

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique

UNIVERSITÉ DE SAAD D'AHLAB BLIDA

FACULTÉ DES SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE

DÉPARTEMENT DE BIOLOGIE



MEMOIRE

Présenté pour l'obtention du diplôme de MASTER
EN : SCIENCE DE LA NATURE ET DE LA VIE
Spécialité : Biologie
Option : Reproduction Animal

Thème

**Étude prospective et rétrospective des prolactinomes
et leurs incidences sur la fertilité au niveau de
l'hôpital de Ain Naaja**

Présenté par : ABBOUD Yasmina

Promotion : octobre 2015

Jury de soutenance :

Président	:	Hamaidi M.S,	MCA,	Blida -1
Encadreur	:	Mlle Sayad M,	Maa /Bpo	Blida
Co-Encadreur	:	Mme Kemali F/Z,	PR/End,	HCA AN
Examineur 1	:	Sidemou,	Grade,	HPB

Liste des abréviations

PRL : Prolactine

LH: luteinizing hormone

FSH: folliculostimulating hormone

ACTH: Adreno Cortico Tropic Hormone

NSO: Noyau supra-optique

NPV :Noyau paraventriculaire

MSH: mélanostimuline

TRH: thyroestimuline

ADH: vasopressine ou antidiurétique

GH : Growth Hormone

TSH : thyroid-stimulating hormone

DA : dopamine

SRIH : somatostatine

GAP ou **PIF** : prolactin inhibiting factor

VIP : Vasoactif Intestinal

α -MSH : l'hormone mélanotrope

HE : d'hématoxyline-éosine

IAH : L'insuffisance antéhypophysaire

GnRH: Gonadotropin-releasing hormone

IRM : l'Imagerie par Résonnance Magnétique

ARN : Acide ribonucléique ribosomique

ADN: l'acide désoxyribonucléique

FDA: Food and Drug Administration

LCR : liquide céphalo-rachidien

HLA : human leukocyte antigen

SOMMAIRE

Introduction.....	1
Rappels bibliographiques.....	1
I. Généralité sur l'axe hypothalamo-hypophysaire.....	2
I.1. Anatomie du système hypothalamo-hypophysaire.....	2
I.1.1. Innervation.....	3
I.1.2. Physiologie du système hypothalamo-hypophysaire.....	5
I.1.3. La prolactine.....	6
I.1.4. Techniques d'étude histologie de l'hypophyse.....	7
I.2. Histologie de la neurohypophyse.....	7
I.2.1. Histologie du lobe intermédiaire.....	8
I.2.2. Histologie de l'antéhypophyse.....	8
I.2.3. Rôle de l'axe hypothalamo hypophysaire dans la reproduction.....	10
I.2.4. Les anomalies de l'axe hypothalamo-hypophysaire.....	12
I.2.4.1. Les adénomes hypophysaires.....	12
a- Syndrome tumoral hypophysaire.....	12
b- Système de gradation des tumeurs (Classification de HARDY).....	12
c- Classification fonctionnel des adénomes hypophysaires.....	14
II. Les prolactinomes.....	16
II.1. Principales causes d'hyperprolactinémie.....	16
II.2. Signe clinique du prolactinome.....	16
II.3. Effet du prolactinome sur la grossesse.....	16
II.4. Exploration morphologique.....	17
II.5. Exploration biologique.....	17
II.6. Prise en charge thérapeutique.....	18
II.7. Traitement Chirurgical.....	19
II.8. Évaluation préopératoire.....	20
II.9. Traitement postopératoire.....	20
II.10. Radiothérapie.....	20
II.11. Traitement expérimentaux.....	21

MATÉRIELS ET MÉTHODES

I-Population d'étude et matériel non biologique.....	22
I.1. Population d'étude.....	22
I.2- Prélèvements biologiques.....	22
I.3-Matériel	22
I.4- Méthodes.....	22
I.4.1- Étude rétrospective.....	23
I.4.2- Étude prospective.....	23
I.4.3- Paramètres biologiques et technique histologique.....	23
I.4.3.1- Paramètre biologie	24
I.4.3.2- Techniques histologiques.....	24
I.4.4- Analyse histopathologique.....	25
I.4.5- Méthodes statistiques utilisées	26

RÉSULTAT

I-Étude rétrospective et prospective.....	27
I-1 Répartition des adénomes hypophysaires à prolactine.....	30
I-1.1 Répartition des adénomes hypophysaires à prolactine en fonction des différents paramètres.....	30
I-1.1.1 En fonction du sexe.....	30
I-1.1.2. En fonction de l'âge	30
I-1.1.3. Évolution de la tumeur.....	31
I-1.1.4 En fonction du sexe et des signes apparents.....	32
I-1.1.5 En fonction de l'âge et du sexe.....	32
I-1.1.6 Selon le sexe et le volume des tumeurs.....	33
I-1.1.7 Selon la prolactinémie et sexe.....	33
I-1.1.8 Selon le volume et invasion des tumeurs.....	34
I-1.1.9. Selon la prolactinémie et le volume tumoral.....	34
I-1.1.10 Selon le volume tumoral et récurrence.....	35
I-1.1.11. Selon la guérison et le sexe.....	35
I-1.1.12. Selon les taux d'œstradiol et testostérone et le sexe.....	36

I-1.1.13. Selon le taux de LH et FSH par rapport au volume et le sexe.....	37
II. Histologie.....	38
III-1. Coloration au Tétrachrome de Herlant.....	38
II-2. Coloration à l'Hémalun-éosine	41
DISCUSSION	
I .Étude des facteurs pronostiques des adénomes hypophysaires à prolactine ...	46
II. Examen histologique	47
Conclusion.....	48
Résumé.....	
Références bibliographiques	
Annexes.....	
Index des tableaux.....	
Indexe des figures	

Résumé

Résumé

Notre travail portant sur 32 patients atteint de prolactinome (20 femmes et 12 hommes avec un sexe ratio homme/ femme de 0.6) suivis dans le service d'endocrinologie de l'Hôpital Central de l'Armée (HCA) d'Ain Naadja. Nous avons procédé a une étude rétrospective basé sur le traitement des dossiers de 29 patients hospitalisés, le bilan hormonal hypophysaire (préopératoire et poste opératoire s'il y a chirurgie) complet avec dosage de LH, FSH et principalement la prolactinémie (PRL). L'étude prospective correspondant à l'analyse biologique (LH, FSH, PRL) de 5 patients qui représente un suivi des bilans hormonaux hypophysaires préopératoires présent dans l'étude rétrospective, et l'étude histologique de prolactinomes de 3 patient, afin de définir les critères architecturaux et cytologiques.

Dans notre série, l'âge moyen au moment de l'intervention au moment d'apparition des premiers symptômes est de 32 ± 2 ans, avec une prédominance féminine (62.5% contre 37.5%). Le volume tumoral est significativement plus élevée chez les hommes par rapport aux femmes. Chez ces dernières, la majorité d'entre elles présentent un micro-prolactinome (34.37%), par contre, on trouve majoritairement chez les hommes des macro- prolactinomes avec une fréquence de 25%.

Le taux très élevé de PRL est habituellement suffisant pour altérer le fonctionnement de l'axe gonadique provoquant ainsi une diminution des taux plasmatiques des hormones LH et FSH fortement corrélés avec le volume tumoral soit ($r=0.917$ et $r=0.744$ respectivement), ainsi qu'une inhibition des taux de testostérone et œstrogène. Nous constatons alors une forte corrélation entre le rétablissement de la prolactinémie après traitement et le volume tumoral puisque la prolactinémie est rétablie chez 69% des patients (soit 28% atteints de macroprolactinomes et 41% atteints de microprolactinomes). De plus, le prolactinome réapparaît majoritairement pour les patients qui ont un macro-prolactinome soit 28.1%. Le traitement de l'hyperprolactinémie est capable de restaurer la fertilité initiale.

Mots clés : Prolactinome, étude rétrospective, étude prospective, LH, FSH, PRL, étude histologique, volume tumoral.

Summary

our work on 32 patients suffering from prolactin (20 women and 12 men with a sex ratio male / female 0.6) followed in the Central Hospital of Endocrinology Service of the Army (HCA) Ain Naadja. We conducted a retrospective study based on treatment of 29 inpatient records, pituitary hormonal balance (preoperative and post operative if surgery) complete with dosing LH, FSH and prolactin levels mainly (PRL). The prospective study corresponding to biological analysis (LH, FSH, PRL) from 5 patients representing a

Résumé

tracking pituitary hormonal balances preoperative present in the retrospective study and histology of prolactinomas 3 patient to define architectural and cytological criteria

In our series, the mean age at time of surgery when first symptoms was 32 ± 2 years, with a predominance feminine (62.5% against 37.5%). The tumor volume was significantly higher amounts in men compared to women. Among the latter, the majority of them have a micro- prolactinoma (34.37%), by cons, we find majoritément men macro-prolactinomas with a frequency of 25%

The very high rate of PRL is usually sufficient to alter the functioning of the gonadal axis thus causing a decrease in plasma levels of LH and FSH hormones strongly correlate with tumor volume either ($r = 0.917$ and $r = 0.744$, respectively), as well as an inhibition of testosterone and estrogen. We then see a strong correlation between prolactin recovery after treatment and tumor volume since prolactin is restored in 69% of patients (28% reach of macroprolactinomas and 41% reach of microprolactinomas). Moreover, prolactinoma predominantly reappears to patients who have a macro-prolactinoma is 28.1%. The treatment of hyperprolactinemia is able to restore the initial fertility.

Keywords: Prolactin, retrospective, prospective, LH, FSH, PRL, histology, tumor volume.

التلخيص

لدينا في موضوع عملنا 32 مريضا (20 امرأة و 12 رجلا مع نسبة الذكور/ الإناث 0.6) اللذين يعانون من ورم النخامية في المستشفى المركزي للجيش (HCA) في عين النعجة. أجرينا دراسة استيعادية على أساس مراجعة 29 سجلات المرضى المصابين، حيث تطلعنا على المعلومات التالية: المستوى الهرموني في الغدة النخامية (قبل الجراحة وبعد الجراحة) كاملة مع مستوى الهرموني ل LH ، FSH و PLR اما في دراسة التطبيقية والمتمثلة في التحليل البيولوجي ل LH ، FSH ، PRL ل 5 مرضى يمثل تتبع التوازنات الهرمونية الحاضرة قبل الجراحة في دراسة المريض كما نقوم بدراسة الانسجة النخامية لثلاثة اشخاص لتحديد المعايير المعمارية الخلوية للورم والأنسجة في هذه السلسلة، كما نجد متوسط العمر عند وقت الجراحة عندما كانت الأعراض الأولى 2 ± 32 سنوات، مع اغلبية نسائية (62.5% مقابل 37.5%). وكان حجم الورم أعلى بكثير في الرجال مقارنة بالنساء. ومن بين هذه الأخيرة، فإن الغالبية منهم لديهم ورم صغير بنسبة (34.37%)، اما نجد الرجال اكثرية يملكون ورم كبير مع نسبة من 25%.

المقدار العالي للهرمون البرولاكتين يكفي لتغيير سير العمل في محور الغدد التناسلية مما تسبب في انخفاض في مستويات البلازما من الهرمونات FSH ، LH وعادة ترتبط بقوة مع حجم الورم إما $= 0.917$ و $= 0.744$ ، على التوالي) وكذلك تثبيط هرمون التستوستيرون وهرمون الاستروجي ثم أننا نرى وجود علاقة قوية بين الانتعاش البرولاكتين بعد العلاج و حجم الورم منذ استعادة نسبة مستوى البرولاكتين في 69% من المرضى كما نجد ان الورم يعاود الرجوع للذين يملكون ورم ذو حجم كبير بنسبة 28%، ان الخصوبة الاولية يمكن استرجاعها بعد العلاج مباشرة.

Introduction

La reproduction est le processus au cours duquel un être vivant produit d'autres êtres semblables à lui-même. La fonction de reproduction chez l'homme est contrôlée par le complexe hypothalamo-hypophysaire. L'étroite collaboration nécessaire entre l'hypothalamus et l'hypophyse souligne l'importance des relations morphologiques et fonctionnelles qui existent entre ces deux structures, de manière complexe et précise de telle sorte que des anomalies pourraient aboutir à différentes pathologies telles que la diminution de sécrétion de certaines hormones hypophysaires causée par des tumeurs (**Thibault et al., 2001**).

Les adénomes hypophysaires sont des tumeurs considérées majoritairement comme bénignes, qui se développent à partir des cellules endocrines de l'adénohypophyse. Ils représentent 10 à 15% des tumeurs intracrâniennes et leur incidence, estimée inférieure à 2/100 000 personnes par an, semble être en nette augmentation (**Kujas, 2007**). L'adénome à Prolactine (PRL) ou le prolactinome est la plus fréquente des tumeurs hypophysaires sécrétantes touchant l'homme et la femme (**Hennen, 2001**). C'est aussi l'une des principales causes d'infertilité d'origine endocrinienne (**Kadiri et al., 2007**). En effet, l'infertilité d'un couple impose l'exploration des deux partenaires en particulier par la détermination de la prolactinémie (**Weber, 2008**). Les prolactinomes augmentent la concentration de prolactine en circulation à des taux supérieurs à 30ng/ml (**Weber, 2008**). Cette 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**).

En raison du peu d'études réalisées sur l'impact des adénomes à prolactine sur la fertilité, notamment chez des patients algériens, nous nous sommes intéressés à l'étude des facteurs pronostiques des prolactinomes, type cellulaire le plus fréquent, chez l'homme et la femme. Notre travail comporte deux parties visant en premier lieu à faire une étude rétrospective sur 10 ans et prospective des adénomes hypophysaires recensés au sein du Service d'endocrinologie de l'hôpital Mohamed Seghir Ennakache de Ain Naadja. L'étude a pour objectif de constater l'impact des prolactinomes sur la fertilité tout en évaluant les facteurs pronostiques et en déterminant les critères de mauvais pronostic par l'analyse des paramètres: sexe, âge, dosage hormonal (LH (luteinizing hormone), FSH (folliculostimulating hormone) et PRL (prolactine)), volume tumoral. Au second lieu, nous avons entrepris une étude histologique sur le prélèvement d'adénome hypophysaire afin de reconnaître les caractéristiques histologiques des prolactinomes et confirmer ainsi leur type cellulaire.

I. Généralité sur l'axe hypothalamo-hypophysaire

Le complexe hypothalamo-hypophysaire est le principal régulateur du système endocrinien. Il établit le lien entre le système nerveux et le système endocrinien. Il joue un rôle important dans la régulation de la croissance, du métabolisme, de l'équilibre hydrominéral, de la lactation et la reproduction (Canfield, 2004).

I.1. Anatomie du système hypothalamo-hypophysaire

L'hypothalamus se situe, sur une coupe sagittale, à la base de l'encéphale (Kiersenbaum, 2006). Il est limité en avant par le chiasma optique et en arrière par les corps mamillaires. La tige pituitaire traverse un diaphragme de la dure-mère pour rejoindre l'hypophyse (Guenard, 2001) (figure 1).

L'hypophyse, ou glande pituitaire est une petite glande endocrine de 500 mg située dans une loge osseuse à la base du crâne (selle turcique), immédiatement en dessous de l'hypothalamus (figure 2). Elle est reliée à l'hypothalamus par une mince tige, la tige pituitaire, qui contient des fibres nerveuses et de petits vaisseaux sanguins. L'hypophyse est composée de 3 lobes, appelés antérieur, intermédiaire et postérieur. L'ensemble des lobes antérieur et intermédiaire constitue l'adénohypophyse (Canfield, 2004).

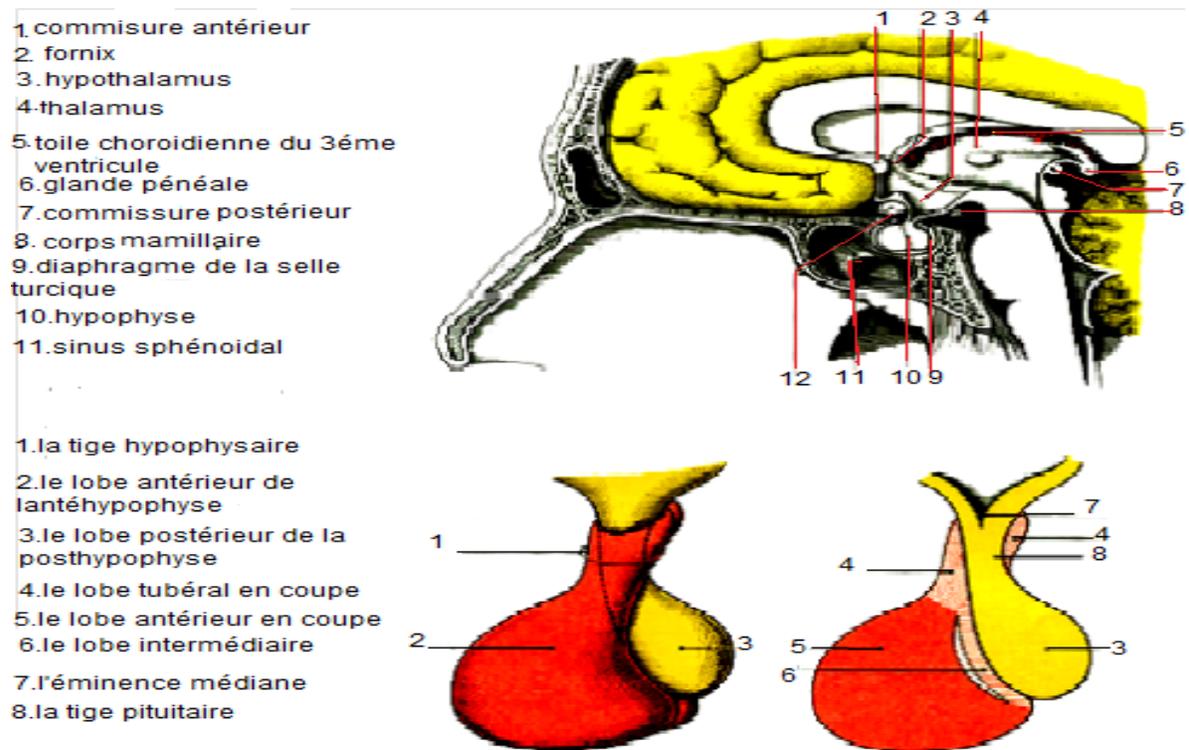


Figure 1 : Mise en place anatomique et anatomie de l'hypophyse (Kamina, 1997)

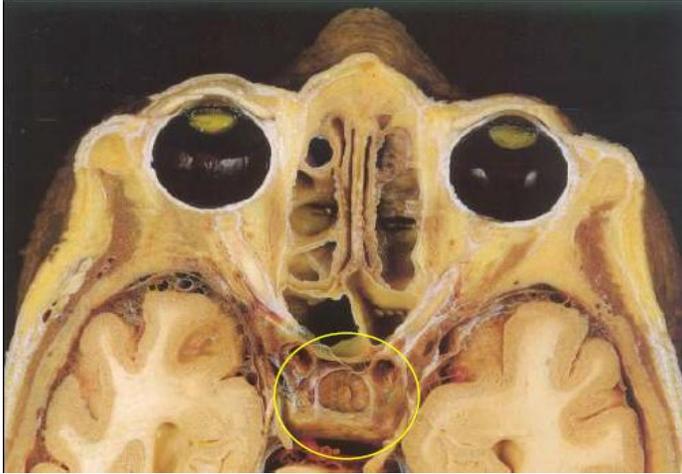


Figure 2 : Section axiale au niveau de la selle turcique (cercle en jaune) (Canfield, 2004).

