lieu à Mme SAYAD M., maître de conférences B à la Faculté des sciences de la nature et de la vie l'Université de Blida 1. En tant que promotrice elle a su nous guider avec patience, rigueur et bienveillance tout au long de ce projet. Sa disponibilité, ses conseils pertinents, son exigence scientifique et son soutien constant en grandement enrichi notre travail. Nous lui exprimons tout notre gratitude et notre respect.

Nous remercions chaleureusement Mme BIREM, Maître du conférences B à l'université du Blida 1, pour avoir accepté de précéder ce jury et pour l'intérêt qu'elle a porté à notre travail. Sa présence nous été très précieuse.

Nos remerciements vont également à Mme BOULKOUR, Maître de conférences A à la même université, pour avoir accepté d'évaluer ce mémoire en tant qu'examinatrice. Son regard critique et constructive et grandement apprécié.

Nous exprimons aussi notre profonde reconnaissance à Mme AHMAD ALI, Professeure au sein de l'hôpital CHU Bab el Oued pour son encadrement en tant que Co-promotrice. Nous la remercions chaleureusement pour le temps qu'elle nous a consacré malgré ses multiples responsabilités.

Nos remerciements vont également à tous les personnes qui nous ont soutenus moralement, techniquement ou scientifiquement, ainsi qu'à tous ceux qui ont contribué, de près ou de loin, à l'avancement de ce projet.

Enfin nous adressons notre gratitude à l'ensemble du corps enseignant de la faculté SNV de l'Université de Blida 1 pour la qualité de la formation et leur engagement tout au long de notre parcours universitaire.

Dédicace

Avant tout, je veux me remercier moi-même. Merci à moi pour avoir tenu bon, pour ne pas avoir abandonné, même dans les moments les plus difficiles. Je suis fière du chemin parcouru.

A ma Maman, il n'y a pas assez de mots pour te remercier de ton soutien, tes encouragements et tes compliments pendant mes études mais aussi tout au long de ma vie.

A mon Papa, Merci pour ta confiance et ta fierté qui sont d'une importance immense !

Je souhaite aussi exprimer ma profonde gratitude à mes deux sœurs et mon frère pour leur soutien, leur amour et leurs encouragements,

Je tiens à adresser un remerciement spécial à Ikram, ma partenaire dans ce projet de mémoire. Merci pour ton dévouement, ta minutie, ta persévérance et ton sens du collectif.

Je n'oublie pas mes chères amies pour leur amitié authentique, leur soutien attentif et leurs encouragements persistants.

Enfin, un grand merci à mes cousins et ma famille, pour leur soutien et leur présence chaleureuse.

À vous tous, merci du fond du cœur.

FELLA

Dédicace

Je rends grâce à dieu le Tout-Puissant pour sa bénédiction, son aide et sa guidance tout au long de ce parcours. Sans sa volonté, rien n'aurait été possible.

Je dédie ce modeste travail, fruit de plusieurs années d'efforts, de persévérance et de sacrifices, mais surtout de belles rencontres et de soutiens inestimables :

À ma chère mère, pour ton amour inconditionnel et infini et ta patience et tes prières qui m'ont porté dans les moments les plus durs. Que Dieu te protège et te récompense.

À mon cher père pour ton soutien constant, tes encouragements et ta confiance en moi, tu m'a donné la force d'avancer Que Dieu te comble de bienfaits.

À mes frères, pour leur présence protectrice et leurs mots de motivation.

À mes chères tantes et mes chères marraines, pour leur tendresse et leur prière.

À mes cousines, pour leur belle énergie et leur affection sincère.

À mon amie et la belle binôme Fella avec qui j'ai partagé des moments inoubliables tout au long de notre parcours universitaire.

À mes précieuse amie qui ont partagé avec moi les hauts et les bas de ce parcours

Merci d'avoir été là toujours.

À toutes celles et ceux qui, de près ou de loin, ont touché mon chemin par un mot, un geste ou un sourire.

Merci au fond du cœur

IKRAM

Ce travail porte sur l'étude de l'impact du prolactinome sur la fertilité, à travers une série de 50 patients (22 hommes et 28 femmes) pris en charge au niveau du service d'endocrinologie à l'hôpital « Mohamed Lamine Debaghine » de Bab El Oued. Le travail comporte deux volets. Une étude rétrospective (sur 24 ans) et prospective pour déterminer les critères de mauvais pronostic de la fertilité à partir de plusieurs paramètres cliniques et biologiques : âge, sexe, dosage hormonal (LH, FSH, Testostérone) et le volume tumoral et traitement reçu. et d'autre part on fait Une analyse histologique a été réalisée sur des prélèvements d'adénomes hypophysaires, permettant de confirmer la nature cellulaire lactotropes

Notre étude a montré que l'âge moyen des patients de notre série est de 27,82 ans avec un sexe ratio homme /femme de 1,27. Les signe infertilité observes chez les femmes avec prédominance de l'aménorrhée (25%) et galactorrhée (29%) spanioménorrhée (13%). Chez les hommes, on a observé une prédominance de céphalées (25%) avec diminution de libido (19%) et trouble de l'érectile (18%). Selon la taille de l'adénome, nous avons constaté la prédominance des macroprolactinome avec 86% des cas contre 14% seulement de microprolactinome. L'analyse anatomopathologique a révélé l'existence d'un adénome à prolactine avec une coloration positive pour la PRL. Cette étude confirme la présence d'infertilité chez ces patients et que la fertilité est tout de suite rétablie après traitement aussi bien médicamenteux que chirurgical.

En conclusion, il y a la nécessité d'adopter une stratégie diagnostique adaptée afin de déterminer les caractéristiques des prolactinomes afin d'optimiser la prise en charge et un suivi endocrinien rigoureux et un traitement adapté permettent non seulement de contrôler la prolactinémie mais aussi d'améliorer les chances de restauration de la fertilité.

Mots-clés : Prolactinome, fertilité, aménorrhée, galactorrhée, spanioménorrhée, diminution de libido, trouble de l'érectile.

Abstract

This work focuses on the study of the impact of prolactinoma on fertility, through a series of 50 patients (22 men and 28 women) treated at the endocrinology department of the "Mohamed Lamine Debaghine" hospital in Bab El Oued.

The work consists of two parts: a retrospective study (over 24 years) and a prospective study to determine the poor prognostic criteria for fertility based on several clinical and biological parameters: age, sex, hormonal levels (LH, FSH, Testosterone), and tumor volume and treatment received.

Additionally, a histological analysis was performed on samples of pituitary adenomas, confirming the lactotropic cellular nature. Our study showed that the average age of the patients in our series is 27.82 years with a male/female sex ratio of 1.27. The signs of infertility observed in women predominantly included amenorrhea (25%) and galactorrhea (29%) and oligomenorrhea (13%). In men, we observed...a predominance of headaches (25%) with decreased libido (19%) and erectile dysfunction (18%). Depending on the size of the adenoma, we found a predominance of macroprolactinomas with 86% of cases compared to only 14% of microprolactinomas.

The histopathological analysis revealed the existence of a prolactin-secreting adenoma with positive staining for PRL. This study confirms the presence of infertility in these patients and that fertility is immediately restored after treatment, both medical and surgical.

In conclusion, there is a need to adopt an appropriate diagnostic strategy to determine the characteristics of prolactinomas in order to optimize management, and rigorous endocrine follow-up and appropriate treatment not only control prolactinemia but also improve the chances of restoring fertility.

Keywords: Prolactinoma, fertility, amenorrhea, galactorrhea, spaniomenorrhea, decreased libido and erectile dysfunction

يتركز هذا العمل على دراسة تأثير البرولاكتينوما على الخصوبة، من خلال سلسلة من 50 مريضاً (22 رجلاً و28 امرأة) تم علاجهم في قسم الغدد الصماء بمستشفى "محمد الأمين دباغين" في باب الواد.

يتكون العمل من جزئين: دراسة استعادية (على مدى 24 عاماً) ودراسة مستقبلية لتحديد معايير التنبؤ السلبية للخصوبة بناءً على عدة معلمات سريرية وبيولوجية: العمر، الجنس، مستويات الهرمونات (FSH، LH، التستوستيرون) وحجم الورم والعلاج الذي تم تلقيه بالإضافة إلى ذلك، تم إجراء تحليل نسيجي على عينات من الأورام الغدية النخامية، مما يؤكد الطبيعة الخلوية اللاكتوتروبية ظهرت دراستنا أن متوسط عمر المرضى في سلسلتنا هو 27.82 عاماً مع نسبة الجنس الذكر إلى الأنثى 1.27. تم ملاحظة علامات العقم لدى النساء مع هيمنة على انقطاع الطمث (25%) وإفراز الحليب (29%) ونقص الدورة الشهرية (13%). بالنسبة للرجال، لاحظنا غلبة الصداع (25%) مع انخفاض الرغبة الجنسية (19%) واضطراب في الانتصاب (18%).

وفقاً لحجم الورم الغدي، وجدنا أن الغلبة كانت للمستويات العالية من البرولاكتين بنسبة 86% من الحالات مقابل 14% فقط من المستويات المنخفضة. أظهرت التحاليل النسيجية وجود ورم غدي ناتج عن زيادة البرولاكتين مع صبغة إيجابية للبرولاكتين. تؤكد هذه الدراسة وجود العقم لدى هؤلاء المرضى وأن الخصوبة تعود مباشرة بعد العلاج سواء بالأدوية أو جراحياً.

في الختام، هناك ضرورة لاعتماد استراتيجية تشخيص مناسبة لتحديد خصائص الأورام الحبيبية لزيادة تحسين رعاية المرضى، كما أن المتابعة الصارمة والعلاج المناسب لا يمكن فقط من السيطرة على زيادة البرولاكتين ولكن أيضاً من تحسين فرص استعادة الخصوبة.

الكلمات المفتاحية: ورم الغدة النخامية، خصوبة، انقطاع الطمث، إفراز الحليب، قلة الطمث، انخفاض الرغبة الجنسية. اضطراب الانتصاب

SOMMAIRE

Introduction	1
Chapitre I : données bibliographiques	
I.1. Epidémiologie	2
I.2. La prolactine	2
I.2.1. Sécrétion de la prolactine.....	3
I.2.2. Récepteur de la prolactine.....	4
I.3. La régulation de la synthèse et de la sécrétion de la prolactine	4
I.4. Prolactine et reproduction	5
I.4.1. Chez la femme	5
I.4.2. Chez l'homme.....	5
I.4.3. Hyperprolactémies	6
I.4.3.1. Principales causes d'hyperprolactinémie.....	7
I.4.4. Les Signe clinique du prolactinomes	8
I.4.4.1. Chez la femme	8
I.4.4.2 Chez l'homme	9
I.5. Le diagnostic de l'adénome à prolactine	9
I.5.1. Exploration morphologique	9
I.5.1.1. Le microadénome.....	9
I.5.1.2. Le macroadénome.....	10
I.5.2. Exploration biologique.....	11
I.5.3. Exploration ophtalmologique.....	11
I.6. Fertilité et prolactinome	12
I.7. Effet du prolactinome sur la grossesse.....	12
I.7.1. Pendant la grossesse.....	12
I.8. Prise en charge thérapeutique	13
I.8.1. Traitement médicale	13
I.8.2. Traitement chirurgical.....	15
I.8.2.1. Les mico adénomes.....	16
I.8.2.2. Les macro adénomes	16

I.8.3. Traitement radiothérapie	17
I.8.3.1. Radiothérapie	17
I.8.3.2. Radiochirurgie	18

Chapitre II : Matériels et méthodes

II. Matériel et méthodes	19
II.1. Type et durée d'étude	19
II.2. Population d'étude.....	19
II.2.1. Taille de l'échantillon	19
II.2.2. Critères d'inclusion.....	19
II.2.3. Critères d'exclusion.....	20
II.2.4. Etude rétrospective	20
II.2.5. Etude prospective	20
II.3. Méthodes d'études (les bilans biologique et technique histologique / ophtalmologique / radiologique)	21
II.3.1. Les bilans biologiques	21
II.3.1.2. Techniques histologiques	25
II.3.3. Analyse histopathologique	28
II.3.4. Techniques immunohistochimie.....	28
II.3.5. Etude statistique.....	30

Chapitre III : Résultats et discussion

III.1. Données épidémiologique	33
III.1.1. Selon le sexe.....	33
III.1.2. Selon l'âge de début de maladie.....	34
III.1.3. En fonction de la tranche d'âge et du sexe	35
III.1.4. Selon les signes apparents et le sexe	36
III.1.5. Selon le volume des tumeurs.....	38
III.1.6. Selon le volume des tumeurs et de sexe.....	39
III.1.7. Selon la prolactinémie	40
III.1.8. Selon la prolactinémie et le sexe	41
III.1.9. Selon l'invasion des tumeurs	41
III.1.10. Selon l'invasion des tumeurs et le volume.....	42

III.1.11. Selon la prolactinémie et le volume tumoral.....	43
III.1.12. Selon le taux de testostérone et le sexe	44
III.1.13. Selon le taux de LH et FSH par rapport au volume et sexe	45
III.1.14. Selon le taux de TSH et sexe	49
III.1.15. Selon le taux de FT4 et le sexe	51
III.1.16. Selon le taux de cortisol de 8 h et le sexe	52
III.1.17. Selon l'acuité visuelle et le sexe	53
III.1.18 Selon le traitement médical (choix de l'agoniste dopaminergique)	54
III.1.19 Selon la dose moyenne de l'agoniste dopaminergique	56
III.1.20. Selon les cas opérés	56
III.1.21. Selon la radiothérapie	57
III.1.22. Selon les antécédents personnels et familiaux	57
III.1.23. Etude anatomopathologique	59
III.1.23.1 Coloration à l'Hémalun-éosine	59
III.1.23.2. Immunohistochimie (H.I.C)	60
Conclusion	62

Références bibliographiques

Annexe

LA LISTE DES ABREVIATIONS

AC: Anticorps

ACTH: Corticostimuline

AD: Agoniste dopaminergique

Ag: Antigène

BRC: Bromocriptine

CAB: Cabergoline

CRH: La corticotropin-releasing hormone

DA: dopamine

E2: Œstradiol

FSH: Hormone Folliculo-stimulante

FT4: Thyroxine Libre

GAP: Gonadotrophin releasing hormone Associated Peptide

GH : Hormone de croissance

GnRH : Hormone de Libération des Gonadotrophines Hypophysaires

HE : d'hémalun-éosine

HPRL : Hyperprolactinémie

HTA : Hypertension artérielle

IHC : Immunohistochimie

IRM : L'imagerie par résonance magnétique

LH: Hormone Lutéinisante

PIF: prolactin inhibiting factor

PRL: Prolactin

RNP: Rapport nucléocytoplasmique

TRH: Thyrotropin releasing hormone

TSH: Thyroid-Stimulating Hormone

VIP : Vaso-Intestinal Peptide

LISTE DES FIGURES

Figure	Titre	Page
Figure 1	Structure tridimensionnelle de la prolactine.	3
Figure 2	Le rythme de sécrétion de la prolactine.	3
Figure 3	Régulation de la synthèse de la PRL .	5
Figure 4	Les mécanismes de l’hypogonadisme induit par l’hyperprolactinémie.	6
Figure 5	A : Microadénome de la glande pituitaire. Les images IRM montrent une tumeur plus petite sur l'hypophyse, un microadénome dont le diamètre est inférieur à 1 cm. B : Hhypophyse normal.	10
Figure 6	A : Macroadénome de l'hypophyse. Les images IRM montrent une tumeur plus importante sur l'hypophyse, appelée macroadénome, d'un diamètre supérieur à 1 cm. B : Hhypophyse normal.	11
Figure 7	Conduite à tenir devant une hyperprolactinémie en fonction de la taille de l’adénome et du motif de consultation.	14
Figure 8	Tableau récapitulatif des traitements donnée dans les hyperprolactémies.	15
Figure 9	L’abord transnasal transsphénoïdale endoscopique.	17
Figure 10	Principe de la radiochirurgie Gamma Knife.	18
Figure 11	Schéma met en évidence le fondement de la technique d’immunohistochimie (I.H.C).	29
Figure 12	Répartition des patients atteints de prolactinomes selon le sexe.	33
Figure 13	Répartition des patients atteints de prolactinomes selon l’âge du débute de la maladie.	34
Figure14	Répartition des adénomes hypophysaire à prolactine selon l’âge et sexe.	35
Figure 15	Répartition des patients atteints de prolactinomes selon les signes fonctionnels rapportés chez le sexe féminin.	36
Figure 16	Répartition des adénomes hypophysaire à prolactine selon les signes fonctionnels rapportés chez le sexe masculin.	37

Figure 17	Répartition des patients atteints de prolactine selon le volume des tumeurs	38
Figure 18	Répartition des patients atteints de prolactine selon le volume des tumeurs et de sexe.	39
Figure 19	Répartition des patients atteints de prolactinomes selon la prolactinémie.	40
Figure 20	Répartition des patients atteints de prolactinomes selon l'invasion des tumeurs.	41
Figure 21	Répartition des patients atteints de prolactinomes selon l'invasion des tumeurs et le volume	42
Figure 22	Répartition des patients atteints de prolactinomes selon la prolactinémie et le volume tumoral.	43
Figure 23	Répartition des patients atteints de prolactinomes selon taux testostérone et sexe.	44
Figure 24	Répartition des patients atteints de prolactinomes selon taux de LH par rapport au volume tumorale et sexe masculin.	46
Figure 25	Répartition des patients atteints de prolactinomes selon les taux de LH par rapport au volume tumorale et sexe féminin	46
Figure 26	Répartition des patients atteints de prolactinomes selon les taux de FSH par rapport au volume tumorale et sexe masculin.	48
Figure 27	Répartition des patients atteints de prolactinomes selon les taux de FSH par rapport au volume tumorale et sexe féminin.	48
Figure 28	Répartition des patients atteints de prolactinomes selon taux de TSH et le sexe.	50
Figure 29	Répartition des patients atteints de prolactinomes selon taux de FT4 et le sexe.	51
Figure 30	Répartition des patients atteints de prolactinomes selon taux de cortisol et le sexe.	52
Figure 31	Répartition des patients atteints de prolactinomes selon l'acuité visuelle et le sexe.	53
Figure 32	Répartition des patients atteints de prolactinomes selon le traitement médical.	54
Figure 33	Images IRM avant et après 24 mois sous traitement (A), (B) montrant une excellente réponse.il ne persiste qu'un petit reliquat près du sinus caverneux.	55
Figure 34	Répartition des patients atteints de prolactinomes selon le traitement chirurgical.	57
Figure 35	Histologie d'un adénome hypophysaire a prolactine avec coloration à l'hémalun éosine (grossissement X400).	59
Figure 36	Coupe immunohistochimique granulaire des cellules prolactinique d'adénome hypophysaire à prolactine avec un l'anticorps anti PRL (Grossissement X400)	61
Figure 37	Coupe immunohistochimique granulaire des cellules prolactinique d'adénome hypophysaire à prolactine avec un l'anticorps anti PRL (Grossissement X1000).	61

LISTE DES TABLEAUX

Tableau	Titre	Page
I.	Principales causes d'hyperprolactinémie	8
II.	Répartition des adénomes hypophysaire à prolactine selon la prolactinémie et le sexe	41
III.	Répartition des patients atteints de prolactinomes selon les taux testostérone et le sexe masculin	44
IV.	Répartition des patients atteints de prolactinomes selon les taux testostérone et le sexe féminin	44
V.	Répartition des patients atteints de prolactinomes selon les taux de LH par rapport au volume et sexe	45
VI.	Répartition des patients atteints de prolactinomes selon les taux de FSH par rapport au volume et sexe	47
VII.	Répartition des patients atteints de prolactinomes selon les taux TSH et le sexe masculin	49
VIII.	Répartition des patients atteints de prolactinomes selon taux TSH et le sexe féminin	49
IX.	Répartition des patients atteints de prolactinomes selon la dose moyenne de l'agoniste dopaminergique	56
X.	Répartition des patients selon leurs antécédent pathologique.	57
XI.	Unité d'immunohistochimie anticorps	Annexes
XII.	Population études	Annexe
XIII.	Les différents paramètres études	Annexe
XIV.	La corrélation	Annexe
XV.	Corrélation entre les factures pronostique	Annexe
XVI.	Répartition des patientes atteintes de prolactinome en fonction de Sexe.	Annexe
XVII.	Répartition des patientes atteintes de prolactinome en fonction des classes d'âge.	Annexe
XVIII.	Répartition des patientes atteintes de prolactinome en fonction de sexe et l'âge de début de maladie.	Annexe
XIX.	Répartition des adénomes hypophysaire a prolactine en fonction de sexe féminin et les signes fonctionnels rapporté.	Annexe
XX.	Répartition des adénomes hypophysaire a prolactine en fonction de sexe masculin et les signes fonctionnels rapporté.	Annexe

XXI.	Répartition des adénomes hypophysaire à prolactine selon le volume des tumeurs.	Annexe
XXII.	Répartition des adénomes hypophysaire à prolactine selon le volume des tumeurs et de sexe.	Annexe
XXIII.	Répartition des adénomes hypophysaire en fonction des taux de Prolactinémie.	Annexe
XXIV.	Répartition des adénomes hypophysaires à prolactine selon l'invasion des tumeurs	Annexe
XXV.	Répartition des adénomes hypophysaires à prolactine en fonction de l'invasion de la tumeur et de son volume.	Annexe
XXVI.	Répartition des adénomes hypophysaires à prolactine selon la Prolactinémie et le volume tumoral	Annexe
XXVII.	Répartition des adénomes hypophysaire à prolactine selon taux de FT4 et le sexe	Annexe
XXVIII.	Répartition des adénomes hypophysaire à prolactine selon taux de cortisol de 8 h et le sexe	Annexe
XXIX.	Répartition des adénomes hypophysaire à prolactine selon l'acuité visuelle et le sexe	Annexe
XXX.	Répartition des adénomes hypophysaire à prolactine en fonction du traitement médical (choix de l'agoniste dopaminergique)	Annexe
XXXI.	Répartition des adénomes hypophysaires à prolactine en fonction de la chirurgie (cas opéré)	Annexe

INTRODUCTION

Les adénomes hypophysaires sont des néoplasies intracrâniens bénignes qui constituent une préoccupation clinique majeure en raison d'une surproduction hormonale ou de symptômes de compression des structures adjacentes (**Vandeva, 2010**) représentent 10 % des tumeurs intracrâniennes, avec une prévalence plus élevée chez les femmes que les hommes (**hilmani, 2019**).

Les adénomes hypophysaires à prolactine représentent les plus fréquentes des tumeurs hypophysaires (environ 50% des cas) (**Ciccarelli et al., 2005**). Elles sont généralement des tumeurs bénignes qui apparaissent à la suite de l'expansion monoclonale d'une lignée cellulaire de l'adénohypophyse : les cellules lactotropes (**Molitch, 2002**). L'hyperprolactinémie, caractérisée par des taux élevés de prolactine a des taux supérieurs à 30ng/ml, est le dysfonctionnement hypothalamo-hypophysaire le plus courant (**Robert et al., 2014**). Elle peut entraîner des problèmes de reproduction chez les deux sexes, notamment l'infertilité (**Capozzi, 2015**). En effet, C'est l'une des principales causes d'infertilité d'origine endocrinienne (**Kadiri et al., 2007**) car l'hyperprolactinémie induit une infertilité en causant la disparition ou la désorganisation des pics sécrétoires des gonadotrophines, nécessaires à l'entretien d'une fonction gonadique normale (**Johnson et al., 2001**).

Dans cette étude, nous nous sommes intéressés aux répercussions des prolactinomes sur la fertilité des patients atteints de cette pathologie. Notre travail comporte deux parties ; la première vise à faire une étude bibliographique qui s'intéresse à l'étude épidémiologie des prolactinomes, les causes, leurs effets sur la fertilité humaines ainsi que les traitements préconisés. Dans la deuxième partie, nous avons développé notre étude pratique entreprise au sein du service d'endocrinologie de l'hôpital Mouhamed Dabaghine de Bab El Oued, toute en évaluant les facteurs pronostics et en déterminant les critères de mauvais pronostique par l'analyse des paramètres : sexe, âge, dosage hormonal (LH (luteinizing hormone), FSH (folliculostimulating hormone) et PRL (prolactine)), volume tumorale.

Enfin, cette étude vise à mieux comprendre les enjeux spécifiques liés à cette pathologie dans le contexte clinique algérien, en offrant des perspectives pour améliorer la prise en charge de ces patients.

Chapitre I : Rappels Bibliographique

I.1- Epidémiologie

Le prolactinome est le plus fréquent des adénomes hypophysaires. Il est étendu et invasif chez l'homme avec une prévalence plus élevée chez les femmes, il reste une entité rare et il peut constituer de véritables défis thérapeutiques (**Elmehraoui, 2020**). Leur gravité dépend de la taille tumorale (**bouazzaoui, 2018**).

Ils constituent 30 à 35% des adénomes hypophysaires et 40 à 75% des adénomes sécrétant mais ne représentent que 15% des causes d'élévation de la prolactine (**Trouillas, 2001**). Le pic d'apparition chez les femmes se situe vers 30 ans, tandis que la plupart des hommes sont diagnostiqués après 50 ans (**Fernandez A., 2010**).

Tout processus interférant avec la synthèse de la dopamine, son transport vers l'hypophyse ou son action au niveau des récepteurs lactotropes de la dopamine peut provoquer une hyperprolactinémie (**Tatiana Mancini et al., 2008**). Les adénomes hypophysaires sont répartis selon 3 critères d'après la classification Radiologique de Hardy selon le volume de l'adénome :

O < 3 mm : pico adénome

O < 10 mm : microadénome

O > 10 mm : macro adénome. (**Harzallah, 2006**).

Les macroprolactinomes sont plus fréquents que les microprolactinomes, avec des tailles tumorales moyennes allant de 21,3 à 24,7 mm (1) (**Nejmeddine, Lazar, 2020**). Les micro adénomes sont bénins et non agressifs ; ils induisent une insuffisance gonadotrophique, présentent des troubles endocriniens et ont des conséquences néfastes sur la fertilité et l'état de santé général (**Delemer, 2009**). Environ 40 % des femmes atteintes d'un microprolactinomes ou d'un macroprolactinomes de taille intermédiaire peuvent être en rémission prolongée après une ou plusieurs grossesses (**Maiter, 2016**).

I.2- La prolactine

La prolactine est une hormone peptidique constituée de 199 acides aminés, correspondant à un poids moléculaire de 23 kDa, principalement synthétisée et sécrétée par les cellules lactotropes qui représentent environ 20 % de la population cellulaire antéhypophysaire (**Binart, 2020 ; Galand-Portier et Touraine, 2001 ; Freeman et al., 2000**).

Cette hormone est stockée dans des granules sécrétoires et sécrétée dans la circulation sanguine général afin d'atteindre les organes cibles (**Everite, 2001**).

La prolactine a une structure tridimensionnelle constituée de 4 hélices alpha antiparallèles (**Keeler et al., 2003**). Cette dernière est similaire à celle de l'hormone de croissance et de l'érythropoïétine. Elles font parties de la superfamille des cytokines hématopoïétiques (**Horseman ND et al., 1994**) (voir figure 1).

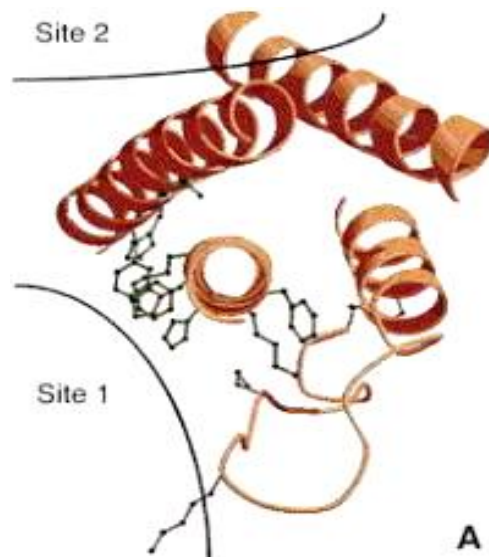


Figure 1 : Structure tridimensionnelle de la prolactine (Touraine et Goffin, 2005).

I.2.1 Sécrétion de la prolactine

La sécrétion de la PRL est pulsatile d'environ 14 pics de sécrétion par 24 heures, chaque pic dure 67 à 76 minutes. Elle suit un rythme circadien dont l'amplitude au cours de la journée est comprise entre 4 et 17 ng/ml. Entre 23h et 3h, la concentration de la PRL atteint le nadir, elle s'élève au cours du sommeil (30min à 1 h après l'endormissement) pour atteindre l'acrophase entre 4h et 10h. Il existe également plusieurs conditions physiologiques associées à une sécrétion augmentée de la prolactine (Binart, 2017) (voir figure 2).

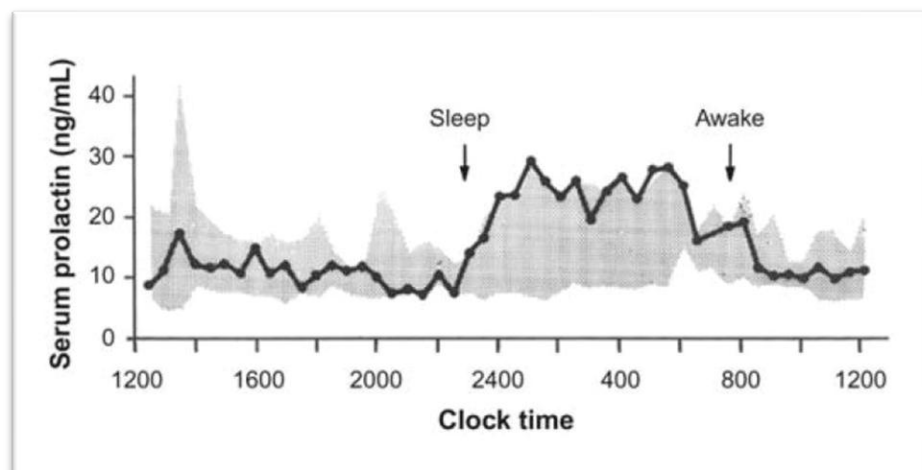


Figure 2 : Le rythme de sécrétion de la prolactine (Binart, 2017).

I.2.2- Récepteur de la prolactine

La prolactine exerce son action en s'attachant aux récepteurs à PRL présents sur la membrane extracellulaire du tissu cible. Le PRLR comprend une zone extracellulaire de 210 acides aminés qui se fixe à l'hormone, une région transmembranaire de 24 acides aminés, ainsi qu'une zone cytoplasmique de 364 acides aminés qui joue un rôle dans la transmission du signal hormonal (**Gillam et Molitch, 2011**).

I.3- La régulation de la synthèse de la prolactine

Plusieurs facteurs influencent la biosynthèse et la sécrétion de prolactine, notamment les origines hypothalamiques et périphériques (**Touraine, 2007**).

I.3.1- Contrôle Hypothalamique

I.3.1.1- Facteurs Inhibiteurs

- La dopamine : C'est le principal inhibiteur de la sécrétion de PRL ;
- Le GABA (acide gamma-aminobutyrique) ;
- La somatostatine ;
- Le GAP (GnRH-associated peptide).

I.3.1.2- Facteurs Stimulateurs

- La TRH (thyrotropin-releasing hormone).
- Le VIP (vasoactive intestinal peptide).
- La sérotonine.
- L'angiotensine.

I.3.1.3- Régulations Périphériques :

Stimulation par la progestérone, la testostérone, les hormones thyroïdiennes et les glucocorticoïdes.

Un déséquilibre dans les niveaux de prolactine peut entraîner divers problèmes de santé, tels que l'infertilité, la galactorrhée (écoulement de lait en dehors de la grossesse) et des troubles menstruels (voir figure 3).

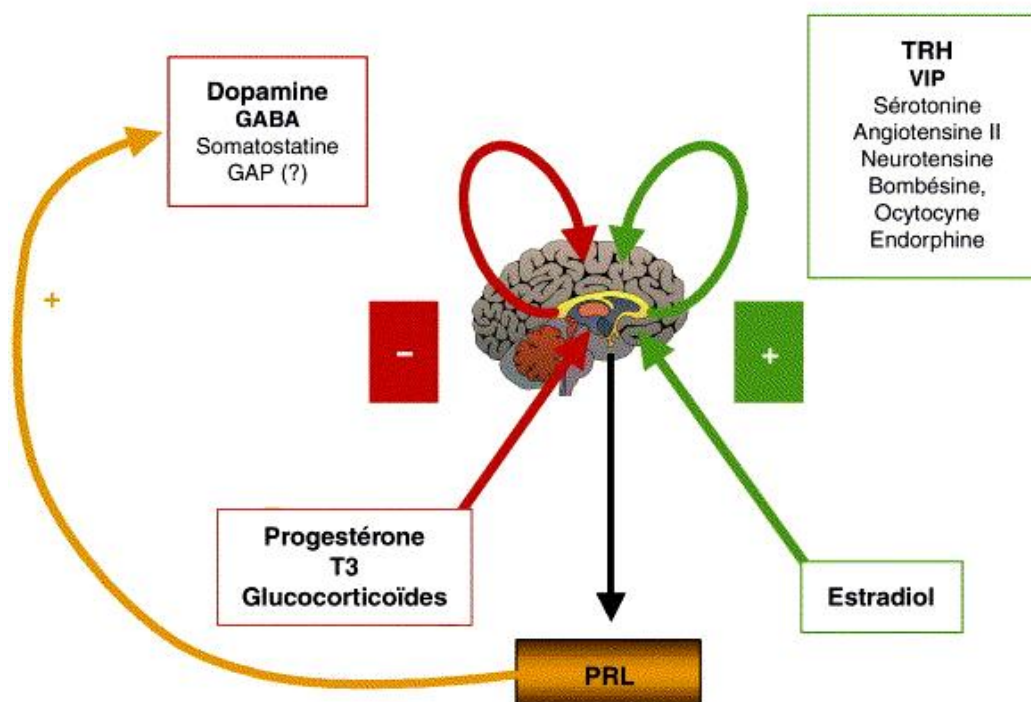


Figure 3 : Régulation de la synthèse de la PRL (Touraine, 2005)

I.4- Prolactine et reproduction

I.4.1- Chez la femme

La prolactine joue un rôle dans les trois étapes de la lactation :

Mammogénèse : Au cours de la grossesse, la PRL a un effet de stimulation mammaire. Son niveau augmente sous l'influence des œstrogènes et favorise la croissance de la glande mammaire en vue de l'allaitement.

Lactogénèse : Suite à l'accouchement, les niveaux d'œstradiol et de progestérone diminuent, ce qui favorise la levée de l'inhibition de la sécrétion lactée.

Galactopoïèse : les niveaux fondamentaux de la prolactine sont généralement normaux dès la deuxième ou troisième semaine. Cependant, l'acte d'allaiter provoque des pics de sécrétion de prolactine qui vont perdurer tout au long du processus d'allaitement afin de soutenir la lactation. (Smith, 1980))

I.4.2- Chez l'homme :

Chez l'homme, la prolactine joue un rôle dans :

La stéroïdogénèse : via la régulation de l'activité des enzymes impliquées dans la production d'androgènes.

La spermatogénèse : la prolactine joue un rôle de soutien dans le processus de spermatogénèse, influençant ainsi la fertilité du sperme.

Concernant la prostate : un effet trophique sur la prostate et les vésicules séminales, probablement en synergie avec les androgènes. (Sanketa Raut, 2019)

I.4.3- Hyperprolactinémie

L'hyperprolactinémie est un trouble endocrinien courant affectant l'axe hypothalamo-hypophysaire, avec diverses étiologies (**Loukili, 2020**). Ce définit par une élévation de la concentration plasmatique de prolactine au-delà de la limite supérieure des valeurs mesurées dans la population normale, celles-ci variant, selon les méthodes utilisées, de 15 à 25 ng/ml (**Sonigo, 2012**).

L'adénome hypophysaire à prolactine (PRL) est la première cause d'hyperprolactinémie, cependant, il existe d'autres étiologies telles que l'hypothyroïdie, la macroprolactinémie ou encore la prise de certains médicaments (**Brue, 2007**). En effet, l'hyperprolactinémie, en dehors de la grossesse, la post partum et l'allaitement, provoque une galactorrhée mais surtout des troubles des règles et/ou une infertilité (**egora, 2022**) (voir figure 4).

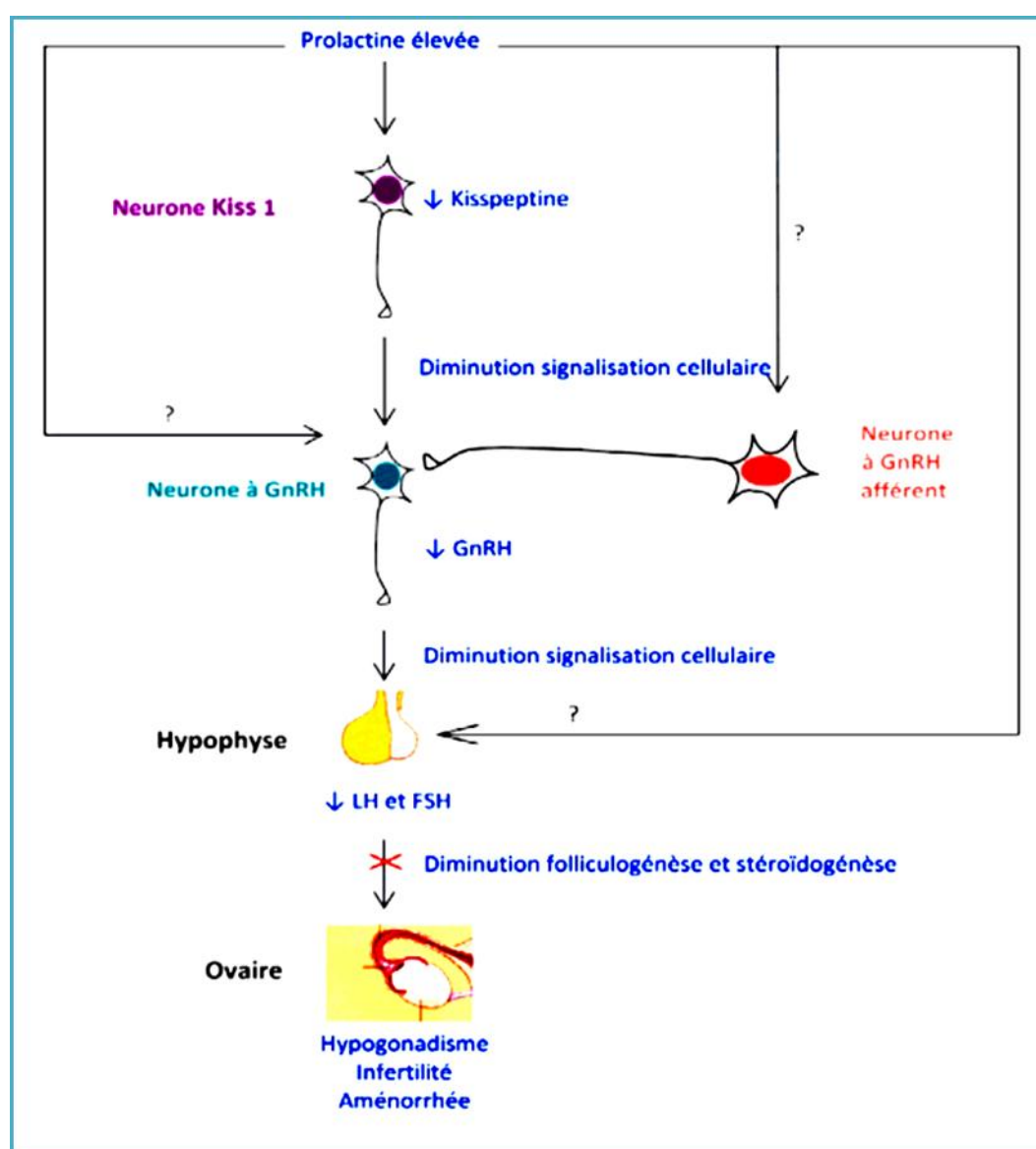


Figure 4 : Les mécanismes de l'hypogonadisme induit par l'hyperprolactinémie (**Paepegaey, Veron, Wimmer, 2016**)

I.4.3.1- Principales causes d'hyperprolactinémie**Tableau I : Principales causes d'hyperprolactinémies**

<u>Situation</u>	<u>Exemple</u>
Physiologique	•hyperglycémie •stimulation mamelonnaire chez la femme •Rapport sexuels •stress •sommeil
Trouble hypothalamique	•traumatisme crânien •tumeurs hypothalamiques •Galactorrhée idiopathique •sarcoïdose, tuberculose, histiocytose à cellules de Langerhans •post encéphalite
Maladie hypophysaires	•syndrome de la selle thoracique vide •syndrome de section de la tige pituitaire par compression tumorale
Autre anomalies endocriniens	•acromégalie •maladie de Cushing •hypothyroïdie primaire
Neurogène	• lésion de la paroi thoracique •zona (herpes zoster) •tumeurs

Pharmacologique	•antihypertenseurs : alphas-méthylodopa, aténolol, clonidine, libéralo, vérapamil, antagonistes H₂ •contraceptifs oraux et œstrogènes •opiacés, psychotropes • antidépresseurs, thyrotropine-releasing hormone
-----------------	--

(Yen et Jaffe, 1978)

I.4.4- Les Signes cliniques du prolactinome

La sensibilité à l'hyperprolactinémie et les symptômes qu'ils développent varient considérablement d'un individu à l'autre (Wieck A., 2003). Les manifestations cliniques de l'hyperprolactinémie concernent principalement le système reproducteur.

Les patients peuvent également présenter d'autres signes et symptômes en fonction de l'étiologie de l'excès de PRL (par exemple, effets de masse, en cas de tumeur hypophysaire (maux de tête, troubles visuels, hypopituitarisme) (So, F, AR, & DI, 2011). Les manifestations cliniques peuvent être diverses, les symptômes endocriniens étant la présentation la plus courante (57 %), suivis des effets de pression tumorale (28 %) (Pullan, 1997).

I.4.4.1- Les Signes cliniques du prolactinome chez la femme

L'hyperprolactinémie supprime la GnRH (via la réduction de la kisséptine dans les neurones arqués et périventriculaires hypothalamiques), ce qui entraîne une diminution de l'amplitude et de la fréquence de l'impulsion de LH. Elle diminue également la production ovarienne d'œstrogènes et de progestérone (Vilar, et al., 2018).

Celles-ci entraînent des irrégularités menstruelles (aménorrhée ou oligoménorrhée), une infertilité, une diminution de la libido et une galactorrhée. La galactorrhée (spontanée ou provoquée) est une manifestation fréquente chez les femmes préménopausées (jusqu'à 90 %), mais survient moins souvent chez les femmes postménopausées, car les glandes mammaires ne sont pas préparées à l'œstrogène et à la progestérone (Kleinberg, Noel, & Frantz, 1977).

Les prolactinomes sont rares chez les femmes ménopausées, mais ont tendance à être importants et invasifs au moment du diagnostic (Khamal, 2020).

I.4.4.2- Les Signe clinique du prolactinome chez l'homme

L'hyperprolactinémie chez l'homme est associée à divers dysfonctionnements reproductifs et sexuels, notamment l'infertilité, la dysfonction érectile, une baisse de testostérone et une diminution de la libido (**Hermanns, 1981**), provoque un hypogonadisme hypogonadotrope (**Serri, Chik, & Ezzat, 2003**) et une altération de la spermatogenèse. Une gynécomastie (secondaire à l'hypogonadisme) et une galactorrhée sont rares (**Rosa, et al., 2003**). Une anémie, une diminution de l'énergie et de la masse musculaire peuvent également être présentes comme manifestations secondaires de l'hypogonadisme (**Tirosh, C. Benbassat, A. Lifshitz, & I. Shimon, 2015**).

L'hyperprolactinémie est un facteur important de dysfonction sexuelle masculine, touchant 8,1 % des hommes présentant des troubles sexuels (**Schwartz et al., 1982**). Elle peut entraîner une impuissance dans 80 % des cas, une diminution du désir sexuel et des difficultés d'orgasme (**Buvat, 1982**).

Les mécanismes impliquent une suppression de la testostérone, une conversion réduite en dihydrotestostérone et de possibles effets directs sur les neurotransmetteurs (**Buvat, 1982**).

Une hyperprolactinémie sévère (> 35 ng/mL) est souvent associée à des tumeurs hypophysaires et altère la fonction sexuelle par des effets de masse et une suppression des gonadotrophines (**Maggi et al., 2013**). Cependant, la dysfonction érectile ne peut pas être entièrement expliquée par la seule diminution de la testostérone, car certains patients retrouvent leur puissance avant la normalisation de la testostérone pendant le traitement (**Buvat et al., 1985**). Bien que le rôle de l'hyperprolactinémie dans le dysfonctionnement sexuel soit bien établi, les impacts d'autres hormones comme les hormones thyroïdiennes, l'hormone de croissance et les androgènes surrénaux sur la fonction sexuelle masculine nécessitent des recherches plus approfondies (**Maggi et al., 2013**).

I.5- Le diagnostic de l'adénome à prolactine

I.5.1- Exploration morphologique

Le scanner en préopératoire permet l'analyse de l'anatomie des fosses nasales. L'IRM définit la taille de l'adénome, l'existence d'expansions extra-sellaires, la nature kystique ou hémorragique, le caractère invasif de l'adénome ; En pratique clinique, elle est généralement pratiquée très tôt, suite à la découverte d'une augmentation des concentrations plasmatiques de PRL (**Cortet-Rudelli, 2007**).

I.5.1.1- Le microadénome

Les microadénomes posent souvent un problème de sécrétion hormonale (Acromégalie, Prolactinome) (**Briet, 2023**) se présentaient sous la forme de petites lésions hypophysaires, moins de 1 centimètre (**Andzouana Nestor et al, 2021**). Un microadénome peut apparaître au scanner comme une zone arrondie et subtile, présentant un rehaussement tardif et souvent réduit par rapport à l'hypophyse normale. Cependant, en raison

de sa sensibilité limitée, notamment pour les lésions de petite taille.

L'IRM avec injection de produit de contraste (Gadolinium) est cruciale pour la détection et la caractérisation des microadénomes. Une lésion arrondie ou ovoïde, bien délimitée, au sein de la glande pituitaire (voir figure 5).

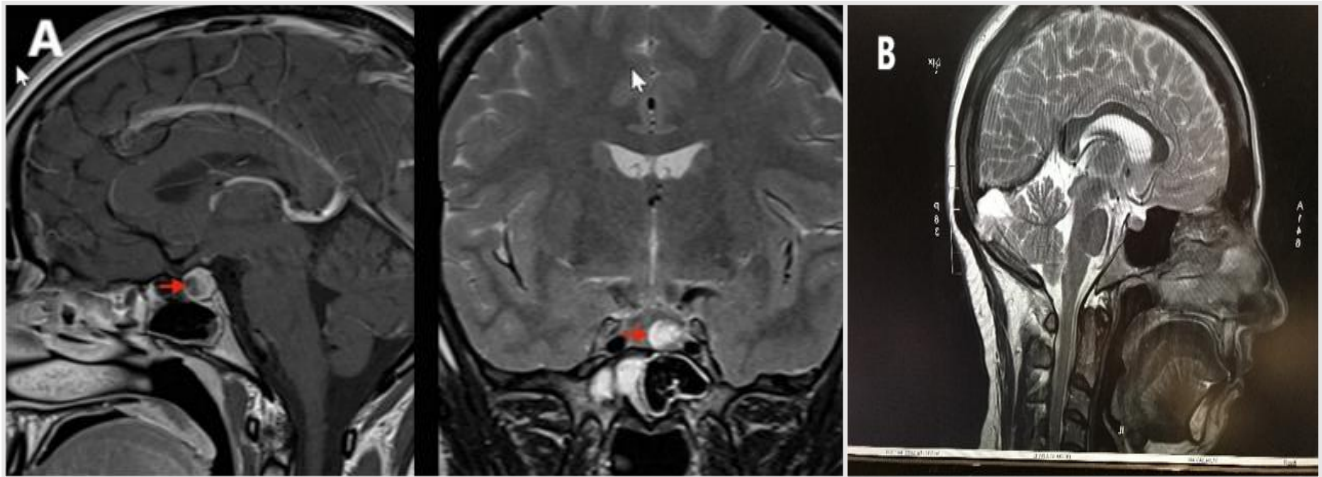


Figure 5 : A : Microadénome de la glande pituitaire. Les images IRM montrent une tumeur plus petite sur l'hypophyse, un microadénome dont le diamètre est inférieur à 1 cm B : Hypophyse normal.(Ciric, Mikhael, 1983) .

I.5.1.2- Le macroadénome

Les tumeurs de l'homme sont des macroadénomes, non en raison de leur révélation tardive mais de leurs caractères plus agressifs qui peut faire un dysfonctionnement hormonal comme adénome à GH ; adénome à ACTH (Ayuk J, 2004). Le macroadénomes hypophysaires posent plus de 1 centimètre (Briet, 2023).

Les macroadénomes à PRL apparaissent généralement hypo ou iso-intenses au reste du parenchyme cérébral en signal T1 avant injection, hyper ou iso-intenses en signal T2 par rapport au reste du parenchyme cérébral et sont généralement réhaussés après injection de gadolinium¹⁶. Les séquences T2 peuvent aider à reconnaître une hémorragie hypophysaire ou un composant kystique. Le scanner cérébral en fenêtres osseuses peut être demandé pour apporter un complément d'information sur l'atteinte osseuse de la loge hypophysaire, afin de ne pas méconnaître une brèche de la base du crâne (Varlamov EV, 2020) (voir figure6)

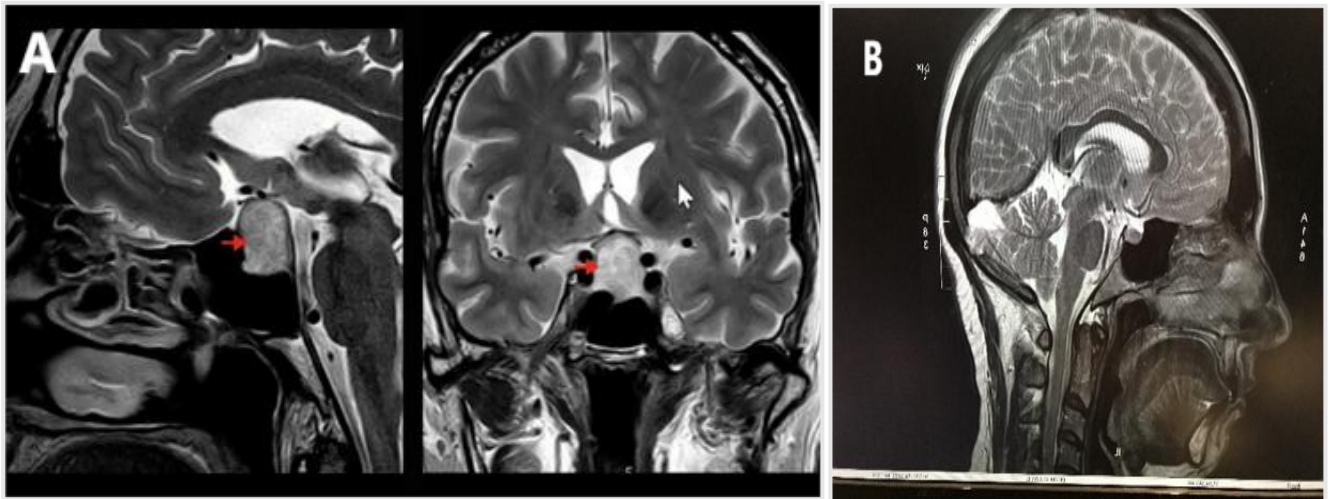


Figure 6 : A : Macroadénome de l'hypophyse. Les images IRM montrent une tumeur plus importante sur l'hypophyse, appelée macroadénome, d'un diamètre supérieur à 1 cm. B : hypophyse normal .(Ciric, Mikhael, 1983) .

I.5.2- Exploration biologique

Le diagnostic et le suivi des prolactinomes nécessitent une exploration biologique des fonctions hypophysaires afin d'identifier d'éventuels déséquilibres hormonaux (excès ou déficits). Cette investigation comprend :

- La mesure des taux hormonaux de base : prolactine (PRL), hormone de croissance (GH), FSH, LH et ACTH.
- Des tests dynamiques : stimulation par TRH, GnRH et CRH, et inhibition par Parlodel (pour la PRL) et dexaméthasone (pour le cortisol).

Les patients atteints de prolactinomes présentent généralement des taux basaux de prolactine plus élevés ($> 150 \mu\text{g/L}$) (Jeske, 1979).

Les taux de prolactine peuvent guider le diagnostic, avec des taux plus élevés ($> 200 \text{ ng/ml}$) fortement associés aux macroprolactinomes, tandis que des taux plus faibles ($< 100 \text{ ng/ml}$) peuvent indiquer des microprolactinomes ou des causes non tumorales (Azim et al., 2021).

I.5.3- Exploration ophtalmologique

Sur le plan visuel, Rapport de cas d'un adénome hypophysaire révélé par une neuropathie optique, conduisant au syndrome d'aménorrhée-galactorrhée (Ricardo Mendes, 2022).

Les manifestations ophtalmiques des prolactinomes comprennent une neuropathie optique qui peuvent entraîner des complications oculaires telles que la perte de vision et les défauts du champ visuel et d'autres anomalies oculaires. On distingue des anomalies organiques et fonctionnelles.

Le retentissement ophtalmologique des adénomes hypophysaire reste l'un des plus importantes complications à gérer vu le pronostic fonctionnel qu'il engage, d'où l'intérêt d'un diagnostic précoce, afin d'orienter la prise en charge. **(Lahmamssi, 2021)**.

I.6- Fertilité et prolactinome

L'hyperprolactinémie est responsable d'infertilité féminine par inhibition de la sécrétion pulsatile de la Gonadotropin-Releasing Hormone (GnRH). Elle entraîne une altération du rétrocontrôle positif de l'estradiol sur la sécrétion de gonadotrophine ainsi qu'une inhibition de production de progestérone par les cellules de la granulosa **(Fatfouta, 2013)**, mais la fertilité peut être restaurée grâce à un traitement visant à réduire les niveaux de prolactine **(Ionescu, 2001)**.

I.7- Effet du prolactinome sur la grossesse

Les niveaux de prolactine augmentent naturellement pour préparer le corps à l'allaitement. Dans notre cas, L'hyperprolactinémie inhibe la sécrétion pulsatile de la GnRH et la production de progestérone par la granulosa. La normalisation du taux de prolactine par agoniste dopaminergique restaure l'ovulation dans 90% des cas permettant une grossesse. Pendant la grossesse, le volume des cellules lactotropes de l'hypophyse triple de volume sous l'influence probable des œstrogènes. Cet effet stimulant de l'hyperestrogénie gravidique peut entraîner un élargissement tumoral sur un adénome préexistant **(Borys, 2023)**.

I.7.1- Pendant la grossesse

Pour les micro adénomes (tumeurs de moins de 1 cm), le risque d'évolution du est faible, estimé entre 0,9 et 6% nécessitant une simple surveillance, essentiellement clinique avec en cas de céphalées ou troubles visuels réalisation d'un champ visuel et IRM. S'il y a une évolution volumétrique, la bromocriptine pourra être reprise. L'allaitement est possible en l'absence de traitement par agoniste dopaminergique.

Pour les macro adénomes ou en cas de symptômes une augmentation de volume pendant la grossesse est observée dans 15 à 30 % des cas, le traitement peut être continué à la dose minimale efficace. La cabergoline est généralement préférée en raison de son profil de sécurité pendant la grossesse avec une surveillance tous les 2 à 3 mois du champ visuel et IRM à partir du 2^e trimestre.

Pour l'embryon, Des études ont Il a été démontré que l'utilisation de ces médicaments au début de la grossesse n'augmente pas significativement le risque la fausse grossesse, anomalies congénitales pour le fœtus ou le risque de fausse grossesse.

Finalement, environ 5 % des patientes présentant un prolactinome et ayant eu une grossesse retrouvent spontanément des cycles réguliers après celle-ci, par un mécanisme mal compris. Il ne faut donc pas reprendre automatiquement un traitement dopaminergique après l'accouchement. **(Soussou, 2016)**

I.8- Prise en charge thérapeutique

Les objectifs thérapeutiques à considérer sont de deux ordres :

- la restauration de la fertilité, la normalisation des taux plasmatiques de PRL et la restauration des autres lignées hypophysaires ;
- la réduction du volume tumoral et/ou la décompression éventuelle des structures neurologiques adjacentes

(Laurent Vroonen Adrian Daly, 2013).

I.8.1- Traitement médical

Depuis le milieu des années 80, les agonistes dopaminergiques sont devenus le traitement de première intention des prolactinomes. Ils sont habituellement bien tolérés et s'avèrent efficaces dans le contrôle biologique et tumoral dans la plupart des cas **(Colao, 2009)**. Il repose essentiellement sur des molécules appartenant à la classe des agonistes dopaminergiques.

Le but est de :

- traiter l'hyperprolactinémie et supprimer la galactorrhée ;
- diminuer le volume tumoral ;
- rétablir l'ovulation ;
- éviter les troubles dus à l'hypogonadisme prolongé et notamment l'ostéoporose.

En cas de macro adénome, le but est également de prévenir les complications neurologiques incluant les céphalées et les syndromes de compression du nerf crânien **(Delemer B. , 2009)**

En général, les microprolactinomes traités médicalement ont un taux de rémission complète (disparition de l'adénome et normalisation de la PRL) relativement élevé de l'ordre de 90 % après un traitement prolongé. Il a été montré que les macroadénomes invasifs sont moins sensibles aux DA (**Delgrange E, 2014**) (voir figure 7).

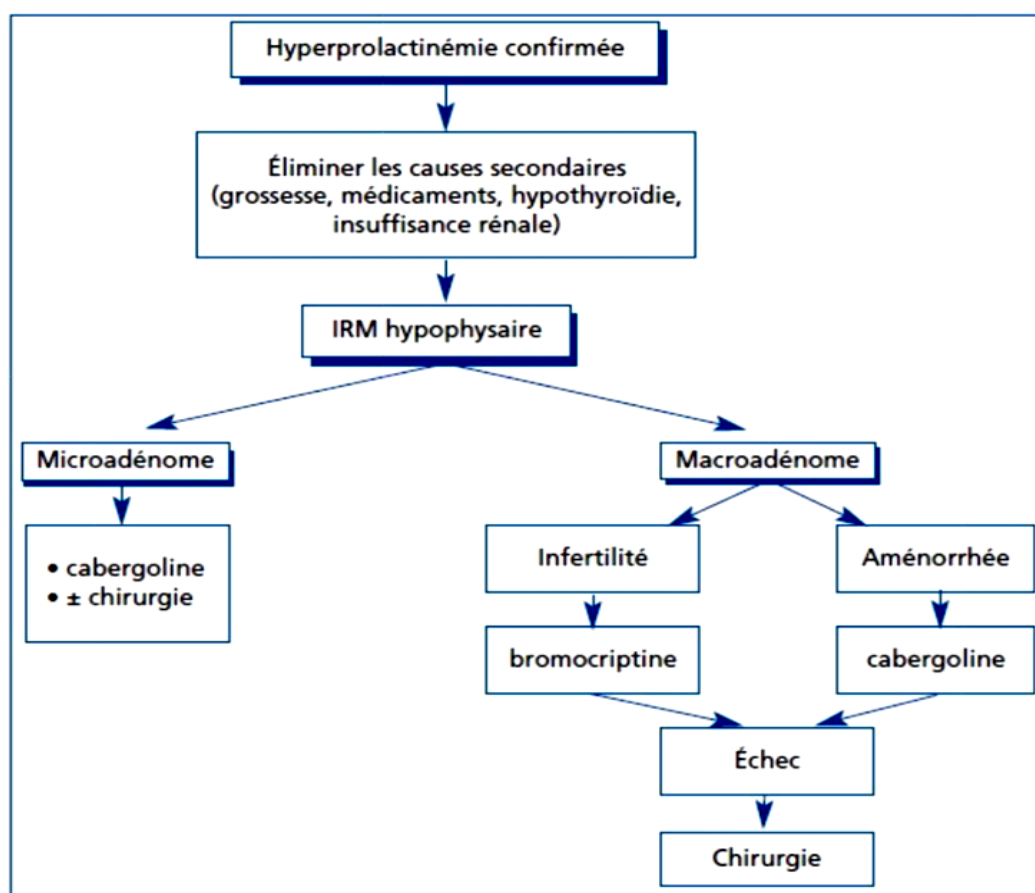


Figure 7 : Conduite à tenir devant une hyperprolactinémie en fonction de la taille de l'adénome et du motif de consultation (**Bachelot et al., 2005**).