I.1.1. Innervation

Les axones des neurones hypothalamiques supra-optique (NSO) et paraventriculaire (NPV) partent en direction de la neurohypophyse. Ces axones se terminent au contact des capillaires de la neurohypophyse (Everitt, 2001) (figure 3).

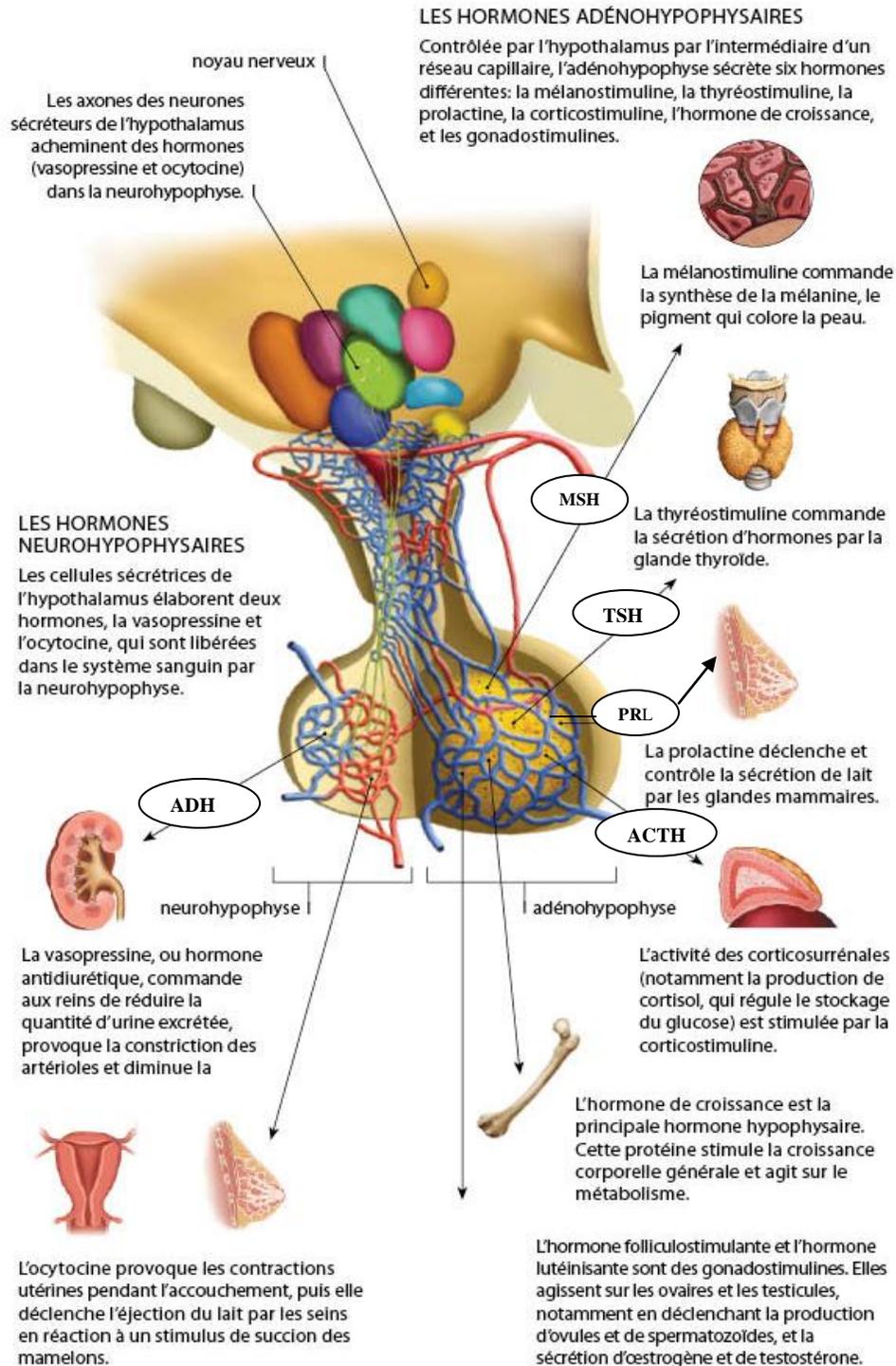


Figure 3 : Cibles des hormones hypothalamiques et hypophysaires et leur rôle (Poirier et al, 1997).

I.1.2. Physiologie du système hypothalamo-hypophysaire

Les cellules de l'hypothalamus sont des cellules nerveuses avec des propriétés sécrétoires. Elles secrètent des neurohormones (ou neurotransmetteurs à action hormonale) qui agissent sur l'hypophyse et contrôlent ainsi la formation de plusieurs autres hormones (**cornet, 2007**).

La post-hypophyse ou neurohypophyse, est constituée des prolongements axoniques des neurones hypothalamique. Elle ne possède donc pas de fonction sécrétoire, puisque elle ne fait que stocker les neurohormones, en attendant de les libérer dans la circulation sanguine. Les hormones neurohypophysaires sont l'hormone antidiurétique (ADH) ou vasopressine qui régule les sorties d'eau du corps (urine, transpiration) et l'ocytocine qui permet les contractions du myomètre utérin lors des rapports sexuels et de l'accouchement. L'ocytocine stimule également l'éjection du lait lors de la lactation (**cornet, 2007**) (figure 4).

L'antéhypophyse ou adénohypophyse, malgré sa petite taille, régule l'activité d'un grand nombre de glandes endocrines. Il s'agit d'une étroite collaboration avec le système nerveux central via l'hypothalamus. Celui-ci libère ses neurohormones dans le système porte qui relie le réseau capillaire de l'hypothalamus à celui de l'adénohypophyse. Les neurohormones agissent sur les cellules endocrines de l'adénohypophyse qui secrètent six sortes d'hormones différentes :

- Les deux gonadostimulines : FSH (Hormone Folliculostimulante) et LH (Hormone Lutéinisante) qui régissent l'activité hormonale des gonades (ovaire et testicules) ;
- L'hormone de croissance GH (Growth Hormone) ou somatotrophine qui stimule la croissance et joue un rôle dans la détermination de la taille adulte ;
- L'ACTH (adenocorticotropin hormone) ou corticostimuline qui stimule la sécrétion des corticoïdes par le cortex surrénal ;
- La TSH (thyroid-stimulating hormone) ou thyrostimuline qui stimule la glande thyroïde ;
- Enfin, la prolactine (PRL) qui stimule la lactation après l'accouchement. La seule cible de l'hormone est le sein, mais son rôle est mal connu chez l'homme (**Cornet, 2009**).

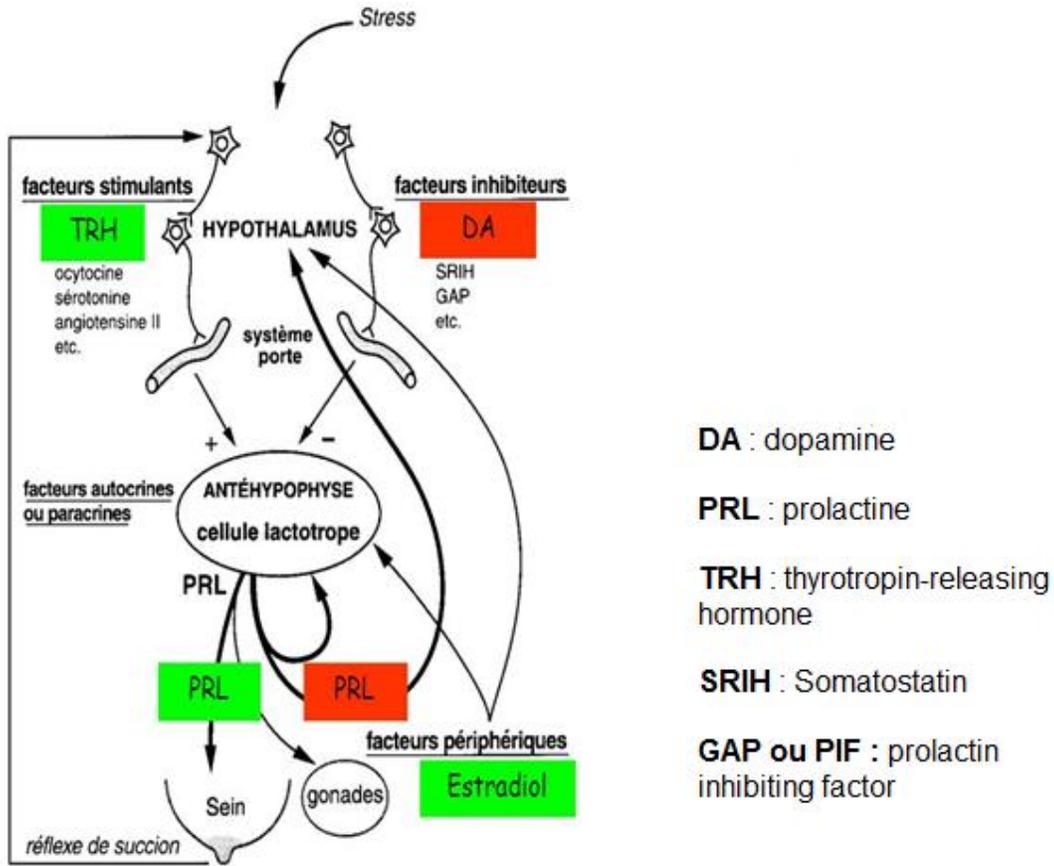


Figure 4 : Contrôle de la synthèse de la prolactine (Everite, 2001).

I.1.3. La prolactine

C'est une protéine produite par les cellules lactotropes hypophysaires qui sont dispersées de façon uniforme dans l'adénohypophyse. Cette hormone est stockée dans des granules sécrétoires et sécrétée dans la circulation sanguine général afin d'atteindre les organes cibles (Martinet et al., 1993).

La dopamine est un inhibiteur majeur de la prolactine ; par contre, la Peptide Vasoactif Intestinal (VIP) et la Thyrostimuline (TRH) et l'œstrogène sont considérées comme facteurs libérateurs de la prolactine (Martinet et al., 1993).

La prolactine pourrait participer à la régulation de la stéroïdogénèse au sein de follicules ovariens, particulièrement dans l'inhibition de la progestérone. De plus, elle module un nombre des récepteurs ovariens à la LH et affecter indirectement la stéroïdogénèse. Aussi, elle potentialise les effets de la testostérone sur les vésicules séminales (Everite, 2001).

I.1.4. Techniques d'étude histologie de l'hypophyse

Les techniques de laboratoire permettant l'étude histologique de l'hypophyse passe par des colorations histochimiques, immunohistochimie et l'observation en microscopie électronique.

a- Colorations histochimiques

Les cellules sont remarqué aux :

- chromophiles acidophiles (orange ou éosinophiles) pour les cellules somatotropes à GH
- chromophiles basophiles (bleutées ou violines) pour la mise en évidence des cellules corticotropes (à ACTH).
- chromophobe (sans affinité tinctoriale) : les cellules gonadotropes (LH et FSH), mammothropes (PRL) et thyrotropes (TSH).

b- L'immunohistochimie

Est une méthode de choix pour localiser une hormone de façon précise dans un type cellulaire déterminé et en utilisant des anticorps dirigés contre l'hormone en question. Cette méthode a permis de préciser la densité et la localisation de chaque variété de cellules endocrines.

c- L'étude en microscopie électronique

A permis aussi de décrire pour chaque variété cellulaire endocrine:

- La forme et les contours des cellules ;
- L'aspect des grains de sécrétion;
- L'équipement en organites.

Ces trois techniques combinées nous ont permis de caractériser les différentes cellules de l'hypophyse.

I.2. Histologie de la neurohypophyse

Le lobe postérieur est un tissu nerveux richement vascularisé, soutenu par des pituicytes, où cheminent les axones provenant des noyaux hypothalamiques du système magnocellulaire (NSO et NPV). Ces axones véhiculent le long de la tige pituitaire, sous forme de grains de neurosécrétion, la vasopressine (hormone antidiurétique ADH) et l'ocytocine. Ces deux hormones sont synthétisées au niveau des corps cellulaires de neurones hypothalamiques et emmagasinées dans des dilatations axonales ou corps de Herring, jusqu'aux capillaires de la partie distale où elle est stockées puis sécrétées (figure 5). La posthypophyse apparaît donc comme « un organe de concentration » des peptides provenant des noyaux magnocellulaires de l'hypothalamus est comme un

réservoir de ces produits dans la circulation systémique. Leur passage est minutieusement réglé par de multiples facteurs de contrôle (Trouillas *et al.*, 2007).

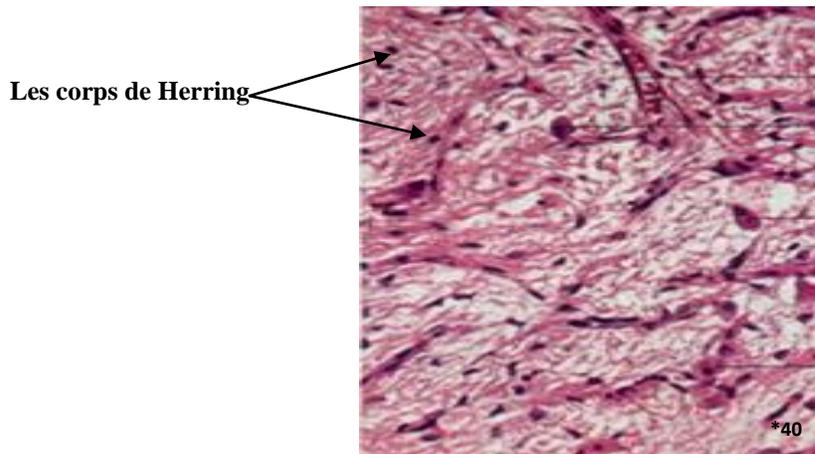


Figure 5 : Coupe histologique de la neurohypophyse montrant l'aspect fibrillaire observée au microscope optique par coloration Tétrachrome de Herlant (Kühnel, 1995). Plusieurs taches rondes de forme et de taille variables sont dispersées dans le matériel fibrillaire : ce sont les **corps de Hering** leur diamètre mesure environ 150 nm.

I.2.1. Histologie du lobe intermédiaire

Le lobe intermédiaire est résiduel chez l'homme adulte. Il est constitué de cellules glandulaires basophiles (coloré en bleu) responsables de la synthèse de l'hormone mélanotrope (α -MSH), de kystes colloïdales et de nombreux capillaires sanguins (Kujas, 2007) (figure 6).

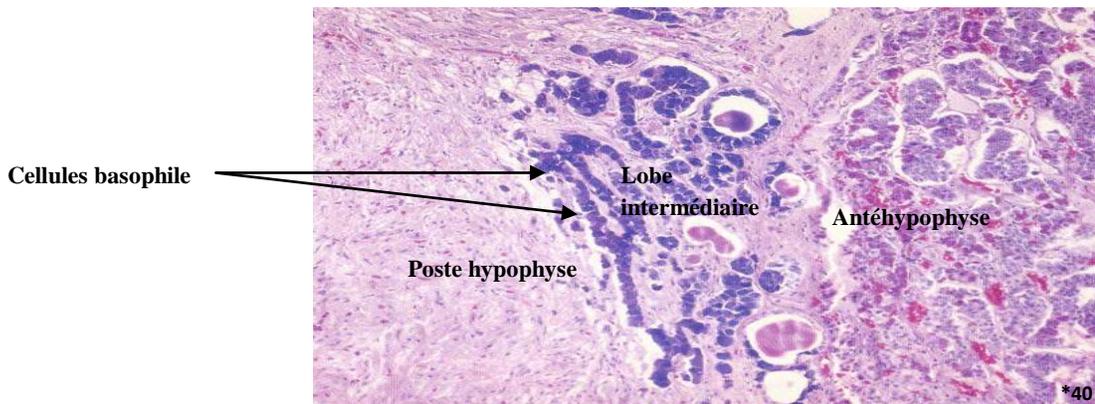


Figure 6 : Vue microscopique des cellules basophile du lobe intermédiaire par coloration d'hématoxyline-éosine (HE) (Kühnel, 1995).

I.2.2. Histologie de l'antéhypophyse

Les cellules de l'antéhypophyse sont organisées en cordons ramifiés de cellules sécrétrices, entourés par un riche réseau de capillaires sinusoides, qui reposent sur un fin stroma renfermant des fibres de réticuline et de collagène.

Les cellules sécrétoires de l'antéhypophyse sont classiquement divisées en deux groupes, chromophiles et chromophobe, en fonction de leurs affinités tinctoriales.

Les cellules chromophiles sont divisées en deux groupes, acidophiles et Basophiles, en raison de leurs affinités lors de réactions histochimiques. Sur les préparations colorées par l'HE (figure 7 et 8), la distinction entre cellules Acidophiles et basophiles est moins évidente.

L'identification des types cellulaires de l'antéhypophyse a évolué avec les colorations usuelles telles que l'HE ou à l'azan permettent de classer trois types de cellules selon les caractéristiques physico-chimiques et de leurs grains de sécrétion :

- Cellules acidophiles, à cytoplasme rouge, sécrètent la GH ou la PRL.
- Cellules basophiles à cytoplasme bleu, responsables de la sécrétion de la TSH, des gonadotrophines LH et FSH ou de l'hormone corticotropes à ACTH.
- Cellules chromophobe à cytoplasme Clair semblent être, chez l'homme en tout cas, des cellules indifférenciées ou dégranulées.

Des colorations plus spécifiques permettent de différencier les cellules à GH et celles à prolactine. Ainsi, dans une coupe colorée selon la méthode Tétrachromique de Herlant, les cellules à GH sont oranges et les cellules à prolactine sont rouges; les cellules basophiles seraient soit bleues soit violettes. La distinction entre les teintes cytoplasmiques n'est cependant pas toujours aisée (**Kühnel, 1995**).