- **La cabergoline** (Dostinex ®ou Sostilar) est un puissant agoniste des récepteurs de la dopamine avec une sélectivité élevée pour les récepteurs D2 ; est un dérivé de l'ergotine ayant une activité inhibitrice puissante, sélective et durable sur la sécrétion de prolactine (PRL) agissant sur les récepteurs de la dopamine présents dans les lactotrophes hypophysaires (**Colao A., 2000**) ,Sa demi-vie est longue Son utilisation permet une normalisation des taux de prolactine dans 75 à 90% des cas, une diminution du volume tumoral dans 67 à 92% des adénomes et un retour des règles chez plus de 80% des femmes en aménorrhée (**Colao A, 2004**).
- **La bromocriptine** (Parlodel®) un agoniste des récepteurs de la dopamine, a diverses applications en médecine. Initialement utilisé pour l'hyperprolactinémie, la bromocriptine est extrêmement efficace pour

supprimer la sécrétion de prolactine quelle qu'en soit la cause, pour restaurer la fonction gonadique et la fertilité et pour diminuer la taille des tumeurs hypophysaires sécrétant de la prolactine (**Vance, 1984**).

- **Quinagolide** (Norprolac®) est un agoniste dopaminergique D2 sélectif. Le quinagolide, non lié à l'ergot, est un traitement efficace de l'hyperprolactinémie et des macro prolactinomes. Il normalise les niveaux de prolactine chez environ 60 % des patients et réduit la taille de la tumeur dans 58 à 69 % des cas, est un puissant inhibiteur de la sécrétion de prolactine, Excepté son effet inhibiteur sur la sécrétion d'hormone de croissance, ne réduit pas la sécrétion des autres hormones antéhypophysaires. Un traitement prolongé, il peut réduire la taille ou limiter l'expansion des adénomes à prolactine. (**Tabarin, 1997**)
- **Pergolide** Introduit sur le marché en 1989, Le pergolide, un agoniste de la dopamine qui stimule à la fois les récepteurs D1 et D2, a montré son efficacité dans le traitement de la maladie de Parkinson (MP) précoce et avancée (**Bonuccelli, 2002**). Il a démontré une efficacité supérieure à celle de la bromocriptine pour améliorer les activités de la vie quotidienne (**Pezzoli, 1995**)

Caractéristiques	Bromocriptine	Quinagolide	Cabergoline
Dose	2,5 et 10 mg	75 et 150 µg	0,5 mg
Posologie	2 à 3 cp./j	1 cp./j	1 à 2 cps/semaine
Efficacité	+++	+++	+++
Tolérance	Moyenne	Moyenne	Bonne
Prix (2005)	19,52 €/mois (2 cps./j)	30,93 €/mois (1 cp. 75 µg/j)	42,81 €/mois (2 cps./sem)
Avantages	Recul Prix	1 prise/j	Tolérance Acceptabilité
Inconvénients	Mauvaise tolérance Contrainte	Prix	Prix

Figure 8 : Tableau récapitulatif des traitements donnée dans les hyperprolactémies (**Bachelot, 2005**)

I.8.2- Traitement chirurgical

L'efficacité des agonistes dopaminergiques pour contrôler l'hypersécrétion de prolactine et réduire la masse tumorale dans la grande majorité des cas, ne justifie pas le recours à la chirurgie en première intention. Il n'est pas démontré que le traitement dopaminergique puisse influencer la qualité du geste chirurgical ultérieur. Cependant, la réduction ou la nécrose d'un adénome sous traitement médical peut rendre la visualisation de l'adénome et de ses limites par imagerie, moins précise.

Il est donc préférable d'avoir une discussion multidisciplinaire avant la mise en route du traitement. Le geste chirurgical peut être indiqué dans des circonstances qui varient selon s'il s'agit d'un micro adénome ou d'un macro adénome.

I.8.2.1- Les micro adénomes

Dans le cas d'un micro adénome, les indications à la chirurgie sont les suivantes :

- La résistance rare (5 à 10%) ou la réponse partielle avec prolactinémie non normalisée malgré des doses élevées d'agonistes et persistance d'une infertilité, de règles irrégulières ou d'aménorrhée.
- L'intolérance persistante ou gênante aux agonistes dopaminergiques.
- Le choix du patient avec refus d'un traitement au long cours, désir de grossesse rapproché, anxiété que peut engendrer la présence d'une tumeur ou l'incertitude de l'évolution pendant la grossesse
- Les micro adénomes pluri-sécrétants (PRL et GH par exemple) (**Testa, 1998**).

I.8.2.2- Les macro adénomes

Le recours à la chirurgie en cas de macro adénomes est préféré suite aux indications suivantes :

- Résistance au traitement (10% des cas) et/ou augmentation de la prolactinémie. Le traitement médical est repris après réduction tumorale et décompression.
- Rhinorrhée traduisant une fuite de liquide céphalorachidien à travers une brèche méningée, révélée par la fonte tumorale de l'adénome sous traitement médical.
- Doute diagnostique notamment en cas de dissociation entre le volume tumoral et la prolactinémie et/ou de réponse partielle au traitement dopaminergique d'épreuve.

Dans ce cas l'efficacité du traitement dopaminergique ne doit pas être évaluée sur la réponse prolactinique mais sur la réponse tumorale.

Les prolactinomes sont donc généralement opérés par voie transsphénoïdale (ou rhinoseptale) utilisant un abord trans-narinaire ou sous-labiale. Cette technique est utilisée même en cas d'extension suprasellaire importante ou d'invasion intracaverneuse (**Brue, 2007**).

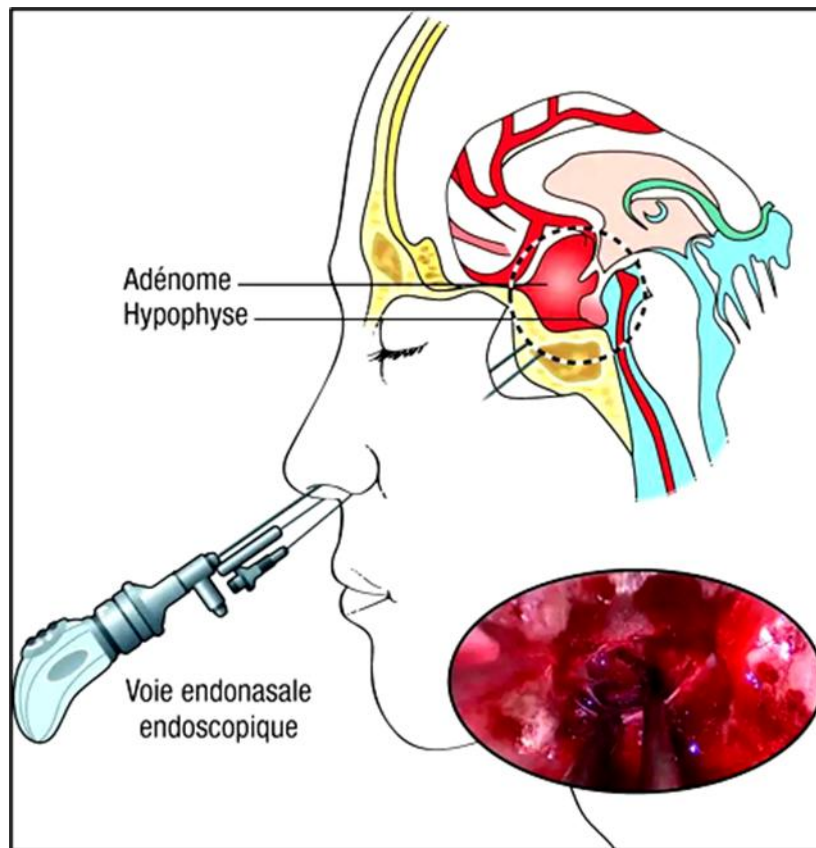


Figure 9 : L'abord transnasal transsphénoïdale endoscopique (**Mamelak, 2022**)

I.8.2.3- Traitement radiothérapie

a- Radiothérapie

La radiothérapie est réservée aux prolactinomes malins ainsi qu'aux personnes montrant une résistance aux traitements médicamenteux et n'étant pas candidates pour une chirurgie (**Ježková J, 2009**) ; la plus couramment utilisée étant la radiochirurgie par Gamma-Knife (**Ježková J, 2019**).

Son efficacité est différée tant en termes de contrôle du volume tumoral que de contrôle hormonal, la radiothérapie ne s'adresse donc pas aux patients présentant une atteinte visuelle qui nécessite une décompression rapide des voies visuelles. De même, la nécessité d'obtenir un contrôle hormonal rapide limite son utilisation. La plupart des patients irradiés ne normalisent pas leur PRL et les DA doivent être poursuivis (**Maiter D, 2014**) L'hypopituitarisme est l'effet secondaire le plus fréquent de la radiothérapie et peut survenir même à long terme.

Dans la radiothérapie on distingue deux principes la radiothérapie conventionnelle, fractionnée, fondée sur la sélectivité biologique et la radiochirurgie, délivrée en une dose, fondée sur la sélectivité anatomique, indiqué de préférence dans les tumeurs de faible volume à distance suffisante du chiasma (**Moraes AB, 2013**)

b- Radiochirurgie

La radiochirurgie est une procédure neurochirurgicale où des faisceaux étroits de rayonnement ionisants, délivrés en une session unique, sont utilisés pour détruire ou modifier l'activité biologique d'une cible prédéfinie, avec une précision stéréotaxique, sans craniotomie et avec un risque minimisé de dommage pour les structures nerveuses saines adjacentes à la cible. Son principe est fondé sur la sélectivité anatomique. En effet la cible tumorale se retrouve avec une précision stéréotaxique au point de croisement de multiples faisceaux de rayon ionisants appelé isocentre. Une énergie totale très élevée atteint alors la tumeur en épargnant théoriquement les régions adjacentes.

Les taux de rémission après la radiochirurgie par Gamma Knife vont de 15 à 100% pour les prolactinomes (Delemer B. , 2009) (voir figure 10).

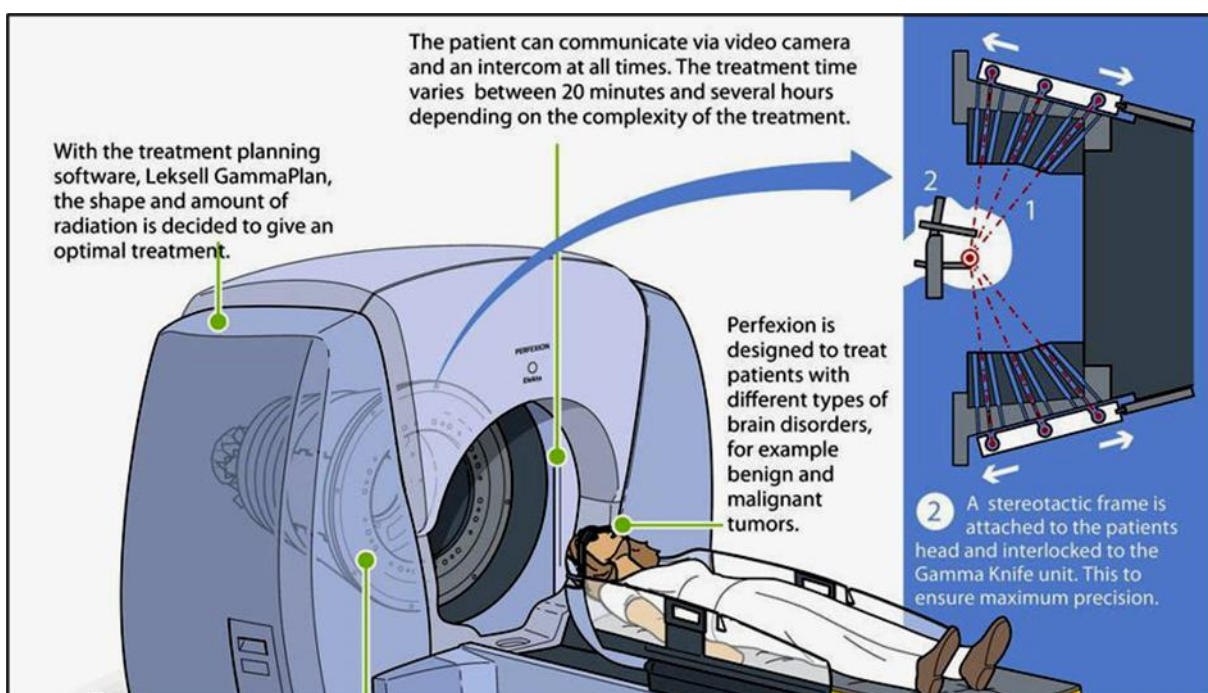


Figure 10 : principe de la radiochirurgie Gamma Knife (Mamelak, 2022)

Chapitre II : Matériel et Méthodes

II.1- Type et durée d'étude

Notre étude portant sur l'impact des prolactinomes sur la fertilité comprend deux parties :

- Une étude rétrospective, de 24 ans allant de mars 2001 jusqu'à février 2025 ; et prospective visant à examiner les aspects épidémiologiques, diagnostiques, thérapeutiques et évolutifs des adénomes hypophysaires sécrétant de la prolactine.

- Notre recherche a porté sur les dosages hormonaux (PRL, FSH, LH et Œstradiol, testostérone) des patients atteints de cette pathologie suivis au niveau du service d'endocrinologie du CHU de Bab El-Oued. Aussi, une étude anatomopathologie de prolactinomes d'un patient suivi dans le service anatomopathologie de l'hôpital CHU Bab El-Oued.

II.2- Population d'étude

L'étude a porté sur des patients atteints de prolactinome, suivis au sein du service d'endocrinologie de l'hôpital « Mohamed Lamine Debaghine » de Bab EL-Oued.

II.2.1- Taille de l'échantillon

Dans notre étude, nous avons dénombré 50 patients souffrant de l'adénome à prolactine.

La collecte et l'analyse des données ont été réalisées durant notre stage clinique, effectué entre 15 avril et 12 juin 2025 au sein du service d'endocrinologie.

La répartition des patients est la suivante : 22 hommes et 28 femmes

II.2.2- Critères d'inclusion

Ont été inclus dans cette étude :

-Les patients ayant reçu un diagnostic confirmé de prolactinome, sur la base d'une IRM hypophysaire et l'hyperprolactinémie.

-Les personnes âgées entre 15 et 45 ans, soit en période d'activité reproductive.

-Les patients avec des dossiers médicaux complets et exploitables sur divers aspects cliniques, paracliniques, thérapeutiques et évolutifs comportant notamment :

- Un bilan hormonal exhaustif (prolactine, LH, FSH testostérone chez les hommes, TSH, FT4 et cortisol de 8h)
- Un examen ophtalmologique
- IRM

-Les femmes non ménopausées.

II.2.3- Critères d'exclusion

Les critères d'exclusion étaient les suivantes :

- Les patients non atteints de prolactinome
- Les patients avec des dossiers incomplets ou inexploitable, en raison de l'absence d'éléments clés (IRM, bilans hormonaux, données cliniques et ophtalmologique)
- Les patients perdus de vue au cours du suivi.
- Les patients pour qui l'hyperprolactinémie n'est pas due à un adénome hypophysaire sécrétant (hyperprolactinémie de déconnexion, kyste de la poche de RATHKE, etc.)
- Les femmes en ménopause
- Les patients présentant un adénome hypophysaire mixtes sécrétant la prolactine associée à une ou plusieurs autres hormones hypophysaire (GH, ACTH, etc.).

II.2.4- Etude rétrospective

L'étude rétrospective, réalisée sur les dossiers de tous les malades hospitalisés au sein du service d'endocrinologie, est basée sur les données recueillies sur dossiers du bilan hormonal hypophysaire (préopératoire et poste opératoire s'il y a chirurgie) complet avec, dosage de LH, FSH, Œstradiol, testostérone et principalement la prolactinémie (PRL).

De plus, un bilan radiologique avec une IRM hypophysaire a été effectué afin de déterminer le volume tumoral et l'envahissement

II.2.5- Etude prospective

Pour l'étude prospective, nous avons procédé à un interrogatoire qui a permis de préciser pour chaque patient :

- L'identité et le ou les motifs de consultation ou d'hospitalisation ;
- Les signes fonctionnels tels que céphalées, aménorrhée, galactorrhée, stérilité secondaire, infertilité, trouble de la vision ;
- Les antécédents personnels et familiaux portant sur la présence d'affections endocriniennes et/ou métaboliques, de prise de médicaments freinateurs de l'hypophyse et de la notion d'accouchement difficile ;

- Les dosages hormonaux de différents paramètres (PRL, FSH, LH et Œstradiol, testostérone).

II. 3- Méthodes d'études

II.3.1- les bilans biologiques

II.3.1.1- Prélèvement sanguins

Avant tout prélèvement sanguin, les patientes ont été invitées à rester allongées pendant 20 minutes, après la mise en place d'un cathéter, généralement positionné au pli du coude. Les prélèvements ont été réalisés à jeun, dans des tubes secs ou contenant un anticoagulant de type EDTA. Il est fondamental que les patientes évitent tout stress ou effort physique important avant l'acte, afin de ne pas compromettre la fiabilité des dosages hormonaux. Par ailleurs, des informations essentielles telles que la date des dernières règles, le nombre de semaines d'aménorrhée (en cas de grossesse), ainsi que les traitements médicaux en cours, ont été systématiquement recueillies.

Le sérum a ensuite été séparé des autres composants sanguins par une courte centrifugation. Un volume de 100 µl a été prélevé pour chaque échantillon, puis transféré dans des tubes identifiés par un numéro, soigneusement revêtus et étiquetés pour garantir la traçabilité et la rigueur des analyses.

II.3.1.2- technique de dosage

Nous avons utilisé la méthode d'immun-analyse par chimiluminescence pour effectuer les différents dosages.

a) Principe

Immuno--analyse est basé sur la présence de complexes immuns formés au cours de l'antigène-anticorps (Ag-AC), réaction résultant de la combinaison d'un déterminant antigénique d'un Ag dirigé contre cet épitope. En immuno--essais, les molécules étant testées sont des Ags. La condition préalable est donc Acs spécifiquement dirigé contre les Ags à doser. Ces Ags sont habituellement macromolécules exposera plusieurs épitopes. Ils sont composés d'une mosaïque de différents déterminants antigéniques dont seulement une ou deux seront utilisés dans la réaction de dosage immunologique. D'un point de vue technique, la concentration Ag est déterminée au moyen d'une courbe d'étalonnage en comparant le signal (de désintégration radioactive, absorbance, luminescence, etc.) obtenus à partir de l'échantillon à analyser avec les signaux à partir de solutions standards ou des solutions d'étalonnage de des concentrations connues (**Gauche, 2010**).

b) Principe de l'appareil

Le système IMMULITE 1000 est un automate à accès continu et aléatoire qui réalise des dosages d'immuno-analyse en chimiluminescence.

Le système IMMULITE 1000 utilise des billes de plastique recouvertes d'Acs ou d'Ags spécifiques du dosage comme phase solide, un réactif marqué à la phosphatase alcaline et un substrat chimiluminescent. La bille recouverte d'Acs ou d'Ags est logée dans un dispositif breveté, l'unité-test.

Cette unité-test sert de godet réactionnel pour la réaction immunologique, l'incubation et les procédures de lavage, ainsi que pour le développement de la réaction. **(Guide IMMULITE/IMMULITE 1000, 2013).**

Le système IMMULITE 1000 automatise l'ensemble de la procédure de dosage. Après incubation de l'échantillon et du réactif marqué à la phosphatase alcaline, le mélange réactionnel est séparé de la bille lorsque l'unité-test est centrifugée à vitesse importante autour de son axe vertical (centrifugation axiale). La totalité du liquide (échantillon, excédent de réactif et solution de lavage) est transféré dans une chambre coaxiale de l'unité-test. Il ne reste plus de marqueur non lié à l'intérieur de l'unité avec la bille. Le marqueur lié est alors quantifié à l'aide d'un substrat dioxétane qui émet de la lumière. L'émission de lumière est mesurée au moyen d'un Tube Photo Multiplicateur (PMT) et les résultats sont calculés pour chaque échantillon **(Guide IMMULITE/IMMULITE 1000, 2013)**

c) Les procédures de test

- 1- Nous avons placé les échantillons dans des portoirs contenant des godets identifiés par des codes-barres, puis nous les avons déposés sur la plate-forme de chargement ;
- 2- Nous avons ensuite chargé jusqu'à cinq unités de test, identifiées par les codes-barres situés à l'arrière de chaque échantillon, dans un ordre quelconque, en fonction des tests requis pour chaque échantillon ;
- 3- Nous avons appuyé sur la touche GO (située sur le panneau d'affichage de l'IMMULITE 1000), déclenchant ainsi le transport des unités de test dans le système. Celles-ci sont alors identifiées par lecture du code-barres, puis acheminées vers le carrousel principal d'incubation ;
- 4- Le pipeteur distribue l'échantillon et le réactif marqué à la phosphatase alcaline. Le carrousel des réactifs accepte jusqu'à 12 dosages fixe
- 5- En fonction de type de dosage les unités de test sont incubées sur le carrousel principal à 37°C pendant 30 ou 60 minutes ;

6- 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 chambre du luminomètre

7- Une incubation de 10 minutes à 37°C débute pour permettre au signal d'atteindre sa valeur maximale.

8- 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 (atténuation) du signal lumineux accroît d'un facteur 100 la plage dynamique du système de mesures, ce qui permet des mesures précises tant pour des concentrations extrêmement élevées que pour des concentrations extrêmement basses.
- Les coups par seconde sont convertis en concentrations en analyte (doses) à l'aide de courbes maitresses enregistrées

II.3.1.3- Dosage de la prolactine

a- Domaine d'utilisation

Dosage quantitatif de la prolactine dans le sérum. Ce test est réservé à un usage in-vitro avec l'analyseur IMMULITE 1000 et constitue une aide au diagnostic et au traitement des divers troubles hypophysaires.

b- Principe de test

IMMULITE 1000 prolactine est un dosage chimi-luminescent-immunométrique en deux étapes et en phase solide.

II.3.1.4- Dosage de la LH

a- Domaine d'utilisation : dosage quantitatif de la LH dans le sérum. Ce test est réservé à un usage diagnostic in vitro avec l'analyseur IMMULITE 1000.

b- Intérêt du test : Le dosage de la LH a pour intérêt clinique l'exploration de l'axe hypothalamo-hypophysaire gonadique. Le dosage des gonadotrophines sériques permet de différencier une insuffisance gonadique primaire et une déficience de stimulation gonadique. Ce dosage est aussi très utile dans le diagnostic et le traitement de la stérilité féminine.

c-Principe du test : IMMULITE 1000 LH est un dosage chimi-luminescent immunométrique, en double site en phase solide.

II.3.1.5- Dosage de la FSH

a- Domaine d'utilisation : pour le dosage quantitatif de l'hormone FSH dans le sérum. Ce test est réservé à un usage diagnostic in vitro avec l'analyseur IMMULITE 1000.

b- Intérêt du test : aide au diagnostic et au traitement des troubles hypophysaire et gonadique chez les deux sexes.

c- Principe du test : IMMULITE 1000 FSH est un dosage chimi-luminescent immunométrique, en deux étapes, en phase solide.

II.3.1.6- Dosage de la testostérone

a- Domaine d'utilisation : Dosage quantitatif de la testostérone dans le sérum et le plasma hépariné. Ce test est réservé à un usage in vitro avec les analyseurs des systèmes IMMULITE 1000 et constitue une aide au diagnostic dans les pathologies dont l'origine est due à un excès ou à une déficience de cet androgène.

b- Principe de test : IMMULITE 1000 Testostérone Total est un dosage immuno-enzymatique, chimiluminescent par compétition en phase solide

II.3.2- Techniques histologiques

Pour l'étude de l'organisation topographique et des pathologies de l'hypophyse, la première approche reste l'examen histologique de routine qui a longtemps été tributaire des techniques de coloration.

Le Tétrachrome d'HERLANT modifié par « Racado » a été la première de ces techniques à permettre de différencier, de façon fiable et reproductible, trois types cellulaires principaux :

- Grains érythrosinophiles des cellules à prolactine
- Grains orangéophiles des cellules somatotropes
- Grains basophiles des cellules corticotropes.

Cependant, un examen histologique de routine (hémalun-éosine) reste indispensable car il permet d'orienter le diagnostic (**Kujas, 2007**). Ainsi, pour une première évaluation, que ce soit d'une hypophyse normale ou lors de l'examen d'adénomes, il est conseillé d'utiliser des colorations plus spécifiques telles que le Tétrachrome d'HERLANT au bleu d'Alizarine acide. Cette méthode donne de meilleurs résultats comparativement aux colorations Hémalun-Eosine et Hématoxyline-phloxine-saffron, et permet d'évaluer l'organisation histologique générale de l'adénome hypophysaire (**Trouillas et al., 2007**).

Dans le cadre du microscope photonique, la coloration Tétrachrome d'Herlant facilite le diagnostic d'un adénome hypophysaire, permettant de différencier le type prolactinique qui sera par la suite corroboré par l'immunohistochimie. Par ailleurs, il indique une possible infiltration du tissu voisin ou de la dure-mère. Cette méthode, mise en œuvre au sein du laboratoire, inclut la réintégration des blocs, la confection des coupes sur un microtome manuel, l'hydratation, coloration, déshydratation et montage des coupes. On a découpé les blocs à une épaisseur de 4 µm. On étale les coupes à l'aide d'aiguilles de dissection sur une surface d'eau distillée chauffée à 37°C, déposée sur des lames sillonnées. La paraffine se ramollit soudainement. Les lames sont par la suite séchées à une température de 60°C. Avec l'utilisation d'un diamant, les indications de l'adénome sont d'abord gravées sur la lame correspondante qui est ensuite séchée à 37°C pendant une heure.

Par la suite, les coupes sont déparaffinées dans du toluène (1 bain de 5 minutes), puis réhydratées à l'intérieur de bains d'éthanol de concentrations réduites (éthanol pur : 1 bain de 5 minutes, éthanol

à 95° : 1 bain de 5 minutes, eau courante : 1 bain de 5 minutes). On a ensuite effectué une coloration standard Hémalum-éosine, les lames étant immergées de 5 à 10 minutes dans une solution d'Hémalum de Mayer, puis rincées à l'eau courante pendant cinq minutes avant d'être baignée pendant dix minutes dans une solution d'éosine à 1%. Les lames ont été de nouveau déshydratées à l'aide de bains d'éthanol à concentrations grandissantes, puis mises dans du toluène.

Les lamelles ont donc été mises en culture synthétique avant l'examen des lames.

La méthode employée au laboratoire d'histologie est également manuelle et comporte les étapes suivantes :

II.3.2.1- La fixation

Le processus de fixation vise à préserver les structures et à renforcer et définir la morphologie des pièces, effectué immédiatement après le prélèvement de l'échantillon pour observation.

En pratique courante, le formol à 10% est l'un des fixateurs liquides les plus fréquemment employés.

II.3.2.2- La déshydratation

Le but de cette étape est d'éliminer l'eau intracellulaire, pour pouvoir réaliser une coupe fine par la suite sans perdre la structure cellulaire initiale au moment de la rupture de la membrane plasmique (sortie d'eau brutale) Ceci par passage du prélèvement dans des bains d'alcool de concentrations croissantes (de l'alcool à dilué 50° jusqu'à l'alcool absolu à 100°).

II.3.2.3- Imprégnation

Par le passage du prélèvement dans un liquide intermédiaire afin d'en éliminer les traces d'alcool absolu. On utilise dans cette étape d'imprégnation le xylène ou le toluène, solvant intermédiaire favorable aux échanges membranaires entre l'alcool toluène d'une part et toluène paraffine d'autre part

II.3.2.4- Inclusion

Pour but de permettre la réalisation de coupes fines et régulières. Le milieu d'inclusion le plus utilisé est la paraffine. Comme la paraffine est hydrophobe, le prélèvement doit d'abord subir une déshydratation avant d'être coulé dans un moule contenant de la paraffine fondue par chauffage et devenue liquide (chauffée à 60°C dans une étuve), qui infiltre alors toute la pièce. Après refroidissement, on se trouve en présence d'un bloc de paraffine, dur, à l'intérieur duquel la pièce prélevée est incluse.

II.3.2.5- Réinclusions des blocs d'adénomes hypophysaires

Les blocs d'adénomes hypophysaires ont été réinclus en paraffine grâce à l'automate d'inclusion LEICA EG1150H ; La cassette portant la référence de l'échantillon est disposée sur le moule.

L'ensemble est placé sur la plaque froide afin de durcir la paraffine emprisonnant ainsi l'échantillon et la cassette. Au bout de quelques minutes, le bloc de paraffine peut être démoulé. Détaché du moule, le bloc est prêt à être débité au microtome selon l'épaisseur désirée.

II.3.2.6- Confection des coupes histologiques

Le passage du bloc de paraffine dans un microtome permet de réaliser des sections de 2 à 5 μm disposées en séries régulières sous forme d'un ruban.

II.3.2.7- Etalement des coupes

Chaque coupe est déposée sur une lame électrostatiquement traitée (lame Superfrost), couverte d'eau distillée et placée sur une plaque chauffante pour permettre un bon étalement. Les lames ainsi préparées sont ensuite placées dans une étuve à 60°C pendant une heure, afin d'assurer une bonne adhérence des coupes sur les lames. Les indications de l'adénome sont inscrites sur une étiquette collée à la périphérie de la lame.

II.3.2.8- Coloration

Le but de la coloration est d'accentuer les contrastes afin de différencier les différents constituants tissulaires (noyau, membrane plasmique et cytoplasme). Réalisées sur lames, accentuent les contrastes pour mieux reconnaître les différents éléments de la préparation. Comme les colorants sont en solution aqueuse, les coupes doivent d'abord subir une réhydratation. Le xylène est utilisé pour le déparaffinage (3 bains de 5 min). Le passage pendant 5 min dans les alcools de degré décroissant (absolu, 96° et 70°) permet la réhydratation. Deux colorations topographiques à l'Hémalun éosine et au Tétrachrome d'Herlant ont été réalisées.

Le Tétrachrome d'Herlant met en jeu quatre colorants : l'érythrosine, le Mallory, mélange d'orange G et de bleu d'aniline et le bleu d'alizarine. Les granulations des cellules à prolactine apparaissent rouges ou roses, les cellules à GH apparaissent en orange et les cellules corticotropes, gonadotropes et thyrotropes en bleu. Cette coloration a servi pour les prises de photographies.

L'Hémalun-éosine colore les noyaux en bleu noir et le cytoplasme acidophile en rose. Cette coloration a été utilisée à la fois pour orienter le diagnostic et pour la prise de photographies.

II.3.2.9- Montage

Une fois colorées, les lames sont passées dans des bains d'alcool de concentrations croissantes de façon à éliminer l'eau restante dans les coupes (70°, 96°, 100°) et enfin dans 3 bains de xylène. Le montage est l'opération qui consiste à fixer, à l'aide d'une substance appropriée (Eukitt) au colorant utilisé, une lamelle de verre sur l'échantillon histologique.

II.3.2.10- Observation et traitement de l'image

Les photographies ont été prises à l'aide d'un appareil photos numérique (KODAK) fixé sur microscope à plan focal.

II.3.3- Analyse histopathologique

Les lames colorées à l'Hémalun-éosine et au Tétrachrome de Herlant ont été systématiquement analysées en aveugle suivant la grille de lecture (objectif :100X,400X, 1000X). Pour chaque cas ont été pris en compte des critères architecturaux et cytologiques. Tous les critères cytologiques sont représentés comme suit :

- ✓ Forme cellulaire ;
- ✓ Forme et localisation du noyau ;
- ✓ Rapport nucléocytoplasmique (RNP) ;
- ✓ Atypies cytonucléaires ;
- ✓ Granulation : l'adénome hypophysaire peut présenter quelques granulations comme il peut présenter des granulations denses ;

II.3.4- Techniques immunohistochimie

L'immunohistochimie, comme son nom l'indique, est la combinaison de l'histologie et de l'immunologie. Elle permet de détecter des molécules, de visualiser leurs localisations dans un tissu ou une cellule.

a- À fondement : l'immunohistochimie (IHC) est une technique utilisée en anatomopathologie pour détecter la présence et la localisation de protéines spécifiques dans des coupes de tissus et peut confirmer avec précision l'architecture spécifique de tissu décrite auparavant par les colorations histologiques. Elle repose sur le principe de la reconnaissance antigène-anticorps Une fois l'anticorps lié à l'antigène, une réaction enzymatique est déclenchée souvent via la peroxydase est une enzyme qui favorise des réactions d'oxydation en présence de peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) et de DAB (3,3'-Diamino benzidine). Elle est fréquemment employée pour observer les anticorps attachés à leurs antigènes. Leur travail est transformé en un dépôt coloré qui peut être observé au microscope. Ce signal facilite une localisation précise de l'antigène cible (**Hareram Birla, 2020**).

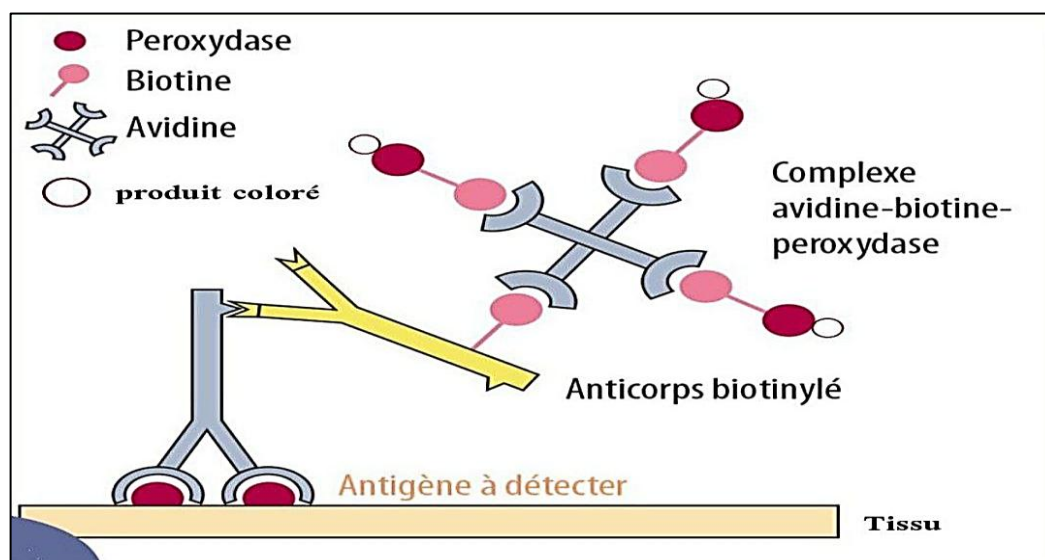


Figure 11 : Ce schéma met en évidence le fondement de la technique d'immunohistochimie (I.H.C). (ORTONNE, 2016)

b- Protocol : Pour réussir cet exam, deux phases cruciales doivent être respectées :

- 1 - Les repérages des prélèvements réalisés en l'histologie. C'est une étape indispensable puisque la mise en évidence des récepteurs par les anticorps spécifiques au niveau de la tumeur
 - 2 - la confection des coups ;
 - 3 - prétraitement des fragments ; Les tissus de montage doivent être posés sur des lames recouvertes de silane pour améliorer l'adhérence des matériaux biologiques ou chimiques à sa surface.
- * Bloquer les peroxydases endogènes en incubant le tissu dans du peroxyde (PEROXIDASE BLOCKING REAGENT k8000) pendant 15 min ;
 - * Rincez les lames avec le PBS et commencez le protocole d'immunomarquage dans 3 bains pendant 15 minutes ;
 - * Sécher les lames à l'aide d'un papier absorbant.

b.2- Immun réaction :

- * Incuber avec l'anticorps primaire fourni par l'utilisateur (30 à 60 minutes à température ambiante) ;
- * Rincez les lames avec le PBS (3 bains pendant 15 minutes) ;
- * Sécher les lames à l'aide d'un papier absorbant ;
- * Incuber pendant 30 min avec le deuxième anticorps couplé à la biotine avec le conjugué streptavidine-peroxydase (HRP K 8023) ;
- * Rincez les lames avec le PBS (3 bains pendant 15 minutes) ;
- * Ajouter une goutte de chromogène pour chaque 1ml de substrat (DAB), laisser 10 minutes donc va être dégradé et coloré ;
- * Rincer à l'eau distillée 3 fois pendant 2 minutes chacune ;
- * Contre-coloration à l'hématoxyline de Mayer pendant 5 minutes (noyaux en bleu-violet) ;
- * Les lames sont trempées dans un bain d'eau courante ensuite l'eau du robinet pendant 10 minutes ;
- * Déshydrater le tissu dans 2 bains d'alcool à concentration croissante (70°, 90°, 100°) pendant 5 minutes chacun ;
- * Laver le tissu dans 2 bains de xylène pendant 2 minutes chacun ;
- * Le montage des lamelles sur lames à lieu avec un goutte de montage Eukitt ;
- * Les lames sont montrées et séchées à l'air libre ;
- * L'observation est faite au faible grossissement en vue de repérer la structure d'ensemble puis au moyen et fort grossissement pour l'appréciation du marquage. (Tableau XI)

II.3.5- Etude statistique

Nous avons fait appel au test du χ^2 pour effectuer la comparaison entre les deux échantillons de la série. Pour les paramètres examinés comme facteurs prédictifs, nous avons déterminé la fréquence relative, la moyenne et l'écart-type. De ce fait, on a jugé significatifs les tests χ^2 lorsque la valeur p était inférieure à 5 % ($p < 0,05$).

Le calcul des différentes relations entre les facteurs pronostiques a été effectué dans le cadre de l'étude. Calcul des coefficients de corrélation à l'aide du logiciel Excel 2023.

II.3.5.1- Calcul des fréquences relatives :

La fréquence relative est calculée par la loi suivante :

$$f_i : \text{Fréquence relative indiquée en (\%)} \qquad f_i = \frac{n_i}{n} * 100$$

n_i : Somme des observations. n : Nombre total de patients.

II.3.5.2- Calcul la moyenne et de l'écart type

a- Calculé la moyenne X :

$$\bar{X} : \text{moyenne empirique de l'échantillon} \qquad \bar{X} = 1/n \sum_{i=1}^n x_i$$

n : Nombre total de patients. X_i : variable observation indexée

b- Calculé l'écart type

$$S = \text{écart-type de l'échantillon} \qquad S = \sqrt{\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (X_i - \bar{X})^2}$$

$1/n$ = facteur de normalisation $\bar{X}$ = moyenne

II.5.3- Calcul de l'erreur standard moyenne :

$$ESM = S_n / \sqrt{N - 1}$$

S_n : Ecart type. $N-1$: effectif $n-1$.

Le logiciel Excel 2023 a été utilisé pour réaliser les analyses statistiques.

Si la probabilité P est égale ou inférieure à 5%, la différence entre deux moyennes comparées est invariablement considérée comme significative :

- $P > 0.05$: l'écart entre les deux moyennes n'est pas significatif ;
- $P < 0,05$, on peut considérer qu'il y a une différence significative entre les deux moyennes ;

- $P < 0.01$: l'écart entre les deux moyennes est hautement significatif ;
- $P < 0.001$ Il existe une différence hautement significative (HS) entre les deux moyennes.

La corrélation entre la différente donnée est estimée grâce au coefficient de corrélation de PEARSON dont l'équation est la suivante :

$$r = \frac{\text{cov}(x, y)}{\sigma_x * \sigma_y}$$

Cov (X, Y) : variable x et y

σ_x, σ_y : écarts type de X, Y

- $r = 1$: corrélation linéaire parfaite positive
- $r = -1$: corrélation linéaire parfaite négative
- $r = 0$: aucune corrélation linéaire

Chapitre III : Résultat et Discussion

III.1- Données épidémiologique

III.1.1- Répartition des patients atteints de prolactinomes selon le sexe

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

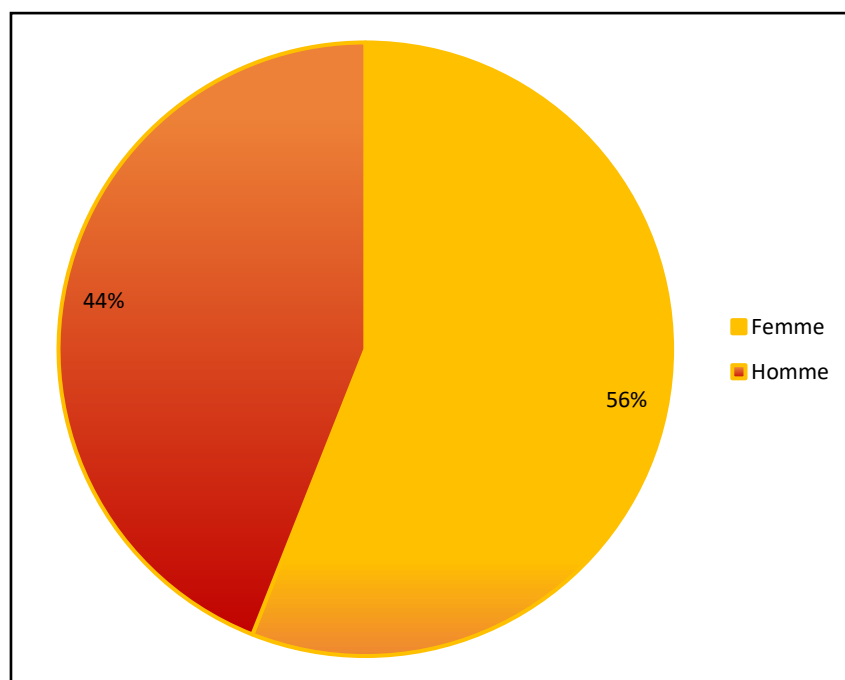


Figure 12 : Répartition des patients atteints de prolactinomes selon le sexe.

Notre série se compose de 50 patients ; 28 femmes et 22 hommes soit respectivement des pourcentages de 56% et 44%. Cette répartition montre donc une supériorité féminine avec un sex-ratio hommes/femmes de 1.27.(tableau XVI) Cette prédominance féminine est connue dans la littérature (Etienne et *al.*, 1997 ; Kreutzer et *al.*, 2008 ; Ranko et *al.*, 2015 ; Ilan et *al.*, 2016 ; Frederick et *al.*, 2017 ; Oksana et *al.*, 2019 ; Almalki et *al.*, 2020). Cette nette prédominance féminine pourrait s'expliquer par le fait que la symptomatologie clinique est plus riche chez la femme que chez l'homme. De même, l'existence de troubles sexuels chez l'homme amène rarement à consulter et à envisager l'éventualité d'une hyperprolactinémie.

III.1.2- Répartitions des patients atteints de prolactinomes selon la tranche d'âge de début de la maladie

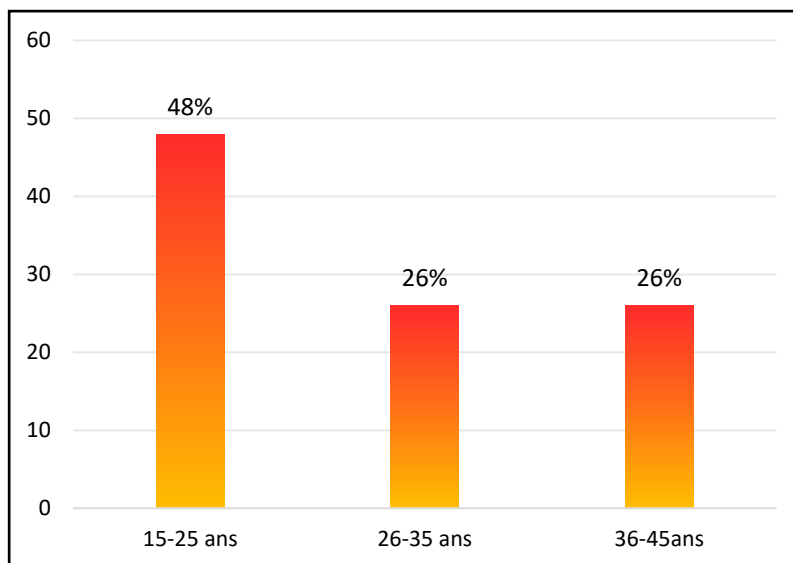


Figure 13: Répartition des patients atteints de prolactinomes selon l'âge du débute de la maladie.

Dans notre série, l'âge moyen au moment d'apparition des premiers symptômes des prolactinomes est de 27,82ans avec des extrêmes de 15 à 45 ans. La répartition de nos patients selon les tranches d'âge montre une fréquence plus élevée (48%) pour la classe d'âge entre 15 et 25ans, suivi des deux tranches d'âges 26-35 ans et 36-45 ans avec un pourcentage égale de 26%.(tableau XVII).

Dans l'étude réalisée par **Nouedoui** et collaborateur (2000), l'âge moyen de début de la maladie est de 23 ans, qui se rapproche avec notre résultats (sachant que la série de **Nouedoui** a un effectif de 212 patients sans distinction du sexe). Par contre, l'âge de début de la maladie est revu à la hausse dans la série de **Kadiri** et collaborateur (1994) et **Mayaudon** et collaborateur (1995), car l'âge de début de la maladie est de 34,5 ; alors que dans la série de **Schaller** et collaborateur (2005), avec un effectif de 26 patients, l'âge est inférieur à 35 ans et selon ces derniers, c'est un bon pronostic chez la femme. Ainsi, l'âge moyen d'apparition de la maladie peut différer en fonction du nombre total de cas recensés par les différents auteurs. Aussi, ceci pourrait s'expliquer par le fait que les symptômes se manifestent le plus chez les femmes jeunes pendant la période d'activité sexuelle (c'est le sexe qui prédomine dans notre série).

III.1.3- Répartition des patients atteints de prolactinomes en fonction de la tranche d'âge et du sexe des patients

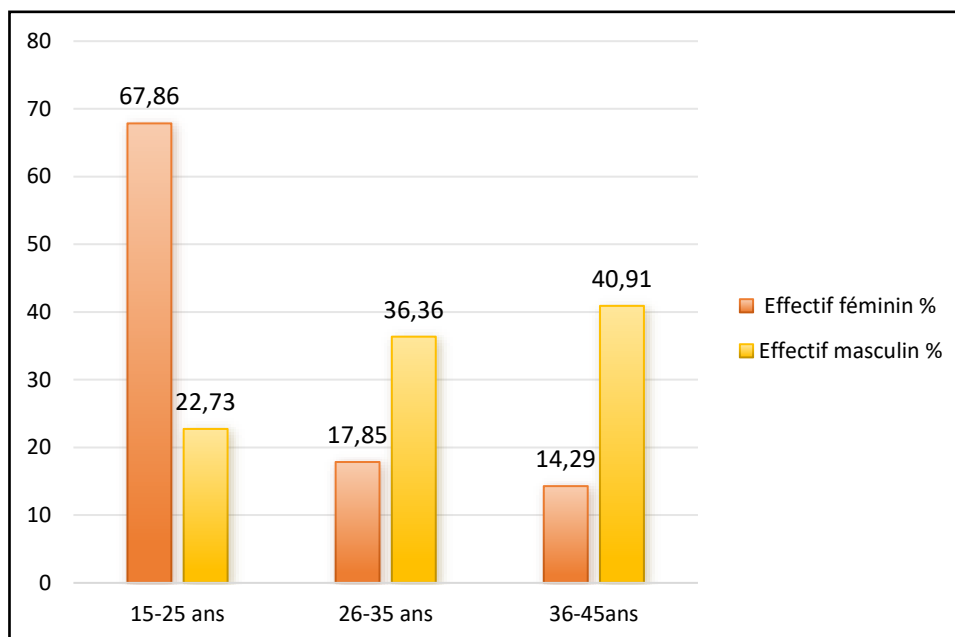


Figure 14 : Répartition des adénomes hypophysaire à prolactine selon l'âge et sexe.

Dans notre Série, l'âge moyen au moment d'apparition des premiers symptômes chez les hommes est significativement supérieur à celui du sexe opposé soit, 32.18 ans chez les patients de sexe masculin contre 24.39 ans chez ceux de sexe féminin. D'autant plus que, dans la classe d'âge jeune 15-25 ans, il y a plus de femmes que d'hommes, alors qu'à partir de 26ans il y a plus d'hommes que de femmes. En effet, le prolactinomes est plus fréquemment retrouvé chez les femmes à un âge plus précoce par rapport aux hommes dans la plupart des études, cela est dû probablement à la difficulté de diagnostic chez les hommes (tableau XVIII) . Ces résultats sont comparables à celui de **Seck (2003)**, de **Nouedoui et collaborateurs (2000)**, de **Essais et collaborateurs (2002)** et **Salhi et collaborateurs (2023)** qui confirment que la prédominance féminine (54%) et l'âge moyen de 37,32ans avec des extrêmes de 15 et 74ans.

III.1.4- Répartition des patients selon les signes apparents et le sexe

III.1.4.1- Chez les femmes

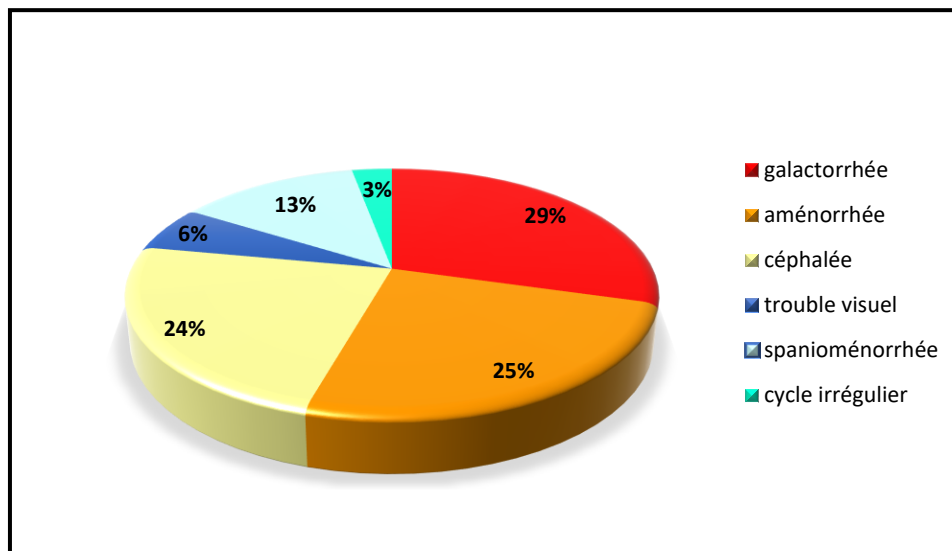


Figure 15 : Répartition des patients atteints de prolactinomes selon les signes fonctionnels rapportés chez le sexe féminin.

Les manifestations visibles chez les patientes souffrant de prolactinome sont généralement : L'aménorrhée (25%) ; Galactorrhée (29%) ; Céphalée (24%) ; souvent accompagnées d'autres symptômes comme Trouble visuel (6%) ; Spanioménorrhée (13%) ; cycle irrégulier (3%), accompagnés de symptômes souffrant ainsi des troubles de la fertilité (tableau XIX). En effet, il est connu que dans la littérature, au sein de sexe féminin, le prolactinome se présente par le syndrome de l'aménorrhée galactorrhée (**Delgrange E, 1997**), une altération du cycle menstruel caractérisée par la dysovulation, l'anovulation accompagnée de l'infertilité. La galactorrhée induite se manifeste par une pression concentrique de l'aréole entre le pouce et l'index, suivie d'une pression sur le mamelon. (**Czernichow, 2004**). Aussi, chez la femme, l'association aménorrhée-galactorrhée représentait 54% des circonstances de découverte. Ce résultat est similaire à **Nouedoui et collaborateurs** qui ont retrouvé 52%.

III.1.4.2- Chez les hommes

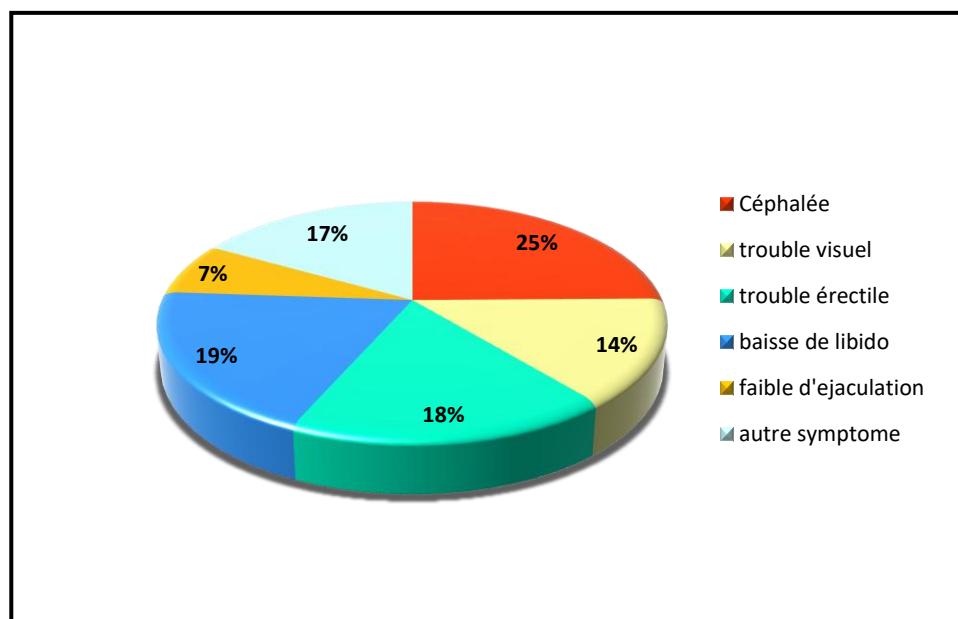


Figure 16 : Répartition des adénomes hypophysaire à prolactine selon les signes fonctionnels rapportés chez le sexe masculin.

Les manifestations visibles chez les patients hommes souffrant de prolactinome chez les hommes sont généralement : des céphalées (25%) ; trouble visuel (14%) qui peuvent également présenter une diminution de libido (19%) ; trouble de l'érectile (18%) ; faible d'éjaculation (7%) est souvent accompagnées d'autres symptômes (galactorrhée, varicocèle, gynécomastie et infertilité) (tableauXX).

Le prolactinome chez l'homme génère également un niveau excessif de prolactine et entrave le fonctionnement des gonades, spécifiquement les testicules. Les symptômes initiaux du prolactinome comprennent les dysfonctionnements érectiles et la diminution de la libido. Dans certaines situations, il est possible de constater une hypertrophie mammaire (gynécomastie) et une sécrétion lactée spontanée (galactorrhée). Toutefois, ce phénomène est davantage fréquent chez les femmes puisque les glandes mammaires masculines sont moins réceptives à la prolactine. **(John D. Carmichael, 2023)**

Dans les deux sexes, à long terme, la persistance de prolactinome du fait des conséquences qu'elle détermine sur la sécrétion de stéroïdes sexuels, d'œstrogènes chez la femme et de testostérone chez l'homme, est responsable d'une déminéralisation osseuse **(BrueT, 2007)**.

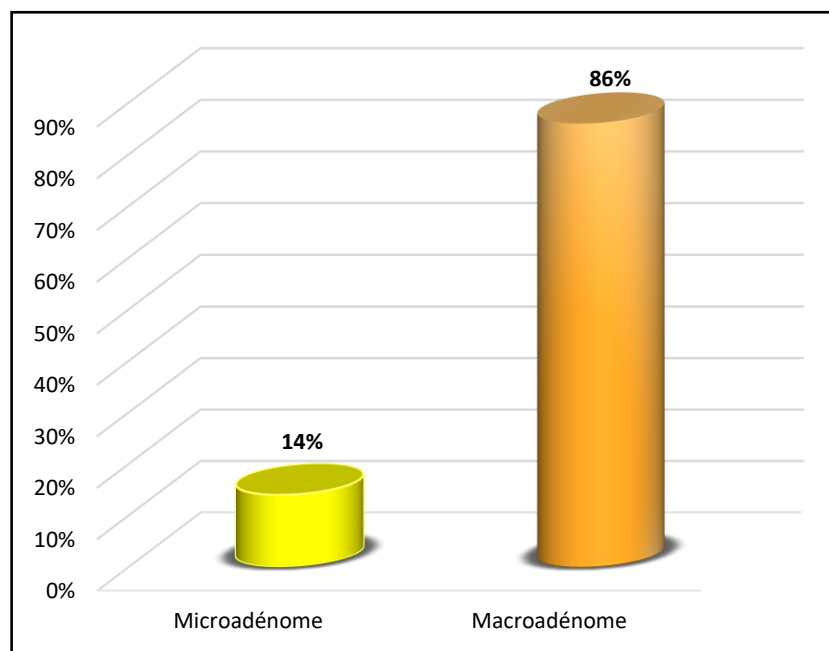
III.1.5- Répartition des patients atteints de prolactinomes selon le volume des tumeurs

Figure 17 : Répartition des patients atteints de prolactine selon le volume des tumeurs

Le microadénome est présent chez 14% des patients dont le diamètre est inférieur à 10mm ; tandis qu'un macroadénome est présent chez 86% d'entre eux avec un diamètre compris entre 10mm et 69mm. (Tableau XXI)

III.1.6- Répartition des patients atteints de prolactinomes selon le volume des tumeurs et de sexe

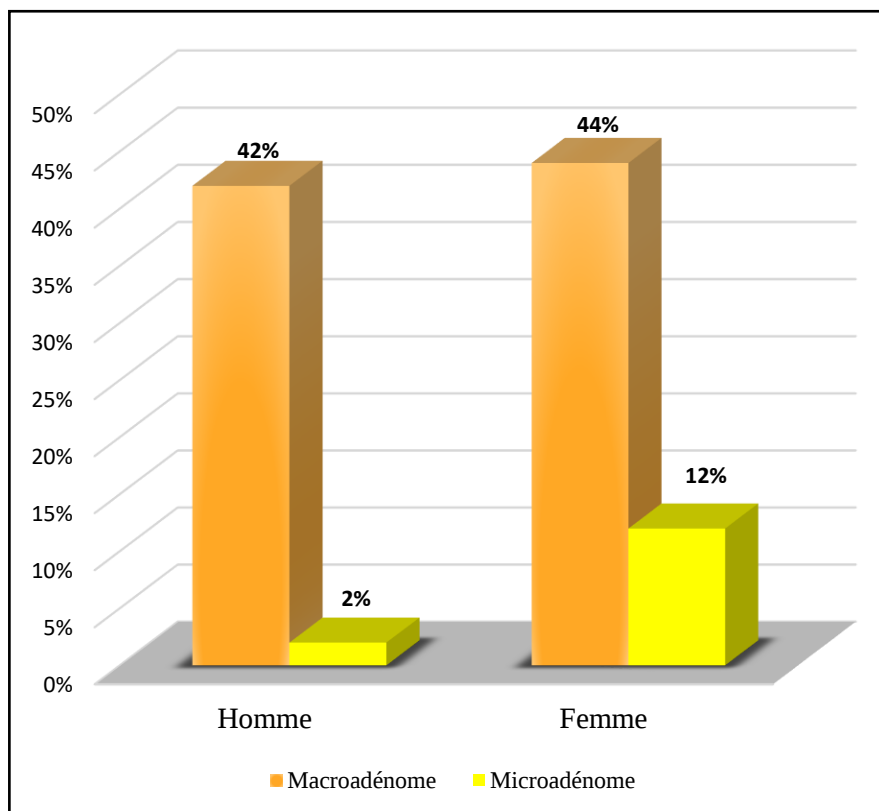


Figure 18 : Répartition des patients atteints de prolactine selon le volume des tumeurs et de sexe.

Notre série présente des macroadénome en majorité, chez 44% des patientes Femmes et 42% patients homme. La présence des microadénome chez 12% patients sexe féminin et 2% patients de sexe masculin. (tableau XXII)

On connaît encore peu de choses sur la pathogénie des adénomes à prolactine. Les microadénome sont largement majoritaires (86%). Dans la catégorie des macroadénome, la répartition homme/femmes est presque équivalente avec seulement 2% de plus chez les femmes. Cette prépondérance de grosses tumeurs chez les hommes a généralement été attribuée à un retard de diagnostic plus long. Cette hypothèse suppose que les micro- et macroadénomes sont deux stades de la même maladie et qu'il existe une bonne corrélation entre la durée de la maladie et la taille de la tumeur (Spark et al., 1982) ; (Gimenez-Roqueplo et al., 1992). Cependant, les résultats de cette étude indiquent que la différence entre les sexes dans le diamètre de la tumeur est présente même

Chez les jeunes patients. De plus, ils n'ont trouvé aucune corrélation dans les deux sexes entre la durée des symptômes et la taille de l'adénome.

En revanche, les microadénomes ne représentent que 13% avec une prédominance féminine très marquée peut-être en raison d'un diagnostic plus précoce chez les femmes (aménorrhée).