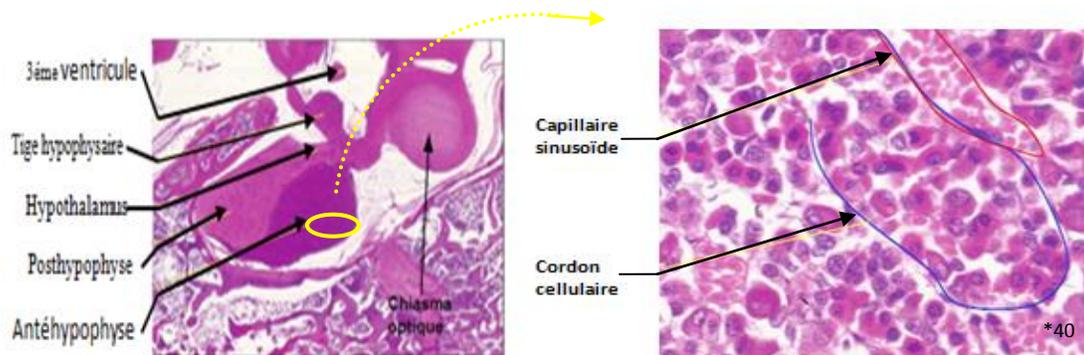


Figure 7 : Cordons cellulaires de l'adénohypophyse en coloration HE avec cellules rouges acidophiles, cellules bleues ou violettes basophiles et cellules claires chromophobe (**Kühnel, 1995**).

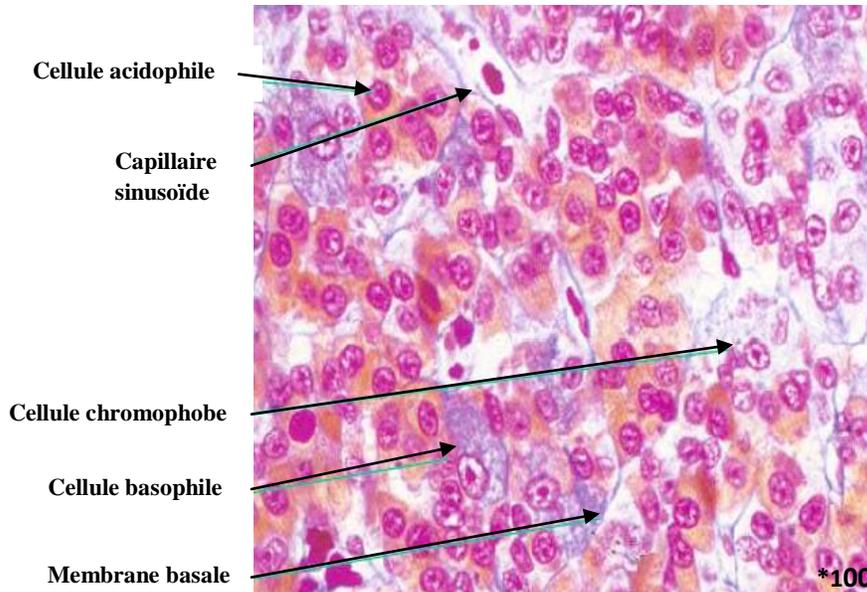


Figure 8: Coupe histologique de l'adénohypophyse après coloration au Tétrachromique de Herlant (**Kühnel, 1995**)

Sur la coupe colorée les cellules chromophobe sont les Plus petites, pauvres en grains, et ont peu d'affinité pour les colorants. Les amas de Cellules sécrétoires sont entourés de membranes basales, colorées en bleu, ce qui montre leur nature épithéliale (**Kühnel, 1995**).

I.2.3. Rôle de l'axe hypothalamo hypophysaire dans la reproduction

La fonction de reproduction repose sur l'intégralité des interactions existant au sein de l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique. Les différentes composantes de ce système se différencient très tôt au cours du développement embryonnaire et établissent des relations fonctionnelles in-utero qui s'avèrent nécessaires pour assurer la maturation sexuelle. Comme le fonctionnement gonadique dépend étroitement des hormones gonadotropes hypophysaires, elles mêmes sous le contrôle de l'hypothalamus et des gonadotropes (**Quese, 2004**).

Trois hormones hypophysaires interviennent dans le contrôle de la reproduction, LH, FSH et la prolactine. La LH et la FSH sont secrétées par les mêmes cellules de l'adénohypophyse, la LH stimule la stéroïdogénèse : testostérone par les cellules de leydig chez l'homme, l'œstradiol par les cellules de la granulosa des ovaires chez la femme, alors que, la FSH stimule la maturation des cellules germinales : spermatozoïdes chez l'homme et ovules chez la femme.

La variation pulsatile de FSH sont moins marquées que celle de la LH. La FSH est aussi freinée par la testostérone ; elle l'est plus par l'inhibine, glycoprotéine secrété par les cellules de Sertoli des tubes séminifères (Queese, 2004). (figure 9)

Chez la femme, la pulsatilité de sécrétion de LH varie en fonction du cycle menstruel, et les hormones produites par les ovaires ont une rétroaction sur les sécrétions de LH et FSH. De petites quantités d'œstrogènes inhibent ces sécrétions et la progestérone potentialise cet effet. Cependant, lorsque la concentration de l'œstradiol est élevée 36 a 48heurs, le rétrocontrôle sur LH et FSH est positive. L'inhibine secrété par les cellules de la granulosa du corps jaune a un effet inhibiteur sur la sécrétion de FSH et moindre sur celle de la LH (Everite, 2001) (figure 9).

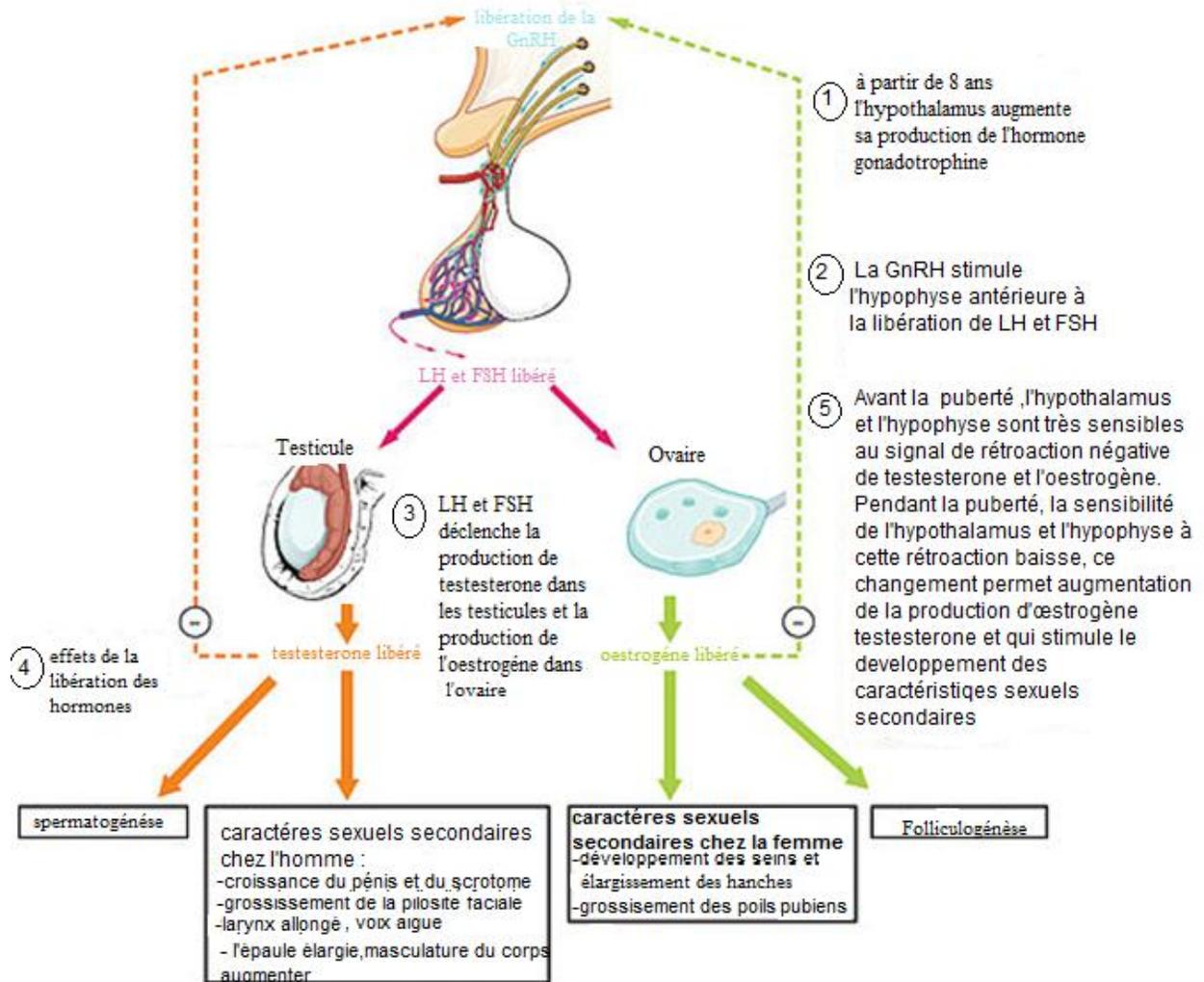


Figure 9 : Rôle des gonadotrophines dans la reproduction (Everite, 2001).

I.2.4. Les anomalies de l'axe hypothalamo-hypophysaire

Il existe de multiples possibilités d'anomalies de la fonction endocrine. Celles-ci incluent la stimulation ou la destruction d'une glande par auto-anticorps ou d'agents infectieux ou encore l'acquisition d'une hormono-résistance, la compression d'une glande par le développement d'une masse adjacente (tumeurs) ou sa résection chirurgicale.

La contribution de l'hypophyse dans un certain nombre de troubles liés à la fertilité a été mise en évidence étant donné le nombre élevé de facteurs et la complexité des mécanismes mise en jeu dans le contrôle de l'activité gonadotrope hypophysaire, la cause de dysfonctionnement peut avoir des origines extrêmement variées. A ce jour, il y'a un nombre restreint de gènes hypophysaires pouvant entraîner un déficit gonadotrope et insuffisance gonadique sévères. Les mutations de ces gènes ont une incidence grave sur la reproduction.

L'hypophyse peut être le lieu de tumeurs qui revêtent la forme d'adénome. Des atteintes hypophysaires se traduisent également par le déficit congénital d'une ou de plusieurs hormones hypophysaires (**Dizier et al., 2014**).

I.2.4.1. Les adénomes hypophysaires

Les patients souffrant d'une tumeur hypophysaire peuvent présenter un syndrome de masse intracrânienne, un syndrome endocrinien ou les deux.

Ces tumeurs sont classé de façon conventionnelle en microadénomes (<10mm de diamètre) ou macroadénomes (diamètre plus de 10mm) et en grades de 0 a IV selon les atteintes de la selle turcique observées par Résonance Magnétique Nucléaire (RMN) et tomographie.

a- Syndrome tumoral hypophysaire

a₁- Le syndrome de masse

Le syndrome de masse est le fait d'adénomes bénins, il est responsable de maux de tête, déficit du champ visuel (hémianopsie bitemporale, scotome, déficits quadrantique, cécité d'un ou des deux yeux), érosion osseuse péricitumorale et invasion des tissus voisins avec possibilité de trouble moteurs et sensoriels (Figure 10). La tumeur peut entraîner un syndrome caverneux qui s'exprime par des déficits des nerfs oculomoteurs (tumeurs de grade III, IV, VI) (**Hennen, 2001**).

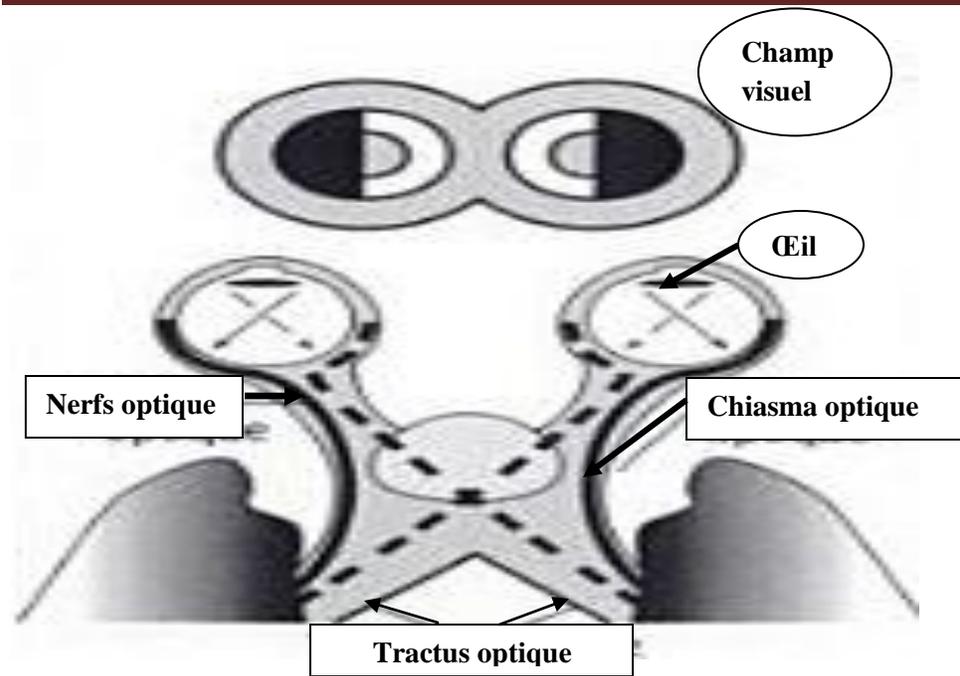


Figure 10 : Les déficits les plus habituelles du champ visuel résultant du développement d'une masse hypophysaire (Hennen, 2001).

a₂- Syndrome endocrinien

- L'insuffisance antéhypophysaire (IAH) le plus souvent partielle et dissociée (surtout gonadotrope ++)
- IAH globale avec pâleur, dépilation, dépigmentation, des signes d'insuffisance thyroïdienne, corticotropes ou gonadotrope.
- Hyperprolactinémie par compression de la tige pituitaire.

b- Système de gradation des tumeurs (Classification de HARDY)

La classification de Hardy dépend du :

- Volume de l'adénome ;
- Expansion sellaire ou non ;
- Envahissement de la dure mère qui tapisse le plancher sellaire.

Cette classification est subdivisée en 4 grades :

- **Grade I (bas grade) :** la tumeur se développe lentement, ses cellules ont une apparence normale et ce type de tumeur se propage rarement aux tissus environnants. Il est généralement possible d'enlever complètement ce type de tumeurs par chirurgie. Les tumeurs de grade I sont bénignes.

- **Grade II** : la tumeur se développe lentement mais peut se propager dans les tissus environnants et peut aussi réapparître. Les tumeurs de grade II sont bénignes et certaines peuvent se transformer en grade plus élevé qui correspondent à des tumeurs cancéreuses.
- **Grade III** : la tumeur se développe rapidement et est susceptible de se propager dans les tissus environnants. Les cellules de la tumeur ont une apparence très différente des cellules normales.
- **Grade IV (haut grade)** : La tumeur se développe et se propage très rapidement et les cellules ne ressemblent pas aux cellules normales. Il peut y avoir des régions contenant des cellules mortes dans la tumeur. Les tumeurs du cerveau de grade IV sont plus difficiles à guérir que les tumeurs de grade moins élevé (**figure 11**). (Cremoux, 2012).

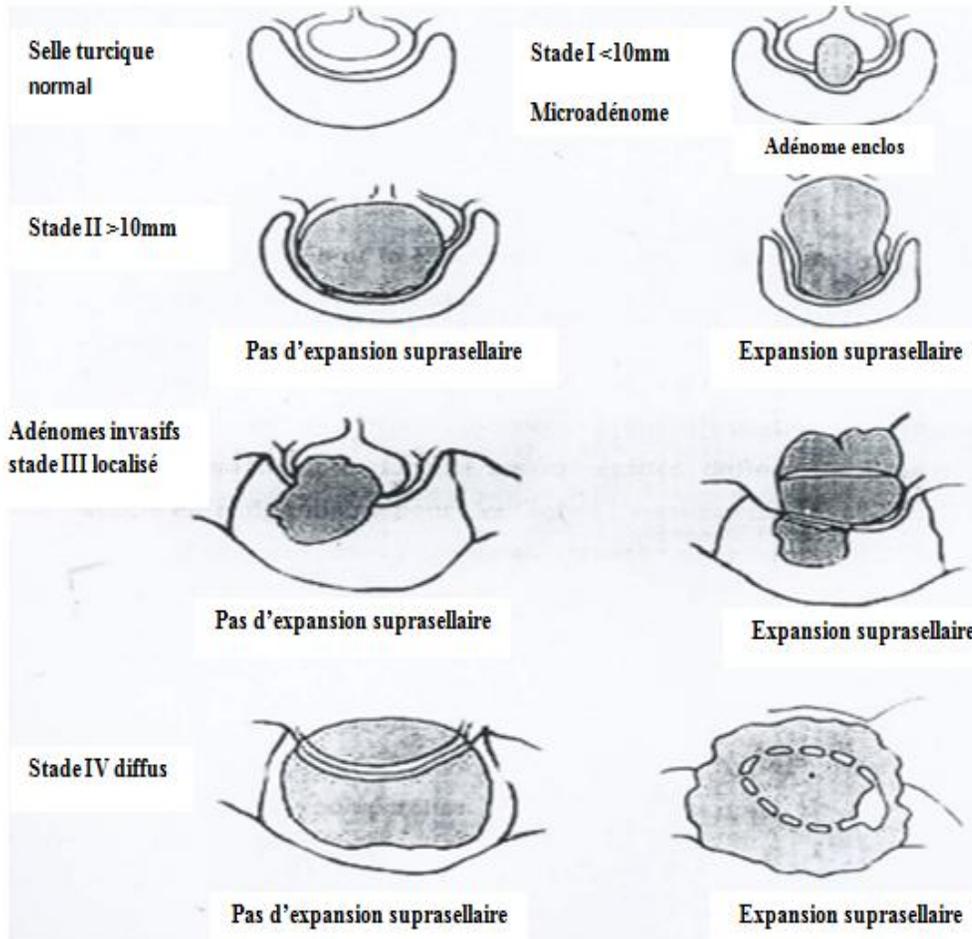


Figure 11 : Classification de HARDY (Cremoux, 2012).

c- Classification fonctionnel des adénomes hypophysaires (selon L'OMS classification 2014)

- Classification fonctionnelle par technique Immunohistochimie

Les adénomes hypophysaire se distinguent en fonction de leur caractère sécrétant, et fonctionnel et non fonctionnel.