Les microadénomes restent en général stables et n'augmentent de volume que de manière anecdotique, alors que les macroadénomes sont plus agressifs et plus évolutifs. De rares carcinomes à prolactine ont même été décrits (**Gurlek A, 2007**)

III.1.7- Répartition des patients atteints de prolactinomes selon la prolactinémie

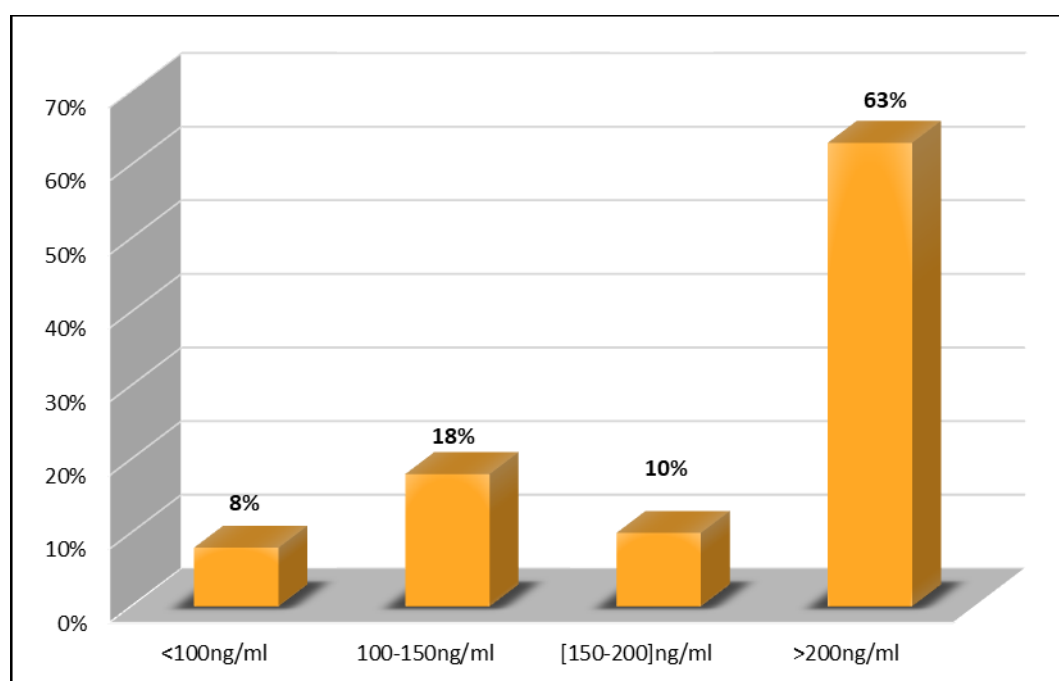


Figure 19 : Répartition des patients atteints de prolactinomes selon la prolactinémie.

Dans notre série, les patients ont majoritairement une prolactine supérieure à 200ng/ml chez 63% des patients. En effet, les valeurs de la prolactinémie jouent un rôle central dans l'orientation du diagnostic des prolactinomes. En pratique clinique, un seuil de prolactine supérieur à 200 ng/ml est généralement interprété comme fortement suggestif d'un adénome sécrétant de la prolactine (tableau XXIII). Aussi, un prolactinome est probable si le taux de prolactine est supérieur à 250 ng/ml et un taux de 500 ng/ml ou plus est diagnostique d'un macroprolactinome (**Erem C, 2010**). Le taux est encore plus élevé chez les patientes présentant des symptômes spécifiques chez les femmes atteintes d'aménorrhée galactorrhée et chez les hommes qui présentent une impuissance ou une infertilité (**Josimovich JB, 1987**).

III.1.8. Répartition des patients atteints de prolactinomes selon la prolactinémie et le sexe

Tableau II : Répartition des adénomes hypophysaire à prolactine selon la prolactinémie et le sexe

Prolactinémie (ng/ml)	Homme	Femme	Totale
<200(ng/ml)	5	13	18
>200(ng/ml)	17	14	31
Totale	22	27	49

Les taux de prolactine peuvent varier selon le sexe, l'âge, la phase du cycle menstruel, la grossesse et certaines conditions physiologiques ou pathologiques. Habituellement, les valeurs standards sont chez la femme avant la ménopause est de 5 à 25 ng/ml alors que chez l'homme est plus basse de 3 à 15 ng/ml. Les valeurs sont généralement supérieures aux normes car les taux de PRL, chez les femmes et les hommes sont majoritairement supérieur à >200ng/ml.

III.1.9- Répartition des patients atteints de prolactinomes selon l'invasion des tumeurs

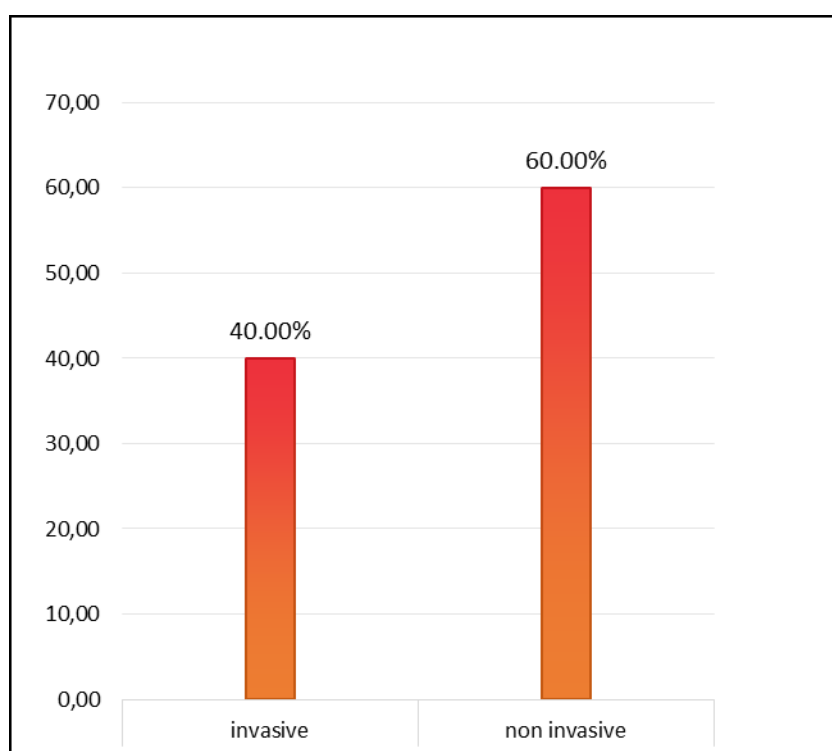


Figure 20 : Répartition des patients atteints de prolactinomes selon l'invasion des tumeurs

Notre série comprend 60% de tumeurs non invasives et 40% tumeurs invasives (tableau XXIV). Ce taux de tumeurs invasives se rapproche de celui observé dans la série de **Sautner et Saeger (1991)** estimé à 41% pour tous les types d'adénomes hypophysaires. En **1997**, à partir d'une série endocrinologique et chirurgicale, il a été démontré que la vitesse de croissance des prolactinomes était plus rapide chez l'homme que chez la femme (**Delgrance et al., 1997**). Cela a été réfuté dans une série endocrinologique de **Colao et collaborateurs (2003)** mais récemment confirmé par 2 études clinique (**Schaller et al., 2005**) et pathologique (**Qian et al., 2002**).

En **1997**, à partir d'une série endocrinologique et chirurgicale, il a été démontré que la vitesse de croissance des prolactinomes était plus rapide chez l'homme que chez la femme (**Delgrance et al., 1997**). Cela a été réfuté dans une série endocrinologique de **Colao et collaborateurs (2003)** mais récemment confirmé par 2 études clinique (**Schaller et al., 2005**) et pathologique (**Qian et al., 2002**).

III.1.10- Répartition des patients atteints de prolactinomes selon l'invasion des tumeurs et le volume tumoral

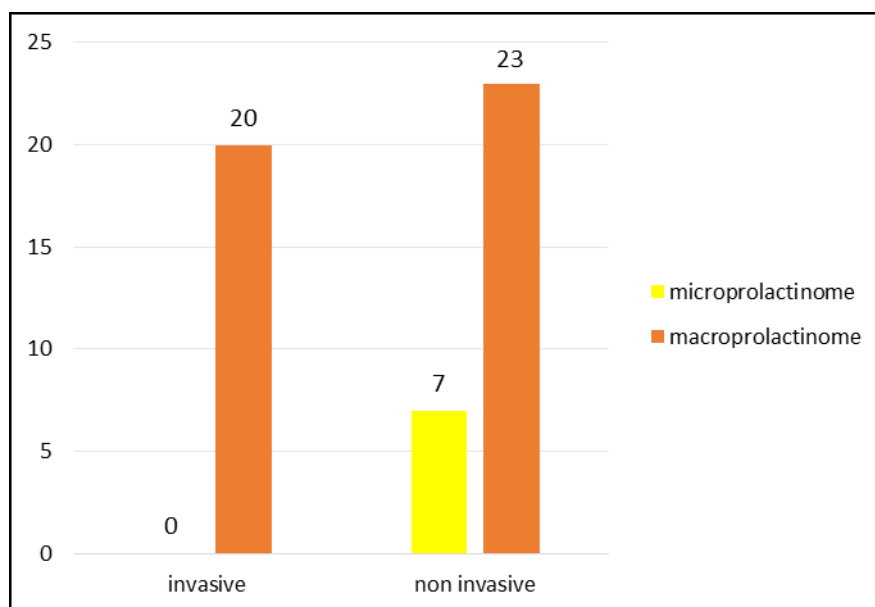


Figure 21 : Répartition des patients atteints de prolactinomes selon l'invasion des tumeurs et le volume .

L'aspect invasif de la tumeur est examiné uniquement dans le cas des macroadénomes qui envahissent les structures environnantes de l'hypophyse, à savoir : les sinus sphénoïdal et caverneux,

les lobes temporaux ainsi que le tronc cérébral. Dans notre série, il y a 20 tumeurs invasives, soit un pourcentage de 46.51%. (Tableau XXV)

L'invasion de la tumeur est liée au volume tumoral et constitue un critère pronostique important. Nos résultats vont dans le même sens que la littérature, car l'invasion est liée au volume tumoral (**Meij et al., 2002 ; Trouillas et al., 2003**).

III.1.11- Répartition des patients atteints de prolactinomes selon la prolactinémie et le volume tumoral

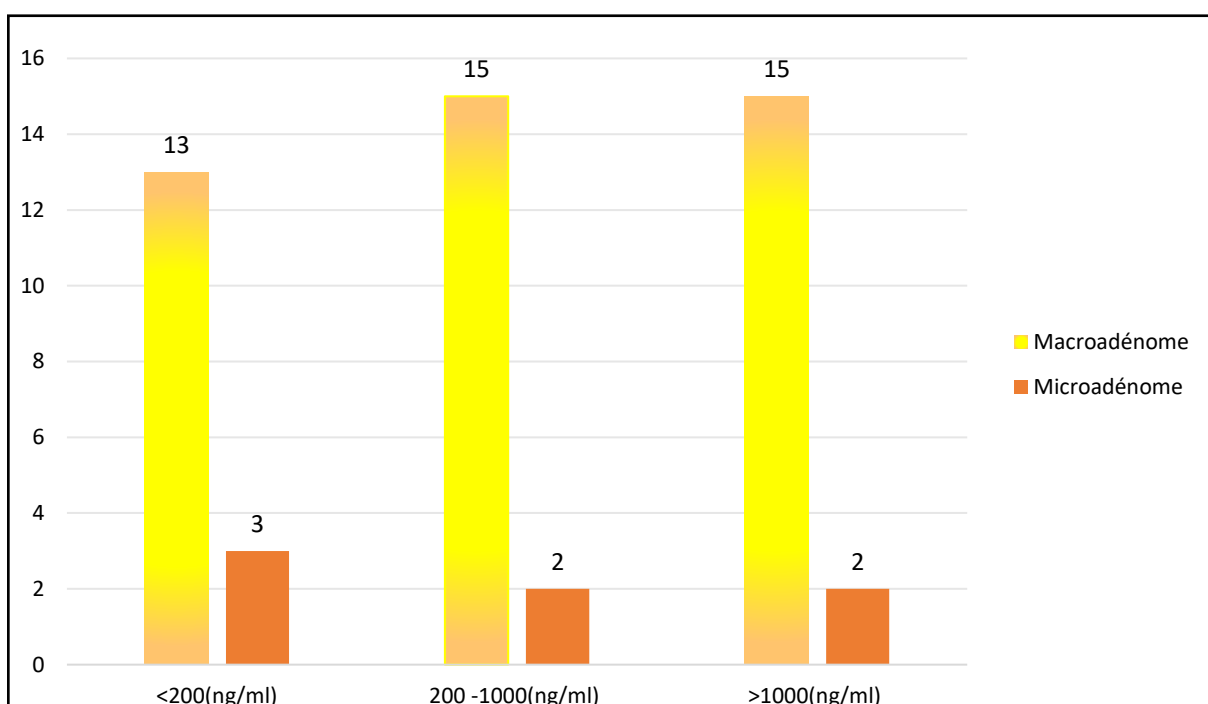


Figure 22 : Répartition des patients atteints de prolactinomes selon la prolactinémie et le volume tumoral.

Chez la majorité des patientes atteintes de micro-prolactinomes, le taux de prolactine est généralement inférieur à 200 ng/ml (soit 42.86%). Pour les patientes diagnostiquées avec des macro-prolactinomes, ce taux se situe souvent entre 200 et 1000 ng/ml ou même au-delà de 1000 ng/ml, bien qu'un pourcentage commun soit de 38.88% est également observé. (Tableau XXVI)

Les chercheurs ont également identifié des taux de prolactine pour différentes plages de volume tumoral afin de différencier les prolactinomes des adénomes non fonctionnels (**Burke et al., 2020**).

III.1.12- Répartition des patients atteints de prolactinomes selon le taux de testostérone et le sexe

Tableau III : Répartition des patients atteints de prolactinomes selon les taux testostérone et le sexe masculin

	Basse	Supérieur au normal	Total
Effectives	15	4	19
Fréquence %	78,95%	21,05%	100%

Valeur standard : 8-30nmol/l

Tableau IV : Répartition des patients atteints de prolactinomes selon les taux testostérone et le sexe féminin

	Basse	Supérieur au normal	Total
Effectives	2	4	6
Fréquence %	33%	67%	100%

Valeur standard: 0,6-2,4nmol/l

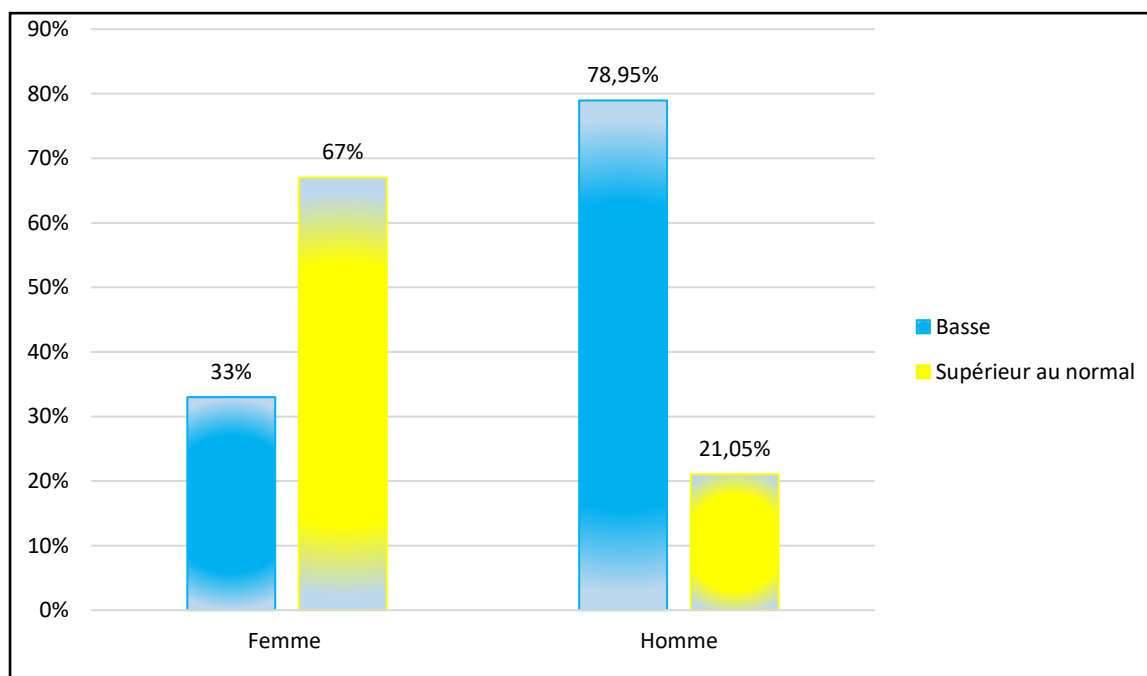


Figure 23 : Répartition des patients atteints de prolactinomes selon taux testostérone et sexe.

La testostérone, principal androgène chez l'homme, est également présente en quantité moindre chez la femme. Les taux physiologiques de testostérone diffèrent nettement entre les sexes :

- Chez l'homme adulte, ils varient entre 8 à 30 nmol/L.
- Chez la femme, les taux normaux sont de 0,6 à 2,4nmol/l

Le taux de testostérone chez le sexe féminin majoritairement supérieur au normal à 2,4nmol/l (soit 67%). Le taux de testostérone chez le sexe masculin est inférieur à 8nmol/l (soit 78,95%).

III.1.13- Répartition des patients atteints de prolactinomes selon le taux de LH et FSH par rapport au volume et sexe

Tableau V : Répartition des patients atteints de prolactinomes selon les taux de LH par rapport au volume et sexe

LH masculin

	Valeur Basse	Valeur Supérieur au normal	Total
Macroadénome	9	9	18
Microadénome	0	1	1
Fréquence %	47	53	19

Valeur standard : 1,5-9UI/l

LH féminin

	Valeur Basse	Valeur Supérieur au normal	Total
Macroadénome	9	13	22
Microadénome	1	3	4
Fréquence %	38	62	26

Valeur standard : 2-12UI/l

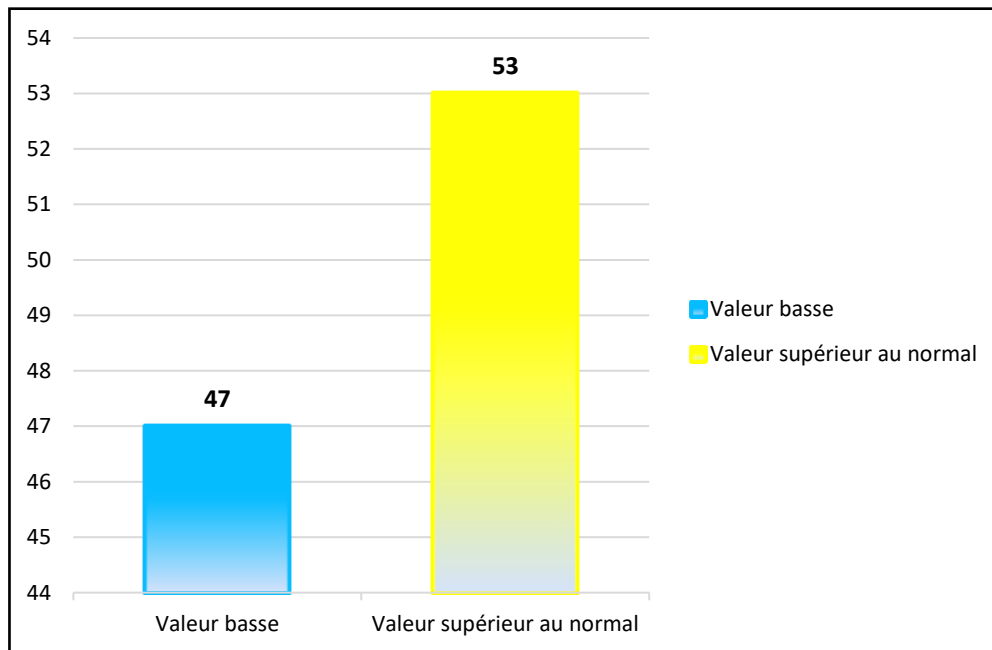


Figure 24 : Répartition des patients atteints de prolactinomes selon taux de LH par rapport au volume tumorale et sexe masculin.

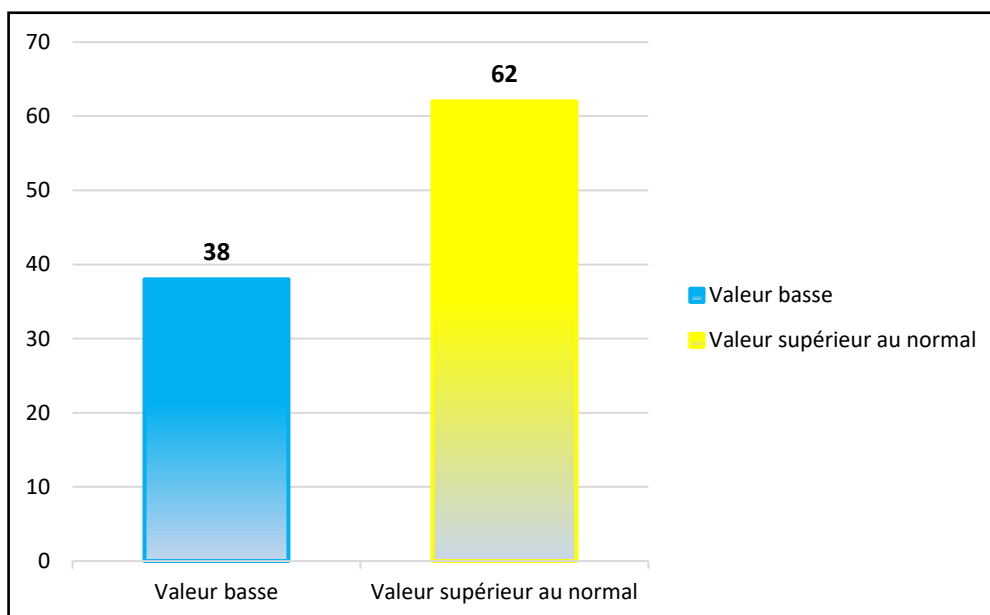


Figure 25 : Répartition des patients atteints de prolactinomes selon les taux de LH par rapport au volume tumorale et sexe féminin.

Dans le cas de macroadénome, la LH est basse dans 9 cas chez le deux sexe masculin et féminin, est supérieur aux normes dans 9 cas chez le sexe masculin et 13 cas chez le sexe féminin.

Dans le cas de microadénome la LH est basse dans 1 cas chez le sexe féminin, et supérieur aux normes dans 1 cas chez le sexe masculin et 3 cas chez le sexe féminin.

Tableau VI : Répartition des patients atteints de prolactinomes selon les taux de FSH par rapport au volume et sexe

 FSH masculin

	Valeur Basse	Valeur Supérieur au normal	Total
Macroadénome	3	14	17
Microadénome	0	1	1
Fréquence %	17	83	18

Valeur standard : 1-12UI/l

 FSH féminin

	Valeur Basse	Valeur Supérieur au normal	Total
Macroadénome	3	19	22
Microadénome	1	3	4
Fréquence %	15	85	26

Valeur standard : 3-10UI/l

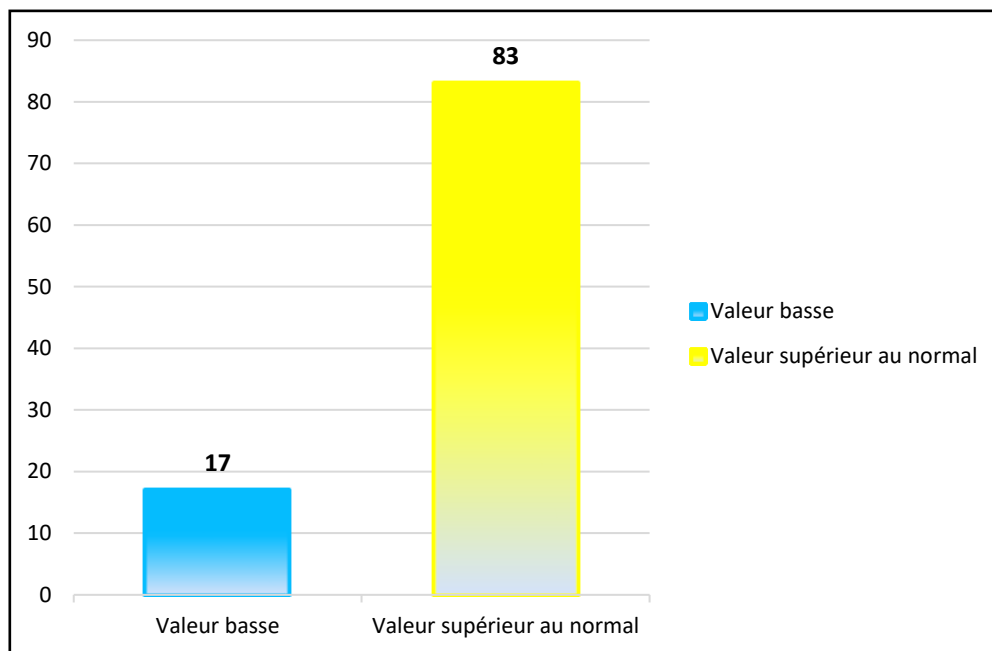


Figure 26 : Répartition des patients atteints de prolactinomes selon les taux de FSH par rapport au volume tumorale et sexe masculin.

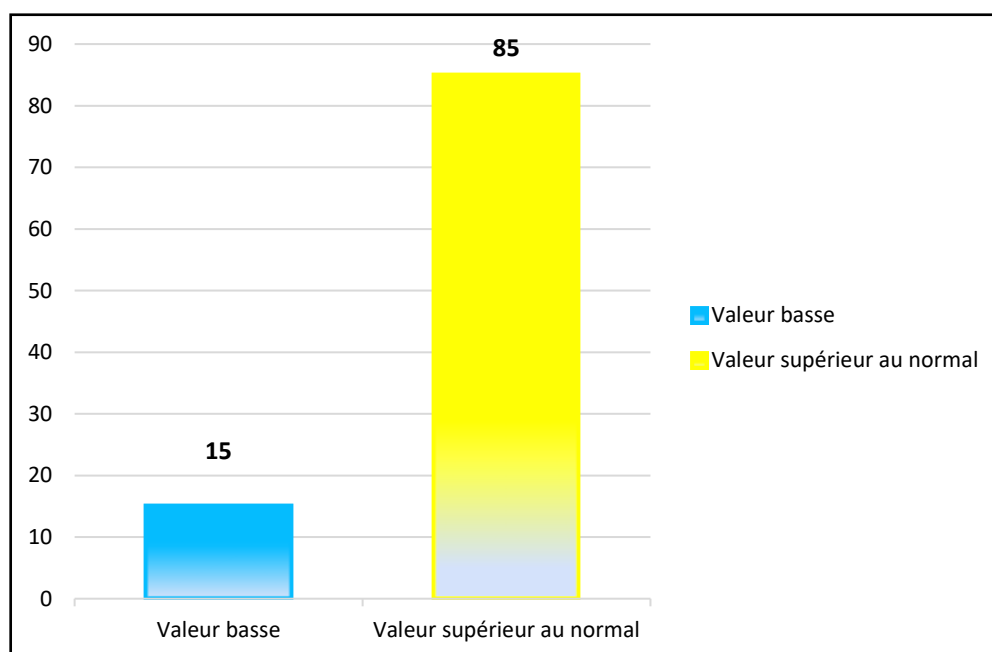


Figure 27 : Répartition des patients atteints de prolactinomes selon les taux de FSH par rapport au volume tumorale et sexe féminin.

Dans le cas des macroadénomes, la FSH est basse dans 3 cas chez le deux sexe masculin et féminin, et supérieur aux normes dans 14 cas chez le sexe masculin et 19 cas chez le sexe féminin. Chez les microadénomes, la FSH est basse dans 1 cas chez le sexe féminin, et supérieur aux normes dans 1 cas chez le sexe masculin et 3 cas chez le sexe féminin.

L'adénome hypophysaire, généralement bénin, peut influencer de manière significative la régulation des hormones gonadotropes (LH, FSH), ce qui peut conduire à un hypogonadisme secondaire avec des implications cliniques considérables. Leur détection rapide facilite une intervention spécifique et optimise le pronostic fonctionnel et reproductif des patients (**Carter Jn, 1987**)

III.1.14- Répartition des patients atteints de prolactinomes selon les taux de TSH et le sexe

Tableau VII : Répartition des patients atteints de prolactinomes selon les taux TSH et le sexe masculin

	Basse	Supérieur au normal	Total
Effectives	1	17	18
Fréquence %	6%	94%	100%

Valeur standard : 0,4-4,0 μ UI/l

Tableau VIII : Répartition des patients atteints de prolactinomes selon taux TSH et le sexe féminin

	Basse	Supérieur au normal	Total
Effectives	1	21	22
Fréquence %	6%	95%	100%

Valeur standard : 0,4-4,0 μ UI/l

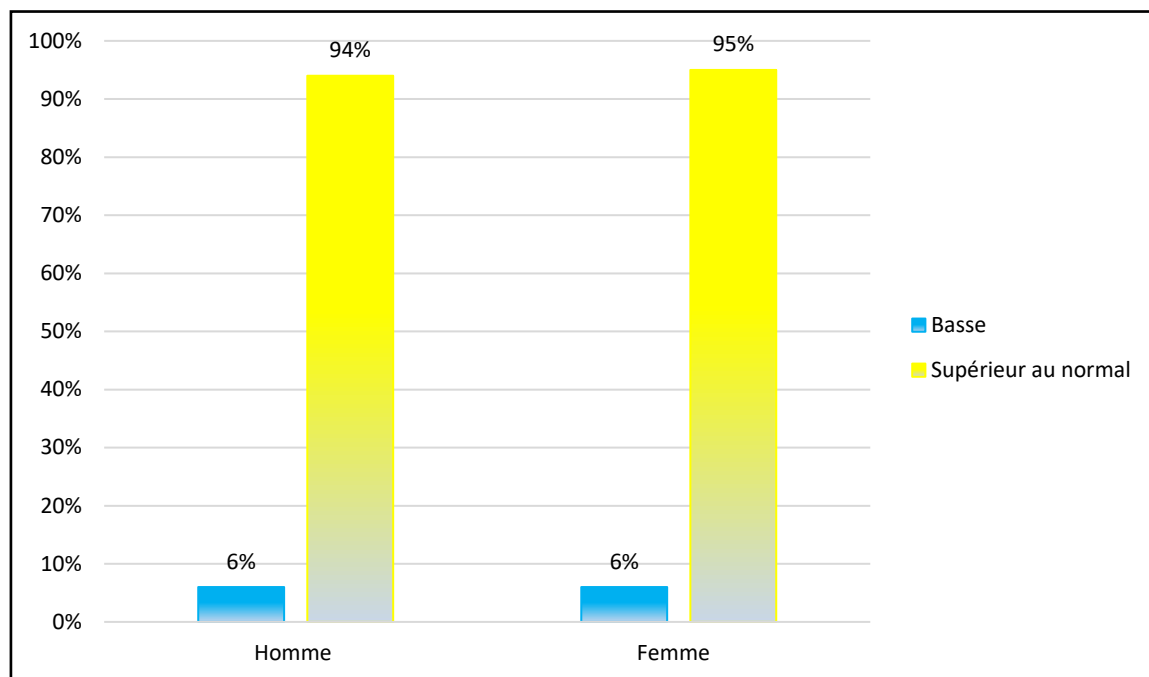
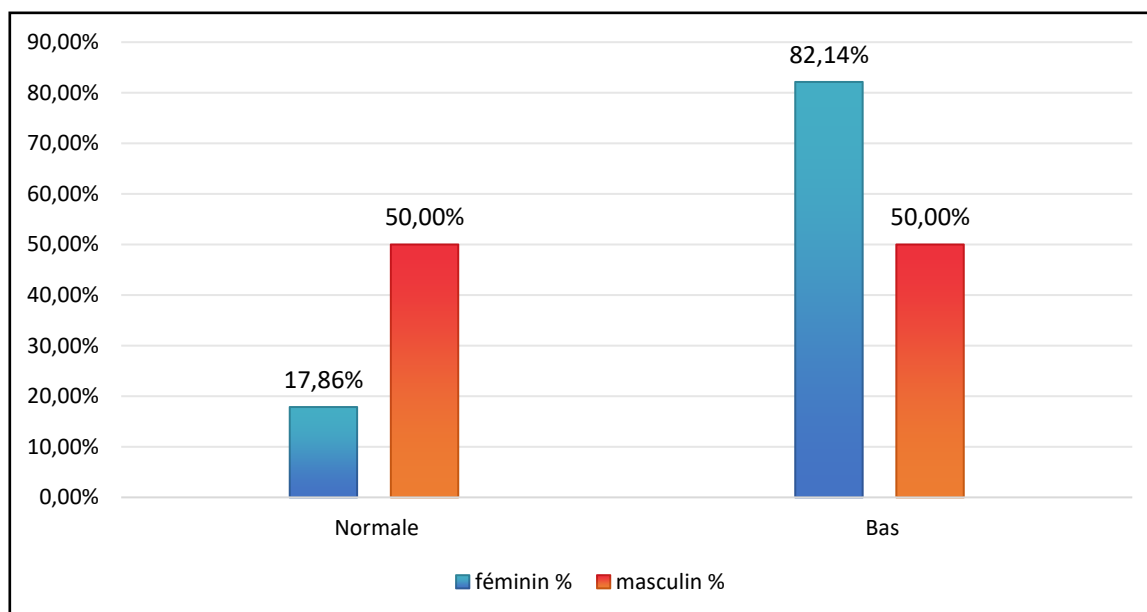


Figure 28 : Répartition des patients atteints de prolactinomes selon taux de TSH et le sexe.