C₁- Adénomes non sécrétants:

Null cell adenoma (adénomes à cellules nulles) : Ils sont silencieux sur le plan sécrétoire et fonctionnel. Ils s'expriment par un syndrome de masse ou de déficience hypophysaire. Adénome synthétise et libère une molécule dépourvue d'activité biologique (Cremoux, 2012).

C₂- Adénomes sécrétants :

Ils représentent 80% des adénomes hypophysaires. Ils peuvent être fonctionnels ou non fonctionnels. Il existe plusieurs types d'adénome selon leur type cellulaire : adénome somatotrope (14- 24 %), adénome corticotropes (14- 16 %), adénome gonadotrope (6 - 8 %), adénome thyrotrope (0,5 - 0,9%), adénome mixte : 1 % et enfin les plus abondamment observé sont les prolactinome (30 - 35 %).

II. Les prolactinomes

Les adénomes à prolactine ou prolactinomes sont des tumeurs hypophysaires les plus fréquentes. Ils représentent environ 40% des adénomes hypophysaires (selon l'OMS) et leur pathogenèse est méconnue. Ils causent un excès de prolactine (hyperprolactinémie) qui entraîne un hypogonadisme hypogonadotrope, par inhibition de la GnRH hypothalamique, tant chez l'homme que chez la femme. On distingue les microprolactinomes (tumeurs <10 mm) et les macroprolactinomes (tumeurs > 10 mm) (Sedda, 2010).

Le diagnostic est établi après une exploration endocrinienne, neuroradiologique et ophtalmologique. La prolactinémie, mesurée sur plusieurs prélèvements augmente (>30ng/ml) avec disparition du rythme nyctéméral (Weber, 2008).

II.1. Principales causes d'hyperprolactinémie

Les différentes situations d'hyperprolactinémie rencontrées chez l'homme sont représentées dans le tableau I.

Tableau I : Principale cause d'hyperprolactinémie.

situations	exemples
physiologique	Grossesse, lactation du post-partum (en dehors de la lactation)
idiopathique	-
Stress	Prise de sang (jusqu'à deux fois la normale)
Médicament	Antagoniste de la dopamine (phénothiazine...)
Maladie hépatique /rénale	Cirrhose, insuffisance rénale chronique
Trouble hypothalamohypophysaire	Micro/macroprolactinomes, syndrome de déconnexion de la tige pituitaire (tumeur non fonctionnel...)
Autre trouble endocrinien	Hypothyroïdie primaire (la TRH (thyroïdolibérine) stimule la production de la prolactine)

(Hohlfed, 2012).

II.2. Signe clinique du prolactinome

L'hyperprolactinémie provoque la disparition ou la désorganisation des pics sécrétoires des gonadotrophines, nécessaires à l'entretien d'une fonction gonadique normale donc l'hyperprolactinémie supprime la fertilité (Johnson *et al.*, 2001).

L'infertilité d'un couple impose l'exploration des deux partenaires en particulier par détermination de la prolactinémie (Weber, 2008).

En période pubertaire, les femmes peuvent présenter des irrégularités menstruelles, de l'oligoaménorrhée, une infertilité et des signes de déficit œstrogénique avec ou sans galactorrhée (la galactorrhée peut n'être que transitoire). Des signes d'hyper-androgénie peuvent se développer ; ils sont provoqués par une sécrétion exagérée d'androgènes surrénaliens associée à une insuffisance de production d'œstrogènes (**Hennen,2001**). Chez la femme ménopausée, l'hyperprolactinémie provoque une diminution sévère de la sécrétion de LH et de FSH, dont les concentrations sont paradoxalement faibles (**Hennen,2001**).

Chez l'homme, il y'a des signe de diminution de la libido, d'impuissance et d'infertilité ; la gynécomastie est un signe important, quoique assez rare, avec ou sans galactorrhée. Les testicules sont réduits de volume, moins sensibles et de consistance insuffisante (**Hennen,2001**).

II.3. Effet du prolactinome sur la grossesse

Le prolactinome est une cause d'infertilité par anovulation (une absence d'ovulation) dans un tiers des cas. La fertilité est souvent rétablie par le traitement médicamenteux.

En cas de grossesse, les risques sont liés à une décompensation. Chez le fœtus, l'hyperprolactinémie entraîne des fausses couches spontanées, des accouchements prématurés ou des morts fœtales in-utero. Chez la mère, on peut trouver des grossesses extra-utérines ou un syndrome apoplectique (une attaque cérébrale) avec des signes neuro-ophtalmiques comme des céphalées brutales, une baisse de l'acuité visuelle, voire une cécité, une ophtalmoplégie ou un syndrome méningé sur une hémorragie (**Berrebi, 2008**).

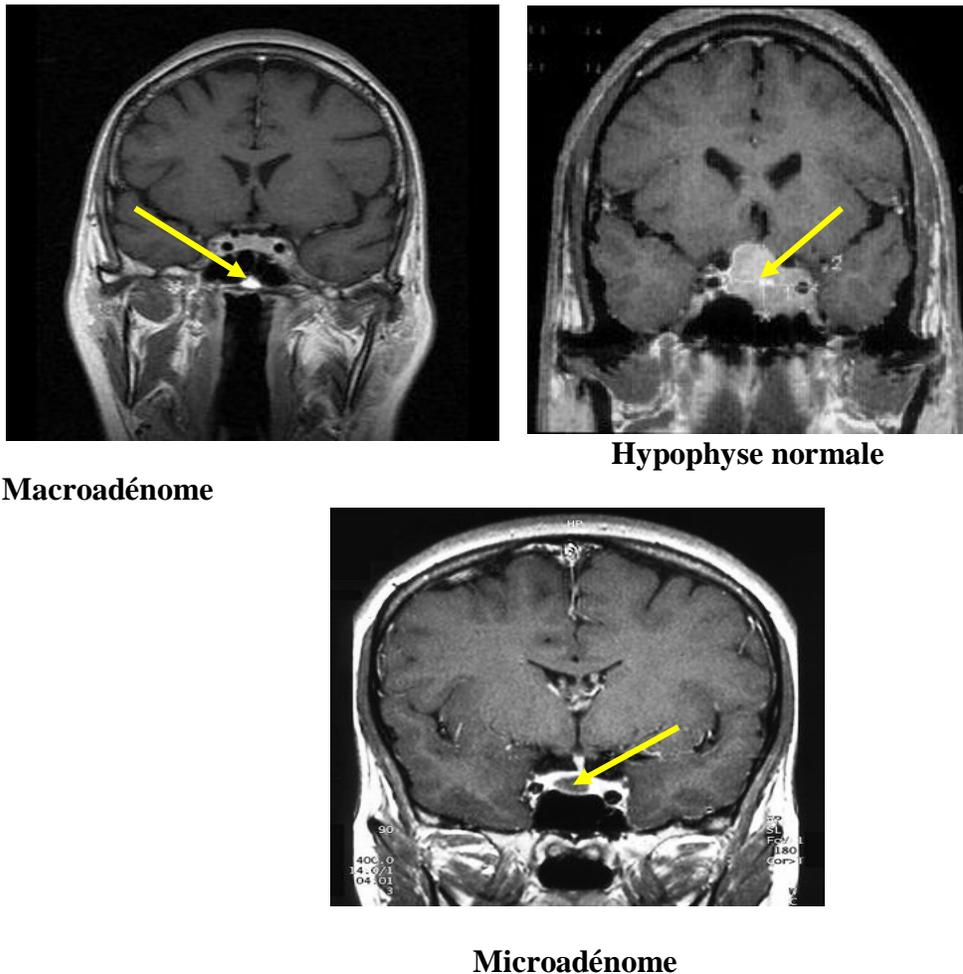
Il est donc primordial que la maladie soit parfaitement stabilisée avant de débuté une grossesse. Le traitement médical doit être arrêté dé le début de la grossesse dans tout les cas et ne sera repris qu'en cas d'apparition de signes clinique. La chirurgie hypophysaire au cours du premier trimestre augmente le risque de fausse couche spontanée (**Weber, 2008**).

Chez la femme enceinte non atteinte, les œstrogènes entraînent une hyperplasie (une augmentation de volume) des cellules lactotropes et donc une hyperprolactinémie et une hypertrophie hypophysaire. Chez une femme enceinte, ayant un prolactinome, peut provoquer soit une involution de l'adénome par nécrose hémorragique, soit une augmentation du volume tumoral (**Weber, 2008**).

II.4. Exploration morphologique

L'exploration morphologique adénome hypophysaire se fait par le biais de la radiologie. Au cours de ces dernières décennies, la radiologie de la selle turcique a été remplacée par le scanner supplanté par l'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM)

cérébrale, avec le plus souvent injection du gadolinium. L'IRM permet de déterminer avec beaucoup de précision la taille de la tumeur et les rapports anatomiques avec les structures avoisinantes (Figure 12). En effet, les dimensions précises de l'adénome hypophysaire et l'étendu de l'invasion peuvent être établies par l'IRM (**Hardy et al., 1976; Melmed et al., 2002**). Il est considéré comme la meilleure modalité d'imagerie car elle possède un contraste doux pour le tissu et elle présente les meilleures capacités multidimensionnelles (**Macpherson et al., 1989; Mark et al., 1984 ; Miki et al., 1990 ; Pojunas et al., 1986 ; Sakamoto et al., 1991 ; Terpstra et al., 2002 ; Wolpert et al., 1984**).



Macroadénome

Hypophyse normale

Microadénome

Figure 12 : Hypophyse normale, Macro adénome et microadénome hypophysaire en IRM.

II.5. Exploration biologique

Les patients ayant des adénomes hypophysaires peuvent présenter les caractères d'excès d'une hormone et /ou du déficit d'une autre pouvant être révélés par l'exploration biologique des fonctions hypophysaires. Cette exploration repose sur les dosages des

hormones à l'état basal (PRL, GH, FSH, LH et ACTH) et après stimulation (TRH, GnRH et CRH) ou freinage (Parlodel pour le PRL et dexaméthasone pour le cortisol).

II.6. Prise en charge thérapeutique

Les agonistes dopaminergiques sont le fondement du traitement des prolactinomes.

- *La bromocriptine*

La bromocriptine est un dérivé de l'ergot qui se lie aux récepteurs de la dopamine (D1 et D2), entraînant une diminution de la synthèse de la prolactine (figure 14). La bromocriptine diminue la synthèse de l'ARNm et de l'ADN de la prolactine, la multiplication cellulaire et la croissance tumorale.

- *La cabergoline* (Dostinex® ou Sostilar)

La cabergoline est un agoniste de la dopamine qui n'est pas un dérivé de l'ergot et qui a plus d'affinité pour les récepteurs D2 que la bromocriptine. Les doses sont administrées une ou deux fois par semaine en raison de sa demi-vie prolongée.

- *Le quinagolide*

Le quinagolide est un agoniste de la dopamine qui n'est pas un dérivé de l'ergot et qui a une activité contre les récepteurs D2, 35 fois plus élevée que la bromocriptine.

- *Le pergolide*

Le pergolide est un dérivé de l'ergot utilisé dans le traitement de la maladie de Parkinson. Actuellement, il n'est pas approuvé par la FDA (Food and Drug Administration) pour le traitement de l'hyperprolactinémie. Il est 100 fois plus puissant que la bromocriptine. (Colao, 2015).

II.7. Traitement Chirurgical

On peut envisager la chirurgie pour le traitement du prolactinome dans le cas où :

- la tumeur ne répond pas au traitement médicamenteux ;
- on doit cesser le traitement médicamenteux en raison des effets secondaires ;
- Il y a récurrence.

Les tumeurs situées dans la selle turcique ainsi que les petits adénomes hypophysaires peuvent être excisés par voie transphénoïdale. L'otorhinolaryngologiste pratique une incision sous la lèvre supérieure et on pénètre successivement dans la fosse nasale, le sinus sphénoïdal et la selle turcique (figure 13). Bien que la première ouverture puisse être pratiquée par un otorhinolaryngologiste, c'est le neurochirurgien qui poursuit l'intervention dans le sinus sphénoïdal et qui dénude le fond de la selle turcique. La voie transphénoïdale permet d'accéder directement à la selle turcique et d'atténuer les risques de traumatisme et d'hémorragie (Greenberg, 2001).

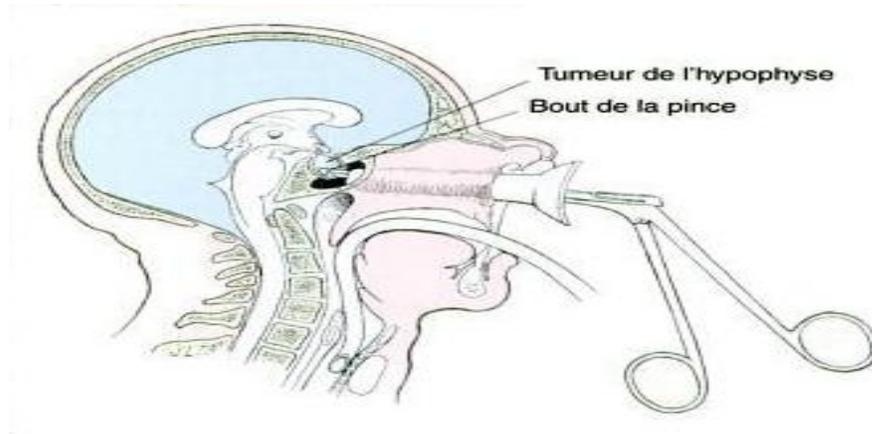


Figure 13 : Opération par voie transphénoïdale (Greenberg, 2001).

II.8. Évaluation préopératoire

Le bilan préopératoire comprend une série d'examen endocrinien, un examen du nez et des fosses nasales ainsi que du larynx et des études neuroradiologiques. Il faut aussi effectuer un examen de fond de l'œil et du champ visuel, avant l'opération. Le patient doit être initié au méthode de respiration profonde. Le patient doit être informé qu'après l'opération il devra éviter de tousser vigoureusement, de se moucher, et d'aspirer du liquide avec une paille ou d'éternuer, car ces actions risquent de provoquer une fuite de LCR (liquide céphalo-rachidien) (HICKEY, 2003).

II.9. Traitement postopératoire

Le traitement est axé sur la prévention des infections et le rétablissement de la personne. Le traitement médicamenteux comprend des antibiotiques (administré jusqu'au retrait de la mèche nasale) des corticostéroïdes, des analgésiques donner pour soulager la douleur et au besoin, des agents visant à remédier au diabète insipide (HICKEY, 2003).

II.10. Radiothérapie (<45Gy)

- Indication : adénome invasif/tumeurs récurrentes après traitement chirurgical et médical, hypersécrétion endocrinienne incurable.
- Complication : hypopituitarisme, atrophie du nerf optique.

Il est toutefois recommandé de cesser le traitement aux agonistes dopaminergiques 1 ou 2 mois avant la radiothérapie ainsi que durant celle-ci (HICKEY, 2003).

II.11. Traitement expérimentaux

- Immunothérapie active ; vaccination avec antigènes tumoraux au mélanome (tyrosinase, etc.) par ex, cellules tumorale génétiquement modifiées.
- Immunothérapie adoptive : Transfert adoptif des lymphocytes T spécifiques a la tumeur.
- Chimiothérapie a haute dose : transplantation allogène de cellule souche sanguines, si un donneur identique pour le système pour le système HLA est disponible.
- Thérapie régionale : perfusion hyperthermique des membres avec le melphalane et le facteur de nécrose tumorale (**HICKEY, 2003**).

I-Population d'étude et matériel non biologique

I.1. Population d'étude:

Notre étude a porté sur une population de 32 sujets porteurs d'adénome à prolactine (prolactinome) suivis dans le service d'endocrinologie et le laboratoire d'Anatomie Pathologique de l'Hôpital Central de l'Armée d'Aïn Naadja (HCA). Le recrutement de patients a été effectué au moment de la consultation afin de procéder à une anamnèse. Une suspicion clinique d'adénome hypophysaire confirmée par la biologie et/ou l'imagerie médicale a constitué le critère principal d'inclusion. Les patientes ménopausées sont exclues de l'étude étant donné que notre sujet est accès sur la fertilité. Le travail réalisé comporte deux parties :

- Une étude rétrospective sur dossiers portant sur 29 patients suivis au niveau de l'HCA entre Janvier 2005 et Juin 2015. Aussi, nous avons procédé à une étude prospective des 8 patients hospitalisés pendant la période de stage de trois mois allant de Mars à Juin 2015.
- Une étude pratique correspondant à une analyse biologique (LH, FSH, PRL) des 5 patients ayant déjà un bilan hormonal préopératoire qui est inclut dans l'étude rétrospective on concédera le second bilan hormonal comme bilan postopératoire, et étude histologique de prolactinomes de ces 3 patients a été effectuée au sein du laboratoire d'Anatomie Pathologique du HCA.

I.2- Prélèvements biologiques:

Les prélèvements tumorale des patients ayant subit la chirurgie, proviennent des collections du Laboratoire d'Anatomie Pathologique de l'HCA.

L'ensemble des prélèvements que nous avons étudié correspond à des pièces d'exérèse chirurgicale fixées dans une solution de formol tamponné à 10%, coupées, incluses et archivées en blocs de paraffine.

I.3-Matériel :

L'équipement utilisé dans notre étude est représenté en annexe 1.

I.4- Méthodes

I.4.1- Étude rétrospective

L'étude rétrospective est basée sur le recueil des données sur dossiers du bilan hormonal hypophysaire (préopératoire et poste opératoire s'il y a chirurgie) complet avec, dosage de LH et FSH et principalement la prolactinémie (PRL). De plus, un bilan radiologique avec une IRM hypophysaire a été effectué afin de déterminer le volume tumoral.

I.4.2- Étude prospective

Pour l'étude prospective, nous avons procédé à un interrogatoire (anamnèse) dont lequel nous avons précisé l'identité de chaque patient et 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 des patients portant sur la présence d'affections endocriniennes et/ou métaboliques, de prise de médicaments freinateurs de l'hypophyse, la notion d'accouchement difficile est aussi mentionné.