Dans notre série, le taux de TSH est supérieur aux normes chez 21 femmes (soit 95%) et 17 hommes (soit 94%). Selon l'étude de Surks et Hollowell (2007), une variation selon le sexe peut être notée : les femmes ont en moyenne des taux de TSH légèrement plus élevés que les hommes, ce qui pourrait s'expliquer par des facteurs hormonaux (**Surks, 2007**)

Il faut savoir que parmi les adénomes hypophysaires observés, les tumeurs hypophysaires produisant de la prolactine ont le type le plus courant (**Asa SL, 2002**). L'augmentation du taux de prolactine peut également être causée par des adénomes hypophysaires Co-sécrétant de l'hormone prolactine (**Bevan JS, 1992**)

III.1.15- Répartition des patients atteints de prolactinomes selon les taux de FT4 et le sexe**Figure 29 :** Répartition des patients atteints de prolactinomes selon taux de FT4 et le sexe.

Dans notre série, les taux de FT4 sont normaux dans 82,14% des cas de femmes (soit 23 patientes de sexe féminin) et 50 % des cas chez les hommes (soit 11 patientes de sexe masculin) (tableau XXVII) . Il est intéressant de noter que les femmes atteintes de prolactinomes semblent présenter une prévalence plus élevée de maladies thyroïdiennes auto-immunes, en particulier d'hypothyroïdie auto-immune, par rapport à la population générale (**Benítez Valderrama et al., 2022**).

III.1.16. Répartition des patients atteints de prolactinomes selon le taux de cortisol de 8 h et le sexe

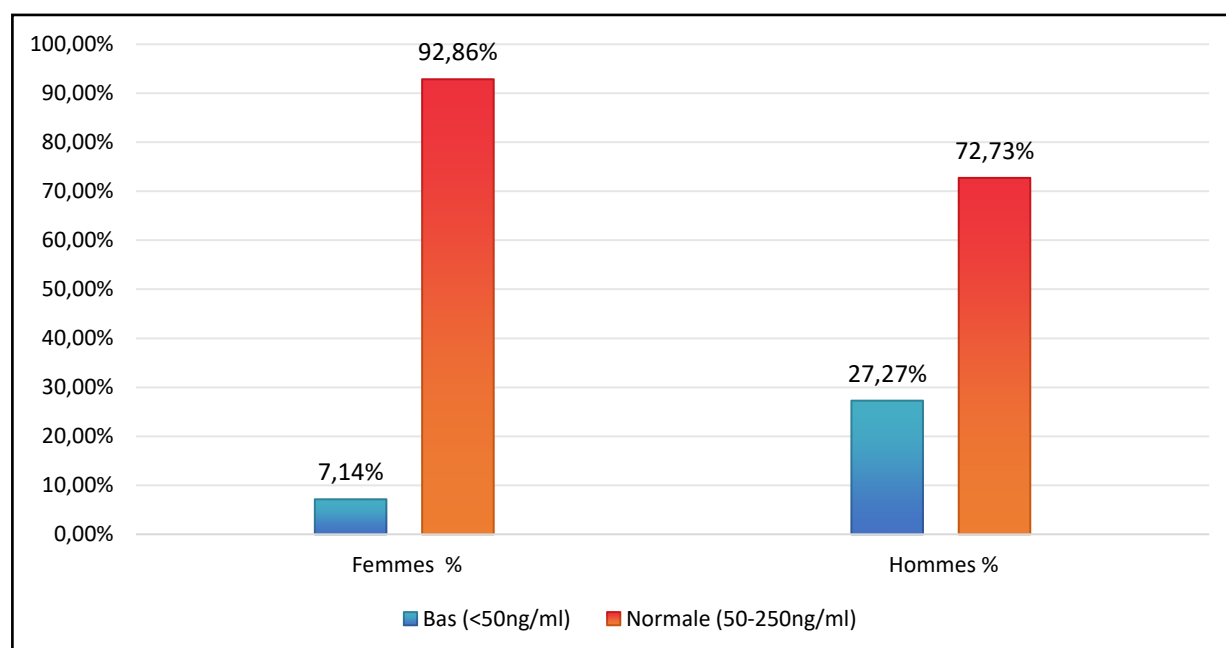


Figure 30 : Répartition des patients atteints de prolactinomes selon le taux de cortisol de 8 h et le sexe

Dans notre série, le cortisol de 8h est normal chez 92,86% des femmes (soit 26 patientes) et 72,73% patients hommes (soit 16 patientes de sexe masculin) (tableau XXVIII). Les niveaux de cortisol peuvent être affectés dans certains cas, avec un déficit corticotrope observé chez certains patients atteints de macroprolactinome (**Chatti et al., 2020**).

III.1.17- Répartition des patients atteints de prolactinomes selon l'acuité visuelle et le sexe

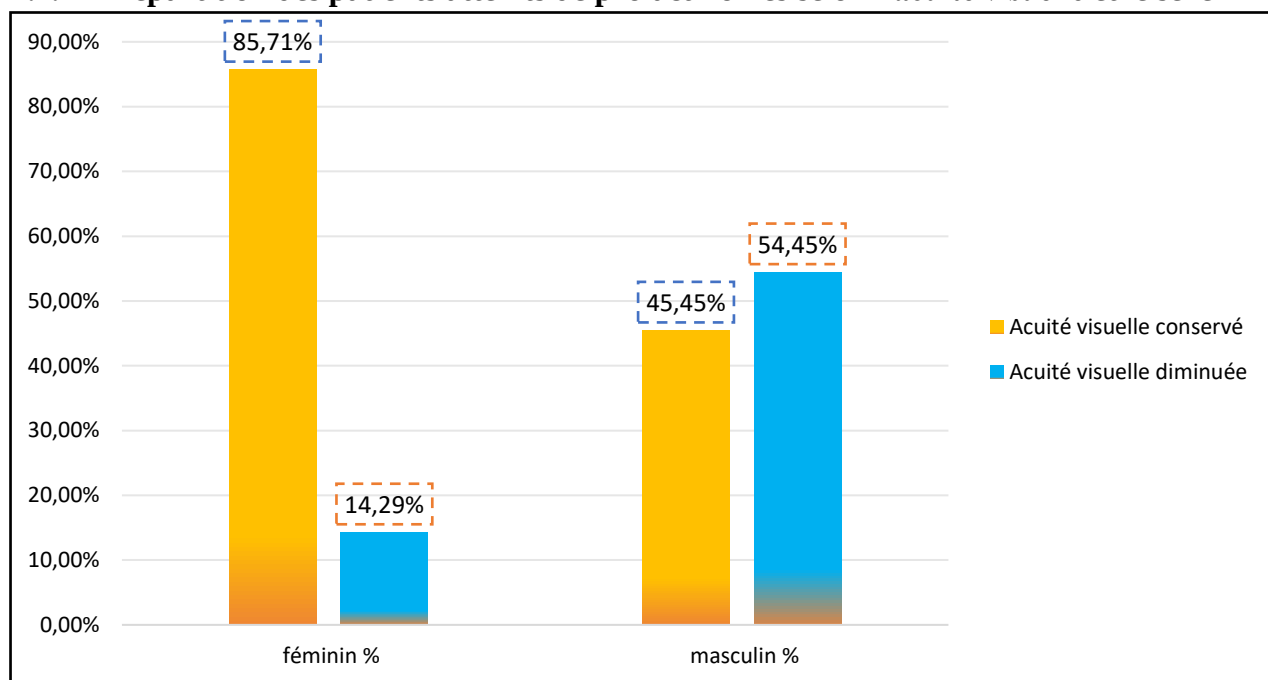


Figure 31 : Répartition des patients atteints de prolactinomes selon l'acuité visuelle et le sexe.

Une surveillance ophtalmologique régulière est essentielle pour gérer les prolactinomes et préserver la fonction visuelle. Dans notre série, l'acuité visuelle a été diminuée chez 12 patientes de sexe masculin soit un pourcentage de 54,45%, contre 4 patientes de sexe féminin soit un pourcentage de 14,29% (Tableau XXIX) . Selon plusieurs auteurs, les troubles visuels constituent le signe d'appel ou révélateur le plus fréquent (**Benbows et al., 1997 ; Costa et al., 1989**). En effet, ceci est dû à la compression des voies optiques.

Les signes ophtalmologiques sont moins fréquents et plus discrets chez la femme comme dans la série chirurgicale de **Terade** et collaborateurs (2001).

III.1.18- Répartition des patients atteints de prolactinomes selon le traitement médical (choix de l'agoniste dopaminergique)

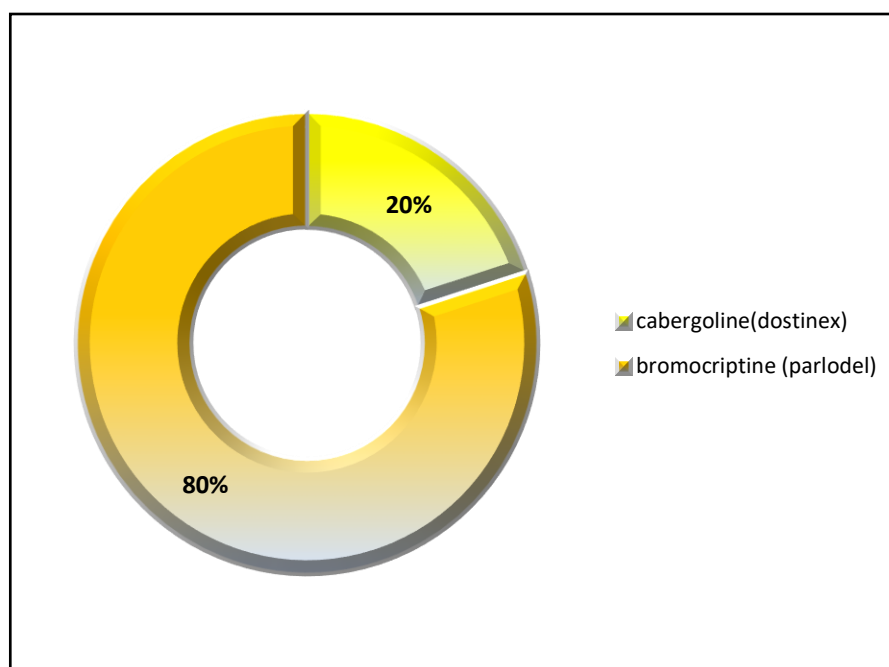


Figure 32 : Répartition des patients atteints de prolactinomes selon le traitement médical.

Dans notre étude, la gestion thérapeutique des prolactinomes, qu'ils soient de type micro- ou macroadénome à prolactine, s'appuie essentiellement sur une approche médicale. Cela se fait principalement par l'administration de bromocriptine (PARLODEL), qui commence avec une faible dose et augmente progressivement en fonction de la tolérance et de la réaction clinique et biologique. Cette approche contribue habituellement à régulariser les niveaux de prolactine, à diminuer la dimension de la tumeur et à atténuer les manifestations associées à l'hyperprolactinémie. (tableauXXX)

Dans notre étude, un vaste pourcentage de patientes, à savoir 80%, a bénéficié d'un traitement par la bromocriptine. Les agonistes de la dopamine sont utilisés en clinique depuis de nombreuses années et restent la pierre angulaire du traitement des prolactinomes (**Melmed S, 2011**) ; que capables de stimuler le récepteur D2, à une cascade inhibitrice dans la cellule lactotropes. Trois molécules sont utilisées : la bromocriptine (Parlodel®), la cabergoline (Dostinex®), la quinagolide (Norprolac®). Les deux premières sont des dérivés de l'ergot de seigle (**Bevan JS W. J., 1992**).

Pour la Parlodel, le taux de rémission à long terme restait faible surtout dans les macroadénomes. Pour la Dostinex, les résultats étaient meilleurs avec, selon l'étude de Colao (**Colao A, 2003**)

En général, les micro-prolactinomes traités médicalement ont un taux de rémission complète (disparition de l'adénome et normalisation de la PRL) relativement élevé de l'ordre de 90 % après un traitement prolongé. Il a été montré que les macroadénomes invasifs sont moins sensibles aux DA (**Delgrange E R. G., 2014**). Quand ils s'étendent au-delà de la selle turcique, le taux de rémission en termes de normalisation de la PRL diminue à 70-80% pour les macroprolactinomes (**Shimon, 2017**). et diminue encore autour de 60% pour les prolactinomes géants (**Shimon, 2019**)

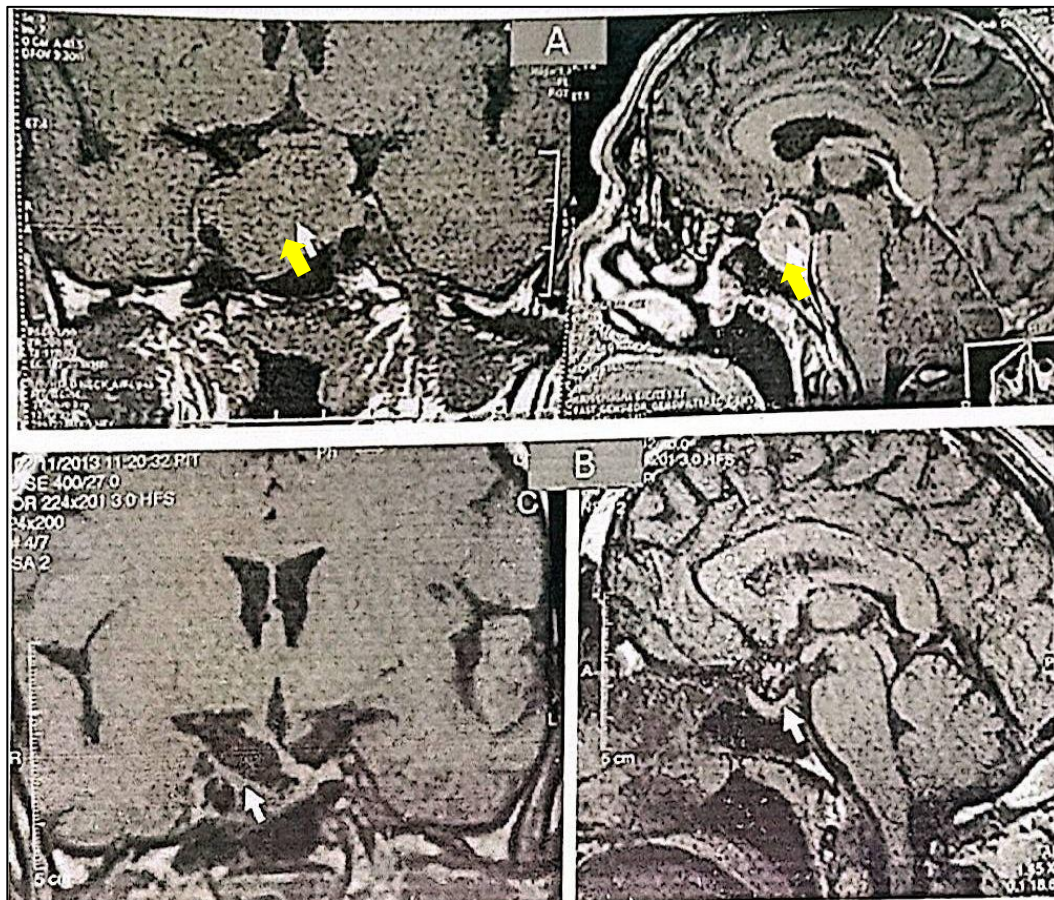


Figure 33 : Images IRM avant et après 24 mois sous traitement (A), (B) montrant une excellente réponse.il ne persiste qu'un petit reliquat près du sinus caverneux (originale).

III.1.19- Répartition des patients atteints de prolactinomes selon la dose moyenne de l'agoniste dopaminergique

Tableau VIII : Répartition des adénomes hypophysaire à prolactine Selon la dose moyenne de l'agoniste dopaminergique

Molécule	Minimum	Moyenne	Maximum
Dostinex	0,25mg/j(1/2cp/j)	0,5mg/j(1cp/j)	1,5mg/j(3cp/j)
Parlodel	2,5mg/j(1cp/j)	5-7,5mg/j(2-4cp/j)	15mg/j(6cp/j)

Dans notre série, les doses administrées étaient conformes aux recommandation thérapeutiques :

- Pour la **bromocriptine**, la **dose minimale efficace** était de **2,5 mg/j**, la **dose moyenne** se situait entre **5 et 7,5 mg/j**, et la **dose maximale** atteignait **15 mg/j** dans les formes résistantes.
- Pour la **cabergoline**, la **dose minimale** était de **0,25 mg/ j**, la **dose moyenne** était de **0,5 mg/ j**, et la **dose maximale** utilisée pouvait aller jusqu'à **1,5 mg/j**.

Ces données sont en accord avec les résultats rapportés dans l'étude de Colao et al. (2006), qui a évalué l'efficacité de la cabergoline et de la bromocriptine chez plus de 450 patients. Les auteurs ont montré que la cabergoline, à une dose moyenne de **0,5 à 1,0 mg/j**, permettait une normalisation de la prolactinémie dans environ **83 %** des cas, avec une réduction tumorale significative. En comparaison, la bromocriptine nécessitait des doses plus élevées (en moyenne **7,5 mg/j**) pour une efficacité inférieure, avec une normalisation de la prolactine dans seulement **59 %** des cas (**Colao,2006**)

III.1.20- Répartition des patients atteints de prolactinomes selon les cas opérés

Dans notre série, l'intervention chirurgicale a été indiqué chez 7 patientes soit un pourcentage de 14% seulement (tableau XXXI). L'indication opératoire, lorsqu'elle est posée, suit toujours le traitement médical par la bromocriptine. La chirurgie est généralement considérée comme un traitement de deuxième intention pour les prolactinomes, principalement indiquée lorsque les patients sont résistants ou intolérants aux agonistes dopaminergiques (AD) (**Jan et al., 2007 ; Smith et al., 2015**).

Les taux de succès chirurgicaux varient en fonction de la taille de la tumeur et des taux de prolactine préopératoires, avec des taux de succès plus élevés pour les microadénomes et des taux de prolactine préopératoires plus faibles (**Losa et al., 2002 ; Charpentier et al., 1985**).

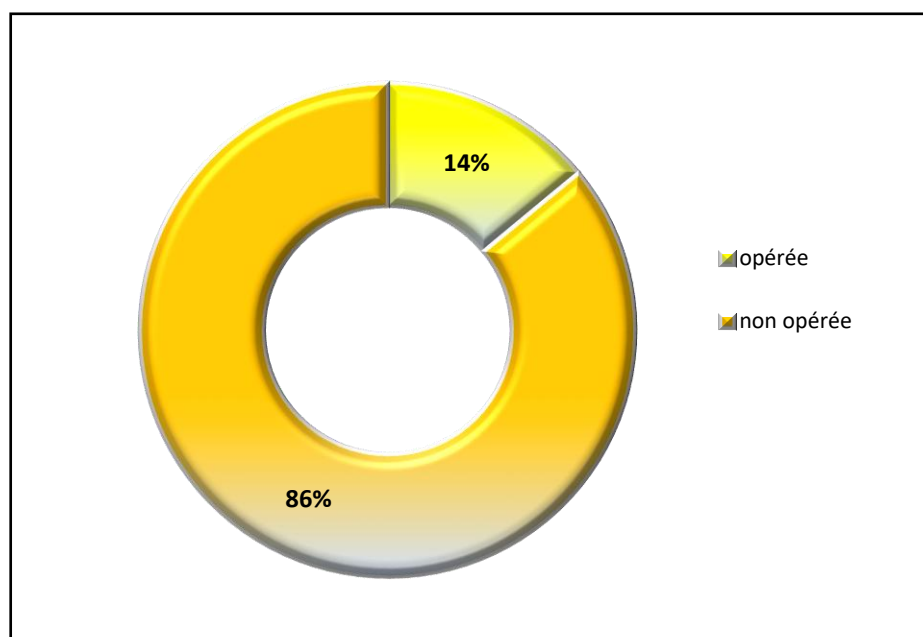


Figure 34 : Répartition des patients atteints de prolactinomes selon le traitement chirurgical.

III.1.21- Répartition des patients atteints de prolactinomes selon la radiothérapie

Aucun patient de notre série n'a bénéficié d'une radiothérapie.

III.1.22- Répartition des patients atteints de prolactinomes selon les antécédents personnels et familiaux

Tableau IX : Répartition des patients selon leurs antécédent pathologique.

Antécédent pathologie		Effectives	Fréquence %
Personnels			
Médicaux	HTA	0	0%
	Diabète	2	4%
Chirurgicaux	Opération	4	8%
Gynécologique	Cycle menstruels irréguliers	2	4%
	Infertilité	3	6%
	Aménorrhée	9	18%
Familiaux	Cas similaire	15	30%

	Diabète	22	44%
	HTA	23	46%
	Goitre	8	16%
	Obésité	3	7%

Dans notre série, nous avons identifié des antécédents médicaux chez 2 patients présentant un diabète de type 2 (Totalisant 4 % des cas). nous avons aussi identifié des antécédents chirurgicaux chez 4 patients présentant une opération (Totalisant 8% des cas).

Les signes gynécologiques ont été observé dans notre série comme suit :

- 2 patients présentant cycle menstruelle irréguliers (Totalisant 4 % des cas) ;
- 3 patients présentant infertilité (Totalisant 6% des cas) ;
- 9 patients présentant aménorrhée secondaire (Totalisant 18% des cas).

Concernant les antécédents familiaux, nous avons mis en évidence ce qui suit :

- 15 patients présentant cas similaire (Totalisant 30% des cas) ;
- 22 patients présentant diabète (Totalisant 44% des cas) ;
- 23 patients présentant HTA (Totalisant 46% des cas.) ;
- 8 patients présentant goitre (Totalisant 16% des cas).
- 3patients présentant obésité (Totalisant 7% des cas.).

III.1.23- Etude anatomopathologique

III.1.23.1- Coloration à l'Hémalun-éosine

La coloration à l'hémalun-éosine se distingue comme une technique essentielle parmi les diverses méthodes de coloration histologique. Cette technique fait appel à deux colorants complémentaires, qui ciblent les structures fondamentales comme les noyaux d'une couleur bleu noir, le cytoplasme acidophile en rose, et certaines sécrétions restent incolores, tant dans le cadre de recherches que de diagnostics. Elle sert de fondement essentiel pour l'examen histologique en biologie tissulaire et cellulaire.

Les figures suivantes représentent une coupe de prolactinome d'un patient suivi au service de neurochirurgie de l'HCA montrant une coupe histologique d'antéhypophyse normal et l'adénomes colorées au Tétrachrome de Herlant.

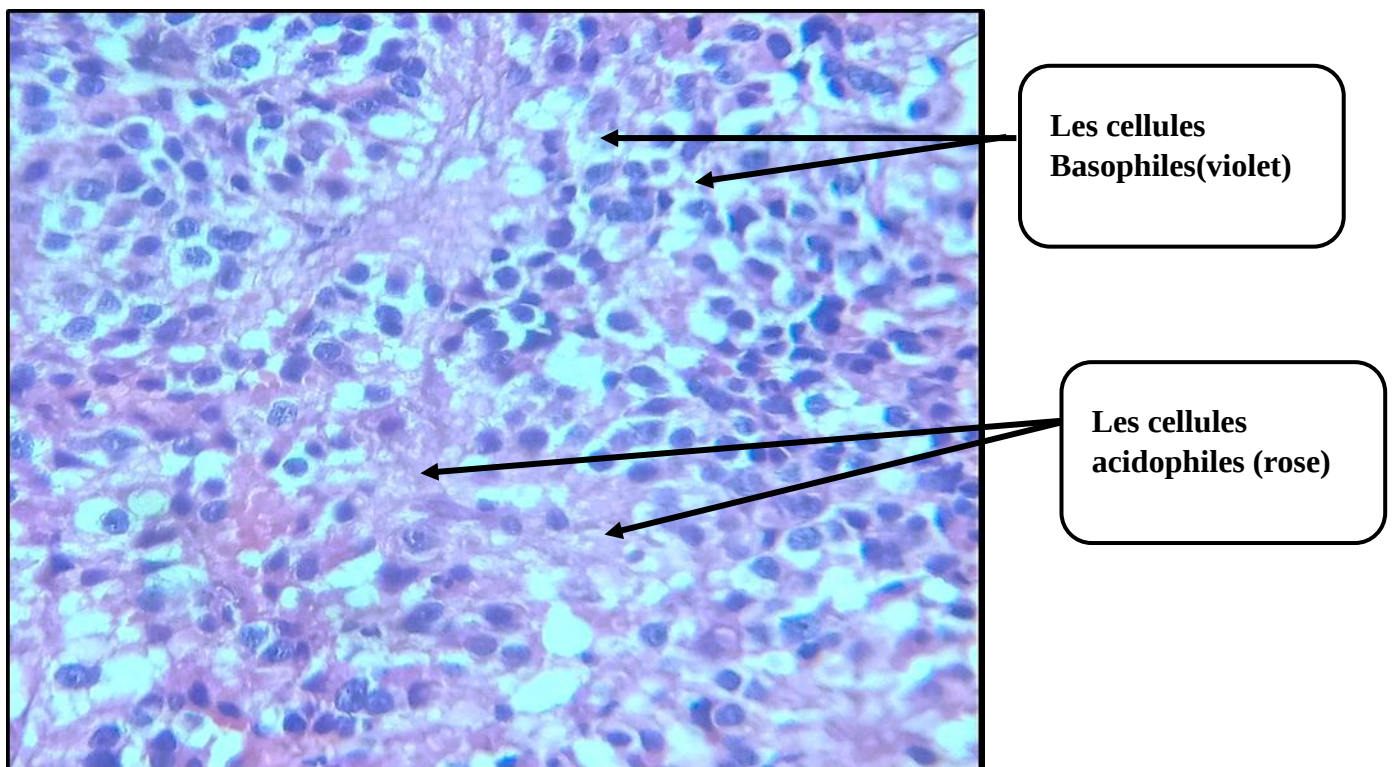


Figure 35 : Histologie d'un adénome hypophysaire a prolactine avec coloration à l'hémalun éosine (grossissement X400) (originale).

Les adénomes hypophysaires identifiés chez les trois patientes présentent un profil somatotrope, souvent caractérisé par une faible granulation cytoplasmique, ce qui les distingue d'un prolactinome issu d'une antéhypophyse histologiquement normale

Selon l'étude de **Kovacs**, et **collaborateurs (2001)**, l'analyse morphologique des tumeurs hypophysaires demeure une étape essentielle du diagnostic, en dépit des avancées en imagerie et biologie moléculaire (**Kovacs K., 2001**)

L'analyse histologique standard demeure la première démarche cruciale dans l'évaluation des pathologies hypophysaires. Historiquement, la classification des adénomes hypophysaires s'est appuyée sur des techniques de coloration différentielles, comme la coloration Tétrachrome de Herlant, modifiée par Racadot, qui permettait d'identifier les principaux types cellulaires selon la nature et la teinte des grains cytoplasmiques : grains érythrosinophiles des cellules lactotropes, orangéophiles des cellules somatotropes et basophiles des cellules corticotropes. Ces méthodes, bien que pionnières, présentaient des limites de reproductibilité et de spécificité.

Néanmoins, l'utilisation initiale de la coloration classique à l'Hématoxyline-éosine (HE) reste essentielle. Elle délivre des données morphologiques essentielles qui guident le diagnostic vers un phénotype cellulaire particulier, avant l'application de méthodes plus spécialisées (**Asa et Mete, 2021**)

III.1.23.2- Immunohistochimie (H.I.C)

L'immunohistochimie est une technique qui facilite l'identification précise de certaines protéines, telles que les hormones, en les situant dans des échantillons cytologiques ou des sections de tissus. Cette méthode permet aussi de quantifier ces protéines, utilisée pour des objectifs diagnostiques.

- Coupes d'adénohypophyse et d'adénome hypophysaire à prolactine révélées par immunohistochimi



Des granulations
des cellules
prolactinique

Figure 36 : Coupe immunohistochimique granulaire des cellules prolactinique d'adénome hypophysaire à prolactine avec un l'anticorps anti PRL (Grossissement X400) (originale).



Des granulations
des cellules
prolactinique

Figure 37 : Coupe immunohistochimique granulaire des cellules prolactinique d'adénome hypophysaire à prolactine avec un l'anticorps anti PRL (Grossissement X1000) (originale).

Conclusion

Le travail réalisé dans le service d'endocrinologie du CHU Bab El-Oued, sur l'impact des adénomes hypophysaires sur la fertilité chez 50 patients a donné les résultats suivants :

- Le sex-ratio hommes/femmes dans notre série est de 1.27. Nos résultats démontrent que l'adénome à prolactine se manifeste à un âge plus avancé chez l'homme, et à un âge plus précoce chez la femme due au fait que la symptomatologie clinique est plus riche chez la femme que chez l'homme.
- Les manifestations majeures chez les patientes souffrant de prolactinome sont généralement : L'aménorrhée (25%) et Galactorrhée (29%) chez les femmes, alors que chez les hommes, les céphalées (25%) ; une diminution de libido (19%) ; trouble de l'érectile (18%) et faible d'jaculation (7%) sont des manifestations de non fertilité des patients suivis.
- Le diagnostic de l'adénome à prolactine par l'examen biologique hormonal, notamment la prolactinémie, a permis de diagnostiquer la maladie. Le seul examen morphologique disponible partout est la radiographie de la selle turcique qui connaît des limites dans l'appréciation de la taille et de l'extension de l'adénome.
- Nous avons constaté que les critères de mauvais pronostic sont : le sexe masculin, un volume tumoral important (macroadénome) corrélé à une prolactinémie préopératoire élevée. L'invasion est un critère de non guérison, car l'exérèse complète de la tumeur au voisinage de la carotide est très difficile.
- Le traitement des prolactinomes est essentiellement médical et repose sur la prescription des agonistes dopaminergiques. La bromocriptine, la cabergoline, et la quinagolide sont les trois molécules les plus utilisées, qui possède une propriété antisécrétoire de prolactine et antiproliférative du prolactinome avec une préférence pour la cabergoline qui semble plus efficace. La fertilité est tout de suite rétablie après traitement aussi bien médicamenteux que chirurgical.
- Enfin, l'adénome à prolactine à une influence négative sur la fertilité, puisqu'il est la cause, chez les femmes, les troubles du cycle menstruel, les problèmes d'ovulation ont été les manifestations cliniques les plus fréquemment observées. Du côté des hommes, une baisse de la libido, une dysfonction érectile ont été notées. Ces symptômes étaient en corrélation avec les niveaux élevés de prolactine observés dans les bilans biologiques.

En perspective, nous pourrions élargir notre étude sur une série plus importante, incluant des patients présentant des tumeurs caractéristiques (récidivantes et non récidivantes, invasives et non

invasives, micro et macroadénomes) et appliquer de nouvelles techniques qui permettrait d'apprécier l'organisation histologique générale normale et pathologique de l'hypophyse.

Références bibliographiques

RÉFÉRENCE BIBLIOGRAPHIQUE

- Asa, S. L., & Ezzat, S.** (2002). La pathogenèse des tumeurs de l'hypophyse. *Nature Reviews Cancer*, 2(11), 836–849.
- Asa, S. L., & Mete, O.** (2021). The new World Health Organization classification of pituitary tumors: What's new? What's old? *Acta Neuropathologica*, 141(6), 791–799.
- Ayuk, J., McGregor, E. J., Mitchell, R. D., & Gittoes, N. J. L.** (2004). Prise en charge aiguë de l'apoplexie hypophysaire : chirurgie ou traitement conservateur ? *Clinical Endocrinology (Oxf)*, 61(6), 747–752.
- Azim, Z. E., Azizi, L., Salhi, H., & Ouahabi, H. E.** (2021). Corrélation entre le taux de prolactine (PRL) et le diagnostic étiologique. *Annales d'Endocrinologie*, 82(4), 285–289.
- Bachelot, A., Courtilot, C., & Touraine, P.** (2005). Quand et comment traiter une hyperprolactinémie ? *La Presse Médicale*, 34(10), 731–737.
- Benbow, S. J., Foy, P. M., & Jones, B. E.** (1997). Pituitary tumours presenting in the elderly: Management and outcome. *Clinical Endocrinology*, 46(6), 657–660.
- Bevan, J. S., Webster, J., Burke, C. W., & Scanlon, M. F.** (1992). Agonistes de la dopamine et rétrécissement de la tumeur hypophysaire. *Endocrine Reviews*, 13(2), 220–240.
- Binart, N.** (2017). Prolactine. Dans *L'hypophyse* (4^e éd., chap. 5, pp. 129–161).
- Binart, N.** (2020). Les actions pléiotropes de la prolactine. *Annales d'Endocrinologie*, 81(4), 331–334.
- Birla, H., & Rai, S. N.** (2020). Immunohistochemistry as an important technique in experimental and clinical practices. In *Protocols used in Molecular Biology* (pp. 44–59).
- Bonuccelli, U., Colzi, A., & Del Dotto, P.** (2002). Pergolide dans le traitement des patients atteints de la maladie de Parkinson précoce et avancée. *Neuropharmacologie Clinique*, 1, 1–10.
- Borys, J.-M.** (2023). Adénome à prolactine et grossesse. *Centre Villiers-Batignolles*.

Briet, C. (2023). Adénome hypophysaire. *Les Items de la Revue du praticien*, 73(3), 199–207.

Brue, T., & Delemer, B. (2007). Diagnosis and management of hyperprolactinemia: expert consensus – French Society of Endocrinology. *Annales d'Endocrinologie*, 68(2–3), 58–64.

Brue, T., & Delemer, B. (2007). Diagnostic et prise en charge des hyperprolactinémies – Consensus d'experts de la Société Française d'Endocrinologie (SFE). *Annales d'Endocrinologie*, 68(1), 8–14.

Burke, W. T., Penn, D. L., Castlen, J. P., Donoho, D. A., Repetti, C. S., Iuliano, S. L., Barkhoudarian, G., & Laws, E. R. (2020). Prolactinomas and nonfunctioning adenomas: Preoperative diagnosis of tumor type using serum prolactin and tumor size. *Journal of Neurosurgery*, 1–8.

Buvat, J. (1982). [Influence of primary hyperprolactinemia on human sexual behavior]. *La Nouvelle presse medicale*, 11 48, 3561-3 .

Buvat, J., Lemaire, A., Buvat-Herbaut, M., Fourlinnie, JC, Racadot, A., & Fossati, P. (1985). Hyperprolactinémie et fonction sexuelle chez l'homme. *Recherches hormonales*, 22 3 , 196-203 .

Capozzi, A., & Scambia, G. (2015). Hyperprolactinémie : physiopathologie et approche thérapeutique. *Gynécologie Endocrinologie*, 23(6), 506–510.

Carmichael, J. D. (2023). *Prolactinome*. Keck School of Medicine of the University of Southern California.

Carter, J. N., Tyson, J. E., Tolis, G., Van Vliet, S., Faiman, C., & Friesen, H. (1978). Hg-prolactin-secreting tumors and hypogonadism in 22 men. *New England Journal of Medicine*, 299(16), 847–852.

Charpentier, G., de Plunkett, T. L., Jedynak, P., Peillon, F., Le Gentil, P., Racadot, J., Visot, A., & Derome, P. (1985). Surgical treatment of prolactinomas: Short- and long-term results, prognostic factors. *Hormone Research*, 22(3), 222–227.

Chatti, H. A., Jemel, M., Kandara, H., Gharbi, R., Khémiri, M., & Kammoun, I. (2020). Prolactinomes : aspects clinicobiologiques et évolutifs. *Annales d'Endocrinologie*, 81(4), 313.

Ciric, I., Mikhael, M., Stafford, T., Lawson, L., & Garces, R. (1983). Microchirurgie transsphénoïdale des macroadénomes hypophysaires avec résultats de suivi à long terme. *Journal of Neurosurgery*, 59(3), 395–401.

Colao, A. (2009). Pituitary tumours: The prolactinoma. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 23(5), 575–596.

Colao, A., Di Sarno, A., Cappabianca, P., Briganti, F., Pivonello, R., Di Somma, C., Faggiano, A., Biondi, B., & Lombardi, G. (2003). Gender differences in the prevalence, clinical features and response to cabergoline in hyperprolactinemia. *European Journal of Endocrinology*, 148(3), 325–331.

Colao, A., Di Sarno, A., Cappabianca, P., Di Somma, C., Pivonello, R., & Lombardi, G. (2003). Withdrawal of long-term cabergoline therapy for tumoral and nontumoral hyperprolactinemia. *New England Journal of Medicine*, 349(20), 2023–2033.

Colao, A., Di Sarno, A., Guerra, E., De Leo, M., Mentone, A., Lombardi, G., & Pivonello, R. (2006). Predictors of remission of hyperprolactinemia after long-term withdrawal of cabergoline therapy. *Clinical Endocrinology*, 64(4), 362–368.

Colao, A., Lombardi, G., & Annunziato, L. (2000). Cabergoline : avis d'expert sur la pharmacothérapie. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 1(3), 555–574.

Colao, A., Vitale, G., Cappabianca, P., et al. (2004). Outcome of cabergoline treatment in men with prolactinoma: Effects of a 24-month treatment on prolactin levels, tumor mass, recovery of pituitary function, and semen analysis. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 89(4), 1704–1711.

Cortet-Rudelli, C., Sapin, R., Bonneville, J.-F., & Brue, T. (2007). Diagnostic étiologique d'une hyperprolactinémie. *Annales d'Endocrinologie*, 68(2–3), 15–22.

Delemer, B. (2009). Adénomes à prolactine : diagnostic et prise en charge. *Presse Médicale*, 38(1), 117–124.

Delemer, B. (2009). Adénomes à prolactine : diagnostic et prise en charge. *La Presse Médicale*, 38(1), 117–124.

Delemer, B. (2009). Prolactinomes : diagnostic et traitement. *Presse Médicale*, 38(1), 117–124.

Delgrange, E., Raverot, G., Bex, M., et al. (2014). Giant prolactinomas in women. *European Journal of Endocrinology*, 170(1), 31–38.

Delgrange, E., Trouillas, J., Maiter, D., Donckier, J., & Tourniaire, J. (1997). Sex-related difference in the growth of prolactinomas: A clinical and proliferation marker study. *Clinical Endocrinology*, 46(4), 409–414.

Doghri Khamal, S. (2020). Cas clinique : un macroprolactinome chez une femme ménopausée. *Annales d'Endocrinologie*, 81, 283.

Egora, F. (2022). Hyperprolactinémie et démarche diagnostique. *Laboratoire Vialle – Espaces Thématiques*.

El Bouazzaoui, F. Z., Elmghari, G., & El Ansari, N. (2018). Les prolactinomes : expérience du service à propos de 72 cas. *Annales d'Endocrinologie*, 79(4), 329.

Elmehraoui, O., & Berrabeh, S. (2020). Prolactinomes géants et invasifs : à propos de 5 cas. *Service d'endocrinologie-diabétologie et nutrition, Centre hospitalier universitaire Mohamed VI d'Oujda*, p. 302.

Erem, C., Kocak, M., Nuhoglu, I., Yilmaz, M., & Ucuncu, O. (2010). Coagulation sanguine, fibrinolyse et profil lipidique chez les patients atteints de prolactinome. *Clinical Endocrinology (Oxford)*, 72(4), 502–507.

esta, G., Vegetti, W., Motta, T., Alagna, F., Bianchedi, D., Carlucci, C., ... & Crosignani, P. G. (1998). Two-year treatment with oral contraceptives in hyperprolactinemic patients. *Contraception*, 57, 50–76. Thérapeutiques dans 48 cas. *Revue française d'Endocrinologie clinique*, 35.

Everitt, J., Fainstein Day, P., Guitelman, M., Artese, R., et al. (2001). Étude multicentrique rétrospective des incidentalomes hypophysaires. *Hypophyse*, 3(3), 145–148.

Faraoun, K., & Chentli, F. (2020). Profil hormonal des adénomes hypophysaires. *Annales d'Endocrinologie*, 81(4), 285.

Fatfouta, O., Delotte, V., Mialon, A., Isnard, V., & Bongain, A. (2013). Adénome à prolactine : du désir de grossesse à l'accouchement. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*, 42(4), 316–324.

Fernandez, A., Karavitaki, N., & Wass, J. A. (2010). Prévalence des adénomes hypophysaires : une étude transversale communautaire à Banbury (Oxfordshire, Royaume-Uni). *Clinical Endocrinology (Oxford)*, 72(3), 377–382.

Freeman, M. E., Kanyicska, B., Lerant, A. A., & Nagy, G. (2000). Prolactine : structure, fonction et régulation de la sécrétion. *Physiological Reviews*, 80(4), 1523–1631.

Galand-Portier, M., & Touraine, P. (2001). Diagnostic et traitement des hyperprolactinémies. *La Revue du Praticien*, 51(1), 23–26.

Gillam, M. P., & Molitch, M. E. (2011). Prolactin. In M. H. Shlomo (Ed.), *The Pituitary* (3rd ed., pp. 197–218). Academic Press.

Gurlek, A., Karavitaki, N., Ansorge, O., & Wass, J. (2007). What are the markers of aggressiveness in prolactinomas? Changes in cell biology, extracellular matrix components, angiogenesis and genetics. *European Journal of Endocrinology*, 156(2), 143–153.

Harzallah, L., Boudabbous, S., Migaw, H., Harzallah, F., Ach, K., Hamdi, I., ... & Kraiem, C. (2006). IRM et adénomes hypophysaires. *Annales d'Endocrinologie*, 67(4), 325–330.

Hermanns, U., & Hafez, E. (1981). Prolactine et reproduction masculine. *Archives d'Andrologie*, 7(2), 95–125.

Hilmani, S., & Ibahioin, K. (2019). Adénome hypophysaire. *Neurochirurgie*, 65, 117.

Horseman, N. D., & Yu-Lee, L. Y. (1994). Transcriptional regulation by the helix bundle peptide hormones: Growth hormone, prolactin, and hematopoietic cytokines. *Endocrine Reviews*, 15(5), 627–649.

Ionescu, O., Vulpoi, C., Ungureanu, M., Ionescu, D., & Zbranca, E. (2001). Fertilité dans les prolactinomes : considérations concernant quelques cas cliniques. *Revista medico-chirurgicală a Societății de Medici și Naturalisti din Iași*, 105(4), 806–809.

Jeske, W. (1979). The effect of metoclopramide, TRH and L-dopa on prolactin secretion in pituitary adenoma and in "functional" galactorrhoea syndrome. *Acta Endocrinologica*, 90(3), 385–396.

- Ježková, J., Hána, V., Kosák, M., et al.** (2019). Role of gamma knife radiosurgery in the treatment of prolactinomas. *Pituitary*, 22(4), 411–421.
- Ježková, J., Hána, V., Krsek, M., Weiss, V., Vladyka, V., Liscák, R., Vymazal, J., Pecen, L., & Marek, J.** (2009). Utilisation du couteau gamma dans le traitement des patients atteints de prolactinome. *Clinical Endocrinology (Oxford)*, 71(5), 732–741.
- Josimovich, J. B., Lavenhar, M. A., Devanesan, M. M., Sesta, H. J., Wilchins, S. A., & Smith, A. C.** (1987). Distribution hétérogène des valeurs de prolactine sérique chez les jeunes femmes apparemment en bonne santé et effets des contraceptifs oraux. *Fertility and Sterility*, 48(5), 785–791.
- Kadiri, A., Hafidi, A., & Chraïbi, A.** (1994). Les adénomes à prolactine au Maroc : Résultats thérapeutiques dans 48 cas. *Revue Française d'Endocrinologie Clinique*, 35, 123–130. (*page indicative*)
- Keeler, C., Dannies, P. S., & Hodsdon, M. E.** (2003). The tertiary structure and backbone dynamics of human prolactin. *Journal of molecular biology*; p **1121-1105**.
- Kleinberg, D. L., Noel, G. L., & Frantz, A. G.** (1977). Galactorrhée : Étude de 235 cas, dont 48 avec tumeurs hypophysaires. *New England Journal of Medicine*, 296(10), 589–600.
- Kovacs K., Horvath E., Vidal S.** (2001). Classification of pituitary adenomas. *Journal of Neuro-Oncology*, p 121–127.
- Krysiak, R., et al.** (2014). Hyperprolactinémie sans rapport avec le prolactinome. *Wiadomosci Lekarskie*, 67, 11–101.
- KUJAS M.** (2007), Histologie et cytologie des adénomes hypophysaire. *Encycl. Med*, p 1-17.
- Lahmamssi, F. Z., Aitifali, W., Salhi, H., & Ouahabi, H.** (2021). Manifestations ophtalmologiques dans les prolactinomes. *Annales d'Endocrinologie*, 82(5), 365–366.
- Léger, J., & Czernichow, P.** (2004). Hypophyse. *EMC - Pédiatrie*, 1, 232–257.
- Losa, M., Mortini, P., Barzaghi, R., Gioia, L. C., & Giovanelli, M.** (2002). Surgical treatment of prolactin-secreting pituitary adenomas: Early results and long-term outcome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 87(7), 3180–3186.

Loukili, M., Lazreg, Y., Rouf, S., & Latrech, H. (2020). Les hyperprolactinémies iatrogènes : quelle origine ? *Annales d'Endocrinologie*, 81(5), 404–405.

Maggi, M., Buvat, J., Corona, G., Guay, AT, & Torres, LO (2013). Causes hormonales des dysfonctionnements sexuels masculins et leur prise en charge (hyperprolactinémie, troubles thyroïdiens, troubles de l'hormone de croissance et DHEA). *The journal of sexual medicine*, 10 3 , 661-77 .

Maiter, D. (2016). Prolactinome et grossesse : du désir de conception à l'allaitement. *Annales d'Endocrinologie*, 77(2), 128–134.

Maiter, D., & Delgrange, E. (2014). Therapy of endocrine disease: The challenges in managing giant prolactinomas. *European Journal of Endocrinology*, 170(6), R213–R227.

Mamelak, A. N. (2022). Chirurgie hypophysaire. In A. Melmed (Ed.), *L'hypophyse* (5e éd., chap. 24, pp. 723–752). Elsevier.

Mancini, T., et al. (2008). Hyperprolactinémie et prolactinomes. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 37(1), 67–99.

Mayaudon, H., Bauduceau, B., Helie, C., Ducorps, M., & Sonnet, E. (1995). Les adénomes à prolactine : analyse d'une série de 50 observations. *Revue Française d'Endocrinologie Clinique*, 36(3), 117–121.

Meij, B. P., Lopes, M. B., Ellegala, D. B., Alden, T. D., & Laws, E. R. Jr. (2002). The long-term significance of microscopic dural invasion in 354 patients with pituitary adenomas treated with transsphenoidal surgery. *Journal of Neurosurgery*, 96(2), 195–208.

Melmed, S., Casanueva, F. F., Hoffman, A. R., Kleinberg, D. L., Montori, V. M., Schlechte, J. A., et al. (2011). Diagnostic et traitement de l'hyperprolactinémie : une directive de pratique clinique de la société endocrinienne. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 96(2), 273–288.

Melmed, S., Casanueva, F., Hoffman, A. R., Kleinberg, D. L., & Endocrine Society. (2011). Diagnostic et traitement de l'hyperprolactinémie : une pratique clinique de l'Endocrine Society. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 96, 273–288.

Mendes, R., Joanelle Vydalie, E. L., Abdellaoui, T., Fiqhi, A., Mouzari, Y., & Oubaaz, A. (2022). Adénome hypophysaire révélé par la neuropathie optique : rapport de cas et revue de la littérature. *Scholars Journal of Medical Case Reports*, ISSN 2347-6559 (Online).

Molitch, M. E. (2002). Medical management of prolactin-secreting pituitary adenomas. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 31(3), 55–65.

Moraes, A. B., Marques dos Santos Silva, C., Vieira Neto, L., & Gadelha, M. R. (2013). Prolactinomes géants : l'approche thérapeutique. *Clinical Endocrinology*, 78, 447–456.

Moyikoua, R. F., Andzouana, N., Kakou, E. M.-R., Mokoko, P., Motoula-Latou, J., Nzingoula, B., & Manzika, R. (2021). Profil épidémiologique et aspect à l'IRM des pathologies hypophysaires au CHU de Brazzaville. *Journal Africain d'Imagerie Médicale*, 13(1), 31–35.

Nejmeddine, K., & El Ouahabi, H. (2020). Les prolactinomes : à propos de 54 cas. *Annales d'Endocrinologie*, 81(4), 303.

Neuroendocrinology Letters. (2002). Study. *Neuroendocrinology Letters*, 23, 152–159. (Auteur non précisé)

Nouedoui, C., Moukouri, E., Juimo, A. G., Djoumessi, S., Dong, A. Z. F., Dongmo, L., & Muna, W. F. (2000). Prolactinomes à Yaoundé : étude analytique de 36 cas consécutifs suivis dans le service de médecine interne de l'hôpital de Yaoundé de 1990 à 1996. *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique*, 93(2), 111–114.

Ortonne, N. (2016). Immunomarquages sur biopsies cutanées. *Images en Dermatologie*, (6). <https://www.edimark.fr/revues/images-en-dermatologie/n-6-decembre2016/immunomarquages-sur-biopsies-cutanees>

Paepegaey, A. C., Veron, L., Wimmer, M. C., & Christin-Maitre, S. (2016). Pièges diagnostiques des hyperprolactinémies chez la femme. *Gynécologie Obstétrique Fertilité*, 44(4), 181–186.

Paris. (s.d.). Adénome à prolactine et grossesse. *Revue Genesis*. <https://www.revuegenesis.fr/adenome-a-prolactine-et-grossesse/#comments>

Pezzoli, G., Canesi, M., Pesenti, A., & Mariani, C. (1995). Mésylate de pergolide dans le traitement de la maladie de Parkinson. *Journal de la Transmission Neuronale*, 102(3), 203–212.

Qian, Z., Colao, A., Di Sarno, A., Sarnacchiaro, F., et al. (1997). Prolactinomas resistant to standard dopamine agonists respond to chronic cabergoline treatment. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 82(4), 876–883.

Raut, S., Deshpande, S. S., & Balasinor, N. (2019). Dévoilement du rôle de la prolactine et de son récepteur dans la reproduction masculine. *Hormone and Metabolic Research*, 51, 215–219.

Rosa, M., Zarrilli, S., Di Sarno, A., Milano, N., Gaccione, M., Boggia, B., Lombardi, G., & Colao, A. (2003). Hyperprolactinémie chez l'homme : clinique, caractéristiques biochimiques et réponse au traitement. *Système Endocrinien*, 4, 75–82.

Schaller, B. (2005). Gender-related differences in prolactinomas: A clinicopathological study. *Neuroendocrinology Letters*, 26(2), 152–159.

Schwartz, MF, Je, B., & Wh, M. (1982). Hyperprolactinémie et troubles sexuels chez l'homme. *Psychiatrie biologique*, 17 8 , 861-76 .

Serri, O., Chik, C. L., Ur, E., & Ezzat, S. (2003). Diagnostic et prise en charge de l'hyperprolactinémie. *Canadian Medical Association Journal*, 169(6), 575–581.

Shimon, I. (2017). Giant prolactinomas: Multi-modal approach to achieve tumor control. *Endocrine*, 58, 227–228.

Shimon, I. (2019). Giant prolactinomas. *Neuroendocrinologie*, 109, 51–56.

Smith, M. (1980). Rôle de la prolactine dans la régulation de la sécrétion de gonadotrophines et de la fonction des gonades chez les femelles. *Actes de la Fédération*, 39(5), 2571–2576.

Smith, T., Hulou, M. M., Huang, K., Gokoglu, A., Cote, D. J., Woodmansee, W. W., & Laws, E. R. (2015). Current indications for the surgical treatment of prolactinomas. *Journal of Clinical Neuroscience*, 22(11), 1785–1791.

Sonigo, C., Bouilly, J., Carré, N., et al. (2012). L'acyclicité ovarienne induite par l'hyperprolactinémie est inversée par l'administration de kisspeptine. *Journal of Clinical Investigation*, 122(10), 3791–3795.

Soussou, M., El Mghari, G., & El Ansari, N. (2016). Les adénomes à prolactine et grossesse : grossesses désirées, médicalement induites. *Annales d'Endocrinologie*, 77(4), 366.

Surks, M. I., & Hollowell, J. G. (2007). Age-specific distribution of serum thyrotropin and antithyroid antibodies in the US population: Implications for the prevalence of subclinical hypothyroidism. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 92(12), 4575–4582.

Swierkowski-Blanchard, N. (2017). La reproduction humaine et son contrôle hormonal. *Actualités Pharmaceutiques*, 56, 18–22.

Tabarin, A., & Catargi, B. (1997). Traitement des macroprolactinomes avec du quinagolide (Norprolac). *Annales d'Endocrinologie*, 58(2), 87–94.

Thibault, C., & Levasseur, M.-C. (2001). *La reproduction chez les mammifères et l'homme*. Éditions Quae, pp. 22–23.

Tirosh, A., Benbassat, C., Lifshitz, A., & Shimon, I. (2015). Schémas et prévalence de l'hypopituitarisme chez les hommes atteints de macroprolactinomes. *Hypophyse*, 18(1), 108–115.

Touraine, P. (2007). Physiologie de la prolactine. (*source non précisée – compléter si possible*)

Touraine, P., & Goffin, V. (2005). Physiologie de la prolactine. *EMC – Endocrinologie*, 2(2), 50–76.

Trouillas, J., Catala, M., & Girod, C. (2007). Anatomie et histologie de l'hypophyse humaine. *Encyclopédie Médico-Chirurgicale*, 9-007-A-10, 1–16.

Trouillas, J., Daniel, L., Guirard, M. P., Tong, S., Gouvernet, J., Jouanneau, E., Jan, M., Perrin, G., Fischer, G., Tabarin, A., Rougon, G., & Figarella-Branger, D. (2003). Polysialylated neural cell adhesion molecules expressed in human pituitary and related to extrasellar invasion. *Journal of Neurosurgery*, 98(5), 1084–1093.

Trouillas, J., Horiot, C., & Jaquet, P. (2001). Adénomes hypophysaires sécrétant de la prolactine : classification pathologique et corrélation avec les caractéristiques cliniques. *Journal Européen d'Endocrinologie*, 145(6), 613–620.

Vance, M., Evans, W., & Thorner, M. (1984). Médicaments cinq ans plus tard : la bromocriptine. *Annales de Médecine Interne*, 100(1), 1–7.

Vandeva, S., et al. (2010). Adénomes hypophysaires familiaux. *Annales d'Endocrinologie*, Département d'Endocrinologie, Université de Liège, CHU de Liège, Belgique.

Varlamov, E. V., Hinojosa-Amaya, J. M., & Fleseriu, M. (année non précisée). Magnetic resonance imaging in the management of prolactinomas: A review of the evidence. *Pituitary*, 21(1), 16–26.

Vilar, L., Abucham, J., Albuquerque, J. L., Araujo, L. A., Azevedo, M. F., & Boguszewski, C. L. (2018). La prise en charge de l'hyperprolactinémie et des prolactinomes. *Archives of Endocrinology*, 62(3), 236–263.

Vroonen, L., Daly, A., & Beckers, A. (2013). Prise en charge des prolactinomes. *Revue Médicale Suisse*, 9, 1519–1522.

Walsh, J., & Pullan, P. (1997). Hyperprolactinémie chez les hommes : un trouble hétérogène. *Australian and New Zealand Journal of Medicine*, 27(4), 385–390.

Wieck, A., & Haddad, P. M. (2003). Hyperprolactinémie induite par les antipsychotiques chez la femme : physiopathologie, gravité et conséquences. *British Journal of Psychiatry*, 182(3), 199–204.

Yen, S. S. C., & Jaffe, R. B. (1978). Évaluation pratique du statut hormonal. Dans *Reproductive Endocrinology: Physiology, Pathophysiology and Clinical Management* (p. 493). Philadelphie : WB Saunders Company.