I.4.3- Paramètres biologiques et technique histologique

La technique histologique est portée sur 3 patients et le dosage hormonal sur 5 patients selon le procédé suivant :

I.4.3.1- Paramètre biologie (techniques de dosages de prolactine, LH et FSH)

a- La prolactinémie

Les prélèvements sanguins (en général au pli du coude) ont été effectués à jeun après 20 minutes de repos en position allongée après la pose d'un cathéter (système de prélèvement). Les patients doivent éviter impérativement d'être stressé et de subir des exercices physiques trop importants avant le prélèvement sanguin. Si le prélèvement a été effectué chez une femme, il faut préciser la date des dernières règles, le nombre de semaines d'aménorrhée en cas de grossesse ainsi que le traitement en cours.

Après une légère centrifugation, nous avons recueillies le sérum pour le dosage de la prolactine.

- **Principe :** Le dosage radio-immunologique de la prolactine est un dosage de type sandwich. Nous avons utilisé des anticorps monoclonaux de chat dirigés contre deux épitopes différents de la molécule et réagissant sans compétition. Dans des tubes recouverts d'un premier anticorps monoclonal, les échantillons sont incubés en présence d'un second anticorps monoclonal marqué à l'iode 125.

- **Mode opératoire**

Étape 1 Répartition	Étape 2 Incubation	Étape 3 Comptage
- Distribuer 25 UI de standards, de contrôle ou d'échantillon dans les tubes revêtus correspondants. - Ajouter 200 UI de prolactine marquée à l'iode 125 dans tous les tubes, y compris les tubes T. - Mélanger le contenu de chaque tube avec un appareil de type vortex.	- Incuber : 1 heure à 37°C dans un bain-marie.	- Aspirer soigneusement le contenu de chaque tube. - Lavage avec de l'eau distillé deux fois. - Mesurer la radioactivité liée aux tubes revêtus à l'aide d'un scintillateur gamma réglé sur la mesure de l'iode 125.

- **Valeurs normales :**

Homme 2- 15µg/l soit 60- 450mU/l.

Femme avant ménopause : 3- 20µg/l soit 90- 600mU/l.

Femme après ménopause : 2-15µg/l soit 60-450mU/l.

Grossesse : 200µg/l soit 6000mU/l et reste élevé pendant l'allaitement.

b- La LH et FSH

- **Mode Opérateur**

Nous avons pris 100µl des sérums des différents patients que nous avons mis dans des tubes numéroté, revêtus et étiquetés. Nous avons ensuite introduit 200 µl de diluant de dosage dans chaque tube et incubé pendant 45mn à 37 ° C. Nous avons transvasé le contenu des tubes dans d'autres tubes afin de laver les 1^{ers} tubes par les procédures suivantes :

- Pipeter 1 ml de la solution de lavage dilué dans chaque tube.
- Secouez la grille de tube à essai vigoureusement pendant environ 5 secondes.
- Vider la solution de lavage dans les tubes, soit par décantation ou aspiration.

Nous avons, par la suite, pipeté 300µl de l'Anticorps anti-FSH I¹²⁵ et/ou Anticorps anti-LH I¹²⁵ dans chacun des tube précédemment laver (les premiers tubes) puis les incubé pendant 45mn à 37°C. Nous avons procédé à deux lavages des tubes selon la procédure précédente. Enfin, procéder au comptage des tubes lavés dans un compteur « Automatic Gamma Counter 2470 » calibré pour I¹²⁵.

- **Valeurs attendues pour :**

LH : chez l'homme : (2.5-16 UI/l).

FSH: chez l'homme (2,5-15UI/L).

c- Volume tumoral et invasion: Le volume tumoral (Dt) est calculé d'après les dimensions tumorales sur clichés d'IRM suivant la formule :

$$Dt \text{ (mm}^3\text{)} = \frac{\text{Hauteur} \times \text{Dap} \times \text{Ddg}}{3}$$

Dap: Diamètre antéro-postérieur ; Ddg: Diamètre droite-gauche

L'invasion est identifié par l'IRM et des donnée per-opératoires dans les comptes rendues.

I.4.3.2- Techniques histologiques

La première approche dans l'étude des pathologies hypophysaires reste l'examen histologique de routine qui a longtemps été tributaire des techniques de coloration. Le Tétrachrome de Herlant 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, et grains basophiles des cellules corticotropes. Néanmoins, un examen histologique de routine à l'Hémalun éosine reste indispensable car il permet d'orienter le diagnostic (**Kujas, 2007**). D'autres techniques plus « spécialisées » telles que le Tétrachrome d'Herlant au bleu d'Alizarine acide qui donne de bons résultats par rapport aux colorations d'Hémalun-éosine et d'Héματοxyline-phloxine-safran permettent d'apprécier l'organisation histologique générale normale et pathologique de l'hypophyse (**Trouillas et al., 2007**).

En microscope photonique, la coloration de Tétrachrome d'Herlant permet de faire le diagnostic d'adénome hypophysaire. D'autre part, il précise une éventuelle invasion du tissu adjacent ou de la dure-mère. Cette technique, utilisée au laboratoire comporte la réinclusion des blocs, la confection des coupes sur un microtome manuel, hydratation, coloration, déshydratation et montage des coupes. Les blocs ont été coupés à 4 µm d'épaisseur. Les coupes sont étalées, à l'aide d'aiguilles à dissection, sur une surface d'eau distillée chauffée à 37°C, déposée sur des lames sillonnées. La paraffine se ramollit brusquement. Les lames sont ensuite mises à sécher 60°C. A l'aide d'un diamant, les indications de l'adénome sont préalablement gravées sur la lame correspondante mises à sécher à 37°C pendant une heure. Les coupes sont ensuite déparaffinées dans du toluène (1 bain de 5 minutes), avant d'être réhydratées dans des bains d'éthanol de concentrations décroissantes (éthanol absolu : 1 bain de 5 minutes, éthanol à 95° : 1 bain de 5 minutes, eau courante : 1 bain de 5 minutes). Une coloration conventionnelle Hémalun-éosine a ensuite été pratiquée, les lames sont plongées 5 à 10 mn dans une solution d'Hémalun de Mayer, rincées à l'eau courante pendant 5 minutes puis plongées 10 mn dans une solution d'éosine à 1%. Les lames ont été à nouveau déshydratées par des bains d'éthanol de concentrations croissantes, puis placées dans du toluène. Des lamelles ont été alors montées en milieu synthétique avant lecture des lames.

La technique utilisée au laboratoire d'histologie est aussi une technique manuelle et elle comprend les étapes suivantes:

a- Réinclusion des blocs d'adénomes hypophysaires (voir annexe 1):

Les blocs d'adénomes hypophysaires ont été réinclus en paraffine grâce à l'automate. Dans cette étape, ont été utilisés des moules de métal (tissus-TEK111) et des cassettes en plastique sur lesquelles sont inscrites les indications de l'échantillon. Le moule, placé sur la plaque chauffante est rempli de paraffine chaude. Ceci permet le placement optimal de l'échantillon sans que la paraffine se solidifie. La cassette portant la référence de

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

b- Confection des coupes (voir annexe 1):

Après l'installation du bloc sur le microtome, le rabotage commence en ajustant l'échelle à 20 ou 15 μm . Lorsque la pièce apparaît dans le plan de coupe, on ramène l'échelle à 4 μm pour obtenir des coupes fines sous forme de rubans.

c- Étalement des coupes

Chaque coupe est déposée sur une lame électrostatiquement traitée (lame Superfrost/Plus, CML, Nemours) 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.

d- Coloration (voir annexe 2)

Elle a pour but d'établir le contraste naturel des coupes et de rendre plus évidents les différents constituants cellulaires et tissulaires. Avant toute coloration, les coupes doivent être débarrassées de la paraffine et réhydratées. 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.

e- 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°) pour terminer avec 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.

f- Observation et traitement des images

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

I.4.4- 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 : 10 X, 40X, 100X). Pour chaque cas, nous avons 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.

I.4.5- Méthodes statistiques utilisées :

Pour comparer 2 échantillons de la série, nous avons utilisé le test χ^2 . Pour les paramètres étudiés comme facteurs pronostiques, nous avons calculé la moyenne et l'écart-type et le coefficient de corrélation.

Les résultats du teste de χ^2 ont été considérés comme significatifs lorsque la probabilité p était inférieure à 5% ($p < 0,05$), l'étude a été réalisé par méthode de l'Excel.

I.Étude des facteurs pronostiques des adénomes hypophysaires à prolactine

Nous avons choisi d'approfondir l'étude de ce type d'adénome et de déterminer sa répartition en fonction de différents paramètres : sexe, âge, évolution, volume tumoral et invasion, histologie afin de déduire des facteurs pronostiques fiables, utiles pour le clinicien, afin de permettre de mieux adapter le traitement et le suivi des patients porteurs d'adénome hypophysaire à prolactine. Pour évaluer les facteurs pronostiques d'adénomes hypophysaires, nous avons choisi d'étudier les paramètres cliniques, radiologiques et histologiques.

Dans notre étude, nous avons choisi la de faire une étude rétrospective de 10ans (allant de 1996 à 2006) pour permettre l'étude de l'évolution des tumeurs. Il est connu que les études incluant un grand nombre de patients et un long suivi postopératoire sont plus explicite, notamment l'étude de **Kreutzer (2008)** portant sur 212 patients et celle de **Schaller (2005)** sur 26 patients. Le suivi de récurrence est rarement inférieur à 4 ans pour les adénomes hypophysaires tous types confondus. Dans notre cas, le suivi postopératoire est de 18 à 38 ans.

Les résultats concernant les patients guéris / non guéris avec un recul de 18 ans, a permis de préciser le délai d'apparition des récurrences dans le prolactinome estimé en moyenne à 47 mois après l'intervention (18 mois à 10 ans, médiane étant à 3 ans). Dans la littérature, ce délai atteint 38 à 40 mois pour les micro-prolactinomes (**Serri et al., 1983 ; Massoud et al.,1996**) et 30 mois pour les macro-prolactinomes (**Serri et al.,1983**).

Notre série chirurgicale comporte 3 hommes et 4 femmes, tous opérés en raison des signes tumoraux. Le sexe ratio Hommes /Femmes est de 0.6, qui se rapprochent des résultats de la série chirurgicales de **Fahlbusch (Kreutzer et al., 2008)** qui retrouve un sex-ratio de 1,7 (133/79). Le sex-ratio pour les séries non chirurgicales est de 2 a 2.7 (**Colao et al., 2003; Schaller et al., 2005**).

Dans notre série, le taux de guérison chirurgicale estimé à 56% est comparable a celui de l'équipe chirurgicale d'**Erlangen**, de **Fahlbusch** et **Buchfelder** évalué à 53% en postopératoire immédiat (**Kreutzer et al., 2008**). Le taux de récurrence est lui estimé à 28% (9/32), également proche de celui de la série de **Fahlbusch** (19%). Ces similitudes permettent d'affirmer la fiabilité de notre étude rétrospective. Notons que **Losa** retrouve un taux de récurrence plus faible (17%) mais avec un sex-ratio différent (3,7) (**Losa et al., 2002**).

L'analyse des différents paramètres constituant les facteurs pronostiques a montré que le pourcentage de guérison est différent entre les deux sexes ; il est significativement plus important chez la femme que chez l'homme (respectivement 56% et 13%; p=0,005). Comme le souligne **Gillam (2006)**, il existe peu de données précises sur ce point dans la

littérature. Notons que **Schaller** retient le sexe masculin comme facteur de mauvais pronostic (**Schaller et al., 2005**) et que sur les 47 prolactinomes malins répertoriés par **Kars** et collaborateurs (**2006**), 65% étaient des hommes. Nous reviendrons sur le caractère particulier de prolactinome de l'homme à la fin de la discussion.

I-1. Le sexe et les signe apparent

Chez la femme, l'aménorrhée, galactorrhée et stérilité, est le plus souvent, le motive de la consultation médicale, et le diagnostic précoces est d'environ 60%. Les signes ophtalmologiques sont moins fréquents et plus discrets chez la femme comme dans la série chirurgicale de **Terade et Coll (2001)**. Chez l'homme, les signes ophtalmologiques sont plus fréquents soit 25% que chez la femme soit 15%. La baisse de la libido et l'impuissance sont fréquemment retrouvées dans le sexe masculin soit 75%, comme retrouvé dans les travaux **Buvat et Coll (2005)**.

I-2. La prolactinémie préopératoire

Une prolactinémie préopératoire élevée est un facteur pronostique fiable de non guérison. Dans notre série, nous constatons que la prolactinémie est liée au volume tumoral ($r=0.47$). Les patients non guéris ont des adénomes plus volumineux que les guéris et significativement plus élevée (2200 ± 3052 vs. 3311 ± 5894 $\mu\text{g/L}$) tel que c'est rapporté par certains auteurs (**Charpentier et al., 1985 ; Saeger et al., 2004**).

I-3. Les tumeurs invasives

Les tumeurs invasives représentent 40.6% de la totalité des tumeurs recensé. Ce taux se rapproche de celui observé dans la série anatomopathologique de **Scheithauer**, soit 30%) (**Scheithauer et al., 1986**) et supérieur à celui de **Sautner et Saeger (1991)** estimé à 41% pour tous les types d'adénomes hypophysaires et de **Saeger** et collaborateurs (**2007**) évalué à 50% pour les prolactinomes.

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**).

I-4. Age et sexe

Les hommes porteurs de prolactinome sont plus âgés que les femmes (30 ± 2 ans vs. 26 ± 2 ans, $p<0.005$), ce qui se raccorde aux travaux de **Delgrance** et collaborateurs (**1997**) qui rapporte des âges moyens de 42 ± 2 vs. 28 ± 1 ans avec une différence significative. La répartition par tranche d'âge montre que les femmes sont plus nombreuses que les hommes avant 40 ans et que cette tendance s'inverse après, se qui va dans le sens des travaux de **Colao** et collaborateurs (**2003**) et **Meindermann** et

collaborateurs (1994). Notons que dans notre série, il n'y a pas de patients homme diagnostiqué porteur d'adénome à prolactinome avant l'âge de 20 ans et de femme porteuse de prolactinome après 38 ans.

I-5. Prolactinome et taux de LH et FSH et testostérone

Les résultats obtenus concordent avec celle de **Carter**, puisque L'adénome à prolactine, est associé la baisse des gonadostimulines, FSH et LH, et la baisse de la testostérone chez l'homme. Cette hypogonadisme serait dû à l'abolition de la sécrétion pulsatile de la LH hypothalamique, sécrétion qui devient continue, entraînant l'inhibition des gonadostimulines hypophysaires, FSH et LH selon **CARTER** et collaborateurs (1998).

Le traitement de toutes les formes de prolactinomes, micro et macro-prolactinomes, est essentiellement médical par la bromocriptine et cabergoline à dose progressive. L'amélioration de la symptomatologie ophtalmologique observée chez nos patients de sexe masculin est probablement due à la propriété antiproliférative de la bromocriptine, comme l'ont évoqué **Cunnah** et collaborateurs. L'amélioration de l'aménorrhée chez la femme est due à l'effet anti-sécrétoire de la PRL, au rétablissement de la pulsativité de la LH hypothalamique et la pulsativité abolie par l'hyperprolactinémie.

II. Examen histologique

La première approche dans l'étude des pathologies hypophysaires, reste l'examen histologique de routine qui a longtemps été tributaire des techniques de coloration. Le Tétrachrome de Herlant modifié par Racadot a été la première de ces techniques à permettre de différencier, de façon fiable et reproductible, trois types cellulaires principaux : grains érythrocinophiles des cellules à prolactine, grains orangéophiles des cellules somatotropes, et grains basophiles des cellules corticotropes. Cette coloration a avantageusement été remplacée par les techniques d'immunohistochimie. Néanmoins, un examen histologique de routine à l'Hémalun-éosine reste indispensable car il permet d'orienter le diagnostic (**Kujas, 2007**). Les trois adénomes prélevés chirurgicaux ont permis d'identifier un adénome à prolactinome et de deux adénomes mixtes (cortico-mammotrope et cortico-gonado-mammotrope).

I- Étude rétrospective et prospective

L'étude rétrospective sur 10 ans a été réalisée sur dossiers de malades hospitalisés aux services d'endocrinologie de l'HCA durant la période de l'enquête. Cette étude est basée sur le recueil des données sur le bilan hormonal (LH, FSH, PRL) pré et post opératoire avec une prolactinémie sans traitement ; le bilan radiologique ; compte rendu opératoire mentionnant le volume des tumeurs, l'invasion et l'étude histologique.

I-1 Répartition des adénomes hypophysaires à prolactine

Nous nous sommes intéressés plus particulièrement à ce type d'adénome en incluant, 3 cas d'adénome hypophysaire à prolactine de patients suivis au service d'endocrinologie de l'HCA pour une étude prospective. L'étude histologique a porté sur 3 patients au niveau du laboratoire d'anatomo-pathologie de l'HCA. Ces adénomes nous ont permis d'étudier, avec plus de significativité, de déterminer des critères de classification des adénomes et leurs aspects cellulaires, de déterminer des critères de classification en grades histologiques afin de pouvoir prédire la guérison ou la récurrence de ces adénomes.

I-1.1 Répartition des adénomes hypophysaires à prolactine en fonction des différents paramètres

I-1.1.1 En fonction du sexe

La population de 32 patients se répartit, selon le sexe, en 20 femmes et 12 hommes soit une fréquence relative estimée à 62.5% et 37.5% respectivement (Tableau I annexe 2, figure 1).

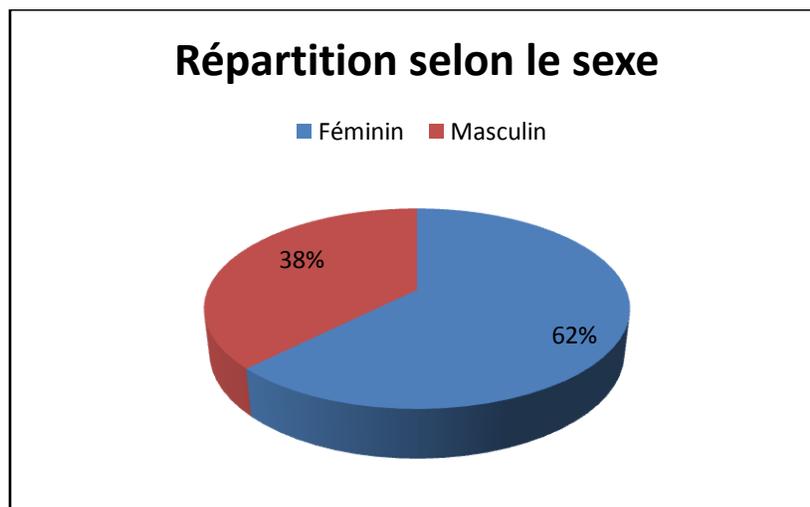


Figure 1: Répartition des patients atteints de prolactinome en fonction du sexe.

I.1.1.2. En fonction de l'âge

Les patients ont une moyenne d'âge de 32 ± 2 ans. La répartition selon les classes d'âge montre que 43.75% des patients appartient à la tranche d'âge 30-35 ans, suivi de 34.37% ont un âge compris entre 35 et 40 ans (Tableau II annexe 2, figure 2).

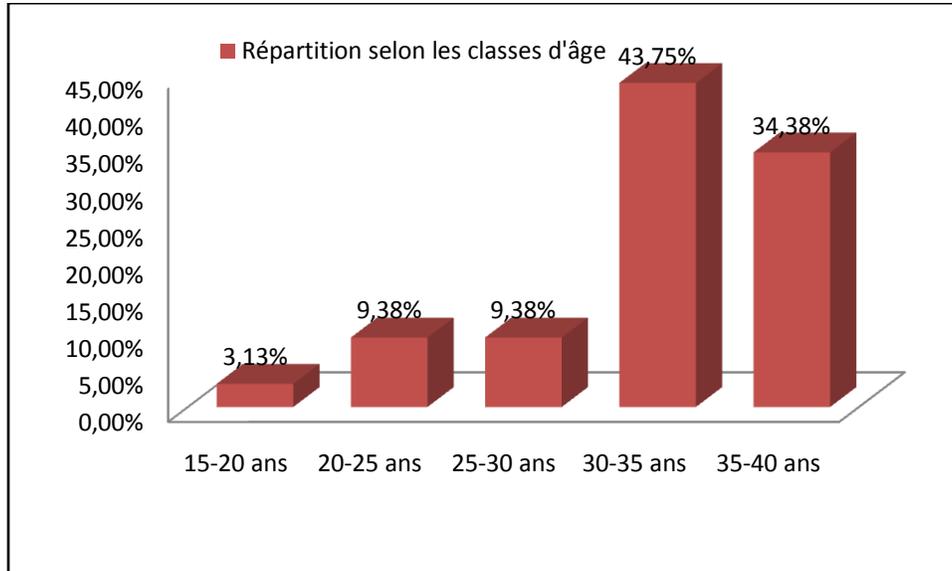


Figure 2: Répartition des patients atteints de prolactinome en fonction des classes d'âge.

I.1.1.3. Évolution de la tumeur

Sur la base des résultats de radiologie (IRM) et de la biologie (évaluation de la prolactine sérique), notre population de sujets atteints de prolactinomes se répartie en patients guéris et non guéris. La figure 3 (tableau III annexe 2) montre que 56% patients des patients sont guéris.

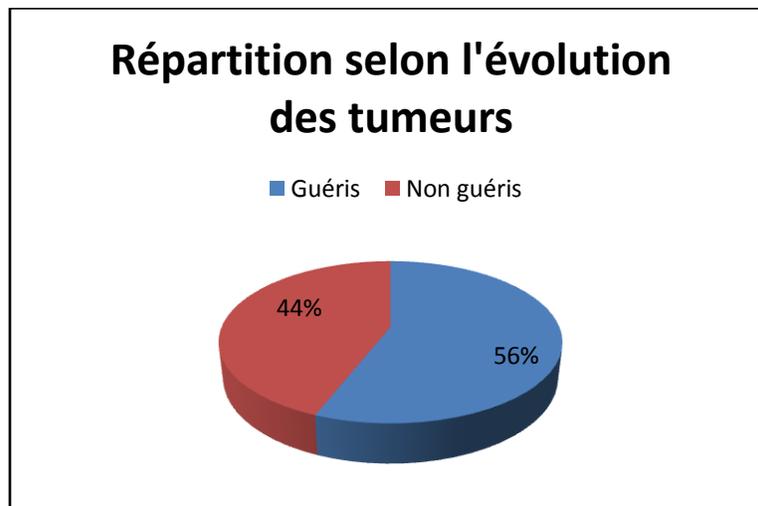


Figure 2: Répartition des patients atteints de prolactinome en fonction de l'évolution de la tumeur.

I-1.1.4 En fonction du sexe et des signes apparents

- Chez le sexe féminin

Les signes apparents chez les patientes atteintes de prolactinome sont de type aménorrhée galactorrhée (60%) souvent associé à d'autres symptômes. Elles, peuvent aussi présentée une baisse de libido (25%) et cycle irrégulier (15%) accompagné de symptômes environ (Tableau IV annexe 2, figure 3).

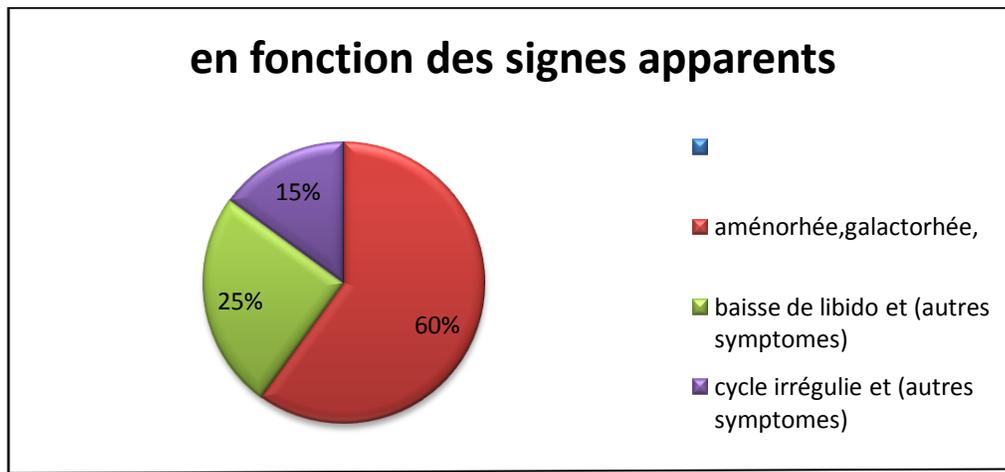


Figure 3 : Répartition des adénomes hypophysaires à prolactine en fonction du sexe féminin et des signes apparents.

- Chez le sexe masculin

Les signes les plus apparents chez le sexe masculin atteint de prolactinome sont de type baisse de la libido et trouble érectile ou absence érectiles (75%), une céphalée avec trouble visuel (25%) (Tableau V annexe 2, figure 4).

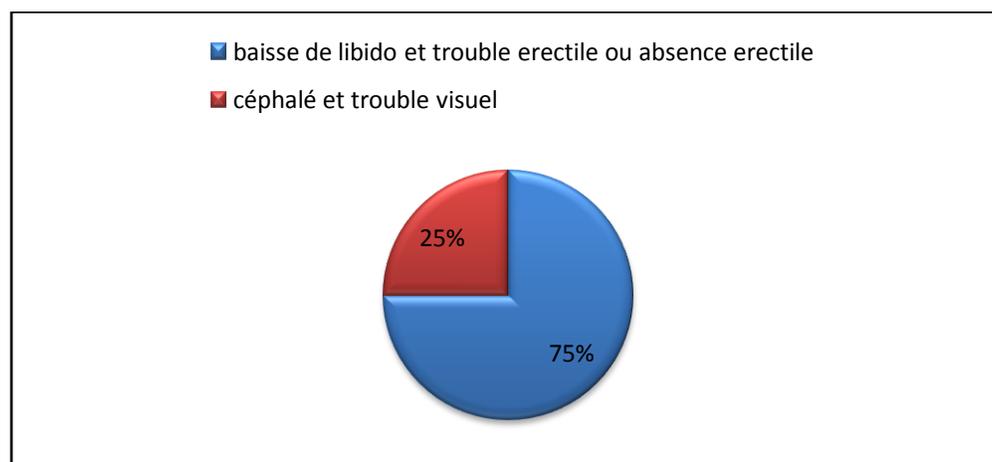


Figure 4 : Répartition des adénomes hypophysaires à prolactine en fonction des signes apparents selon le sexe masculin.

I-1.1.5 En fonction de l'âge et du sexe

Dans notre série, l'âge moyen au moment d'apparition des premiers symptômes est de 32 ± 2 ans. La classe d'âge de 35-40ans, chez les deux sexes, est majoritaire avec un pourcentage 34,28%.

La classe d'âge de 30-35ans représente la majorité des patientes femmes (25%), alors que pour le sexe masculin, c'est plutôt la tranche d'âge de 35 à 40ans. Dans notre série, la présence d'un adénome à prolactine est exceptionnel chez une patiente âgée de 18 ans (tableau VI annexe 2, figure 5).

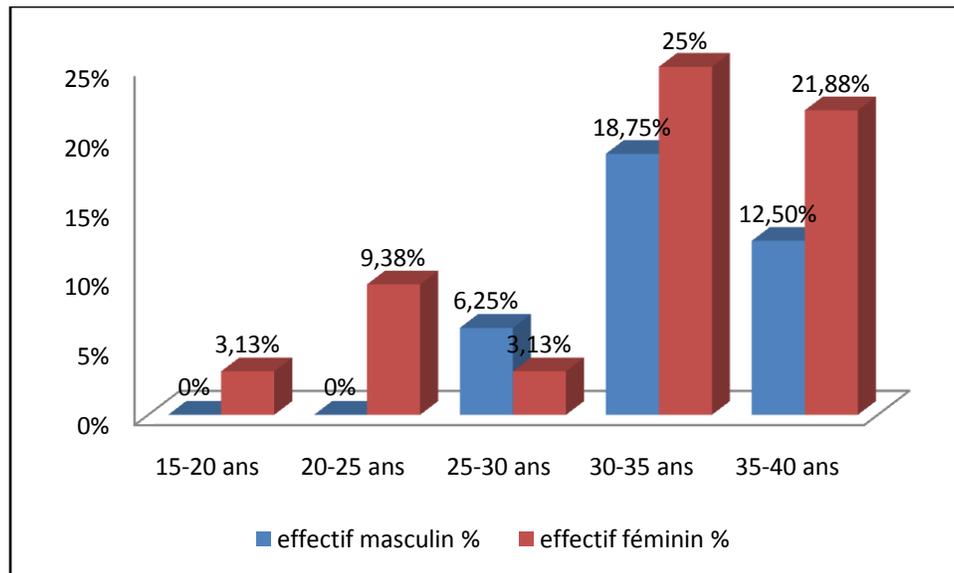


Figure 5: Répartition des adénomes hypophysaires à prolactine en fonction des classes d'âge et du sexe.

I-1.1.6 Selon le sexe et le volume des tumeurs

Les patientes présentent majoritairement des micro-prolactinomes (34,38%) contrairement aux patients hommes des macro-prolactinomes qui présentent plutôt des micro-prolactinome (25%) (Tableau VII annexe 2, figure 6). Il existe une corrélation inverse entre le volume des tumeurs et le sexe féminins ($r = -1$).

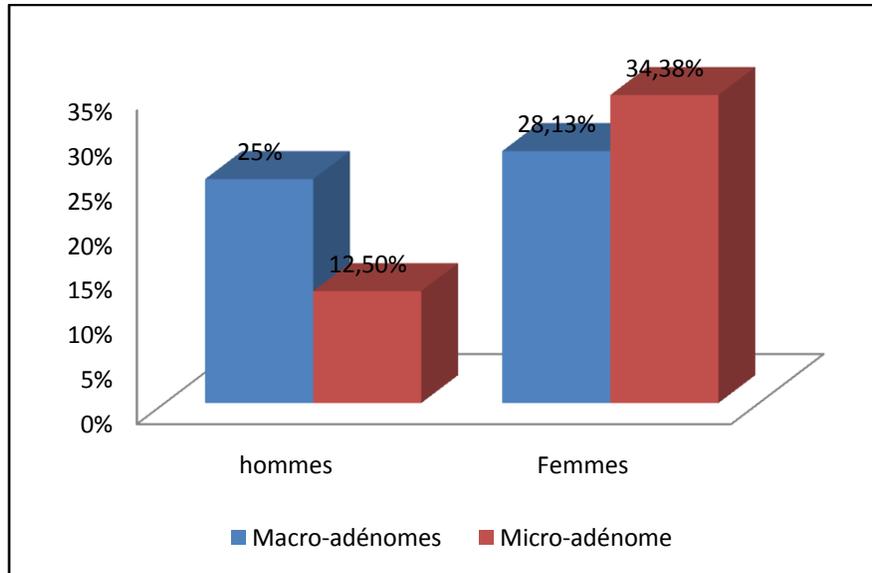


Figure 6 : Répartition des adénomes hypophysaires à prolactine selon le sexe et le volume des tumeurs.

I-1.1.7 Selon la prolactinémie et sexe

La valeur de la prolactinémie constitue un facteur prédictif pour le suivi des adénomes hypophysaires à PRL. Sachant que les valeurs normales de cette hormone varient chez l'homme entre 2 et 15 $\mu\text{g/l}$ et chez la femme avant ménopause entre 3 et 20 $\mu\text{g/l}$, toutes les valeurs de prolactinémie sont supérieures aux normes (tableau VIII). Les taux de PRL, chez la femme, sont majoritairement inférieurs ou égale à 1000 $\mu\text{g/l}$ contrairement aux hommes qui voient leurs taux de PRL majoritairement supérieur à 1000 $\mu\text{g/l}$.

Tableau VIII : Répartition des adénomes hypophysaire en fonction des taux de prolactinémie et le sexe.

Sexe	$\leq 1000\mu\text{g/l}$	$> 1000\mu\text{g/l}$	Effectif total
Féminin	15	5	20
Masculin	3	9	12
total	18	14	32

I-1.1.8 Selon le volume et invasion des tumeurs

Le volume tumoral est fortement corrélé avec l'invasion ($r = -1$); c'est-à-dire que plus le volume du prolactinome est élevé plus l'invasion est importante (soit 13 cas qui ont une macro-prolactinome $< 10\text{mm}$ contre 4 cas non invasive). L'invasion est inexistante pour les patients qui ont une micro prolactinome (soit 15 personne qui ont micro-prolactinome non invasive $> 10\text{mm}$) (Tableau IX annexe 2, figure 7).

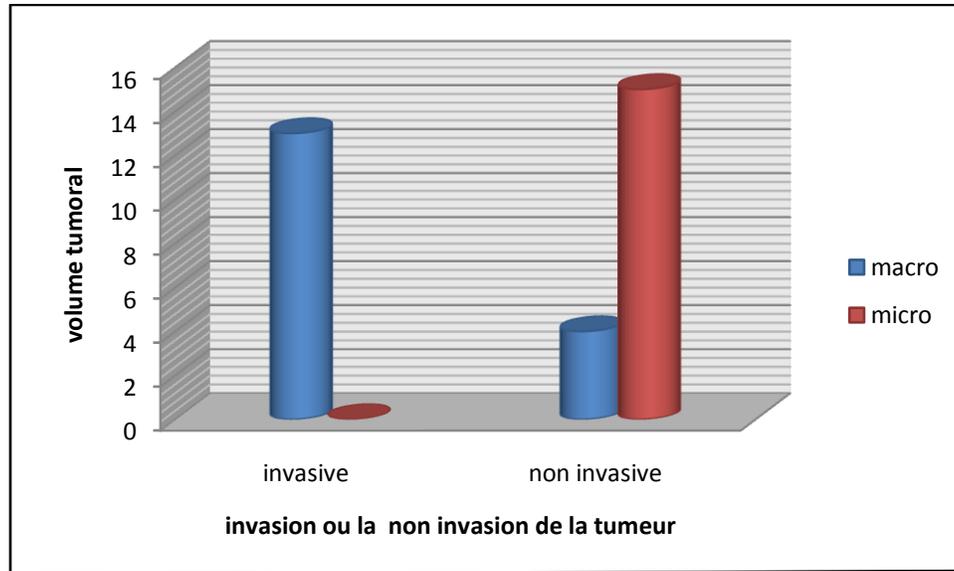


Figure 7 : Répartition des adénomes hypophysaires à prolactine en fonction de l'invasion de la tumeur et de son volume.

I-1.1.9. Selon le prolactinémie et le volume tumoral

La prolactinémie est majoritairement $\leq 1000 \mu\text{g/l}$ chez les patients présentant des micro-prolactinomes (soit 93,33%), et $> 1000 \mu\text{g/l}$ chez les patients présentant des macro-prolactinomes (soit 52,94%). Il existe une corrélation négative entre la prolactinémie et le volume tumoral ($r = -0.47$ avec $\chi^2 = 0,10$) (Tableau X).

Tableau X : Répartition des adénomes hypophysaires a prolactine en fonction de la prolactinémie et du volume tumorale.

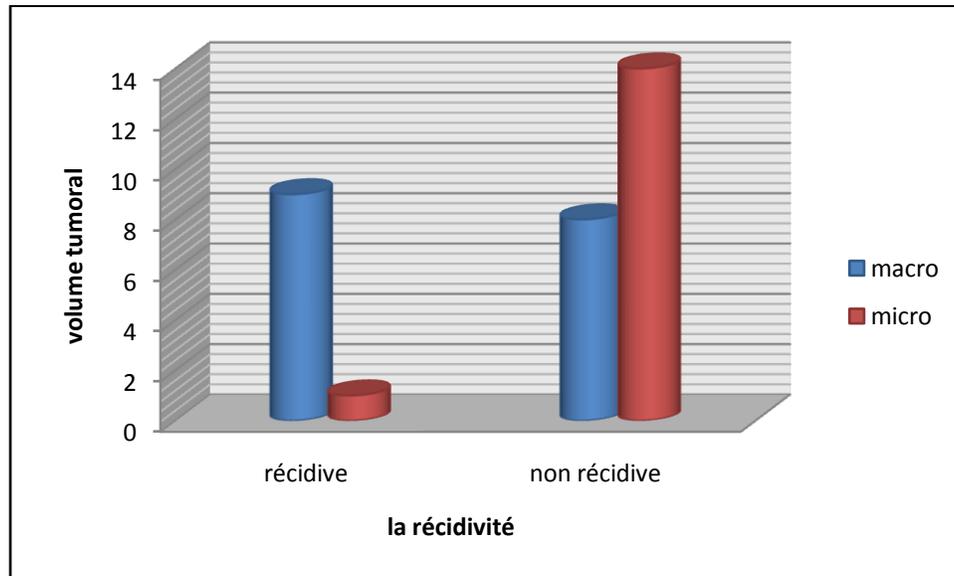
Prolactinémie	$\leq 1000 \mu\text{g/l}$	$> 1000 \mu\text{g/l}$	Total
Macro-adénome	7	9	17
Micro-adénome	14	1	15
Total	22	10	32

I-1.1.10 Selon le volume tumoral et récidive

Le prolactinome réapparaît majoritairement chez les patients avec macro-prolactinome soit 9 patients, contre un patient présentant un micro-prolactinome (Tableau XI, figure 8). Il existe une forte corrélation positive entre le volume tumoral et la récidive ($r = -0.891$).