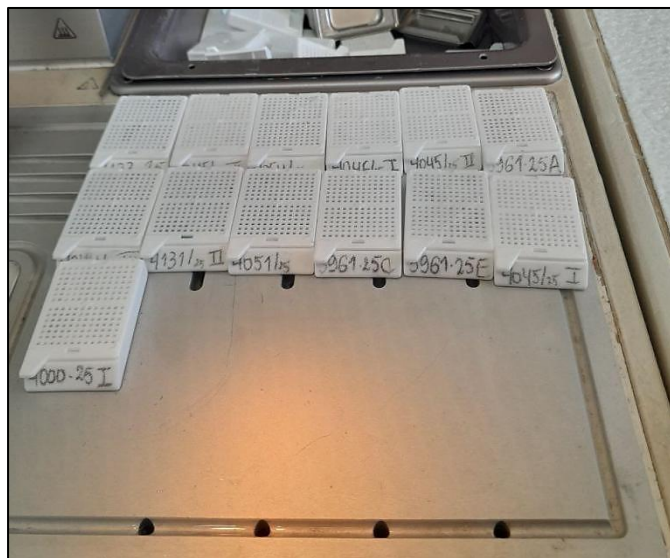
Annexes

Annex 1

Matériel biologique nécessaire



Les Moules de métal



Cassette en plastique



Collage des cassettes en plastique sur
les moules de métal



Appareil de paraffinage marque Leica



Microtome de marque Leica



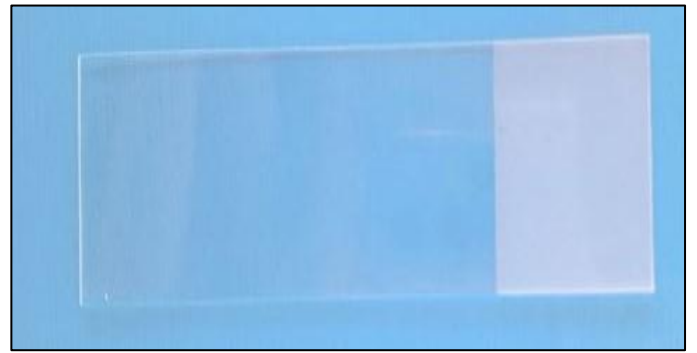
Bain marie



Etuve de séchage de marque Binder



Lame sillaniséées



Lame borodé



Batterie de coloration



Microscope photonique de marque
Leica



Préparateur d'échantillons de tissus



Panier de lames



Microtome pisau Leica



Hématoxyline de Harris



Eosine



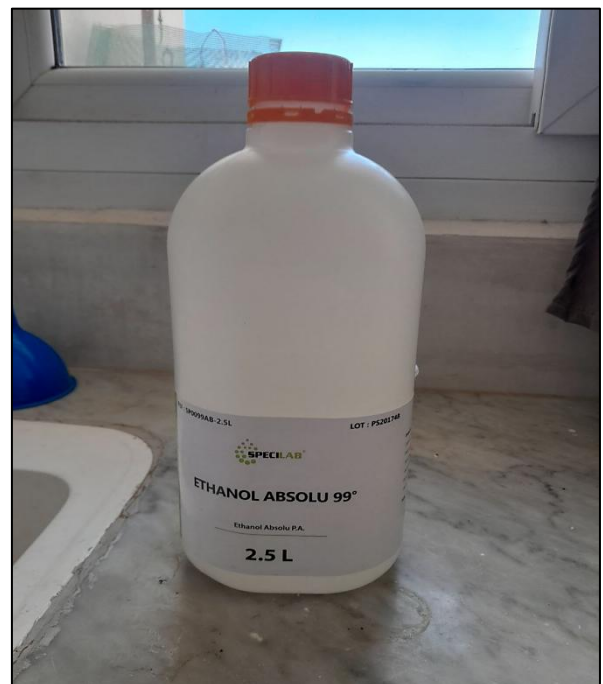
Eukitt



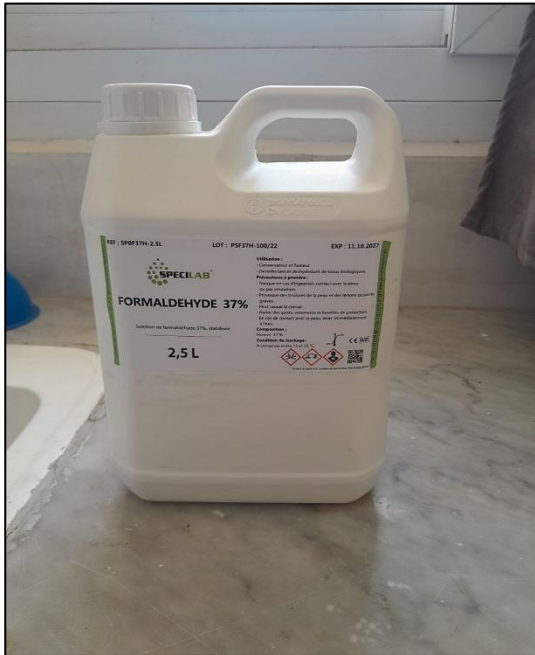
Alcool acide



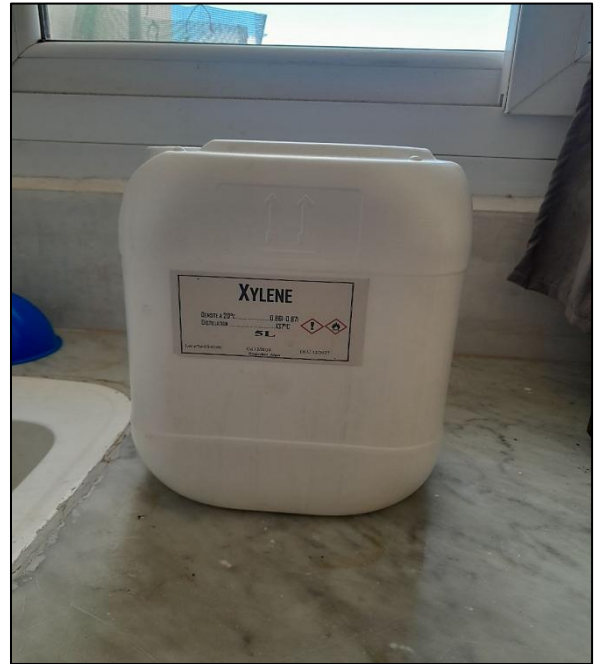
Eau amoniacale



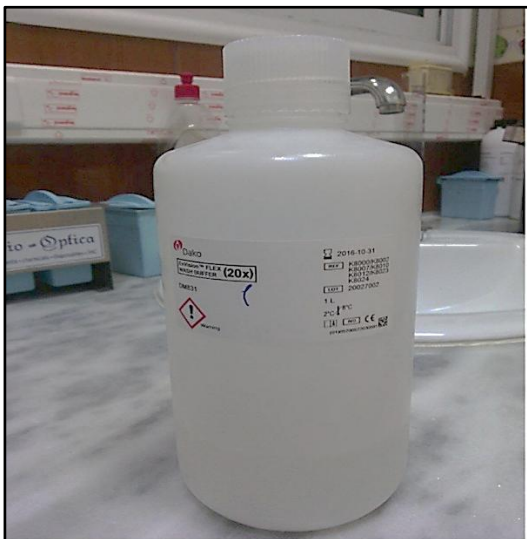
Ethanol absolu



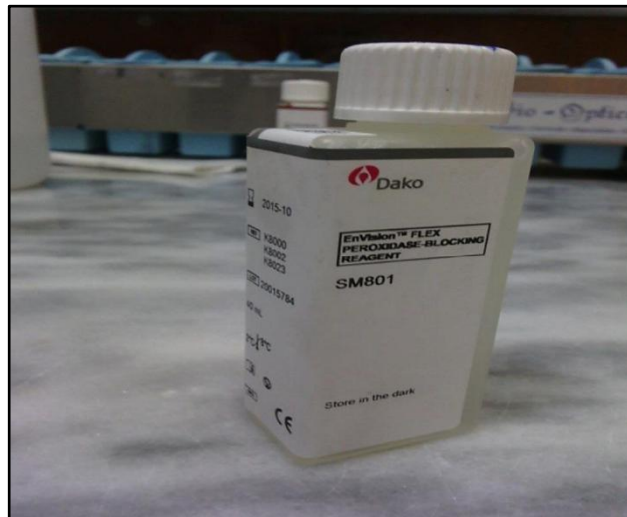
Formaldéhyde 37%



Xylene



Wash before k8012/k8023



Peroxidase-blocking Reagent k8000



Appareil de dosage IMMULITE 1000

Annexe 2

FICHE TECHNIQUE N°1 : Coloration Topographique à l'Hémalun-Eosine

I- Réactifs :

1.1-Hémalun de Mayer : (Merck 1.09249)

1.2-Eosine : (1% dans l'eau distillée) (Conservation illimitée)

II-Préparation des colorants : Eosine 1%

- Eosine 1 g
- Eau distillée 100 ml

2- Mode opératoire :

Coloration des noyaux :

- Hémalun de Mayer de 5 à 10 minutes.
- Différencier par passage dans le carbonate de lithium.
- Rincer soigneusement à l'eau du robinet.
- Passage à l'eau distillée

Coloration des cytoplasmes :

Eosine 1% :10 minutes.

- Rinçage à l'eau du robinet.
- Déshydrater par : les bains d'alcools (70,96,100).
- Puis passage au Toluènes et montage à l'Eukitt.

3- Résultat :

- Les noyaux sont colorés en bleu-noir ;
- Le cytoplasme acidophile en rose ; certaines sécrétions restent incolores.

FICHE TECHNIQUE N°2 : Déshydratation

- 1 bain d'alcool 70° conservation illimitée.
- 1 bain d'alcool 70° 5 min.

- 2 bains d'alcool 95° 5 min.
- 2 bains d'alcool 100° 5 min.

FICHE TECHNIQUE N° 3 : COLORATION TOPOGRAPHIQUE TETRACHROME D'HERLANT

I-Réactifs :

1-L'Erythrosine 1%

2- Mallory II

3-Bleu acide d'alizarine

4-Acide phosphomolybdique en solution aqueuse à 5 %

5-L'alcool 70° phosphomolybdique 1%

II-Préparation des colorants :

Erythrosine :

- Erythrosine 1% dans tampon acétate de NA (ph=6.21).
- 1g érythrosine RAL 239 ou érythrosine B anachemia.
- Dans 100ml tampon acétate : 97.5ml acétate de NA a 5.44/200cc eau distillée.
- 2.5ml acide acétique a 2.3cc/200cc eau distillée.

Mallory ph<4 :

- 0.5g bleu d'aniline hydrosoluble (chroma ou GURR).
- 2g orange G (anachemia chroma ou GURR) dans 100ml eau distillée faire dissoudre a chaud après refroidissement ajouter 8ml d'acide acétique.

Bleu acide d'alizarine :

- 0.5g acide alizarine bleue BB michrome n° 9E GURR.
- 10g sulfate d'aluminium dans 100ml eau distillée faire bouillir avec un peu d'eau distillée environ 3min, jusqu'à obtention d'un métallique se forme a la surface (laque aluminique) filtrer au bout de 24heures.

III- Mode opératoire :

- Coloration à l'Erythrosine 1% : 10 min
- Lavage rapide à l'eau distillée
- Coloration au Mallory II : 15 min
- Lavage rapide au Bleu acide d'alizarine : 15 min
- Lavage rapide à l'eau distillée

Acide phosphomolybdique en solution aqueuse à 5 % : 15min

Différenciation cytoplasmique dans l'alcool 70° phosphomolybdique 1% :

- Permet de différencier les cellules somatotropes (leur cytoplasme devient orange)
- Des cellules à prolactine (leur cytoplasme reste rouge) à vérifier sous microscope.
- Passage très rapide dans l'alcool 90° phosphomolybdique 1%
- Alcools absolus toluène montage entre lame et lamelle à l'entellan

IV-Résultats :

- Cellules somatotropes => orangé
- Cellules à prolactine => granulations rouges
- Cellules gonadotropes=> bleu clair
- Cellules corticotropes=> bleu turquoise (bleu foncé)

PRODUITS DE COLORATION :

Acide d'alizarine:

- « BLUE BB MICHROME GURR » N°9

Acide phosphomolybdique:

- « MERCK » Pro analysis
- Réf: 1.00532
- Lot: A160632910

Eosine :

- « RHONE POULENC CODEX »
- Réf :3.12707
- Lot : L-566

Erythrosine :

- « RAL » N°239

Hémalun de Mayer :

- « MERCK »
- Réf :1.09249.0500
- Lot : 040379800

Tableau XI : Unité d'immunohistochimie anticorps

Anticorps	Boîte	Clone	Conditionnement	Dilution	Ph	Incubation
PRL	Cell marque	Polyclonal	7ml	Prédilué	9	30min à tester

Annexe 3**Tableau I : population d'étude**

N°	Antcd p	Antcd f	Signe clinique
1	Aménorrhée	Cas similaire +goitre	Galactorrhée +aménorrhée
2	Aménorrhée	HTA	Galactorrhée
3	/	/	Aménorrhée+ céphalée
4	/	HTA+ Cas similaire	Galactorrhée +spanioménorrhée
5	/	HTA+ Cas similaire	Céphalées
6	Aménorrhées	Diabète	Aménorrhées +galactorrhée
7	Galactorrhée	HTA	Galactorrhée +aménorrhée + spanioménorrhée +céphalée
8	Cycle irrégulier	Diabète	Spanioménorrhée + cycle irrégulier céphalée +galactorrhée
9	Infertilité	HTA	Galactorrhée + aménorrhée
10	/	HTA	Galactorrhée +spanioménorrhée +céphalée
11	/	Obésité	Galactorrhée + cycle irrégulier +céphalée
12	/	Diabète	Galactorrhée
13	/	HTA+ diabète + goitre	Galactorrhée +spanioménorrhée +céphalée
14	Aménorrhée +spanioménorrhée	HTA +obésité +cas similaire	Galactorrhée +spanioménorrhée +aménorrhée +céphalée
15	Aménorrhées	HTA+ diabète	Aménorrhée+ galactorrhée céphalées
16	/	Diabète + HTA+ Cas similaire	Spanioménorrhée + aménorrhée
17	/	Diabète +HTA +goitre	Aménorrhée
18	/	HTA + Cas similaire	Aménorrhée + galactorrhée
19	/	HTA + Cas similaire	Spanioménorrhée + aménorrhée
20	Aménorrhée +goitre	/	Céphalée + trouble visuel + aménorrhée
21	/	/	Céphalée+ trouble visuel
22	Aménorrhée	HTA	Céphalée +aménorrhée +galactorrhée
23	Aménorrhée	Diabète	Galactorrhée + aménorrhée +céphalée
24	/	/	Galactorrhée +céphalée+ trouble visuel

25	Aménorrhée	Goitre +diabète + HTA +cas similaire	Aménorrhée +galactorrhée
26	/	HTA + diabète	Spanioménorrhée + galactorrhée
27	/	/	Céphalée +aménorrhée
28	/	/	Céphalée +galactorrhée
29	/	Diabète+ HTA	Gynécomasties +galactorrhée + baisse de libido et trouble érectile +céphalée
30	/	HTA +goitre	Trouble visuelle + faible d'éjaculation
31	/	/	Baisse de la libido + trouble érectile +varicocèle + infertilité +céphalées
32	/	Goitre	Baisse Libido +trouble érectile+ trouble visuel +céphalées
33	/	Diabète +HTA I	Insuffisance antéhypophysaire+ frilosité raréfaction des poils
34	/	Diabète sucré	Céphalée +trouble visuel +galactorrhée
35	Diabète	Diabète +obésité	Altération de la fort érectile +baise libido +faible éjaculation + céphalée +galactorrhée
36	/	/	Céphalée
37	Diabète	/	Diabète + céphalée +trouble visuel
38	/	/	Gynécomastie +baisse libido + trouble érectile
39	/	HTA	Baisse libido +trouble érectile céphalée
40	/	HTA+ goitre	Baisse libido + trouble érectile céphalée
41	/	Diabète	Trouble visuels
42	Infertilité	HTA	Céphalée+ trouble visuel + baisse de libido
43	/	Diabète	Troubles visuels
44	/	Diabète + cas similaire	Céphalée
45	/	Diabète +goitre	Trouble visuel
46	/	Diabète	Trouble visuel +troubles d'érection et éjaculation + baisse de libido +céphalée
47	Opéré	HTA + diabète	Baisse de libido + trouble érectile
48	Opéré	HTA	Galactorrhée + baisse de libido
49	/	/	Céphalée + trouble érectile + infertilité
50	/	Diabète	Céphalées

- ANTCD P : antécédent personnelle
- ANTCD F : antécédent familiaux

Tableau II : les différents paramètres études

N°	ÂGE	SEXE	Type d'adénome	Volume (cm ³)	PRL (ng/ml)	LH (UI/l)	FSH (UI/l)
1	24	F	Microprolactinome	0,59	10162,25	21,96	4,43
2	35	F	Macroprolactinome	0,37	10179	11,7	9,6
3	31	F	Macroprolactinome	4,27	147	3,71	3,91
4	19	F	Microprolactinome	0,30	18893,75	11,2	5,59
5	24	F	Macroprolactinome	10	17,95	12,61	3,78
6	19	F	Macroprolactinome	10,12	475	0,5	4,54
7	39	F	Macroprolactinome	7,70	930	0,93	3,4
8	16	F	Macroprolactinome	0,48	146,5	9,16	7,58
9	29	F	Macroprolactinome	0,24	9925	9,2	3,7
10	45	F	Microprolactinome	0,80	125,7	8,8	4,4
11	23	F	Macroprolactinome	1,46	470	0,56	1,2
12	38	F	Microprolactinome	0,70	119	1,2	2,1
13	38	F	Macroprolactinome	2,85	123	7,8	6,2
14	20	F	Macroprolactinome	14	17407	0,56	5,72
15	23	F	Macroprolactinome	10	5492	12	7,05
16	22	F	Macroprolactinome	2,35	682,20	5,03	8,88
17	35	F	Macroprolactinome	4,5	156,3	4,15	7,9
18	17	F	Macroprolactinome	2,03	300	5,05	10,5
19	18	F	Macroprolactinome	5,2	200	0,1	1,24
20	26	F	Macroprolactinome	21,05	195	2,16	5,01
21	13,5	F	Macroprolactinome	0,85	250,1	1,19	7,86
22	21	F	Macroprolactinome	6,85	840	1,7	3,4
23	17	F	Macroprolactinome	4,8	67,8	4,2	7,2
24	18	F	Microprolactinome	0,6	>200	/	/
25	18	F	Macroprolactinome	4,36	470	1,06	4,54
26	20	F	Microprolactinome	0,20	135,7	/	/
27	17	F	Macroprolactinome	15,8		0,29	2,2
28	16	F	Macroprolactinome	0,71	142,5	2,6	6,5
29	43	H	Macroprolactinome	13,82	127	2,91	2,41

Annexes

30	35	H	Macroprolactinome	81,65	68,6	0,7	0,82	
31	37	H	Macroprolactinome	1,6	137,86	2,97	6,4	
32	42	H	Macroprolactinome	1,84	13025	0,3	1,3	
33	25	H	Macroprolactinome	13,02	1781	0,79	1,11	
34	16	H	Macroprolactinome	4,2	687	1,342	5,26	
35	42	H	Macroprolactinome	10,88	6054	0 ,9	1 ,33	
36	26	H	Macroprolactinome	47,63	400	2,33	3,36	
37	42	H	Macroprolactinome	174,15	29170	1,07	1,35	
38	24	H	Macroprolactinome	65,06	9400	0,25	0 ,52	
39	26	H	Macroprolactinome	197,46	22728	3,73	6,14	
40	41	H	Macroprolactinome	15,67	2776,55	1,46	2,74	
41	23	H	Macroprolactinome	13,46	10620	0,5	1,4	
42	39	H	Microprolactinome	0,9	697,29	4,75	15,46	
43	29	H	Macroprolactinome	86,5	12900	3,1	4,1	
44	28	H	Macroprolactinome	120	14272	/	/	
45	40	H	Macroprolactinome	12 ,5	549	/	/	
46	44	H	Macroprolactinome	5,4	470	1,3	/	
47	29	H	Macroprolactinome	4,62	174	/	/	
48	33	H	Macroprolactinome	5,4	66,18	2,23	7,05	
49	39	H	Macroprolactinome	23,3	7423	2,3	0,95	
50	16	H	Macroprolactinome	7,08	586	1,86	1,71	
	28,01			20,463	424 ,305	3,46624	3,7802	Moyenne
	3,548			42,004	6911,646	4,43556	3,38803	Ecarte type
	7			7	6,928	6,63324	6,557	Racine n
	1,364			6 ,0006	997,6395	0,66868	0,5167	ESM

• Suite de population étudiées

N°	TESTO (nmol/l)	FT4 (Pmol/l)	TSH (μul/ml)	Cortisol 8h (ng/ml)	TRT	Invasion	Chirurgie
1	1,76	14,1	/	/	PrI(1cp/j)	-	-
2	/	1,18	1,72	363,77	PrI	+	-

Annexes

3	/	8,74	5,62	338,6	Prl(5cp/j)	-	-
4	/	15,39	1,96	82 ,128	Prl	-	-
5	/	13,92	1,09	99,578	/	-	+
6	1,06	12,53	0,43	/	Prl(1cp/j)	+	-
7	/	9,14	0,9	/	Prl(2cp/j)	+	-
8	/	14,4	0,39	51,31	Prl(4cp/j)	-	-
9	/	10,47	3,38	116	Prl(5cp/j)	+	-
10	1,44	15,3	0,83	54,2	Prl(4cp/j)	+	-
11	/	12	1,65	95,4	Prl(1cp/j)	-	-
12	/	25,9	0,53	169	Prl(1/2cp/j)	-	-
13	/	15,9	>50	160	Prl(2cp/j)	+	-
14	/	16,65	3,05	115,42	Prl(1cp/j)	-	+
15	/	13,36	2,56	120,868	Prl/dosti	-	-
16	/	/	/	/	Prl(6cp/j)	+	-
17	/	/	/	/	Prl /dosti	+	+
18	/	12,13	1,86	194,4	Dosti	-	-
19	/	9,97	0,97	/	Dosti	-	-
20	0,495	/	/	3,79	Prl	+	+
21	0,694	15,46	172,86	3,75	Prl	-	-
22	/	15,6	179	5,58	Prl	+	-
23	/	17,5	5,84	2,26	Prl	-	-
24	/	/	/	/	Prl	+	-
25	0,43	/	/	2,34	Prl(2cp/j)	-	-
26	/	/	/	/	Prl(1,5cp/j)	-	-
27	/	/	/	0,68	Prl/dosti	+	+
28	/	19,3	98,8	/	Prl	-	-
29	3,46	11,7	241,65	0,58	Dosti(1cp/j)	+	-
30	0,2	4,4	20,1	2,6	Prl(1cp/j)	-	-
31	2,07	1,84	/	1,58	Prl (1cp/j) Dosti(1/2cp/j)	+	-
32	3,91	11,74	58,91	3,33	Prl (2cp/j) Dosti(2cp/j)	-	-

33	0,34	4,46	33,998	5,43	Prl (6cp/j)	+	-
34	24,699	9,87	65,866	4	Prl (3cp/j)	-	-
35	0,93	14,1	105,69	1,84	Prl (3cp/j)	+	-
36	2,25	9,35	100	1,47	Prl (1/2cp/j)	-	-
37	5,5	11,1	387,15	0,53	Dosti (3cp/j)	+	-
38	0,29	13,13	150	3,06	Prl	-	-
39	11,67	9,3	63,582	3,11	Prl (1/4cp/j)	+	-
40	6,15	8,83	125,541	0,36	Prl (6cp/j)	-	-
41	1,65	5,82	571	2,175	Prl (4cp/j)	-	-
42	/	20	4,48	0,85	Prl	-	-
43	2,5	14,1	107	3,64	Prl	+	-
44	4,18	11,03	11,3	1,23	Prl	+	-
45	/	/	/	/	Prl	-	-
46	3,19	/	107	/	Prl	-	-
47	/	/	/	/	Prl	-	-
48	8,293,38	11,81	11,65	1,7	Prl	-	-
49	3,38	17,12	15,2	/	Prl	-	+
50	24,15	9,25	101	0,71	Prl	-	+
	2,12116	9,7578	55,29114	38,67342			Moyenne
	5,081792	6,5506	106,87721	82,10329			Ecarte type
	4,898	6,244	6,164	6			Racine n
	1,03752	1,04910	17,3389	13,68388			ESM

- Prl : Parlodel[®]
- Dosti : Dostinex[®]

Tableau III : la corrélation

N°	ÂGE	Volume (cm ³)	PRL avant (ng/ml)	LH (UI/l)	FSH (UI/l)	TESTO (nmol/l)	PRL après (ng/ml)
1	24	0,59	10162,25	21,96	4,43	1,76	49
2	35	0,37	10179	11,7	9,6	/	22 ,3
3	31	4,27	147	3,71	3,91	/	/

Annexes

4	19	0,30	18893,75	11,2	5,59	/	36,2952
5	24	10	17,95	12,61	3,78	/	288,17
6	19	10,12	475	0,5	4,54	1,06	68,93
7	39	7,70	930	0,93	3,4	/	27
8	16	0,48	146,5	9,16	7,58	/	4,8
9	29	0,24	9925	9,2	3,7	/	/
10	45	0,80	125,7	8,8	4,4	1,44	16,8
11	23	1,46	470	0,56	1,2	/	107,72
12	38	0,70	119	1,2	2,1	/	27,6
13	38	2,85	123	7,8	6,2	/	270,29
14	20	14	17407	0,56	5,72	/	21,7
15	23	10	5492	12	7,05	/	/
16	22	2,35	682,20	5,03	8,88	/	14,08
17	35	4,5	156,3	4,15	7,9	/	/
18	17	2,03	300	5,05	10,5	/	24,81
19	18	5,2	200	0,1	1,24	/	118
20	26	21,05	195	2,16	5,01	0,495	/
21	13,5	0,85	250,1	1,19	7,86	0,694	9,4
22	21	6,85	840	1,7	3,4	/	142,9
23	17	4,8	67,8	4,2	7,2	/	/
24	18	0,6	>200	/	/	/	>200
25	18	4,36	470	1,06	4,54	0,43	20
26	20	0,20	135,7	/	/	/	18,25
27	17	15,8		0,29	2,2	/	459
28	16	0,71	142,5	2,6	6,5	/	/
29	43	13,82	127	2,91	2,41	3,46	24,5
30	35	81,65	68,6	0,7	0,82	0,2	0,68
31	37	1,6	137,86	2,97	6,4	2,07	24,4
32	42	1,84	13025	0,3	1,3	3,91	8,06
33	25	13,02	1781	0,79	1,11	0,34	19,49
34	16	4,2	687	1,342	5,26	24,699	343
35	42	10,88	6054	0,9	1,33	0,93	/

Annexes

36	26	47,63	400	2,33	3,36	2,25	/
37	42	174,15	29170	1,07	1,35	5,5	3,77
38	24	65,06	9400	0,25	0,52	0,29	21
39	26	197,46	22728	3,73	6,14	11,67	169
40	41	15,67	2776,55	1,46	2,74	6,15	155,52
41	23	13,46	10620	0,5	1,4	1,65	238,13
42	39	0,9	697,29	4,75	15,46	/	5,11
43	29	86,5	12900	3,1	4,1	2,5	145
44	28	120	14272	/	/	4,18	13,28
45	40	12,5	549	/	/	/	26,9
46	44	5,4	470	1,3	/	3,19	/
47	29	4,62	174	/	/	/	72
48	33	5,4	66,18	2,23	7,05	8,293,38	55,54
49	39	23,3	7423	2,3	0,95	3,38	45,7
50	16	7,08	586	1,86	1,71	24,15	119,92
	0,084909589	0,17998210	0,666800593	-0,165974945	-0,203013695	0,047574613	0,02581627

Tableau IV : corrélation entre les factures pronostiques.

Donné	r
Volume et invasion	1
Volume et l'âge	0,084909589
Prolactinémie et l'âge	0,17998210
Volume et prolactinémie avant le TRT	0,666800593
Volume et prolactinémie avant le TRT	0,02581627
Volume et LH	-0,165974945
Volume et FSH	-0,203013695
Volume et testostérone	0,047574613

I. Répartition des adénomes hypophysaires à prolactine en fonction des différents Paramètres

I.1. En fonction de chaque paramètre

Tableau V : Répartition des patientes atteintes de prolactinome en fonction de Sexe.

Sexe	Effective	Fréquences %
Hommes	22	44%
Femmes	28	56%

Tableau VI: Répartition des patientes atteintes de prolactinome en fonction des classes d'âge.

Tranche d'âge	Effective	Fréquences %
15-25 ans	24	48%
26-35 ans	13	26%
36-45ans	13	26%

Tableau VII : Répartition des patientes atteintes de prolactinome en fonction de sexe et l'âge de début de maladie.

Tranche d'âge	femmes(f)	Effectif féminin %	homme(h)	Effectif masculin %
15-25 ans	19	67,86%	5	22,73%
26-35 ans	5	17,85%	8	36,36%
36-45ans	4	14,29%	9	40,91%
total	28	100%	22	100%

Tableau VIII : Répartition des adénomes hypophysaire à prolactine en fonction de sexe féminin et les signes fonctionnels rapporté.

Sexe	Les signes apparente	Effectives	Fréquence %
Féminine	Galactorrhée	20	40%
	Aménorrhée	17	34%
	Céphalée	16	32%
	Troubles visuel	4	8%
	Spanioménorrhée	9	18%
	Cycle irrégulier	2	4%

Tableau VIII : Répartition des adénomes hypophysaire a prolactine en fonction de sexe masculin et les signes fonctionnels rapporté

Sexe	Les signes apparente	Effectives	Fréquence %
Masculin	Céphalée	14	28%
	Troubles visuel	8	16%
	Trouble érectile	10	20%
	Baisse de libido	11	22%
	Faible d'éjaculation	4	8%
	Autre symptôme (Galactorrhée ; Gynécomastie ; Varicocèle ; Infertilité)	9	1%

Tableau IX : Répartition des adénomes hypophysaire à prolactine selon le volume des tumeurs

Volume	Effectives	Fréquence%
Microadénome	7	14%
Macroadénome	43	86%

Tableau X : Répartition des adénomes hypophysaire à prolactine selon le volume des tumeurs et de sexe

Volume	Homme	Femme	Effectives totale
Macroadénome	21	22	43
Microadénome	1	6	7
Totale	22	28	50

Tableau XI : Répartition des adénomes hypophysaire à prolactine selon la prolactinémie

Prolactinémie (ng/ml)	Effectives	Fréquence %
<100(ng/ml)	4	8,16%
100-150(ng/ml)	9	18,37%
[150-200] (ng/ml)	5	10,20%
>200(ng/ml)	31	63,27%

Tableau XII: Répartition des adénomes hypophysaires à prolactine selon l'invasion des tumeurs

Invasion	invasive	non invasive
Effectives	20	30
Fréquences%	40%	60%

Tableau XIII: Répartition des adénomes hypophysaires à prolactine en fonction de l'invasion de la tumeur et de son volume.

volume	invasive	non invasive	total
microprolactinome	0	7	7
macroprolactinome	20	23	43
total	20	30	50

Tableau XIV : Répartition des adénomes hypophysaire à prolactine selon taux de FT4 et le sexe

FT4 (pmol/l)	Nbr féminine	féminine %	Nbr masculine	masculine %
Bas	5	17,86%	11	50,00%
Normal	23	82,14%	11	50,00%

Tableau XV : Répartition des adénomes hypophysaire à prolactine selon taux de cortisol de 8 h et le sexe

Cortisol de 8 h de base (ng/ml)	Femmes	Femmes %	Hommes	Hommes %
Bas (<50ng/ml)	2	7,14%	6	27,27%
Normal (50-250ng/ml)	26	92,86%	16	72,73%

Tableau XVI: Répartition des adénomes hypophysaire à prolactine selon l'acuité visuelle et le sexe

Acuité visuelle	Femmes	Féminine %	Hommes	Masculine%
Acuité visuelle conserve	24	85,71%	10	45,45%
Acuité visuelle diminuée	4	14,29%	12	54,45%

Tableau XVII : Répartition des adénomes hypophysaire à prolactine selon Le traitement médical

Molécule	Effectives	Fréquence %
Cabergoline (Dostinex)	10	20%
Bromocriptine (Parlodel)	40	80%
Totale	50	100%

Tableau XIX : Répartition des adénomes hypophysaire à prolactine selon les cas opérés

Traitement chirurgicale	Effectives	Fréquence %
Opérée	7	14%
Non opérée	43	86%
Totale	50	100%

RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université Saad Dahleb Blida 1



Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

Département de Biologie

Mémoire de Fin d'Etude

En vue de l'obtention du Diplôme de Master II

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : Biologie et physiologie de la Reproduction

Thème :

**Impact des prolactinomes sur la fertilité des patients atteints
de cette maladie suivis au niveau de l'Hôpital
de Bab El-Oued.**

Présenté par :

ESSAÂDI Fella



ARAB Ikram

Soutenue le : 07 Juillet 2025

Jury de soutenance :

Mme BIREM Z.	Maitre de Conférence « B »	U.S.D. Blida1	Présidente
Mme BOULKOUR S.	Maitre de Conférence « A »	U.S.D. Blida1	Examinatrice
Mme SAYAD M.	Maitre de Conférence « B »	U.S.D. Blida1	Promotrice
Mme AHMED ALI L.	Professeur	CHU Bab El-Oued	Co-promotrice

Promotion : 2024/2025