Tableau XI : répartition des adénomes hypophysaires à prolactine en fonction du volume et de la récurrence de la tumeur

Volume	Récidive	Non récidive	Total
Macro-prolactinomes	9	8	17
Micro-prolactinomes	1	14	15
Total	10	22	32

**Figure 8 :** Répartition des adénomes hypophysaires à prolactine en fonction de la prolactinémie et du volume.**I-1.1.11. Selon la guérison et le sexe**

Le pourcentage de guérison est significativement plus important chez les femmes soit 56%, contre seulement 13% pour les hommes ($\chi^2 < 0.005$) (Tableau XII)

Tableau XII : Répartition des adénomes hypophysaires à prolactine en fonction de la guérison et du sexe.

	Effectif femmes	Frequence femmes %	Effectif hommes	Frequence hommes %
Guérie	18	56	4	13
Non guérie	2	6	8	25

I-1.1.12. Selon les taux d'œstradiol et testostérone et le sexe

a) **Taux de œstradiol** : Il existe une parfaite corrélation entre les taux d'œstradiol et le sexe ($r=1$). Chez le sexe masculin, il y'a 9 cas qui présente un taux d'œstradiol faible soit 75% (tableau XIII). Chez le sexe féminin, 75% des patientes présentent un taux d'œstradiol supérieur aux normes (tableau XIV).

Tableau XIII : Répartition des adénomes hypophysaires à prolactine en fonction du taux d'œstradiol selon le sexe masculin.

Œstradiol	0,08-0,18nmol/l	Supérieur aux normes	total
Masculin	9	2	12
Frequence %	75	17	100

Tableau XIV: Répartition des adénomes hypophysaires à prolactine en fonction du taux d'œstradiol selon le sexe féminin

Œstradiol	(0,1-0,35nmol/l)	Supérieur aux normes	Total
Femme	5	15	20
Frequence %	25	75	100

b) **Taux de testostérone** : Il existe une faible corrélation entre le taux de testostérone et le sexe ($r=0.58$). Chez le sexe masculin il y'a 42% des patients qui présente un taux faible de testostérone inférieur à 10nmol/l. Le taux de testostérone est normal chez 90% des patientes contre seulement 10% avec un taux inférieur à 20nmol/l.

Tableau XV : Répartition des adénomes hypophysaires à prolactine en fonction du taux de testostérone et du sexe masculin.

Test	(8,25-10nmol/l) trop faible	(10-20nmol/l) faible	Normal	Total
Masculin	5	4	3	12
Frequence %	42	33	25	100

Tableau XVI : Répartition des adénomes hypophysaires à prolactine en fonction du taux de testostérone et du sexe féminin.

test	(1-2nmol/l) trop faible	(2-3nmol/l) faible	Normal	Total
Féminin	0	2	18	20
Fréquence %	0	10	90	100

I-1.1.13. Selon le taux de LH et FSH par rapport au volume et le sexe

Le taux de LH et FSH a été classé selon les doses suivantes (tableau XVII).

Tableau XVII : Taux de LH et FSH selon les doses.

Valeur	Trop faible	Faible	Normal
Intervalle	0,5-0,90	0,90-1,85	1,90-2,9

Les taux de LH sont fortement corrélés avec le volume tumoral (soit $r=0.917$). Le taux de LH masculin est inférieur à 0.1nmol/l soit un pourcentage de 75%, alors que le LH féminin présente une valeur normale avec un pourcentage de 50% (tableaux XVIII, figure 9 et 10).

Tableau XVIII : Répartition des adénomes hypophysaires à prolactinome en fonction de dosage de LH.

œstradiol	0,08-0,18 faible	Élevé	total
masculin	9	2	12
Fréquence %	75	17	100

- LH féminin

	Valeur plus que FAIBLE	Valeur FAIBLE	Valeur NORMAL	TOTAL
MACRO	1	4	4	9
MICRO	0	5	6	11
Fréquence relative%	5	45	50	20

- LH masculin

	Valeur PLUS que FAIBLE	Valeur FAIBLE	Valeur NORMAL	TOTAL
MACRO	0	3	5	8
MICRO	1	2	1	4
Frequence relative%	8,3	42	50	12

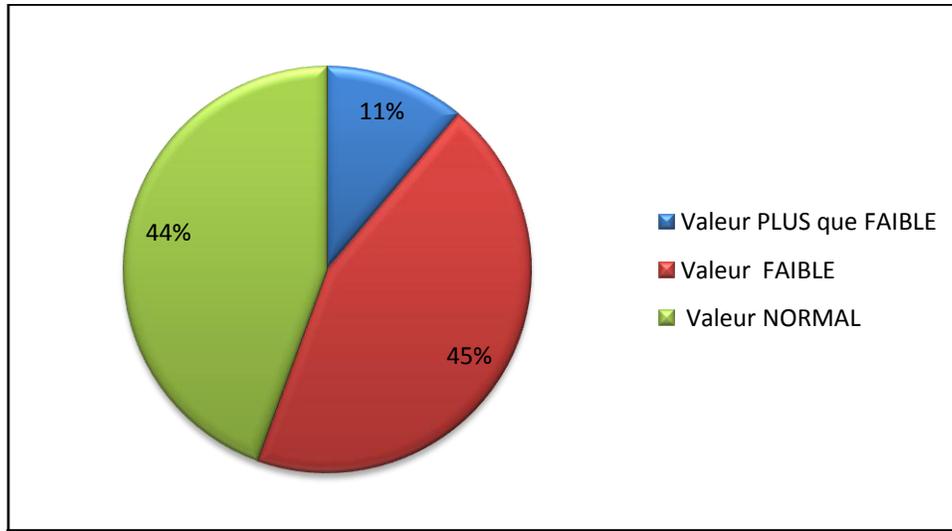


Figure 9 : Répartition des adénomes hypophysaires à prolactine en fonction du taux de LH et du sexe féminin et du volume tumorale.

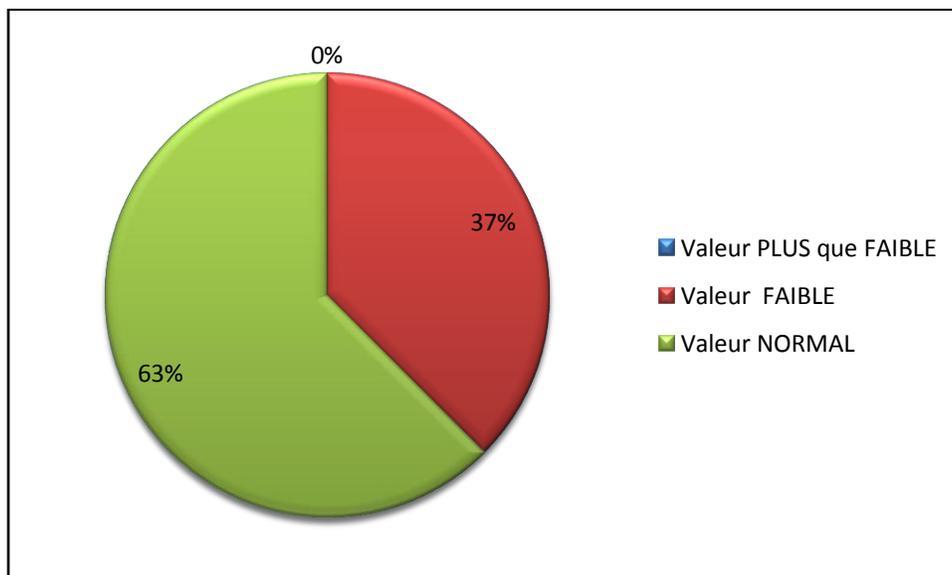


Figure 10 : Répartition des adénomes hypophysaires à prolactine en fonction du taux de LH et du sexe masculin et du volume tumorale.

Les taux de FSH sont corrélé positivement avec avec les volumes tumoraux ($r=0.744$). La FSH masculin est majoritairement de valeurs faible en dessous de la normale soit 75%, contre 70% pour le sexe opposée (tableau XIX, figure 11 et 12).

Tableau XIX : répartition des adénomes hypophysaires a prolactinome en fonction de dosage de FSH et du sexe et du volume tumorale.

- FSH féminin

	Plus que faible	Faible	Normal	TOTAL
MACRO	2	6	1	9
MICRO	2	8	1	11
Frequence relative%	20	70	10	20

- FSH masculin

	Plus que faible	Faible	Normal	TOTAL
MACRO	1	6	1	8
MICRO	0	3	1	4
Frequence relative%	8,33	75	17	12

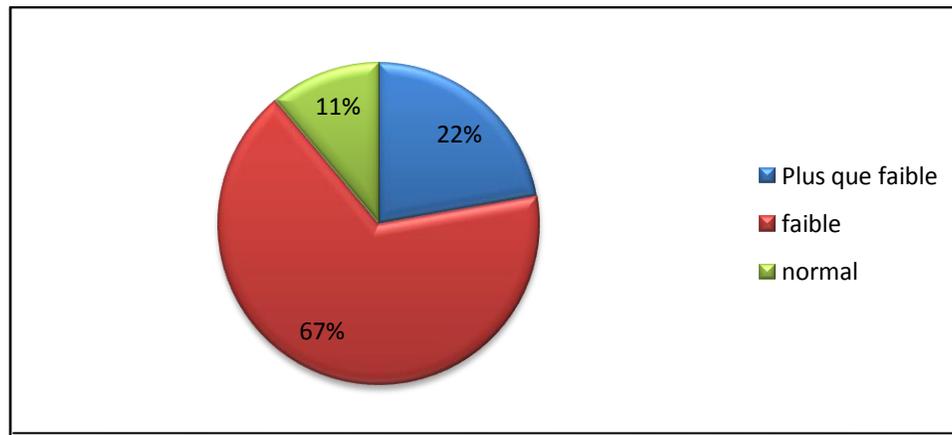


Figure 11 : Répartition des adénomes hypophysaires à prolactine en fonction du taux de FSH et du sexe féminin et du volume tumorale.

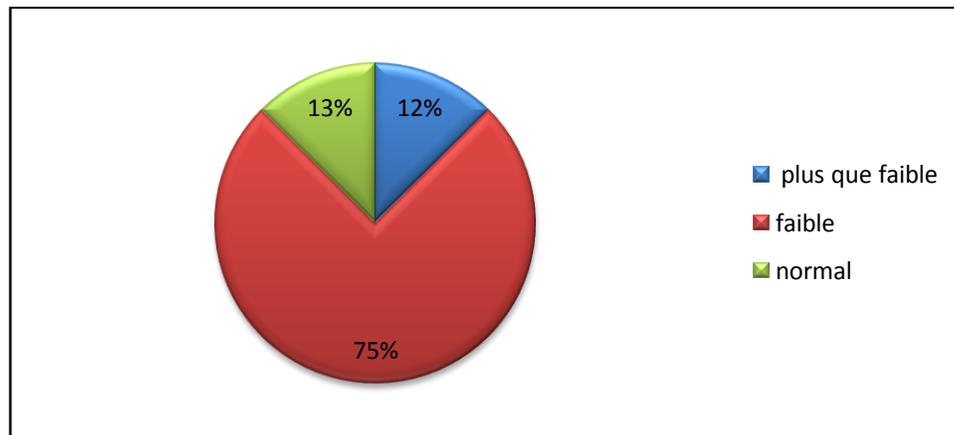


Figure 12 : Répartition des adénomes hypophysaires à prolactine en fonction du taux de FSH et du sexe masculin et du volume tumorale.

II. Histologie

III-1. Coloration au Tétrachrome de Herlant

La coloration au Tétrachrome de Herlant met en évidence trois types cellulaires principaux: grains érythrocinophiles des cellules à prolactine (granulations apparaissant rouges ou roses), grains orangéophiles des cellules somatotropes, et grains basophiles des cellules corticotropes (granulations en bleu turquoise). Ces différentes teintes de granulations cellulaires apparaissent sur les coupes :

- D'hypophyse où les granulations des cellules prolactiniques ont été colorées en rose et les granulations des cellules corticotropes et gonadotropes en bleu (Planche I, Figures 14 et 15).
- D'adénome somatoprolactiniques où les granulations des cellules somatotropes ont été colorées en orange et les granulations des cellules prolactiniques en rouge (Planche I, Figures 16 et 17).

L'architecture histologique des adénomes hypophysaires révélée par la coloration au Tétrachrome d'Herlant diffère de celle de l'antéhypophyse normale, les cellules glandulaires de cette dernière se présentent sous forme d'un parenchyme glandulaire constitué de cellules agencées en cordons plus ou moins épais (deux à quatre assises de cellules) prenant parfois un agencement pseudo vésiculaire (Figure 13).

II-2. Coloration à l'Hémalun-éosine

La coloration de Hémalun-éosine est un examen histologique de routine qui reste aujourd'hui indispensable car il permet d'orienter le diagnostic, il met en évidence l'architecture du tissu et la morphologie des cellules à examiner, comme il peut apporter des précisions sur l'organisation histologique de ce tissu. En effet, la coloration à l'Hémalun-éosine colore les noyaux en bleu-noir, le cytoplasme acidophile en rose et

certaines sécrétions restent incolores. Les figures 14 et 15 représentent une coupe de prolactinome d'un patient suivi au service de neurochirurgie de l'HCA montrant une architecture cellulaire diffuse et la présence de foyers hémorragiques.

Planche I : Coupes histologiques d'antéhypophyse et d'adénomes colorées au Tétrachrome d'Herlant

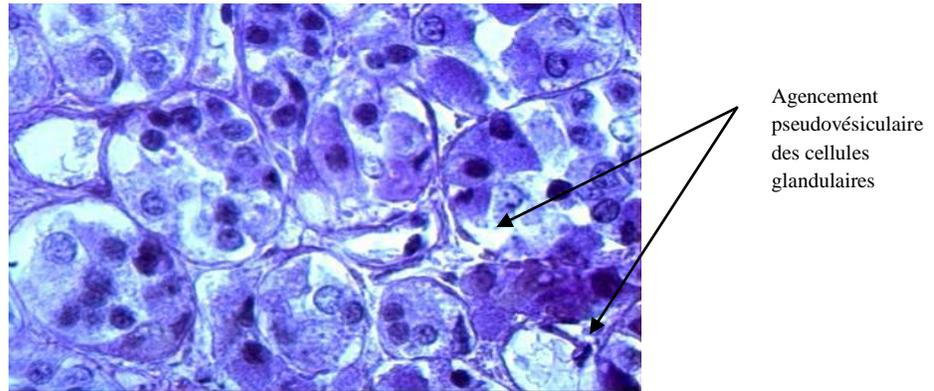


Figure 13 : Architecture histologique de l'antéhypophyse après coloration au Tétrachrome de HERLANT (Objectif 100X).

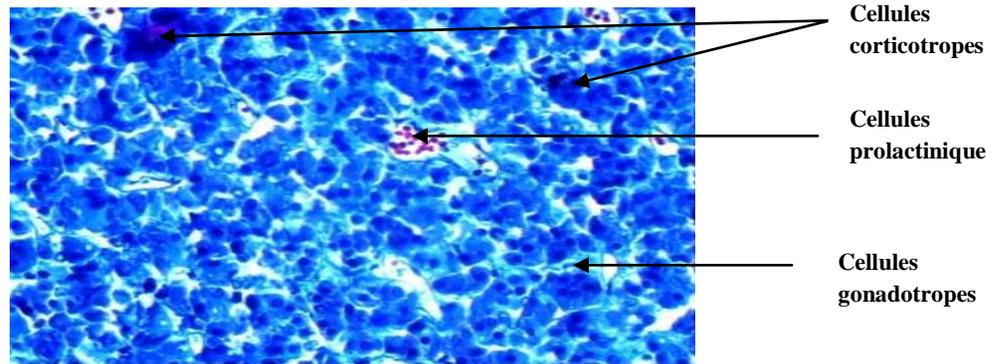


Figure 14: Coloration au Tétrachrome de Herlant d'une antéhypophyse normale. (Objectif X40). Granulations des cellules prolactiniques colorées en rose, des cellules corticotropes en bleu foncé et des cellules gonadotropes en bleu clair.

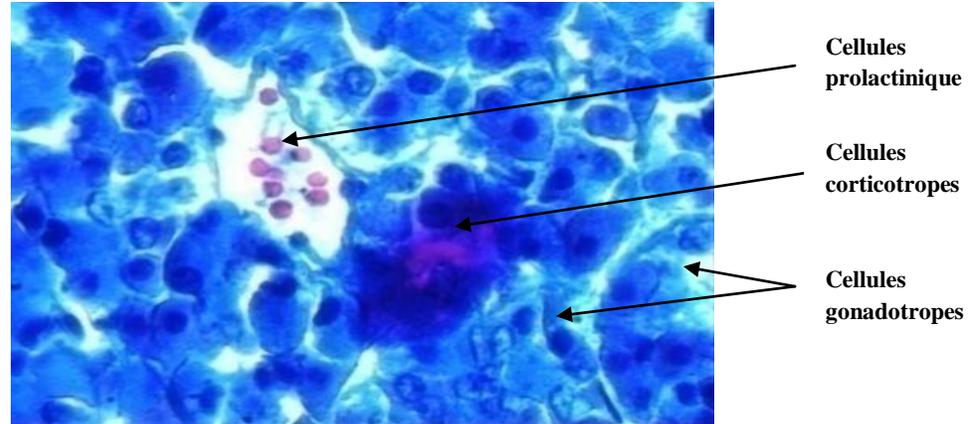


Figure 15: Coloration au Tétrachrome de Herlant d'une antéhypophyse normale. Objectif X100. Granulations de cellules prolactiniques colorées en rose, des cellules corticotropes en bleu foncé et des cellules gonadotropes en bleu clair.

Planche II : Coupes histologiques de prolactinome colorées à l'Hémalun-éosine.

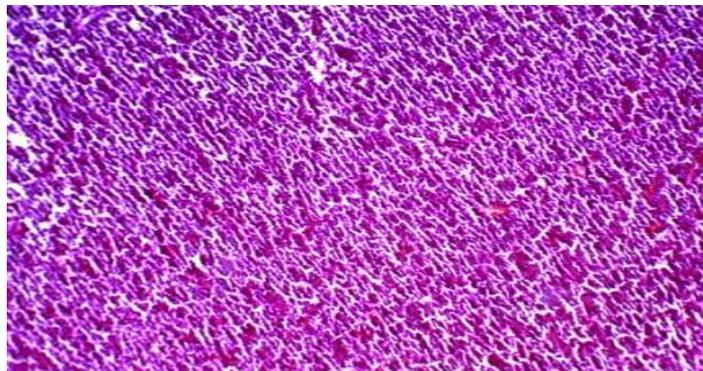


Figure 16 : Coloration à l'Hémalun-éosine d'un prolactinome (Objectif 10X).

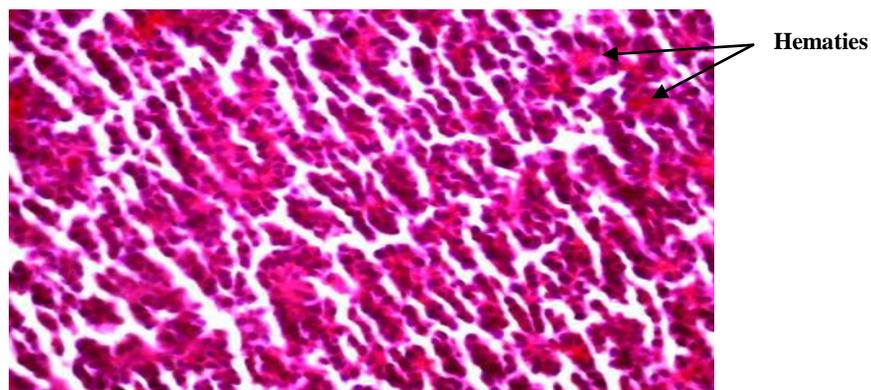


Figure 17 : Coloration à l'Hémalun-éosine d'un prolactinome (Objectif 40X). Présence de foyers hémorragiques. La coloration à l'Hémalun-éosine permet de colorer les hématies en rouge.

Conclusion

Le travail réalisé dans le service d'endocrinologie du HCA, comportant une étude rétrospective sur les adénomes hypophysaires à prolactine et une étude prospective et une étude histologique. Notre étude a permis de mettre en évidence d'une part, l'importance des étapes de détermination de dosage hormonal, et d'autre part, l'importance de l'étude histologique dans le déterminisme de l'architecture des tissus et de la morphologie spécifique des cellules adénohypophysaire.

Dans notre étude, nous avons constaté que les critères de mauvais pronostic sont : le sexe masculin, un volume tumoral important (macro-adénome) 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, voire impossible.

Nos résultats démontrent qu'il existe des différences importantes entre le prolactinome chez la femme et les hommes. Chez ces derniers, l'adénome à prolactine se manifeste à un âge plus avancé, et à un âge plus précoce chez la femme. Les femmes sont diagnostiquées au stade micro adénome contrairement à l'homme (au stade macro adénome) associé à une prolactinémie préopératoire plus élevée, un volume tumoral plus important et à un caractère invasif plus fréquent, quelque soit l'âge des patients. Enfin, les femmes ont un taux de guérison plus élevée que les hommes ; le taux des hormones gonadotrophines et gonadique sont spécifiques à chaque sexe mais présente un taux bas.

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. Le traitement médicamenteux prescrit est la Dostinex ou Parlodel, qui possède une propriété anti-sécrétoire de prolactine et antiproliférative du prolactinome. La fertilité est tout de suite rétablie après traitement aussi bien médicamenteux que chirurgical.

L'adénome à prolactine a une influence négative sur la fertilité, puisqu'il est la cause, chez la femme, d'une aménorrhée, galactorrhée et stérilité alors que chez l'homme, c'est plutôt des signes ophtalmologiques qui sont les plus fréquentes. La baisse de la libido et l'impuissance sont fréquemment retrouvées chez le sexe masculin.

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

REFERENCES

BIBLIOGRAPHIQUES

- 1- Canfield, Marro B, Zouaoui A, Sahel M, Crozat N, Gerber S, Sourour N, Sag P, Marsault C. MRI of pituitary adenomas in acromegaly. *Neuroradiology*, jun 1997, 39, 6, p. 394-399.
- 2- Guenard , Colao AM, Di Sarno A, Cappabianca P et al. Withdrawal of long-term cabergolinetherapy for tumoral and nontumoral hyperprolactinemia. *N Engl J Med* 2003 ; 349 ;21 : 2023-33.
- 3- Everitt , Fainstein Day P, Guitelman M, Artese R et al. Retrospective multicentric study of pituitary incidentalomas. *Pituitary* 2001; 7 :145-8.
- 4- CARON PH . 2009 a. Adénomes hypophysaires non fonctionnels et gonadotropes. *La Presse Médicale*, 38 (1):103-106.
- 5- KUJAS M. 2007. Histologie et cytology des adénomes hypophysaire. *Encycl. Med. Chir.*, 10-017-C-10:1-17.
- 6- KÜHNEL W. et ROOS J. 1995. Atlas de poche d'histologie : cytologie, histologie et anatomie microscopique à l'usage des étudiants .*Paris : Flammarion Médecine-Sciences.*
- 7- Dizier , Barker fg, klibanski a, swearingen b. transsphenoidal surgery for pituitary tumors in the united states, 1996-2000 : mortality, morbidity, and the effects of hospital and surgeon volume. *j clin endocrinol metab* 2003 ; 88 :4709-19.
- 8- Philippe chanson , Arafah BM, Nasrallah MP. Pituitary tumors :pathophysiology, clinical manifestations and management . *Endocrine-Related Cancer* 2001 ; 8 :287-5
- 9- Cremoux, Ezzat S, Asa SL, Couldwell WT, Barr CE et al. The prevalence of pituitary adenomas. A systematic review. *Cancer* 2004 ; 101 : 613-9
- 10- Sedda, Serri O, Rasio E, Beauregard H, Hardy J, Somma M. Recurrence of hyperprolactinemia after selective transsphenoidal adenomectomy in women with prolactinoma. *N Engl J Med* 2001;309: 280-283.

- 11- Weber Molitch ME: Prolactinomas. Dans : Melmed S, Réd. *The Pituitary*, 2e éd. Cambridge, MA: Blackwell Science; 2008
- 12- HARDY J. and VEZINA J.L. 1976 . Transphenoidal neurosurgery of intracranial neoplasm. *Adv. Neurol.*, 15:261-273.
- 13- (Macpherson *et al.*, 1989; Mark *et al.*, 1984 ; Miki *et al.*, 1990 ; Pojunas *et al.*, 1986 ; Sakamoto *et al.*, 1991 ; Terpstra *et al.*, 2002 ; Wolpert *et al.* , 1984).
- 14- COLAO A., SARNO AD., CAPPABIANCA P., BRIGANTI F., PIVONELLO R., SOMMA CD., FAGGIANO A., BIONDI B. and LOMBARDI G. 2003. Gender differences in the prevalence, clinical features and response to cabergoline in hyperprolactinemia. *Eur. J Endocrinol.*, 148 :325-331.
- 15- Greenberg Kleinberg DL, Boyd AE, Wardlaw S, et al. Pergolide for the treatment of pituitary tumors secreting prolactin or growth hormone. *N Engl J Med* 2001;309:704-09,
- 16- HICKEY , Schultz PN, Ginsberg L, McCutcheon IE, et al. Quinagolide in the management of prolactinoma. *Pituitary* 2003;3:239-492
- 17- Bonneville , Brodsky JB, Cohen EN, Brown BW Jr, et al. Surgery during pregnancy and fetal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1980;138:1165-67. 2009
- 18- HENNEN G. 2001. L'hypophyse antérieure. In Endocrinologie. *Eds De Boeck Université Bruxelles* : 200-225pp
- 19- Kadiri, Ricci E, Parazzini F, Motta T, et al. Pregnancy outcome after caber-goline treatment in early weeks of gestation. *Reprod Toxicol* 2007;16:791-93
- 20- SCHALLER B. 2005. .Gender-related differences in prolactinomes .clinicopathological study. *Neuro. Endocrinol. Lett.*, 23 :152-159.
- 21- SERRI O., RASIO E., BEAUREGARD H., HARDY J. and SOMMA M. 1983. Recurrence of hyperprolactinomia after selective transsphenoidal adenomectomy in women with prolactinoma. *N. Engl. J Med.*, 309:280-283.
- 22- Kreutzer . Molitch ME. Management of prolactinomas in pregnancy. *J Reprod Med* 1999;44:1121-26., 2008

- 23- COLAO A., LOCHE S., CAPPA M., DI SARNO A., LANDI M.L., SARNACCHIARO F., FACCIOLLI G. and LOMBARDI G. 1998. Prolactinomas in children and adolescents. Clinical presentation and long term follow up. *J. Clin. Endocrinol . Metab.*, 83 :2777-2780.
- 24- Kreutze , Dominik T. Schneider, Ines B. Brecht, Thomas A. Olson .2008. Rare Tumors In Children and Adolescents
- 25- Schaller, Landolt AM, Lomax N. Gamma knife radiosurgery for prolactinomas. *J Neurosurg* 2000;93:14-18.
- 26- Scheithauer Firoozeh Danafar, Hassan Hashemipour, . 1986. Tumors of the Central Nervous System, Volume 10: Pineal, Pituitary, and Spinal Tumors
- 27- Qian , Colao A, Di Sarno A, Sarnacchiaro F, et al. Prolactinomas resistant to standard dopamine agonists respond to chronic cabergoline treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:876-883.2002
- 28- Delgrance Delgrange E, Trouillas J, Maiter D, et al. (1997) Sex-related difference in the growth of prolactinomas: a clinical and ... *Clin Endocrinol (Oxf)* 38: 411-9 28
- 29- CARTER , Špela Gorièan, Elizabeth S. Carter, Paulian Dumitrica, Patricia A. Whalen, Rie S. Hori, Patrick De Wever, Luis O'Dogherty, Atsushi Matsuoka, Jean Guex. 1998. Catalogue and Systematics of Pliensbachian, Toarcian and Aalenian Radiolarian Genera and Species
- 30- 76-TROUILLAS J. et GIROD C. 1994. Adénome hypophysaire : Histologie et cytologie , *Encycl. Med. Chir.*; 10-023-A-10:1-14.
- 31- 75-TROUILLAS J. 2002. Histopathologie et tumorigenèse de l'adénome hypophysaire corticotrope. *Neurosurg.*, 48 (2-3):149-162.

- 32- trouillas j., daniel l., guirard mp., tong s., gouvernet j., jouanneau e., jan m., perrin g., fischer g., tabarin a., rougon g. and figarella-branger d. 2003. polysialylated neural cell adhesion molecules expressed in human pituitary and related to extrasellar invasion. *j. neurosurg.* , 98: 1084-1093.
- 33- TROUILLAS J. et AUGER C. 2007. Immunocytochimie des glandes endocrines, *Traité d'endocrinologie, Chanson P. et Young J., Flammarion*, 10:79-84.
- 34- TROUILLAS J., CATALA M. et GIROD C. 2007. Anatomie et histology de l'hypophyse humaine, *Encycl. Med. Chir.*; 10-017-B-10:1-16.

Annexes

Annexe 1

Matériel :

L'équipement utilisé dans notre étude est le suivant :

- | | |
|-----------------------------|----------------------|
| - Etude de séchage à 58° | -pipette, tubes |
| - Cassettes en plastique | -incubateur |
| - Moules de métal | -Appareil vortex |
| - Plaque chauffante | -Scintillateur gamma |
| - Automate d'inclusion | |
| -Carrousel de déparaffinage | |
| - Microtome | |
| - Microscope photonique | |
| - Four à micro onde | |





Annexe 2

FICHE TECHNIQUE N°1: 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°2 : 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 :

Annexes

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 a prolactine (leur cytoplasme reste rouge) a verifier sous microscope.

Passage très rapide dans l'alcool 90° phosphomolybdique 1%

Alcools absolus toluène montage entre lame et lamelle a l'entellan

IV-Résultats :

Cellules somatotropes =orangé

Cellules a prolactine =granulation rouges

Cellules gonadotropes=bleu clair

Cellules corticotropes= bleu turquoise (bleu foncé)

FICHE TECHNIQUE N°3 : 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.

Annexes

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.

Annexe 3

Tableau I

Tableau I : Répartition des patients atteints de prolactinome en fonction du sexe.

sexe	effectif	Frequence relative%
féminin	20	62,5
masculin	12	37,5
total	32	100

Tableau II : Répartition des patients atteints de prolactinome en fonction de l'âge

series/population	Age (ans)	effectif	Frequence relative%
population global	*	26	100
<15ans	*	0	*
15-20 ans	*	1	3,125
20-25 ans	22±1,5	3	9,375
25-30 ans	26±2	3	9,375
30-35 ans	32±2	14	43,75
35-40 ans	37±2	11	34,375

Tableau III : répartition des patients atteints de prolactinome en fonction de l'évolution de la tumeur

évolution des tumeurs	Effectif	Frequence relative
guérie	18	56
non guérie	14	44
total	32	100

Annexes

Tableau IV : répartition des adénomes hypophysaires à prolactine en fonction de sexe féminin et les différents signes apparents

sexe	signes apparent	effectif	Frequence relative%
Féminin	aménorrhée, galactorrhée, (autres symptômes : vomissement, baisse de libido, céphalée, perte de vision un œil)	12	60
	baisse de libido et (autres symptômes)	5	25
	cycle irrégulier et (sécheresse vaginal, infertilité, trouble visuel)	3	15
	Total	20	100

Tableau V : répartition des adénomes hypophysaires à prolactine en fonction de sexe masculin et les différents signes apparents

sexe	signes apparent	Effectif	Frequence relative%
masculin	baisse de libido et trouble érectile ou absence érectiles	9	75
	céphalé et trouble visuel	3	25
	Total	12	100

Tableau VI : Répartition des adénomes hypophysaires à prolactine en fonction de l'âge ET du sexe

age	effectif féminin	Frequence relative	effectif masculin	Frequence relative	total
15-20 ans	1	0,625	0	0,375	1
20-25 ans	3	1,875	0	1,125	3
25-30 ans	1	1,875	2	1,125	3
30-35 ans	8	8,75	6	5,25	14
35-40 ans	7	6,875	4	4,125	11

Annexes

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

volume	Femmes	hommes	TOTAL
MACRO	9	8	17
MICRO	11	4	15
TOTAL	20	12	32

Tableau IX: Répartition des adénomes hypophysaire a prolactine en fonction de volume et invasion de la tumeur

volume	invasive	non invasive	total
macro	13	4	17
micro	0	15	15
total	13	19	32

Annexes

- **population**

Age	antecedent	Sexe	Invasion	RÉCIDIVE	volume
18	aménorrhée,galactorhée,céphalé	F	-	-	16,2
21	galactorhée,aménorrhée,perte de vision un œil	F	+	+	22
22	aménorrhée,galactorhée,baisse de libido	F	-	-	7
24	cycle irrégulier,baisse de libido	F	+	-	12,4
25	galactorhée,aménorrhée	F	-	-	5
30	galactorhée,aménorrhée	F	-	-	6,7
30	galactorhée,aménorrhée,céphalé	F	+	-	19
31	aménorrhée,céphalé,vomissement	F	+	+	21
31	aménorrhée,galactorhée	F	-	-	4
32	aménorrhée,galactorhée	F	+	-	19
33	céphalé,trouble visuel	F	+	-	11
34	céphalé,baisse de libido	F	-	-	5,1
34	céphalé ,trouble visuel	F	+	-	20
35	baisse de libido,infertilité	F	-	-	6
36	cycle irrégulier,baisse de libido	F	-	-	3,2
36	aménorrhée,galactorhée	F	-	-	8,1
37	aménorrhée,galactorhée	F	-	-	14,6
38	aménorrhée,galactorhée	F	-	-	5,7
38	aménorrhée,galactorhée	F	-	-	7,3
38	cycle irrégulier,infertilité , aménorrhée,galactorhée	F	-	-	4,3
31,15				moyenne	10,88
6,106726231				ecartype	6,51674766
0,248697092				khi2	1,8445E-08

Annexes

- Répartition des femmes et leurs dosages du LH et FSH :

Age des femmes	LH	FSH	
18	3,2	3,26	
21	1,37	1,442	
22	1,86	1,23	
24	1,7	1,49	
25	2,01	1,01	
30	1,98	1,38	
30	2,6	1,83	
31	0,871	1,23	
31	2,6	1,35	
32	3,6	0,99	
33	1,56	1,17	
34	1,84	0,53	
34	3,42	0,36	
35	3,22	3,56	
36	3,01	1,003	
36	0,96	0,86	
37	1,18	1	
38	1,66	1,23	
38	1,356	1,03	
38	1,79	1,01	
31,15	2,08935	1,5929	moyenne
6,10672623	0,84025399	0,84756598	ecartype
0,24869709	0,99672101	0,97997817	khi2

Annexes

- Population:**

Age	antecedent	Sexe	Invasion	RECIDIVE	volume1	
25	baisse de libido, trouble visuel, céphalé	M	+	+	35	
29	absence erectile, baisse de libido	M	-	-	7	
30	baisse de libido, absence erectile	M	-	-	8,8	
32	baisse de libido	M	+	+	12	
32	céphalé, baisse de libido, galactorhée	M	+	+	20	
32	céphalé, baisse de libido, trouble visuel	M	+	+	12	
34	baisse de libido, trouble visuel, céphalé	M	+	+	23,6	
34	céphalé trouble visuel	M	+	+	29	
35	baisse de libido	M	-	+	8,6	
36	baisse de libido	M	-	-	4	
37	baisse de libido, trouble erectile	M	-	-	5,3	
38	céphalé, trouble visuel	M	-	+	19	
30,3076923					15,35833333	moyenne
3,66391081					9,935744318	ecartype
0,76600714					8,97176E-11	khi2

- Répartition des hommes et leurs dosages du LH et FSH :**

AGES des hommes	LH	FSH	
25	1,79	1,579	
29	1,75	1,29	
30	3,3	1,56	
32	2,35	1,628	
32	2,07	3,09	
32	1,37	0,19	
34	2,58	0,39	
34	3,6	3,2	
35	0,82	1,42	
36	1,8	1,3	
37	2,79	1,709	
38	1,226	1,6	
32,8333333	2,1205	1,8155	moyenne
3,66391081	0,83658576	0,82177872	ecartype
0,95304808	0,97950606	0,96715662	khi2

Annexes

Materiel necessaire pour l'histologie

Type d'appareillage	Marque
<ul style="list-style-type: none">- Étuve de séchage à 58°- Cassettes en plastique- Moules de métal- Plaque chauffante- Automate d'inclusion-Carrousel de déparaffinage- Microtome- Microscope photonique- Four à micro onde	Binder tissus –TEK111 Shandon Histocentre 2 à l'INESRM U842 Shandon 2L Processor MKII Mod 1140/ autocut Reichert-Jung de l'INESRM U842 Leica (IPA), ZEISS Axioplan (l'INESRM U842) SAMSUNG